

PROTEÍNA C REATIVA –ULTRA SENSÍVEL (PCR-US) E ATEROSCLEROSE: O PAPEL INFLAMATÓRIO DAS DOENÇAS CARDÍACAS

High-sensitivity C-Reactive Protein and atherosclerosis (hs-CRP): The role of inflammation in cardiac diseases

¹Diego Ilha Thomasi, ²Fábio Batistella, ³Andreza Fabro de Bem

RESUMO

A Proteína C Reativa é uma proteína de fase aguda conhecida desde o início do século passado, no entanto, sua utilização como marcador de risco cardiovascular consolidou-se nos últimos anos a partir da descoberta de que a aterosclerose possui um forte componente inflamatório em sua etiologia. Desta forma, a determinação da PCR-ultra sensível é uma importante ferramenta diagnóstica na predição de infarto e acidente vascular encefálico em indivíduos saudáveis 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. Este artigo revisa a fisiopatologia da formação do ateroma e correlaciona o processo inflamatório endotelial a PCR-us. Ainda se discorrerá a respeito dos avanços na pesquisa da PCR-us como marcador de doença cardiovascular através de ensaios randomizados e um comentário a respeito da terapia de redução dos índices de PCR-us.

Palavras-chave: Aterosclerose, Proteína C Reativa Ultra Sensível, Predição de risco cardiovascular.

SUMMARY

The c-reactive protein is an acute phase protein known since the beginning of the past century. Nevertheless, its use as a cardiovascular risk marker has been consolidated very recently, just after the finding that the atherosclerosis has a strong inflammatory component in its etiology. Thus, detection of the high sensitivity- c reactive protein (hs-CRP) is an important diagnostic tool in the prediction of myocardial infarction and cerebrovascular accident in healthy individuals with no history of cardiovascular disease, and the recurrence of events in people having these diseases. Furthermore, it provides an additional prognosis upon the cholesterol dosages and the other criteria of cardiac risks. This paper revises the physiopathology of the atheroma formation and co-relates the endothelial inflammatory process to the hs-CRP. In addition, it will deal with the improvements in the research of the CRP as a cardiovascular disease marker through randomized essays and a comment on the reduction therapy of the hs-CRP levels.

Keywords: Atherosclerosis, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Cardiovascular risk prediction.

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, o que pode causar isquemia 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 vasos⁴.

Assim sendo, o processo de aterogênese é dependente de

Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), LDL, fatores estimuladores de quimiotaxia de monócitos e linfócitos e componentes inflamatórios. Dentre estes componentes, o mais utilizado em estudos clínicos como marcador de processo inflamatório 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

Trabalho realizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Santa Maria-UFSM

¹Farmacêutico-Bioquímico, Acadêmico do Curso de Medicina-UFSM

²Acadêmico do Curso de Medicina-UFSM

³Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Bioquímica. Professora de Bioquímica Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas-UFSM.

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*. É uma proteína encontrada em vertebrados e alguns invertebrados e participa das ações de resposta à inflamação aguda e faz parte da família das pentraxinas, que são proteínas com cinco protômeros idênticos arranjados simetricamente em torno de um poro central⁵.

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-1 β). Ambas as citocinas induzem também a transcrição de genes de outras proteínas de fase aguda. 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 total⁵.

Quanto à distribuição populacional dos níveis de Proteína C Reativa-Ultra-sensível (PCR-us), observa-se que não há diferenças étnicas e de gênero, além de que variações circadianas são desprezíveis. Utiliza-se o valor de PCR-us em tertis de risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares como 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. Em estudos populacionais, realizados em indivíduos previamente hígidos foram encontradas as concentrações médias de 0,6mg/l⁶.

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 câncer⁷ além de outras causas de morte não cardíacas⁸.

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-us⁹. No entanto, um estudo nacional mostrou que ambos os métodos têm capacidade de detectar igualmente níveis elevados de PCR-us¹⁰ 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 Immunosorbent Assay) demonstrou grande sensibilidade e tem sido utilizado em estudos populacionais¹¹, não sendo recomendado para uso de rotina em laboratórios com grande

número de amostras a dosar.

