

A importância da determinação da PCR –Ultra Sensível (PCR-us) na avaliação de eventos cardíacos

Clarissa Lopes Boaz ¹, Andreza Fabro de Bem ²

1. Farmacêutico-bioquímico e aluno do Programa de Pós-graduação em Laboratório Clínico; 2. Professora de Bioquímica Clínica; Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

Resumo: A Proteína C Reativa- Ultra Sensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda conhecida pela ciência desde o início do século passado, no entanto , sua utilização como importante marcador de risco cardiovascular consolidou-se nos últimos 20 anos a partir da descoberta de que a aterosclerose possui um forte componente inflamatório em sua etiologia. Desta forma, a determinação da PCR-us é uma importante ferramenta diagnóstica na predição de infarto, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica e morte súbita em indivíduos sadios sem histórico de doença cardiovascular, e recorrência de eventos em pessoas portadoras destas doenças. Além disso, confere prognóstico adicional às dosagens de colesterol e demais critérios de risco cardíaco como hipertensão e diabetes mellitus. Este artigo propõe revisar a fisiologia da formação do ateroma e correlacionar o processo inflamatório endotelial a PCR-us. Ainda se discorrerá a respeito da bioquímica e ações biológicas da PCR, das certezas e dos avanços na pesquisa da PCR-us como marcador de doença cardiovascular através de ensaios randomizados, a importância em outras doenças e um breve comentário a respeito da terapia de redução dos índices de PCR-us.

Palavras-chave: Aterosclerose, Proteína C Reativa Ultra Sensível (PCR-us) , Doença Cardiovascular.

Keywords: Atherosclerosis, High Sensitivity C Reactive Protein (hsCRP), Cardiovascular disease.

Introdução:

Na atualidade, considera-se a aterosclerose uma doença inflamatória, sendo muito mais complexa do que uma simples deposição de lipídeos na parede dos vasos sanguíneos¹. As lesões da aterosclerose podem ser descritas como uma série de alterações celulares e moleculares compatíveis com uma inflamação^{2,3}. Os vasos mais comumente comprometidos são as grandes e médias artérias do organismo, o que pode causar isquemia importante em locais como coração, cérebro e extremidades distais⁴. Basicamente, o processo se inicia na infância e adolescência como uma estria de gordura sob a parede dos vasos⁵.

Assim sendo o processo aterogênico é dependente de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), LDL, fatores estimuladores de quimiotaxia de monócitos e linfócitos e marcadores inflamatórios. Dentre estes marcadores, o mais utilizado em estudos clínicos é a Proteína C Reativa. Esta não é uma substância nova para os pesquisadores, uma vez que já se conhece sua função desde os anos 30 do século XX, no entanto, a cardiologia utiliza a dosagem desta proteína em valores mais baixos que os detectáveis por métodos antigos. Passou-se a dosar índices menores com métodos chamados de ultra-sensíveis pela sua grande acurácia em detectar níveis mínimos deste marcador inflamatório.

Proteína C Reativa- Conceitos e métodos de análise :

A proteína C reativa (PCR) foi descoberta durante estudos clínicos de pacientes infectados por *Streptococcus pneumoniae*. O soro destes pacientes, durante a fase aguda da doença, continha uma substância capaz de precipitar o polissacarídeo “C” da parede celular do *S.pneumoniae*⁶. É uma proteína encontrada em vertebrados e alguns invertebrados e participa das ações de resposta à inflamação aguda⁷ e faz parte da família das pentraxinas, que são proteínas com cinco protômeros idênticos arranjados simetricamente em torno de um poro central. Cada protômero da PCR contém um sítio de ligação a fosforilcolina que apresenta dois íons de cálcio associados a uma região hidrofóbica^{8,9}. Um estudo atual, indicou um sítio de ligação da porção 3β-OH do colesterol da fração LDL a esta molécula de fosforilcolina¹⁰.

O gene que regula a produção de PCR no hepatócito está no braço curto do cromossomo 1. A transcrição é regulada principalmente pela Interleucina 6 (IL-6) e acentuada pela Interleucina 1-Beta (IL-1β). Ambas as citocinas induzem também a

transcrição de genes de outras proteínas de fase aguda¹¹. Já foram relatadas como fontes extra-hepáticas de produção da PCR neurônios, placas ateroscleróticas, monócitos e linfócitos, sendo desconhecido o mecanismo de regulação desta síntese e a sua influência no valor plasmático total^{12,13}.

