

## Infecção e Aterosclerose: Evidência para Possíveis Associações

*I.W. Fong, MB, BS, FRCPC, Departamento de Medicina, Divisão de Doenças Infecciosas, Universidade de Toronto, Hospital St. Michael, Toronto, ON.*

*A aterosclerose e suas complicações vasculares são as causas líderes de óbitos em pessoas idosas nos países desenvolvidos. Existem dados cumulativos, ainda que conflitantes, sugerindo que as infecções, particularmente por *Chlamydia pneumoniae*, podem desempenhar um papel na aterogênese e eventos vasculares. Embora estudos prospectivos epidemiológicos e clínicos tenham fornecido resultados conflitantes, estudos patológicos têm confirmado a associação da *C. pneumoniae* com a doença aterosclerótica. Além disso, muitos estudos *in vitro* sobre mecanismos biológicos e estudos em modelos animais têm amplamente apoiado um papel plausível de infecções na aterogênese. Esses dados sugerem que as infecções, especialmente por *C. pneumoniae*, podem estar envolvidas na iniciação e aceleração da aterosclerose e potencialmente poderiam levar a eventos isquêmicos agudos por influenciar a estabilidade de placa e coagulação.*

**Palavras chaves:** aterosclerose, *Chlamydia pneumoniae*, infecções, pessoas idosas.

### Introdução

A aterosclerose é uma patologia latente responsável por eventos isquêmicos e mortalidade relacionada à doença cardiovascular, acidente vascular e gangrena. Está universalmente presente em pessoas idosas e resulta nas causas líderes de óbitos nos países desenvolvidos – infarto do miocárdio e acidente vascular. O processo de aterosclerose tem sido reconhecido por cerca de um século como uma doença lenta, crônica, de baixo grau inflamatório. Conseqüentemente, não poderia ser surpreendente que os agentes infecciosos tenham sido proposto para desempenhar um papel na aterogênese deste o final do século XIX. Os mecanismos e possíveis etiologias do desenvolvimento da aterosclerose são complexos e múltiplos. Novos fatores de risco para a doença vascular aterosclerótica continuam a ser reconhecidos e a infecção – especialmente por *Chlamydia pneumoniae* – devem ser consideradas como um novo fator de risco potencial.

É possível que até 40% dos pacientes com infarto do miocárdio não tenham conhecido o fator de risco (como hipercolesterolemia, hipertensão, história de tabagismo, diabetes melitus ou fatores genéticos). Assim, é importante explorar e investigar novos, potencialmente tratáveis, fatores de riscos. As infecções são o possível vínculo entre a doença arterial coronariana e os bem reconhecidos riscos associados com marcadores

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

inflamatórios circulantes, tais como a proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio, amiloide sérico e interleucina-6.<sup>2</sup>

### **Infecções Associadas com Aterosclerose**

A cada ano por décadas um excesso na mortalidade cardiovascular vem sendo associado com surtos do vírus influenza durante a estação de inverno. Estudos recentes têm mostrado que a vacinação contra influenza reduz esses eventos cardiovasculares em pessoas idosas.<sup>3</sup> Existem várias explicações possíveis para essas observações: o efeito estressante da influenza pode precipitar eventos isquêmicos agudos em indivíduos com estreitamento crítico das artérias coronárias; a infecção pode desestabilizar uma placa vulnerável ou; a infecção pode levar a trombose em uma placa por criação de um ambiente pró-coagulante. Na década passada muitos estudos avaliaram a relação entre a doença cardiovascular ou cerebrovascular e poucas infecções, notavelmente pelo *C. pneumoniae*, doenças periodontais, *Helicobacter pylori* e citomegalovírus. Os dados são mais extensivos para o *C. pneumoniae* e menos convincente para a doença periodontal, embora mais investigações estejam garantidas. Os dados sobre o *H. pylori* são mais controversos e carecem de plausibilidade biológica e um papel na aterogênese não é apoiado por um estudo em camundongos.<sup>4</sup> A associação do citomegalovírus com a aterosclerose em transplante cardíaco está bem estabelecida, o vínculo com a re-estenose pós angioplastia da artéria coronária é controversa e a associação com a aterosclerose natural é muito fraca.<sup>5</sup> A maioria dessas revisões conseqüentemente focaliza a relação entre *C. pneumoniae* e as doenças ateroscleróticas.