Fisiopatologia da Formação da placa aterosclerótica

A seguir, são descritos de forma sucinta os passos de formação das placas de aterosclerose: toda a formação aterosclerótica parte de uma disfunção endotelial com aumento da permeabilidade às lipoproteínas e outros constituintes séricos. 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 vascular. 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 vasodilatação¹². Neste contexto, o recrutamento de monócitos para o interior da íntima dos vasos é mediado pela molécula de adesão vascular (VCAM)⁴.

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 (foam cells), 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.

Finalmente, a lesão se torna avançada quando ocorre a formação de uma capa fibrosa que limita a lesão no 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 fibrinogênio¹³. O núcleo necrótico é resultado de apoptose e necrose , atividade proteolítica e acumulação lipídica⁴.

A ruptura ou ulceração da capa fibrosa pode levar a eventos trombogênicos pelo aumento agudo de enzimas proteolíticas e metaloproteinasas como as colagenases e elastases neste local.

Ocorre degradação da matriz vascular com hemorragia no vasa vasorum ou no lúmen, resultando em trombose com potencial oclusão arterial⁴.

Figura 1- Processo inflamatório da aterogênese

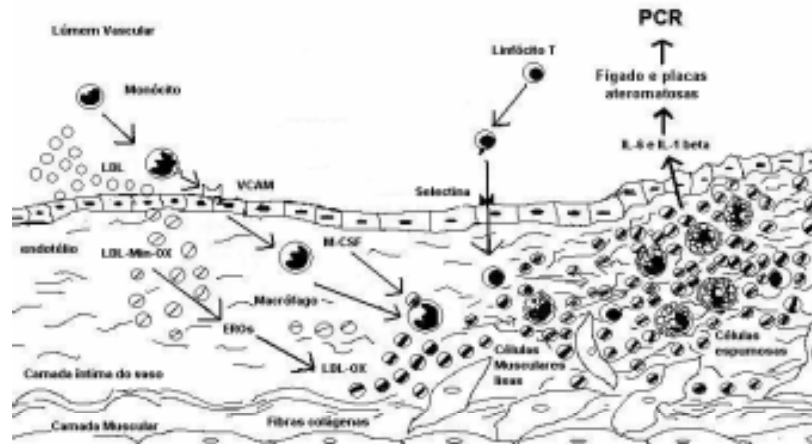


Figura 1- Processo inflamatório da aterogênese: Modificações hemodinâmicas aumentam a permeabilidade vascular favorecendo a passagem da LDL para o espaço intimal. Como resultado de interações com espécies reativas de oxigênio (EROs), a LDL torna-se minimamente oxidada (LDL-Mnox), iniciando o processo inflamatório. A LDL-Mnox estimula a produção pelas células endoteliais de moléculas de adesão importantes no recrutamento de leucócitos (Selectinas), e macrófagos (VCAM) 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-â (IL-6 e IL-1-â) pelos macrófagos que estimulam a produção de Proteína C Reativa (PCR) pelo fígado e células da placa ateromatosa.

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 da produção de NO e 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 macrófagos¹⁷.

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. Os receptores tipo “scavenger” na membrana dos macrófagos internalizam a LDL oxidada, transformando-se em “foam cells” ou células espumosas¹⁸. A partícula oxidada de LDL tem ação quimiotática para os monócitos e ativa a expressão dos genes do fator de estimulação de macrófagos¹⁹ além da proteína quimiotática de monócitos derivada do endotélio¹². 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

PCR e a indução a aterosclerose

Os índices plasmáticos de PCR são inferiores ao seu nível tecidual; índices de 5 a 900 mg/l são implicados em aterogênese¹⁴ sendo que com 5 mg/l já existe inibição da Óxido Nítrico Sintetase (NOS)¹⁵. 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 plasmáticos ligeiramente elevados, ou seja, acima de 1mg/l. O embasamento para isso vem de um estudo que indicou o RNAm da PCR 10 vezes mais elevado em placas ateromatosas do que no fígado e vasos normais¹⁶.

espumosas na parede dos vasos.

Homocisteína: A homocisteína é um produto intermediário do metabolismo da metionina que é tóxica ao endotélio e protrombogênica, além de diminuir a oferta de óxido nítrico e aumentar a produção de colágeno. Indivíduos 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 vida²⁰.