Quanto à distribuição populacional dos níveis de Proteína C Reativa-Ultra-sensível (PCR-us), observa-se que não há diferença quanto a sexo e etnia, além de que variações circadianas são desprezíveis. Em estudos internacionais realizados em várias populações, foram encontrados resultados de PCR-us em amplas faixas, entretanto, identificou-se e dividiu-se quintis nos valores de inferior a 0,5 ; 0,5 a 1,0 ; 1,0 a 2,0 ; 2,0 a 4,0 e maior que 4,0 mg/l. Um modo mais prático focaliza a observação dos valores tertis inferior a 1,0, entre 1,0 e 3,0 e maior que 3,0 mg/l. Utiliza-se, portanto, o valor de PCR-us inferior a 1 mg/l para baixo risco, de 1 a 3 mg/l para médio risco e acima de 3 mg/l para alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Em três estudos populacionais, realizados em pessoas previamente hípidas foram encontrados os valores médios de 0,6mg/l¹⁴, 0,59 mg/l¹⁵, e 0,52 mg/l¹⁶.

Preconiza-se medir a PCR-us basal com duas amostras, sendo a segunda coletada duas semanas após a primeira, sem necessidade de jejum por parte do paciente. A PCR-us é estável, pode ser medida em plasma fresco ou congelado sem regime especial de coleta e possui uma meia-vida plasmática de 18 a 20 horas, além disso, seu aumento é específico para doença vascular, não tendo nenhuma relação com câncer¹⁷ além de outras causas de morte não cardíacas¹⁸.

No mercado encontram-se muitos testes laboratoriais de elevada acurácia. Os métodos mais utilizados são a Turbidimetria e a Nefelometria, tendo o último diversos estudos prospectivos de validação, e o primeiro apenas um estudo como padrão para dosagem de PCR-us^{19,20,21}. No entanto, um estudo nacional mostrou que ambos os métodos têm capacidade de detectar igualmente níveis elevados de PCR-us²² sendo que o turbidimétrico tem o limite de captação de PCR na ordem de > 0,4 mg/l, o que já serve como índice de baixo risco cardíaco nos parâmetros descritos anteriormente. Em nível de pesquisa, o método de ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) possui grande sensibilidade e é utilizado em estudos populacionais^{23,24,25}, não sendo recomendado para uso de rotina em laboratórios com grande número de amostras a dosar.

Patofisiologia da Formação da placa aterosclerótica:

1-Disfunção endotelial:

Podemos descrever a formação da placa aterosclerótica como uma disfunção endotelial com aumento da permeabilidade às lipoproteínas e outros constituintes séricos⁴. A aterosclerose é caracterizada por um recrutamento de monócitos e linfócitos para a parede arterial. A LDL nativa não pode ser captada pelos macrófagos, portanto a LDL é de alguma forma “modificada” na parede vascular¹⁰⁹. Uma das modificações mais significativas é a oxidação dos lipídeos por espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas por células endoteliais e macrófagos ou por enzimas existentes no ambiente vascular, originando inicialmente, a LDL-minimamente oxidada (LDL-Mnox), a qual é o principal mediador inflamatório⁴. A LDL-Mnox estimula a produção pelas células endoteliais de numerosas moléculas pró-inflamatórias, incluindo moléculas de adesão como as selectinas e integrinas e fatores de crescimento como fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). A LDL-Mnox tem outros efeitos como inibição da produção de óxido nítrico (NO), um importante mediador da vasodilatação¹¹⁰. Neste contexto, o recrutamento de monócitos para o interior da íntima dos vasos é mediado pela molécula de adesão vascular (VCAM)⁴.

2-Células Espumosas e Estrias de Gordura:

A LDL deve ser “extensivamente modificada” (altamente oxidada, ou LDL-ox) antes de ser captada pelos macrófagos. A LDL-ox é reconhecida por receptores “scavengers” na superfície dos macrófagos, os quais têm sua expressão mediada por citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon-gama (IFN- γ). Este processo origina as células espumosas, as quais são um aglomerado de células e lipídeos, onde estão presentes linfócitos T, cuja migração é ativada por interleucina-2 (IL-2) e TNF- α . A morte das células espumosas leva à formação de uma massa lipídica na camada íntima dos vasos, originando a estria gordurosa⁴.