### **Possíveis Mecanismos na Aterogênese**

As infecções poderiam potencialmente modificar o desenvolvimento da aterosclerose e complicações cardiovasculares por vários mecanismos (Figura). O processo de aterogênese poderia ser iniciado por um agente infeccioso através do lesionamento do endotélio vascular, diretamente por invasão da íntima do vaso, ou indiretamente através da liberação de lipopolissacarídeo (LPS, endotoxina) sistematicamente com subsequente ativação de citocinas pró-inflamatórias. Os micróbios também poderiam levar a aceleração da aterosclerose em qualquer estágio por aumento do recrutamento de células inflamatórias (macrófagos, linfócitos T) às lesões pré-existentes. Os micróbios poderiam ser levados às lesões ateroscleróticas precoces por monócitos, macrófagos ou linfócitos. Esses realçariam a geração de adesão de moléculas e citocinas pró-inflamatórias, eventualmente levando a progressão da lesão por aumento do acúmulo na íntima dos macrófagos e proliferação da célula do músculo liso – todos componentes críticos no desenvolvimento da aterosclerose.

Indiretamente, as infecções crônicas poderiam resultar em alterações nos perfis lipídios sanguíneos através da liberação de citocina sistêmica, levando a um ambiente mais pró-aterogênico. As infecções podem resultar na diminuição ou incapacidade funcional da lipoproteína colesterol de alta densidade (HDL), a qual é anti-aterogênica e um aumento nos triglicérides e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), as quais são pró-aterogênicas.<sup>6</sup>

Teoricamente, as infecções poderiam potencializar a precipitação aguda de ventos isquêmicos nos estágios finais do desenvolvimento aterosclerótico. Isto poderia ocorrer nas

placas maduras estáveis por desestabilização das placas através da ativação de metaloproteinase, resultante em uma fina capa fibrosa que pode facilmente se romper e causar a trombose aguda por liberação de conteúdos trombogênicos lipídicos. A infecção também pode precipitar a trombose aguda criando sistematicamente um ambiente pró-coagulante. Por exemplo, através do LPS e outros antígenos, a ativação das citocinas pró-inflamatórias pode resultar em níveis aumentados de plaquetas, fibrinogênio e fator tissular e pode desregular para menos o sistema fibrinolítico (conseqüentemente diminuindo a ativação da proteína C e trombosmodulin),<sup>7,8</sup> que pode precipitar a trombose em um vaso sanguíneo criticamente estreitado.



Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

3

E-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

Em: 08/01/2004

Acesso rápido na Internet ? [ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos\\_cientificos/](ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/)

## Evidência para Associação Entre o *C. pneumoniae* e a Aterosclerose

O *C. pneumoniae* é um patógeno intracelular respiratório comum capaz de causar faringite, sinusite, bronquite e pneumonia na comunidade.<sup>9</sup> Sua distribuição geográfica é mundial e a maior parte da população se torna infectada após os cinco anos de idade. Aos 20 anos, 50% da população teria sido exposta e aos 65 anos até cerca de 80% têm anticorpos, com predominância nos homens.<sup>10</sup> As evidências para a associação com as doenças vasculares ateroscleróticas são derivadas de estudos clínicos e animais soro-epidemiológicos, patológicos, *in vitro* (Tabela).

### Dados epidemiológicos

Numerosos estudos trans-seccionais e retrospectivos têm observado uma associação com anticorpos ao *C. pneumoniae* e doença cardiovascular ou acidente vascular, com um OR médio de 2,0.<sup>11</sup> Entretanto, a qualidade desses estudos e seus ajustes para os fatores de confusão vem sendo avaliada. Vários estudos amplos prospectivos têm confirmado esta associação enquanto outros a tem negado. Entretanto, a meta-análise desses estudos prospectivos falharam em observar qualquer associação com o acidente vascular.<sup>12,13</sup> Diferentes técnicas de diagnóstico sorológico com falta de padronização e variando nos pontos de corte para a positividade impedem a interpretação da meta-análise.

### Dados Patológicos

O mais forte o corpo de evidência a favor do *C. pneumoniae* como um fator de risco para a aterosclerose vem de 50 estudos patológicos.<sup>14</sup> O *C. pneumoniae* tem sido detectado em uma média de 40-50% das placas ateromatosas de uma variedade de artérias (aorta, coronária, carótida, íliaca, femoral e poplítea) e de enxerto da veia aorta-coronária, porém raramente de artérias normais (OR 24,5).<sup>14</sup> Uma variedade de técnicas vem sendo usada, incluindo coloração imunohistoquímica, reação de polimerase em cadeia (PCR) para o DRNA ou RNA, hibridização *in situ*, microscopia eletrônica e cultura. *C. pneumoniae* viável tem sido recuperado de ateromas por seis centros, porém isto é um evento raro na maioria das tentativas.<sup>14</sup> Isso pode ser devido aos baixos números ou estado persistente, não cultiváveis. A Proteína Chamydial de Choque ao Calor 60kd (CHSP-60), um antígeno inflamatório expresso pela chlamydia persistente, tem sido localizada em macrófagos em lesões ateroscleróticas humanas.<sup>15</sup> A infecção crônica de lesões com formas persistentes pode resultar na produção local de CHSP-60, um estímulo potencial para a inflamação e progressão da lesão. Embora a presença de micróbios nas placas não necessariamente significa um papel ativo na aterogênese como elas poderiam estar “como espectador inocente”, as observações de que o *C. pneumoniae* desencadeia a imunidade celular específica dentro das placas (a detecção de linfócitos T específicos a chlamydia nas lesões ateroscleróticas)<sup>16</sup> sugere um processo ativo.

