

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VALOR PROGNÓSTICO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS  
EM PACIENTES COM  
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

**FLÁVIA KESSLER BORGES**

Porto Alegre

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VALOR PROGNÓSTICO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS  
EM PACIENTES COM  
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

**FLÁVIA KESSLER BORGES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Co-orientadora: Dra. Carísi Anne Polanczyk

Porto Alegre

2006

**B732v** Borges, Flávia Kessler

Valor prognóstico dos marcadores inflamatórios em pacientes com síndrome coronariana aguda / Flávia Kessler Borges ; orient. Jorge Pinto Ribeiro ; co-orient. Carísi Anne Polanczyk. – 2006.

105 f. ; il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Coronariopatia 2. Inflamação 3. Proteína C-reativa 4. Peroxidase I. Ribeiro, Jorge Pinto II. Polanczyk, Carisi Anne III. Título.

NLM: WG 300

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

***Dedico este trabalho***

***a meu esposo, Steffan e***

***a meu irmão, Fernando,***

***para que sigam me acompanhando neste caminho.***

## **Agradeço**

*a meu pai, por plantar esta semente, e à minha mãe, por me fazer persistir;*

*ao Dr Jorge Pinto Ribeiro e à Dra Carísi Anne Polanczyk, por me permitirem realizar este sonho e terem participado dele ao meu lado.*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
2.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA .....	11
2.2 INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE .....	11
2.3 O PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	12
2.4 INFLAMAÇÃO E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA.....	13
2.5 PROTEÍNA C REATIVA .....	14
<b>2.5.1 Descrição Fisiopatológica</b> .....	14
<b>2.5.2 PCR como Marcador de Risco Cardiovascular</b> .....	15
<b>2.5.3 PCR como Preditora de Risco Cardiovascular</b> .....	19
2.5.3.1 Na Prevenção Primária.....	19
2.5.3.2 Na Prevenção Secundária.....	22
2.5.3.3 Aplicação da PCR-as na Prática Clínica .....	24
2.6 MIELOPEROXIDASE .....	29
<b>2.6.1 Descrição Fisiopatológica</b> .....	30
<b>2.6.2 MPO como Marcador de Risco Cardiovascular</b> .....	31
2.7 CONCLUSÕES.....	35
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	37
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	38
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	38
<b>4 REFERÊNCIAS</b> .....	39
<b>5 ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	47
<b>6 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	72
<b>ANEXOS</b> .....	96
ANEXO A: FICHA DE ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA.....	97
ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO .....	100
ANEXO C: CARTA CONVITE .....	101
ANEXO D: FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO .....	102

# **1 INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, as doenças cardiovasculares (DCV) têm sido a principal causa de morte nos países desenvolvidos e estão, rapidamente, tornando-se líderes de mortalidade nos países em desenvolvimento<sup>1</sup>. A dor torácica é responsável por cerca de 3 a 6 milhões de atendimentos anuais nos serviços de emergência nos Estados Unidos, constituindo-se um dos motivos mais comuns de procura de assistência médica<sup>2</sup>. A cada ano, mais de um milhão de americanos e mais de 19 milhões de pessoas no mundo sofrem um quadro cardíaco agudo maior – síndrome coronariana aguda e/ou morte súbita<sup>1</sup>.

Apesar da escassez de dados concretos sobre a incidência da dor torácica aguda na população brasileira, acredita-se que a magnitude deste problema seja ainda maior do que a descrita em outros países. Considerando-se os coeficientes de morbimortalidade atribuíveis à doença isquêmica cardíaca, é esperado que este sintoma seja muito incidente nos serviços de emergência das instituições brasileiras<sup>3</sup>.

Em um levantamento realizado no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em 1999, 7% das consultas clínicas de adultos ocorreram devido ao sintoma dor torácica. Dos pacientes atendidos por sintomas cardiológicos, 21% foram atendidos com queixa principal de dor torácica e 37% desses casos tiveram o diagnóstico final de síndrome isquêmica aguda<sup>3</sup>.