3-Lesão avançada-Placa Fibrosa:

Finalmente, a lesão se torna avançada quando ocorre a formação de uma capa fibrosa que limita a lesão do lúmen vascular. Abaixo desta capa, encontram-se leucócitos, lipídeos, e produtos necróticos que formam o corpo da lesão. O processo inflamatório perpetua-se, pois os fatores acima mencionados continuam sendo secretados, ocorrendo maior adesão de leucócitos à placa. Ocorre neste momento, uma

proliferação de células musculares lisas derivadas da camada média do vaso, as quais envolvem o núcleo necrótico. É importante salientar que a acumulação de macrófagos está associada à elevação plasmática de PCR-us e fibrinogênio^{26, 27}. O núcleo necrótico é resultado de apoptose e necrose, atividade proteolítica e acumulação lipídica⁴.

4-Placa Instável:

A ruptura ou ulceração da capa fibrosa pode levar a eventos trombotogênicos pelo aumento agudo de enzimas proteolíticas e metaloproteinases como as colagenases e elastases neste local²⁸. Ocorre degradação da matriz vascular com hemorragia no vasa vasorum ou no lúmen, resultando em trombose com potencial oclusão arterial⁴.

Como a PCR induz a aterosclerose:

Os índices plasmáticos de PCR são inferiores ao seu nível tecidual, índices de 5 a 900 mg/l são implicados em aterogênese²⁹ sendo que com 5 mg/l já existe inibição da Óxido Nítrico Sintetase (NOS)³⁰. É possível que o nível plasmático apenas demonstre uma parte do marcador tecidual e que este, concentrado localmente seja suficiente para ocasionar aterosclerose em pessoas com níveis ligeiramente elevados, ou seja, acima de 1mg/l. O embasamento para isso vem de um estudo que indicou o RNAm da PCR 7 e 10 vezes mais elevado em placas ateromatosas do que no fígado e vasos normais, respectivamente³¹.

A PCR participa ativamente do processo de aterogênese pelos seguintes fatores: Ativa a cascata do complemento, induz a formação de moléculas de adesão celular MCP-1 (proteína quimiotática monocitária-1) e ET-1 (endotelina-1), promove o recrutamento de monócitos para o espaço subendotelial, atenua a produção de NO, diminui a expressão de eNOS (NO sintetase endotelial), induz a produção de fator tecidual em monócitos e a expressão de PAI-1 (Inibidor do ativador de plasminogênio-1), estabiliza o RNAm de PAI-1, inicia a oxidação do LDL e faz o papel de mediação no seqüestro da LDL pelos macrófagos³².

Figura 1: Desenho esquemático do processo de aterogênico e a produção de PCR.

Outros fatores indutores da aterogênese:

Lipídeos: Os valores elevados de LDL e suas modificações bioquímicas (através de oxidação, glicação, agregação, associação com proteoglicanos ou incorporação a imunocomplexos), são os maiores causadores de lesão endotelial^{33,34}. Os receptores tipo “scavenger” na membrana dos macrófagos internalizam a LDL oxidada, transformando-se em “foam cells” ou células espumosas^{33, 35, 36}. A partícula oxidada de LDL tem ação quimiotática para os monócitos e ativa a expressão dos genes do fator de estimulação de macrófagos^{37, 38} além da proteína quimiotática de monócitos derivada do endotélio³⁹. Somando-se a estes fatores, chega-se à conclusão de que a LDL modificada, seja por oxidação (através de radicais livres), glicação (no decurso dos diabetes mellitus), incorporação a imunocomplexos (como em doenças infecciosas) e outros, ativa uma cascata molecular, que tem por fim a incorporação de macrófagos em forma de células espumosas na parede dos vasos.

Homocisteína: A homocisteína é um produto intermediário do metabolismo da metionina^{40, 41} que é tóxica ao endotélio⁴² e protrombogênica⁴³, além de diminuir a oferta de óxido nítrico⁴⁴ e aumentar a produção de colágeno⁴⁵. Pessoas que apresentam defeitos homozigóticos em enzimas necessárias ao metabolismo da homocisteína apresentam aterosclerose grave logo na infância, tendo inclusive episódios de infarto miocárdico na segunda década de vida^{46, 47}.

Hipertensão: Hipertensos possuem normalmente níveis elevados de angiotensina II, o produto do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uma substância altamente vasoconstritora. Seus efeitos na aterogênese podem ser definidos como a ligação a receptores do músculo liso dos vasos, ativando a fosfolipase C, que por sua vez, aumenta os níveis intracelulares de cálcio, levando a contração das fibras musculares lisas⁴⁸ e também induz a síntese protéica que hipertrofia a musculatura-lisa vascular⁴⁹. Sob o ponto de vista inflamatório, a angiotensina II estimula a oxidação da LDL por ativar a lipoxigenase do músculo liso dos vasos.