### Mecanismos Biológicos

O *C. pneumoniae* é capaz de infectar monócitos/macrófagos humanos e células do músculo liso e endotelial vascular (componentes chaves do ateroma),<sup>17</sup> e pode ser transferido dos monócitos ao endotélio vascular. A proliferação de bactéria intracelularmente pode resultar em estimulação das moléculas de adesão (E-selectina, molécula 1 de adesão intracelular, molécula 1 de adesão celular vascular) e citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, factor-a de

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

4

E-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

Em: 08/01/2004

Acesso rápido na Internet ? [ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos\\_cientificos/](ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/)

necrose de tumor [TNF- $\alpha$ ]) em células endoteliais humanas *in vitro*.<sup>18</sup> Essas expressões argumentadas de adesão de moléculas e citocinas podem promover a adesão, migração de leucócitos, proliferação do músculo liso e inflamação da íntima e pode exaltar a progressão da lesão.

Além disso, o *C. pneumoniae* intacto ou seu LPS podem aumentar captura de LDL nos macrófagos humanos para se tornarem células espumosas de ester de colesterol *in vitro*,<sup>19</sup> um componente chave no início da aterogênese. Além do mais, o CHSP-60 pode realçar a oxidação intracelular do LDL,<sup>20</sup> a forma tóxica do LDL que é considerada como mediador primário da aterogênese.

Associação do <i>C. pneumoniae</i> com a Aterosclerose		
Sumário de Evidências		
A. Estudos Epidemiológicos	Odds Ratio Médio	Referências
Caso-controle/Transversal	2.0	11, 13
Prospectivo/Longitudinal	1.1–1.5	12, 13
<b>B. Estudos Patológicos</b>	24.5	14
<b>C. Mecanismos Biológicos</b>	N/A	
– podem infectar células endoteliais vasculares humanas, macrófagos, SMC		17
– estimula a adesão molecular e de citocinas em células endoteliais humanas <i>in vitro</i>		18
– O LPS do <i>C. pneumoniae</i> estimula a apreensão de LDL em macrófagos		19
– O CHSP-60 realça a oxidação intracelular do LDL		20
– O CHSP-60 desregula o TNF- $\alpha$ e a metaloproteinase matriz		15
– Induz o fator tissular nas células vasculares		22
<b>D. Modelos Animais</b>		
– Causa disfunção endotelial na ApoE -/- de camundongos		23
– Causa lesão aterosclerótica precoce (p.ex.: camada gordurosa) em coelhos		24
– Causa proliferação íntima em artérias coronárias de porcos		26
– Acelera lesões hiperlipidêmicas em coelhos e camundongos		27–29
<b>E. Experimentos Clínicos</b>		
– Os macrólides ? eventos cardiovasculares em pequenos experimentos		30, 31, 33
– Os macrólides ? marcadores inflamatórios, porém não eventos cardiovasculares		35
– Os macrólides falharam na redução de eventos vasculares em experimentos extensos		34, 36

ApoE -/-: apolipoproteína-deficiente; CHSP-60: Proteína Chlamydial de Choque ao Calor 60kd; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LPS: lipopolissacáride (endotoxina); N/A: não aplicável; SMC: células musculares lisas; TNF: fator de necrose tumoral

A desestabilização de placas poderia ser induzida pelo *C. pneumoniae* à medida que o CHSP-60 regula a expressão de metaloproteinase matriz,<sup>15</sup> e os macrófagos infectados *in vitro* induzem a secreção de gelatinase 92-kDa<sup>21</sup> que poderia enfraquecer as placas e predispor a ruptura. Além disso, o *C. pneumoniae* poderia predispor a trombose aguda nas

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

5

E-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

Em: 08/01/2004

Acesso rápido na Internet ? [ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos\\_cientificos/](ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/)

placas, enquanto as células endoteliais vasculares e células musculares lisas infectadas por essas bactérias podem induzir a expressão de proteína pró-coagulante e pró-inflamatória, como fator tissular, inibidor-1 do ativador plasminogênico e IL-6, paralelamente com ativação do fator nuclear kappa B.<sup>22</sup>