Na prática de uma atitude mais defensiva e conservadora, a maioria dos centros hospitaliza cerca de 70% a 80% dos pacientes com dor torácica aguda, mesmo após estudos consistentes terem demonstrado que apenas 30 a 35% desses pacientes apresentam um quadro de risco, como infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina instável (AI). Dessa forma, tal questão torna-se não somente um desafio individual para o médico que atende esses pacientes, mas também uma questão de saúde pública, por gerar um alto custo para a sociedade<sup>4</sup>. Esse fato tem levado à adoção de medidas para otimizar e agilizar o atendimento dos pacientes com dor torácica. Entre eles destacam-se



o uso de algoritmos baseados em dados clínicos, no eletrocardiograma, no uso de marcadores séricos de lesão miocárdica, na implementação de unidades de dor torácica e em protocolos utilizando testes de esforço precoce<sup>5,6,7,8</sup>. A maioria dos instrumentos incorpora o conhecimento recente da história natural desses pacientes e o desempenho diagnóstico e prognóstico dos testes tradicionais como apoio ao processo decisório.

Nos últimos anos, houve um enorme avanço com a descoberta de novos marcadores bioquímicos de lesão miocárdica para avaliação de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). A utilização de técnicas mais sensíveis e específicas tem permitindo a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver eventos cardíacos a curto e médio prazo. Esses novos marcadores, especialmente as troponinas, têm servido como um paradigma na identificação e manejo de pacientes com suspeita de SCA. Evidências na literatura apontam para que esses novos marcadores sejam utilizados em todos os pacientes com suspeita de SCA e auxiliem a definir casos de infarto do miocárdio<sup>9</sup>. Entretanto, embora esses marcadores sejam mais sensíveis do que os tradicionalmente utilizados, é conhecido que somente 20 a 40% dos casos de SCA que desenvolverão um evento cardíaco precoce serão identificados por níveis de troponinas alterados<sup>10</sup>.

Apesar dos grandes avanços diagnósticos e terapêuticos no tratamento dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC), um número expressivo de vítimas da doença, aparentemente saudáveis, morre, subitamente, sem sintomas prévios. Métodos de rastreamento e diagnóstico, disponíveis até o momento, são insuficientes para identificar tais indivíduos. Uma tentativa de reconhecimento de pacientes vulneráveis, com alta probabilidade de um evento cardíaco em curto prazo, vem sendo proposta<sup>1</sup>. Nesse contexto, existe uma busca continuada de outros marcadores associados com pior prognóstico que possam ser identificados precocemente e que auxiliem no manejo desses pacientes<sup>11</sup>.

Evidências atuais sugerem que o papel do processo inflamatório como etiologia básica da doença aterosclerótica é cada vez mais relevante<sup>12</sup>. Enquanto existe uma multiplicidade de fatores de risco bem estabelecidos na literatura (dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes, obesidade, entre outros), sua via final comum parece ser o estado inflamatório arterial persistente<sup>13,14</sup>. Acredita-se que a elevação de proteínas de fase aguda, resultante da cascata inflamatória envolvida na formação da placa de aterosclerose, possa representar um prognóstico adverso em pacientes com angina instável<sup>15</sup>.

Em concordância com esse paradigma, novos marcadores séricos têm sido estudados na SCA, visando a avaliar, quantitativamente, não apenas o componente de necrose miocárdica, como também o componente inflamatório. Entre tais marcadores, a proteína C reativa (PCR), a mieloperoxidase (MPO) e as interleucinas se destacam. Outros marcadores como o amiloide A, o fibrinogênio, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) parecem estar igualmente envolvidos<sup>16</sup>. Estudos prospectivos demonstram que níveis elevados de marcadores de inflamação circulantes, em particular a PCR, estão associados com um risco maior de eventos coronarianos em pacientes com angina estável, instável e em indivíduos aparentemente saudáveis<sup>17</sup>.

Da mesma forma, um corpo crescente de evidências tem ressaltado a MPO, enzima derivada de leucócitos, como catalisadora do processo aterosclerótico via elaboração de produtos oxidativos<sup>18</sup>. Subanálises de ensaios clínicos já apontam essa enzima como preditora de risco cardiovascular em pacientes com SCA<sup>19</sup>.

Nessa perspectiva, revisou-se o valor prognóstico de novos marcadores inflamatórios, destacando a PCR e a MPO no contexto da doença arterial coronariana estável e da SCA, como preditoras de risco cardiovascular, destacando as evidências clínico-epidemiológicas disponíveis e apontando para lacunas no conhecimento.