Microorganismos infecciosos: Estudos associam a infecção por herpesvirus e *Chlamydia pneumoniae* ao processo de formação de placas ateromatosas^{50, 51}. Em autópsias, foram identificados estes agentes em lesões ateromatosas de artérias coronárias e em outros locais^{51, 52}. Porém, não se pode afirmar com clareza que os microorganismos citados causam diretamente placas ateromatosas. É possível que a presença de outros fatores em conjunto a estes agentes produza lesão em certos pacientes^{50, 53, 54, 55}.

Diabetes Mellitus: A doença é caracterizada por hiperglicemia crônica e está associada à aterosclerose macrovascular que afeta artérias encarregadas de suprir cérebro, coração e membros inferiores, por isso, o paciente diabético tem maior chance de infarto agudo miocárdico (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e sofrer amputações^{56, 57}. Além disso, estudos sugerem que a hiperglicemia e a resistência ao hormônio insulina inibem a produção do óxido nítrico (NO), conhecido como fator de relaxamento derivado do endotélio que possui propriedades anti-aterogênicas e também aumentam a síntese do inibidor da ativação do plasminogênio^{58, 59, 60}. Em relação aos fatores preditivos de aterogênese no diabetes, cita-se o papel da glicemia pós-prandial como potencialmente superior aos índices de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, no entanto, não se indica a utilização da glicemia pós-prandial como fator isolado e independente de evolução da aterogênese⁶¹.

Utilização da PCR-US em eventos cardiovasculares :

O papel central dos mediadores inflamatórios na aterogênese e estabilidade de placa é atualmente o maior interesse em pesquisas⁶². Uma elevada taxa de eventos cardíacos ocorre sem elevação nos níveis de colesterol, nestes casos, marcadores inflamatórios como a PCR-us são importantes⁶³. Até mesmo o diâmetro do lúmen vascular não demonstra ser um preditor acurado de eventos mórbidos, pois somente 14% de todos os eventos clínicos ocorrem com oclusões vasculares maiores que 70%⁶⁴. Placas com alterações mínimas e moderadas são mais prováveis de iniciarem um infarto⁶⁵. Indivíduos com colesterol LDL abaixo de 130 mg/dl, mas com PCR superior a 3 mg/l representam um grupo de alto risco muitas vezes subestimado na prática clínica³².

Um dos muitos pontos positivos para a dosagem da PCR-us é seu grande alcance na predição de risco. Um estudo associou eventos cardíacos após dosagens aumentadas 20 anos antes do seu desenvolvimento⁶⁶. Outro estudo demonstrou que a PCR-us é melhor que o LDL como preditor de risco, mas não se deve descartar a dosagem desta fração de colesterol e sim integrar a PCR-us na avaliação laboratorial do paciente cardiopata. Dados de dois grandes estudos, o Women's Health Study⁶⁷ e o AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)⁶⁸ demonstram que a PCR-us claramente se adiciona ao valor preditivo de colesterol total e suas frações . Como esperado, os sobreviventes sem eventos coronarianos possuíam índices de PCR e LDL menores que os sobreviventes que sofreram eventos

coronarianos. No entanto, o primeiro estudo foi ainda mais importante, pois demonstrou que a maioria das mulheres não atingida por doenças coronarianas possuía LDL alta mas PCR-us baixa. Ainda comentando a respeito do sexo feminino, a PCR-us está mais elevada em mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal, do que nas que não são submetidas ao tratamento, o que pode explicar em parte o alto risco deste grupo de pacientes sofrer um evento trombótico^{69,70,71}.

Uma novidade na área de estudos é o norte-americano JUPITER³² (Justification for the Use of statins in Primary prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) que observará o desfecho cardíaco de pacientes masculinos e femininos com LDL inferior a 130 mg/dl e PCR-us maior que 2 mg/L utilizando 20 mg diárias de Rosuvastatina contra placebo. Este é um ensaio clínico randomizado que utiliza pela primeira vez a idéia de que a aterosclerose é uma doença inflamatória, espera-se atentamente os resultados deste ensaio para finalmente se obter um consenso a respeito da terapia de prevenção às doenças cardíacas.