#### Modelos Animais

O paradigma aceito na gênese da aterosclerose é a ocorrência inicial de disfunção endotelial. Na hiperlipidemia, camundongos deficientes em apolipoproteína E (Apo-E), a infecção pelo *C. pneumoniae* incapacita o relaxamento arterial causando disfunção endotelial.<sup>23</sup> As etapas subsequentes na aterogênese incluem migração de macrófagos e linfócitos para a íntima e acúmulo de macrófagos carregados de ester colesterol (células escamosas) para formar camadas gordurosas. Temos previamente demonstrado que coelhos normo-colesterolêmicos infectados com o *C. pneumoniae* podem desenvolver lesões ateroscleróticas precoces da aorta equivalentes a camadas gordurosas,<sup>24</sup> e outros têm mostrado alterações inflamatórias na íntima de coelhos.<sup>25</sup> Além disso, no modelo de porco o *C. pneumoniae* induz proliferação íntima moderada nas artérias coronárias.<sup>26</sup> O ateroma maduro típico visto em humanos com um núcleo de lipídeo e camada fibrosa está ausente nos coelhos normo-colesterolêmicos infectados e provavelmente requer que ocorra hiperlipidemia. Os coelhos hipercolesterolêmicos e camundongos deficientes em receptores ApoE ou LDL têm demonstrado lesões ateroscleróticas realçadas ou aceleradas com infecção pelo *C. pneumoniae*,<sup>27-29</sup> que tem sido revertida em coelhos com tratamento precoce com azitromicina.<sup>27</sup> A aceleração da aterosclerose não é observada em camundongos hiperlipidêmicos com *C. trachomatis*<sup>29</sup> ou *H. pylori*,<sup>4</sup> e o *Mycoplasma pneumoniae* falha em reduzir lesões precoces na aorta de coelhos.<sup>24</sup>

Não existe modelo animal para demonstrar a precipitação aguda de um evento isquêmico ou indução de uma placa instável com infecção.

#### Experimentos Clínicos

Poucos experimentos clínicos prospectivos pilotos estimularam o interesse mundial no campo das infecções e aterosclerose demonstrando a diminuição precoce nos eventos cardíacos secundários em pacientes tratados com novos macrólides após recente infarto agudo do miocárdio ou angina instável.<sup>30,31</sup> Entretanto, em um desses experimentos o efeito benéfico inicial não foi mantido após seis meses.<sup>32</sup> Em um outro experimento recente de 324 pacientes com infarto agudo do miocárdio ou angina instável, os indivíduos que receberam o macrólide azitromicina (efetivo contra chlamydia) ou amoxicilina, metronidazol e omeprazol por uma semana (o esquema usado para *H. pylori*) reduziu os eventos cardíacos secundários em um ano comparado com o braço placebo.<sup>33</sup> Entretanto, um experimento mais amplo de 1.439 pacientes com síndrome coronariana aguda não demonstrou qualquer benefício com o tratamento de cinco dias de azitromicina na prevenção de eventos isquêmicos recorrentes.<sup>34</sup>

Outros experimentos clínicos têm examinado o valor dos antibióticos em pacientes com doença arterial coronariana estável (CAD em inglês). Em um experimento de 302 pacientes (não potencializado para detectar mesmo uma diferença de 30%), nenhuma redução nos eventos cardiovascular foi observada após dois anos após um tratamento de três meses com

azitromicina.<sup>35</sup> Entretanto, houve uma redução do escore de graduação global de quatro marcadores inflamatórios séricos (CRP, IL-1, IL-6 e TNF-a) no grupo tratado. Em um recente estudo internacional randomizado de 7.724 pacientes com infarto miocárdico prévio e CAD estável, a azitromicina dada uma vez semanalmente por três meses não reduziu os eventos vasculares secundários sobre o placebo após dois a três anos em pacientes com títulos de Ig de = 1:16 para o *C. pneumoniae*.<sup>36</sup>

### Sumário

A infecção, particularmente pelo *C. pneumoniae*, permanece um fator de risco aterosclerótico potencial. Experimentos atuais não provam ou desaprovam um papel causal nos humanos. Esses estudos estão tratando do problema da precipitação aguda dos eventos isquêmicos em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida e avançada. Estudos no futuro devem avaliar o papel das infecções na aceleração da aterosclerose em indivíduos jovens, assintomáticos por técnicas novas de imagem.

Nenhuma competição de interesses financeiros declarada.