Adicionalmente, o comportamento e a informação prognóstica desses marcadores, em longo prazo, em indivíduos que apresentaram um episódio de SCA, não foram descritos e poderiam auxiliar no acompanhamento desses casos. Assim, esse estudo visa relacionar a evolução dos níveis de PCR e MPO, com desfechos clínicos em longo prazo, em uma população de pacientes admitidos com quadro de SCA. Propõe-se, ainda, a avaliar o valor prognóstico desses novos marcadores bioquímicos, neste contexto clínico, independentemente de outros fatores conhecidos associados com maior risco cardiovascular, além de comparar a acurácia diagnóstica dos marcadores tradicionais com a adição de marcadores inflamatórios para a predição de mortalidade cardiovascular em longo prazo.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

## 2.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A aterosclerose, tradicionalmente considerada como uma condição clínica decorrente do depósito lipídico intravascular, há pouco tempo, foi redefinida como um processo decorrente de um estado inflamatório persistente. Avanços substanciais, na pesquisa básica e experimental, apontaram a inflamação como mediadora de todos os estágios do processo aterosclerótico. Estudos clínicos demonstraram que a elevação de marcadores inflamatórios prediz eventos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), independente do dano miocárdico. Além disso, o estado inflamatório, indicado por níveis elevados de proteína C reativa (PCR), prospectivamente, define risco de complicações ateroscleróticas, acrescentando informação prognóstica aos marcadores de risco tradicionalmente utilizados. A mieloperoxidase (MPO), enzima derivada de neutrófilos, foi, recentemente, implicada como promotora de aterogênese e preditora de prognóstico adverso em pacientes com SCA.

Esta revisão sumariza as evidências recentes sobre a associação entre inflamação e aterosclerose, o valor prognóstico de novos marcadores inflamatórios, com ênfase na PCR e na MPO como preditoras de risco cardiovascular no contexto da doença arterial coronariana estável e da SCA, destacando as evidências clínico-epidemiológicas disponíveis e apontando para lacunas no conhecimento.

## 2.2 INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

Até as últimas décadas, a doença aterosclerótica era considerada como uma condição clínica decorrente da deposição de gordura na parede vascular. Entretanto, a aterotrombose, freqüentemente, ocorre na ausência de dislipidemia, o que direcionou a pesquisa básica para a busca de outros mecanismos fisiopatológicos. O papel do processo inflamatório vinha sendo negligenciado neste contexto, porém, nos últimos anos, inúmeros estudos experimentais apontaram para mecanismos moleculares e

celulares, contribuindo para a aterogênese de forma significativa em todos seus estágios de desenvolvimento<sup>20</sup>. Além disso, um grande acúmulo de dados indica forte associação da inflamação como preditora de informações prognósticas de utilidade clínica considerável, sendo um novo fator de risco emergente para cardiopatia isquêmica, independente dos fatores de risco tradicionais.

O papel do processo inflamatório nos pacientes com doença coronariana, tanto em quadros estáveis quanto instáveis, conduziu à identificação de novos marcadores inflamatórios para a estratificação de risco destes pacientes, sendo, também, mais um alvo a ser atingido pelo arsenal terapêutico disponível<sup>20</sup>.

Entre os marcadores biológicos disponíveis, houve interesse particular na proteína C reativa que emergiu, em diversos estudos, como preditora de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica e morte súbita por causa cardíaca em populações de indivíduos saudáveis e após eventos cardíacos<sup>21</sup>.

### 2.3 O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Diversos estudos básicos e clínicos têm sido conduzidos a fim de elucidar a fisiopatogenia da doença aterosclerótica e suas distintas manifestações clínicas. A inter-relação de fatores ambientais, genéticos e biológicos é enorme, tornando a descrição detalhada de todas as etapas um processo ainda em construção. Resumidamente, o texto a seguir descreve a seqüência prevista para as principais etapas. Sabe-se que os leucócitos, normalmente, aderem pouco ao endotélio íntegro. Em situações pró-inflamatórias, como diabetes melito (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, dislipidemia e obesidade, ocorre disfunção endotelial. As células endoteliais passam a expressar moléculas de adesão na sua superfície. Essas moléculas atraem leucócitos circulantes, desencadeando a cascata inflamatória. Uma vez aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na camada íntima dos vasos, liberando fatores

quimioatrativos que perpetuam a resposta inflamatória pela liberação de citocinas, fator de necrose tumoral e fatores de crescimento que estimulam macrófagos a fagocitar lipoproteínas circulantes<sup>12,20</sup>.