Para os pacientes vitimados por isquemia coronariana aguda a PCR-us prediz a mortalidade precoce ou tardia e se soma à predição da troponina cardíaca^{72, 73}. A utilização da PCR-us nas salas de emergência ocorre em situações de dor precordial em que a troponina não se encontra aumentada. Caso a PCR-us estiver em níveis normais, indica que não há restrição ao fluxo coronariano^{74, 75}.

Um estudo norte-americano que averiguou taxas de recorrência de síndrome coronariana aguda mostrou melhor predição de risco em dosagens integradas de PCR-us, troponina I e Peptídeo Natriurético Atrial B (PNB)⁷⁶.

Os níveis de PCR-us se mostram elevados em pacientes com os fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares. A obesidade, uma vez que os adipócitos secretam IL-6⁷⁷ está associada à elevação da proteína. Outro destes fatores é a hipertensão^{78, 79}, é bem estabelecida a relação entre esta doença e níveis elevados de PCR-us, porém ainda não se sabe se a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica determinará a queda da PCR-us. Para isso, se construiu o estudo Val-MARC (Valsartan Managing Blood Pressure Aggressively and evaluating reduction in CRP) que avaliará a terapia agressiva com o Antagonista dos receptores da Angiotensina II Valsartan e a resposta nos índices plasmáticos de PCR-us²⁹.

Figura 2: Fluxograma para avaliação da PCR-US e risco cardiovascular
Fluxograma para avaliação da PCR-US e risco cardiovascular

Demais utilizações da PCR-us na clínica:

Diabetes Mellitus tipo 2 e a Síndrome Metabólica são situações patológicas em que se encontra alto valor de PCR-us^{80, 81}. Assim, qualquer paciente com valores de LDL superiores a 160mg/dl, portador dos critérios de síndrome metabólica (alto nível de triglicérideo plasmático, hipertensão, obesidade abdominal, baixo nível de HDL-C e alto índice de glicemia) ou com PCR-us elevada deve ser orientado a realizar modificação no estilo de vida com dieta e exercícios físicos ou até mesmo medicado farmacologicamente.

Pessoas com LDL entre 130 e 160 mg/dl e PCR-us elevada, devem ser avaliadas e tratadas de igual maneira. Em indivíduos com LDL abaixo de 130 mg/dl, mas com PCR-us acima de 3 mg/l deve-se monitorizar a glicemia por causa da grande chance de se desenvolver síndrome metabólica, além de se considerar o uso de estatinas.

Nas condições inflamatórias crônicas, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide⁸², em infecções crônicas por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Citomegalovírus e vírus herpes simplex ocorre aumento de risco de doenças coronarianas demonstrado pelas altas taxas de PCR-us^{83,84,85}.

Entretanto, existem situações em que a PCR-us não deve ser utilizada como parâmetro de risco. Em casos de traumas e cirurgias, é natural um aumento nos níveis da proteína por até duas a três semanas⁸⁶. Os valores aumentam até 100 vezes em doenças na sua fase aguda, níveis acima de 10 mg/l devem ser acompanhados e no fim da doença de base, ser feita outra dosagem. Se inferior a 10 mg/l, anota-se como o nível basal do paciente e descarta-se a primeira medida. Se for superior deve-se investigar a presença de doenças como a endocardite infecciosa, artrite reumatóide ou doença inflamatória intestinal, ainda mais se houver elevação concomitante da velocidade de hemossedimentação (VHS). Níveis cronicamente elevados de PCR-us como 10 a 20 mg/l não aparentam ser leituras falso-positivas atribuídas a resposta de fase aguda, contrariamente às expectativas anteriores. Assim sendo, leituras superiores a 10 mg/l indicam risco cardiovascular muito alto^{29,87}. Felizmente para a população em geral somente 2 % das medidas supera 15mg/l²⁹.

Terapia de redução da PCR-US: Principais parâmetros no manejo clínico :

O controle rigoroso dos índices plasmáticos de colesterol, em especial o LDL através de dieta, exercícios físicos ou medicamentos como as estatinas reduzem a progressão da aterosclerose. Estatinas, utilizadas em doses intensivas também possuem a peculiaridade de diminuir a concentração da Proteína C Reativa em 30 a 40 %⁸⁸. Não se tem certeza, entretanto, do mecanismo exato a respeito de como as estatinas diminuem a PCR, teoricamente este grupo de medicamentos possui atividade antiinflamatória direta ou então, a diminuição no índice de LDL contribui para estes efeitos⁸⁹. A cessação do tabagismo^{90,91}, a perda de peso, principalmente a gordura abdominal^{92,93,94} e o consumo moderado de álcool⁹⁵ representam situações bem definidas de diminuição dos níveis sanguíneos de PCR-us na população em geral.