Hipertensão: Os hipertensos possuem normalmente níveis elevados de angiotensina II, produto do sistema renina-angiotensina-aldosterona, reconhecida como 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 lisas e também induz a síntese proteica que hipertrofia a musculatura-lisa vascular²¹. 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. Em autópsias, foram identificados estes agentes em lesões ateromatosas de artérias coronárias e em outros locais. Porém, não se pode afirmar com clareza que os microorganismos citados causem diretamente placas ateromatosas. É possível que a presença de outros fatores em conjunto a estes agentes produza lesão em certos pacientes²².

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 do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e sofrer amputações^{23,24}. 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 plasminogênio²⁵.

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 pesquisas. Uma elevada taxa de eventos cardíacos ocorrem sem elevação nos níveis de colesterol, nestes casos marcadores inflamatórios como a PCR-us são importantes. Até mesmo o diâmetro do lúmen vascular não demonstra ser um preditor acurado de eventos morbidos, pois somente 14% de todos os eventos clínicos ocorrem com oclusões vasculares maiores que 70%. Placas com alterações mínimas e moderadas são mais prováveis de iniciarem um infarto. 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 clínica²⁶.

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 desenvolvimento²⁶. 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 Study²⁷ e o AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)²⁸ 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 trombótico²⁹.

Uma novidade na área de estudos é o norte-americano JUPITER¹⁷ (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 utilizará 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 cardíaca³⁰. 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 coronariano³¹.

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)³².

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-6 está associada à elevação da proteína. Outro destes fatores é a hipertensão; 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-us⁸. Para isso, se delineou 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-us³.

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-us³³. Assim, qualquer paciente com valores de LDL superiores a 160mg/dl, portador dos critérios de síndrome metabólica (alto nível de triglicérides 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.

Indivíduos 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 Reumatóide³⁴, 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^{22,35}.

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 semanas³⁶. 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, registra-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, sobretudo 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. Felizmente, para a população em geral, somente 2 % das medidas supera 15mg/l³⁷.

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 %³⁷. 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, a diminuição no índice de LDL contribui para estes efeitos³⁸. A cessação do tabagismo³⁹, a perda de peso, principalmente a gordura abdominal⁴⁰ e o consumo moderado de álcool⁴¹ representam situações bem definidas de diminuição dos níveis sanguíneos de PCR-us na população em geral.

Através de exercícios físicos moderados e frequentes 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 LDL⁴². Estudos epidemiológicos demonstram que níveis sanguíneos reduzidos de antioxidantes como vitamina E, vitamina C, beta-caroteno e flavonóides associam-se a eventos coronarianos⁴³. A vitamina E (alfa-tocoferol, sua forma mais ativa) pode reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio que oxidam a LDL⁴⁴, pois tem a capacidade de capturar os radicais peróxila, o que inibe a peroxidação lipídica, etapa importante da formação da placa ateromatosa. Estudos também demonstraram que a vitamina E reduz a adesão e a agregação plaquetária, inibe as ações antióxió ntrico da LDL oxidada e diminui a síntese de IL-1 pelos monócitos, o que em última instância afeta a formação da placa ateromatosa⁴³.

O beta-caroteno, um precursor da vitamina A é transportado pela LDL e trata-se de um seqüestrador de espécies reativas de oxigênio. A vitamina C, ou ácido ascórbico, remove radicais superóxido e hidroxila e oxigênio radical livre prevenindo o processo de peroxidação lipídica. Outra função especialmente importante desta vitamina hidrossolúvel é a preservação dos níveis de vitamina E e beta-caroteno durante o estresse oxidativo⁴³.

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 oxidada⁴⁴. 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)⁴⁵.