### Referências

1. Ross R. Mechanisms of disease: Atherosclerosis—an inflammatory disease (review). *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk (Editorial). *N Engl J Med* 2000;343:1179-82.
3. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102: 3039-45.
4. Mach F, Sukhova GK, Michetti M, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection during atherogenesis in vivo in mice. *Circ Res* 2002;90:E1-E4.
5. Fong IW, editor. Cytomegalovirus and Herpes simplex virus in cardiovascular disease. In: *Infection and the cardiovascular system: new perspectives*. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers, 2003:201-26.
6. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, et al. Infection and inflammation—induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3): S462-72.
7. Van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokines release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520-6.
8. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, et al. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* 1987;79:124-30.
9. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992;15:757-63.
10. Wang SP, Grayston JT. Population prevalence antibody to *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. In: Bowie WR, Caldwell HD, Jones RP, et al., editors. *Chlamydia infections*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990:402-5.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

7

E-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

Em: 08/01/2004

Acesso rápido na Internet ? [ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos\\_cientificos/](ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/)

11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
12. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Chlamydia pneumoniae IgG titers and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000;321:208-13.
13. Bloemenkamp DG, Mali WP, Visseren FL, et al. Meta-analysis of sero-epidemiologic studies of the relation between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: does study design influence results? *Am Heart J* 2003;145:409-17.
14. Fong IW, editor. Chlamydia pneumoniae and the cardiovascular system. In: *Infections and the cardiovascular system: new perspectives*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003:121-56.
15. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, et al. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98:300-7.
16. de Boer OJ, van der Wal AC, Houtkamp MA, et al. Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to Chlamydia pneumoniae. *Cardiovasc Res* 2000;48:402-8.
17. Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, et al. Replication of Chlamydia pneumoniae in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996;64:1614-20.
18. Kaukoranta-Tolvanen SS, Ronni T, Leinonen M, et al. Expression of adhesion molecules on endothelial cells stimulated by Chlamydia pneumoniae. *Microb Pathog* 1996;21:407-11.
19. Kalayoglu MV, Byrne GI. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 1998;177:725-9.
20. Kalayoglu MV, Hoerremann B, LaVerda D, et al. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 1999;180:780-90.
21. Vehmaan-Kreula P, Puolakkainen M, Sarvas M, et al. Chlamydia pneumoniae proteins induces secretion of the 92-kDa gelatinase by human monocytes-derived macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:E1-8.
22. Dechend R, Maass M, Gieffers J, et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kB and induces tissue factor and PAI-1 expression: a potential link to accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:1369-73.
23. Liuba P, Karmani P, Pesonen E, et al. Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2000;102:1039-44.
24. Fong IW, Chiu B, Viira E, et al. De novo induction of atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a rabbit model. *Infect Immun* 1999;7:6048-55.
25. Laitinen K, Laurila A, Pyhala L, et al. Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of the rabbits. *Infect Immun* 1997;65:4832-5.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

8

E-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

Em: 08/01/2004

Acesso rápido na Internet ? [ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos\\_cientificos/](ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/)

26. Pislaru SV, Van Ranst M, Pislaru C, et al. *Chlamydia pneumoniae* induces neointima formation in coronary arteries of normal pigs. *Cardiovasc Res* 2003;57:834-42.
27. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-6.
28. Moazed TC, Campbell LA, Rosenfield ME, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Infect Dis* 1999;180:238-41.
29. Hu H, Pierce GN, Zhang G. Atherogenic effect of *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest* 1999;103:747-53.
30. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin, in male survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
31. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al., for the ROXIS study group. Randomized trial of roxithromycin in non-Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-7.
32. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q wave coronary syndrome. Final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999;20:121-7.
33. Stone AF, Mendall MA, Kaski J, et al. The South Thames trial of antibiotics in myocardial infarction and unstable angina (Stamina Trial). *Eur Heart J* 2001;22 (abs. suppl.):643.
34. Cercek B. Azithromycin in Acute Coronary Syndrome Investigators. The effect of short term treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 (Suppl A):405-13.
35. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the Academic Study. *Circulation* 2000;102:1755-60.
36. Dunne M, O'Connor C, Pfeiffer M, et al., for the WIZARD Investigators. Weekly intervention with azithromycin for atherosclerosis and its related disorders (The WIZARD study). *Am Coll Cardiol Conf Atlanta, Georgia, March 18, 2002; Session 405, Late breaking Clinical Trials I.*

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da **Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/SVS/MS**, em parceria com a **Organização Pan Americana de Saúde – OPAS** - Escritório Regional da **Organização Mundial de Saúde para a Região das Américas** - Brasil, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)