Através de exercícios físicos moderados e freqüentes consegue-se a elevação do HDL. Um aumento de 1mg por decilitro desta fração do colesterol diminui as chances de eventos cardíacos em 2 a 4%, independentemente do valor da LDL⁹⁶.

Estudos epidemiológicos demonstram que níveis sanguíneos reduzidos de antioxidantes como vitamina E, vitamina C, beta-caroteno e flavonóides associam-se a eventos coronarianos⁹⁷. A vitamina E (alfa-tocoferol, sua forma mais ativa) pode reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio que oxidam a LDL⁹⁸, pois tem a capacidade de capturar os radicais peroxila, o que inibe a peroxidação lipídica, etapa importante da formação da placa ateromatosa⁹⁹. Estudos também demonstraram que a vitamina E reduz a adesão e a agregação plaquetária¹⁰⁰, inibe as ações antióxido nítrico da LDL oxidada¹⁰¹ e diminui a síntese de IL-1 pelos monócitos, o que em última instância afeta a formação da placa ateromatosa¹⁰².

O beta-caroteno, um precursor da vitamina A é transportado pela LDL e trata-se de um seqüestrador de espécies reativas de oxigênio¹⁰³. A vitamina C, ou ácido ascórbico, remove radicais superóxido e hidroxila e oxigênio radical livre prevenindo o processo de peroxidação lipídica¹⁰⁴. Outra função especialmente importante desta vitamina hidrossolúvel é a preservação dos níveis de vitamina E e beta-caroteno durante o estresse oxidativo¹⁰⁵.

Os flavonóides são antioxidantes removedores de radicais superóxido, a quercitina, principal representante do grupo e presente nos vinhos tintos, inibe a oxidação da LDL além de proteger as células da ação da LDL já oxidada^{106, 107}. Quanto à terapia medicamentosa, já se estabeleceu a relação entre uso de estatinas e diminuição

de LDL e PCR-us, outros fármacos como os fibratos mostram boas taxas de redução de marcadores inflamatórios em pacientes hiperlipidêmicos.

Um estudo duplo-cego randomizado com 70 pacientes demonstrou que o Fenofibrato diminuiu a PCR-us nos mesmos padrões que a Sinvastatina (20 mg/dia)¹⁰⁸.

Conclusão:

Houve um aumento no interesse em se identificar doença ateromatosa o mais precocemente possível devido à elevada mortalidade associada a doenças cardiovasculares e a alta taxa de pacientes que sofrem com seqüelas destas doenças, além dos elevados custos financeiros dispensados ao seu tratamento. Assim, houve a necessidade de buscar novos parâmetros além dos conhecidos pelo estudo de Framingham. A descoberta de que a aterosclerose se trata de um processo inflamatório crônico dos vasos trouxe avanços importantes na área. Neste contexto, se inserem os mediadores inflamatórios, entre os quais, a mais promissora se trata da PCR-us. Ainda restam muitas questões a serem respondidas a respeito da utilização deste parâmetro na população em geral, mas há com certeza uma sólida base científica que autoriza os cardiologistas a solicitarem a dosagem laboratorial de PCR-us em todos os pacientes que possuem os critérios de risco para doenças cardiovasculares. Em um futuro próximo, ensaios clínicos randomizados permitirão dizer se há validade em tratar precocemente pessoas com níveis moderados a altos de PCR-us mesmo com LDL baixo.

Referências Bibliográficas:

1. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993. (NIH publication no. 93-3095.)
2. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332-9.
3. Ross R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143:987-1002.
4. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-23.
5. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.
6. Tillet WS, Francis TJ. *J Exp. Med.* 1930;52:561-585.
7. Black S, Kushner I, Samols D. C-Reactive Protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90
8. Shrive AK, et al. *Nat Struct Biol.* 1996;3:346-354
9. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. *Structure* 1999;7:169-177
10. Taskinen S, Hyvo M, Kovanen PT, Meri S, Pentikainen MO. C-reactive protein binds to the 3 β -OH group of cholesterol in LDL particles. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;329:1208–1216
11. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1995;762:102-107.
12. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. *Hypertension* 2004;44:6-11.
13. Kuta AE, Baum LL. *J. Exp. Med* 1986;164:321-326.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
15. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
16. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Lowel H, Hutchinson WL, Pepys MB. Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration and coronary heart disease risk by correction for within-subject variation over time: the MONICA Augsburg studies, 1984 and 1987. *Am J Epidemiol* 2003;158:357-64.
17. Rifai N, Buring JE, Lee IM, Manson JE, Ridker PM. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med* 2002;136:529-33.
18. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med* 2003;114:199-205.
19. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragminham during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
20. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 845-50.

21. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-19.
22. Correia LCL et al. Correlation Between Turbidimetric and Nephelometric Methods of Measuring C-Reactive Protein in Patients with Unstable Angina or Non-ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 133-6.
23. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
24. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 1121-7.
25. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
27. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
28. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-503.
29. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29:439-493
30. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
31. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
32. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
33. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
34. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
35. Khoo JC, Miller E, Pio F, Steinberg D, Witztum JL. Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1258-66.
36. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem* 1997;272:21654-9.
37. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of

- monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:2995-8.
38. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-7.
39. Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 1990;11:97-101.
40. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:517-527.
41. Refsum H, Ueland P, Nygård O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31-62.
42. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
43. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993;91:2873-9.
44. Verhoef P, Stampfer MJ. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1995;53:283-8.
45. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
46. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
47. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem* 1995;41:173-6.
48. Chobanian AV, Dzau VJ. Renin angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:237-42.
49. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992;90:456-61.
50. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103.
51. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, et al. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 1997;150:1785-1790.
52. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990;136:23-8.
53. Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, Fabricant J. Virus-induced atherosclerosis: herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol* 1986;122:62-70.
54. Nicholson AC, Hajjar DP. Herpesviruses in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:339-48.
55. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.

56. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853.
58. Hsueh, W. A. & Law, R. E. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am. J. Med.*1998;105:4S–14S (1998).
59. Williams, S. B. *et al.* Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97:1695–1701.
60. Du, X. L. *et al.*Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97:12222–12226.
61. Temelkova-Kurktschiev, T. S. *et al.* Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c levels. *Diabetes Care* 2000; 12:1830–1834.
62. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005; 98:199-206.
63. Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
64. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001; 87:15A-20A (suppl.).
65. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, *et al.* Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction on patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-66.
66. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445-51.
67. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
68. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, *et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
69. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
70. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
71. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
72. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, *et al.* The Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-424.
73. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JD, *et al.* Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-1415.

74. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
75. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-2113.
76. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
77. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive Protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
78. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:2993-9.
79. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
80. Pradham AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
81. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
82. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
83. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252-7.
84. Pietiusti A, et al. Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation* 2002;108:580-584.
85. Grahame-Clark C, et al. Human cytomegalovirus seropositivity is associated with impaired vascular function. *Circulation* 2003;108:678-683.
86. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *International Journal of Cardiology* 2005;98:199-206.
87. Ridker PM, Cook NR. Clinical utility of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004;109:1955-9.
88. Albert MA, Danileson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
89. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P, for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
90. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
91. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-9.

92. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5.
93. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
94. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003;13:674-682.
95. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107:443-7.
96. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
97. Batlouni M. Hipótese oxidativa da Aterosclerose e Emprego dos Antioxidantes na Doença Arterial Coronária. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:55-63.
98. Nunes GL, Robinson K, Kalynych A, King SB, Sgoutas DS, Berk BC. Vitamins C and E inhibit O₂⁻ production in the pig coronary artery. *Circulation* 1997;96:3593-601.
99. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991;53(suppl):314s-321s.
100. Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991;10:466-73.
101. Boulanger CM, Tanner FC, Bca ML, Hahn AW, Werner A, Luscher TF. Oxidized low density lipoprotein induce mRNA expression and release of endothelium from human and porcine endothelium. *Circ res* 1992;70:1191-97.
102. Jackson RL, Ku G, Thomas CE. Antioxidants: A biological defense mechanism for the prevention of atherosclerosis. *Med Res Rev* 1993;13:161-182.
103. Burton GW, Ingold KU. β -Carotene: An unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984;224:569-73.
104. Jialal I, Fuller CJ. Effect of vitamin E, vitamin C and beta-carotene on LDL oxidation and atherosclerosis. *Can J Cardiol* 1995;11(supplG):97G-103G.
105. Packer JE, Slater TF, Wilson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8.
106. Robak J, Gryglewsly RJ. Flavonoids are scavengers of superoxid anion. *Biochem Pharmacol* 1988;37:83-8.
107. Negre-Salvagyre A, Salvagyre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized low-density lipoproteins by macrophages. *Free Radic Biol Med* 1992;12:101-6.
108. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003;170:315-23.
109. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding sites on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76:333-337.
110. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-241