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ao serem captadas, sofrem um processo oxidativo que induz a formação de novas moléculas de adesão, assim como a proliferação das células musculares lisas da parede arterial. Estas últimas produzem elastases e collagenases em resposta ao processo inflamatório, capazes de enfraquecer a capa fibrosa, favorecendo a possibilidade de ruptura. Uma vez precipitada a ruptura da placa, ocorre liberação de fatores pró-coagulantes, ativação da formação do trombo, com conseqüente oclusão aguda do vaso<sup>20</sup>. Dessa forma, o processo inflamatório não somente promove o início do processo aterosclerótico, como parece contribuir para a precipitação da SCA pela formação do trombo decorrente da ruptura da placa. Esse reconhecimento do componente inflamatório da aterogênese reforça a plausibilidade biológica para o potencial uso dos marcadores inflamatórios como indicadores da presença de aterogênese e preditores de complicações do processo aterosclerótico<sup>22</sup>.

#### 2.4 INFLAMAÇÃO E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Marcadores de necrose miocárdica, como a creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB) e as troponinas, são úteis na estratificação de risco dos pacientes com SCA. Entretanto, muitos pacientes sem evidência de necrose miocárdica, com marcadores normais, apresentam prognóstico desfavorável com alto risco para recorrência de eventos. Considerando o papel-chave da reação inflamatória na instabilização da placa, muitos estudos direcionaram seu foco para os marcadores inflamatórios no intuito de contribuir para a estratificação de risco desses pacientes<sup>23</sup>.

Evidências crescentes demonstram elevados níveis de diversos marcadores inflamatórios circulantes em indivíduos que se apresentam com SCA. Citocinas como

interleucina-6, interleucina-18, fator de necrose tumoral, moléculas de adesão celular, CD40 ligante, MPO e proteínas de fase aguda, como fibrinogênio, amiloide A e, em particular, a PCR são participantes deste quadro.

Dentro desse grupo, a PCR destaca-se como protagonista, sendo o marcador mais estudado e com evidências mais robustas como forte preditora de risco cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis, em pacientes com revascularização percutânea eletiva e em pacientes com SCA. Níveis elevados de PCR predizem um prognóstico desfavorável, podendo refletir um papel da resposta inflamatória como promotora da instabilização da placa.

## 2.5 PROTEÍNA C REATIVA

Uma revisão recente do *Center for Disease Control* (CDC) e da *American Heart Association* (AHA) sugere que a PCR possa ser um marcador de risco adicional aos tradicionalmente utilizados, definindo como conduta aceitável a dosagem de PCR na estratificação de risco de doença arterial coronariana estável em indivíduos com risco cardiovascular intermediário (risco de eventos cardíacos entre 10 a 20% em dez anos)<sup>22</sup>.

### 2.5.1 Descrição Fisiopatológica

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida nos hepatócitos em resposta ao estímulo de citocinas, em especial a interleucina-6, que induz sua expressão e liberação na corrente sanguínea. Pode haver, igualmente, uma produção endotelial local de PCR, porém a contribuição desses valores para os níveis sistêmicos não parece ser muito significativa.

Ainda não foram definidos, os níveis basais de PCR que podem causar aterotrombose. Estudos experimentais demonstram que ela possui habilidade de ligação



e ativação do sistema complemento, promovendo deposição de C3 nos tecidos, o que poderia induzir à aterosclerose e potencial instabilidade da placa. Sabe-se que a PCR induz a expressão de inúmeras moléculas de adesão pelas células endoteliais, medeia a oxidação e captação de LDL pelos macrófagos endoteliais, estimula o recrutamento de monócitos na parede arterial, contribuindo para a formação de células espumosas. A PCR é capaz de induzir a produção de fatores teciduais pró-trombóticos pelos macrófagos, promovendo conexão entre as vias inflamatórias e as da coagulação<sup>24</sup>.

A PCR estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias dos monócitos, como interleucina-1b, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa. Ela diminui a expressão e biodisponibilidade da óxido nítrico sintetase nas células endoteliais, estando, dessa forma, ligada, diretamente, à disfunção endotelial e à promoção da aterosclerose. Além disso, a PCR está sendo implicada no aumento de reatividade vascular nas placas instáveis, podendo desencadear uma síndrome coronariana instável<sup>23,24,25,26,27</sup>.

Liuzzo e colaboradores<sup>28</sup> avaliaram níveis de PCR em pacientes submetidos à angioplastia com balão. Os autores sugeriram que a ruptura da placa aterosclerótica não é a principal causa da elevação dos marcadores inflamatórios, pois seus níveis não se modificam após procedimentos em pacientes com angina estável e instável. Porém, pacientes com níveis basais elevados de PCR são mais sensíveis a estímulos pró-inflamatórios, apresentando elevações expressivas após angioplastia. Esses dados sugerem que a PCR possa ser um marcador de hiper-responsividade do sistema inflamatório e que uma resposta inflamatória exacerbada a um estímulo inespecífico possa estar envolvida na patogênese da angina instável (AI)<sup>28</sup>.