Perspectivas

A descoberta de que a aterosclerose se trata de um processo inflamatório crônico dos vasos trouxe avanços importantes na área da cardiologia. De posse da informação de que cerca de metade dos pacientes acometidos por Infarto Agudo do Miocárdio não possuem os critérios clássicos de risco de Framingham, criou-se a necessidade de incluir novos métodos de avaliação de risco. Neste contexto, se inserem mediadores inflamatórios como a PCR-us. Ainda restam 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 médicos a solicitarem a dosagem laboratorial de PCR-us em todos os pacientes que possuem riscos para doenças cardiovasculares. Outras dosagens laboratoriais, como as de colesterol total e frações, apolipoproteínas, homocisteína e até mesmo marcadores inflamatórios em estudos especializados como a interleucina 6 podem ser adicionadas à PCR-us futuramente. Em breve, 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*, v. 180, p. 1332-9, 1973.
3. Ross, R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol*, v. 143, p. 987-1002, 1993.
4. Ross, R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *N Engl J Med*, v. 340, p. 115-23, 1999.
5. Black, S. Kushner, I, Samols, D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*, v.279, p. 48487-90, 2004.
6. 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*, v. 100, p. 230-5, 1999.
7. Rifai N, Buring JE, Lee IM, Manson JE, Ridker PM. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med*, v. 136, p. 529-33, 2002.
8. 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*, v. 114, p. 199-205, 2003.
9. 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*, v. 343, p. 1139-47, 2000.
10. Correia, LCL. Lima, JC. Gary, G. Magalhães, LP. Moreira, A. Barbosa Jr, O. 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*, v. 81, p. 133-6, 2003.
11. 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*, v. 336, p. 973-9, 1997.
12. Lysis, AJ. Atherosclerosis. *Nature*, v. 407, p. 233-241, 2000
13. 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*, v. 336, p. 973-9, 1997.
14. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*, v. 108, p. 2993-9, 2003.
15. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, v. 106, p. 913-9, 2002.
16. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, v. 158, p. 1039-51, 2001.
17. 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*, v.108, p. 2292-7, 2003.
18. Steinberg, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, v. 272, p. 20963-6, 1997.
19. Rajavashisth, TB. Andalibi, A. Territo, MC. Berliner, JA. Navab, M. Fogelman, AM. et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*, v. 344, p. 254-7, 1990.
20. Nygard 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*, v. 337, p. 230-6, 1997.
21. 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, p. 237-42, 1996.
22. 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*, v. 96, p. 4095-103, 1997.
23. 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*, v. 329, p. 977-986, 1993.
24. 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*, v. 352, p. 837-853, 1998.
25. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, v. 97, p. 1695-1701, 1998.
26. Koenig, W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol*, v. 98, p. 199-206, 2005.
27. 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*, v. 97, p. 2007-11, 1998.
28. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, v. 344, p. 1959-65, 2001.
29. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*, v. 349, p. 523-34, 2003.
30. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*, v. 105, p. 1412-1415, 2002.
31. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. 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*, v. 31, p. 1460-5, 1998.
32. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. 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*, v. 105, p. 1760-3, 2002.
33. 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*, v. 107, p. 391-7, 2003.
34. Blake, GJ, Ridker, PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, v. 89, p. 763-71, 2001.
35. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Manttari M. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, v. 101, p. 252-7, 2000.
36. Koenig, W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *International Journal of Cardiology*, v. 98, p. 199-206, 2005.
37. Albert MA, Danielson 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*, v. 286, p. 64-70, 2001.
38. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, v. 352, p. 29-38, 2005.
39. 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*, v. 138, p. 891, 2003.
40. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, v. 282, p. 2131-5, 1999.
41. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, v. 107, p. 443-7, 2003.
42. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*, v. 79, p. 8-15, 1989.
43. Batlouni, M. Hipótese oxidativa da Aterosclerose e Emprego dos Antioxidantes na Doença Arterial Coronária. *Arq Bras Cardiol*, v. 68, p. 55-63, 1997.
44. Nunes GL, Robinson K, Kalynych A, King SB 3rd, Sgoutas DS, Berk BC. Vitamins C and E inhibit O₂ production in the pig coronary artery. *Circulation*, v. 96, p. 3593-601, 1997.
45. 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*, v. 170, p. 315-23, 2003.

Endereço para correspondência:

Diego Ilha Thomasi
 Rua Silva Jardim 2871/301, Centro
 CEP 97050-700
 Santa Maria-RS
 Fone: (55) 3027-1647 / (55) 9948-5020
 E-mail: diego_ufsm@yahoo.com.br