Figura 1: Processo inflamatório da aterogênese: Modificações hemodinâmicas aumentam a permeabilidade vascular favorecendo a passagem da LDL para o espaço intimal. Como resultado de interações com espécies reativas de oxigênio (EROs), a LDL torna-se minimamente oxidada (LDL-Mnox), iniciando o processo inflamatório. A LDL-Mnox estimula a produção pelas células endoteliais de moléculas de adesão importantes no recrutamento de leucócitos (Selectinas), e macrófagos (VCAM), proteínas quimiotáticas para monócitos (MCP-1), e fatores de crescimento como o fator estimulador de colônias de macrófagos(M-CSF). As LDL oxidadas são captadas por receptores “ scavengers” dos macrófagos, originando as células espumosas. Com a intensificação do processo inflamatório ocorre a produção das interleucinas 6 e 1- β (IL-6 e IL-1- β) pelos macrófagos que estimulam a produção de Proteína C Reativa (PCR) pelo fígado e células da placa ateromatosa.

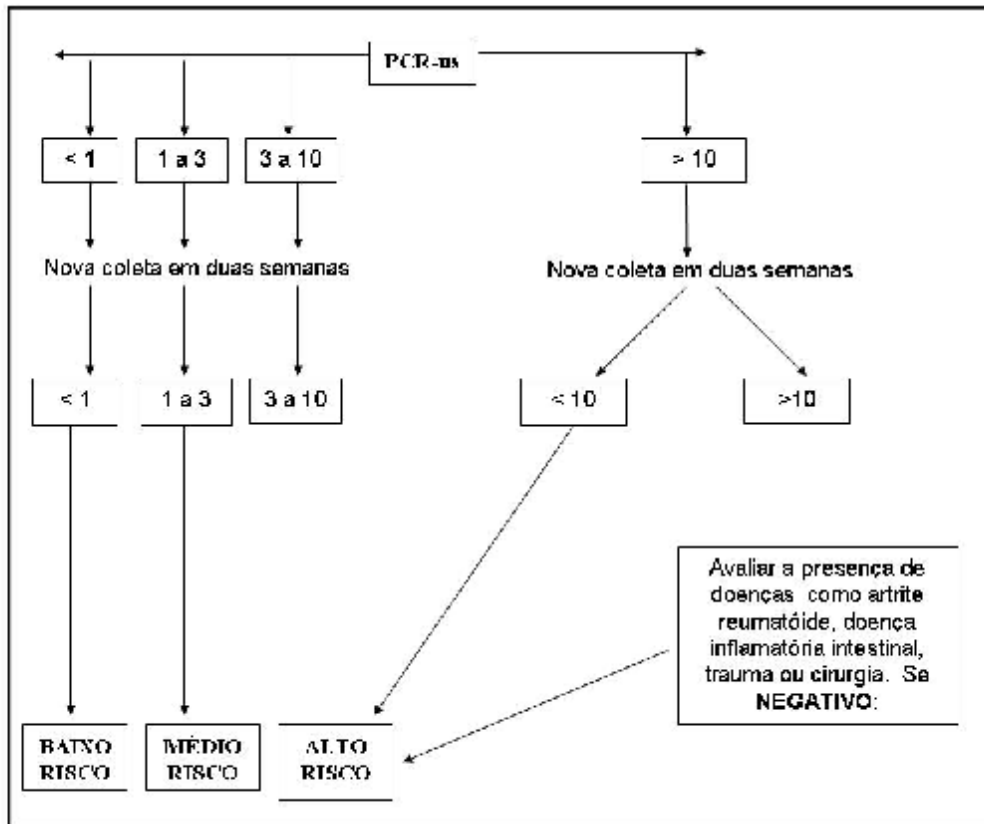


Figura 02: Fluxograma para avaliação da PCR-US e risco cardiovascular : Todos os valores apresentados são em mg/l.

OBS 1: Na avaliação do paciente com uma dosagem superior a 10 mg/l e outra inferior a este valor, pode-se efetuar ainda uma terceira coleta (vide explicações no texto).

OBS 2: Espera-se que na segunda coleta não haja mudança de padrão se o paciente estiver em um nível de baixo a médio risco, no entanto, isto pode acontecer, o que exige a terceira coleta para certificação.