### **2.5.2 PCR como Marcadora de Risco Cardiovascular**

Idealmente, para que possa ser útil, na prática clínica, um marcador deve possuir métodos laboratoriais padronizados com variabilidade adequada, independência quanto a

outros fatores de risco já estabelecidos, associação com desfechos clínicos cardiovasculares em estudos observacionais e em ensaios clínicos, diretrizes para a interpretação dos resultados, habilidade de prever informações, além daquelas advindas dos fatores de risco estabelecidos, generalização dos resultados para diversos grupos populacionais e custo efetividade do teste com os ensaios disponíveis<sup>22</sup>.

Nesse contexto, a PCR parece ser o marcador que mais vai ao encontro de tais requisitos, por apresentar uma meia vida longa (19 horas), estabilidade plasmática, ausência de variação circadiana, facilidade de mensuração e por haver, à disposição, ensaios padronizados precisos e de alta sensibilidade, tanto para plasma fresco, armazenado ou congelado, com resultados semelhantes<sup>20</sup>.

A PCR de alta-sensibilidade (PCR-as) apresenta coeficiente de variação inferior a 10%, com valores determinados entre 0,3 a 10 mg/l, tendo uma distribuição normal na população, com mais de 95% dos indivíduos apresentando valores inferiores a 10 mg/l. Em um estudo recente, foi comprovada a estabilidade, em longo prazo, dos níveis de PCR-as, com um coeficiente de correlação interpessoal de 0,59 (IC 95% 0,52 a 0,66), valores similares aos coeficientes de correlação de pressão arterial sistólica (0,66), pressão diastólica (0,53) e colesterol total (0,60)<sup>29</sup>. Isso sugere que tal marcador inflamatório é suficientemente estável para uso potencial na predição de eventos coronarianos em longo prazo. Contraditoriamente, autores de outro estudo recente sugerem que flutuações nos níveis de PCR-as, em pacientes com doença cardíaca estável, podem ser problemáticas para a estratificação de risco e monitorização do tratamento. Medidas seriadas de PCR-as foram realizadas em 159 pacientes com cardiopatia isquêmica estável e 40,3% dos pacientes mudaram de categoria de risco entre a primeira e a segunda medida<sup>30</sup>. Em indivíduos estáveis, os pontos de corte sugeridos são categorizados em baixo risco (<1 mg/l), risco intermediário (1,0 a 3,0 mg/l) e alto risco (>3,0 mg/l), correspondendo aos tertis na população adulta saudável. Sabe-se

que o tercil superior apresenta um risco cardiovascular aproximadamente duas vezes maior que o tercil mais baixo<sup>22</sup>.

Para pacientes com SCA, os valores de PCR-as considerados altos são maiores do que nos pacientes sem doença ou assintomáticos. Níveis acima de 10 mg/l são melhores preditores no contexto da SCA, enquanto valores maiores que 3,0 mg/l em pacientes estáveis já são valorizados<sup>22</sup>. Recentemente, Ridker e colaboradores realizaram uma reanálise do *Womens' Health Study* (WHS), demonstrando uma correlação linear entre os níveis de PCR-as e o risco cardiovascular em mulheres saudáveis. Estratificando a população em grupos, conforme os níveis de PCR-as basais (<0,5, 0,5 a <1,0, 1,0 a <2,0, 2,0 a <3,0, 3,0 a <4,0, 4,0 a <5,0, 5,0 a <10,0, 10,0 a <20,0, e >20,0 mg/l), os riscos relativos (RR) ajustados para o escore de risco de Framingham foram 1,0, 1,6, 1,6, 1,7, 1,9, 2,2, 2,3, 2,8 e 3,1, respectivamente<sup>31</sup>. Esse estudo prospectivo sugere uma nova classificação, demonstrando que níveis de PCR-as muito altos (>10 mg/l) e níveis muito baixos (<0,5 mg/l) fornecem informações prognósticas igualmente importantes do risco cardiovascular. Assim, complementando a definição do CDC/AHA é sugerido um novo grupo considerado como altíssimo risco com PCR-as >10 mg/l<sup>31</sup>.

Sabe-se que os níveis dos marcadores inflamatórios variam muito em pacientes com doença arterial coronariana. Acredita-se que a PCR-as elevada (>3,0 mg/l) ocorra em menos de 10% de indivíduos normais, em 20% dos pacientes com angina estável, em 65 a 70% dos pacientes com angina instável, em 90% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio precedido de angina instável, porém, em menos de 50% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, não precedido de angina instável<sup>32</sup>. A ausência de elevação de PCR-as, em até 30% dos pacientes com angina instável e até 50% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio não precedidos de angina instável, pode refletir uma heterogeneidade da resposta inflamatória. Essas diferenças individuais, no grau de

resposta a um estímulo inflamatório, podem decorrer de um componente genético subjacente<sup>20</sup>.

Alguns fatores estão associados a níveis mais elevados de PCR-as. São eles: obesidade e índice de massa corporal, diabetes melito, síndrome metabólica, aumento de pressão arterial, tabagismo, terapia de reposição hormonal, doenças infecciosas e inflamatórias crônicas, aumento de triglicerídeos e diminuição de HDL-colesterol<sup>22,29</sup>. De outro modo, o uso moderado de álcool, a atividade física, a diminuição de peso e algumas medicações como estatinas, fibratos, niacina e ácido acetil salicílico são capazes de diminuir os níveis de PCR-as<sup>22</sup>.

Infecções agudas e traumas podem elevar os níveis de PCR-as, sendo adequado aguardar um período de duas e três semanas para a dosagem em pacientes estáveis com infecções de vias aéreas superiores ou outras doenças agudas. A dosagem de PCR-as, em indivíduos portadores de artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico, apresenta um valor limitado, pois eles podem ter valores elevados pela doença de base<sup>33</sup>.

Wiviott e colaboradores demonstraram que existe um padrão diferente na apresentação dos marcadores bioquímicos, quando estratificado por gênero em pacientes com SCA. Homens são mais predispostos a apresentar níveis de CK-MB e troponinas elevados, enquanto as mulheres são mais propensas a níveis elevados de PCR-as e BNP. Apesar das diferenças nos marcadores, suas elevações predizem prognóstico adverso nos dois sexos. Isto sugere que uma abordagem com múltiplos marcadores seja adicional para avaliação de risco, principalmente no sexo feminino<sup>34</sup>.

A maioria dos pesquisadores está de acordo que, até o momento, a PCR, quando avaliada pela técnica de alta-sensibilidade (PCR-as), representa um dos fatores mais promissores no contexto clínico dentre os múltiplos marcadores inflamatórios emergentes.

### 2.5.3 PCR como Preditora de Risco Cardiovascular

#### 2.5.3.1 Na Prevenção Primária

Múltiplos estudos de base populacional demonstram que níveis elevados de PCR-as se correlacionam com eventos cardiovasculares futuros em diferentes populações, incluindo representantes de ambos os sexos e idosos, adquirindo um papel global na avaliação do risco cardiovascular individual<sup>35,36,37</sup>. O valor agregado da PCR-as na predição da incidência de eventos coronarianos parece ser independente de outros fatores de risco conhecidos. A PCR-as apresenta associação com eventos coronarianos após ajuste para idade, colesterol total, HDL-colesterol, tabagismo, índice de massa corporal, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, atividade física e história familiar de doença arterial coronariana precoce, acrescentando informação prognóstica ao rastreamento do perfil lipídico<sup>21,33,38</sup>. Em pacientes com síndrome metabólica, a PCR-as adiciona informação prognóstica em termos de risco futuro para doença cardiovascular<sup>39</sup>.

Dados de diversos ensaios clínicos conduzidos em populações livres de doença na inclusão, como o PHS (*Physicians' Health Study*), o estudo MONICA, o WHS (*Women's Health Study*), o NHS (*Nurses' Health Study*), apontam a PCR-as como preditora independente de risco cardiovascular em homens e mulheres saudáveis, comprovando que a inflamação de baixo grau é marcadora de doença arterial coronariana nestes grupos<sup>35,40,41,42,43</sup> (Tabela 1).

Foi identificado que, para homens e mulheres saudáveis, cada quintil de aumento de PCR-as em mg/l (risco baixo – 0,1 a 0,7; risco leve – 0,7 a 1,1; risco moderado – 1,2 a 1,9; risco alto – 2,0 a 3,8; e risco muito alto – 3,8 a 15), o risco relativo ajustado de sofrer um evento cardiovascular futuro aumenta em 26% em homens (IC 95% 11 a 44%;  $p < 0,005$ ) e 33% em mulheres (IC 95% 13 a 56%;  $p < 0,001$ )<sup>33</sup>. Uma metanálise com 14 estudos prospectivos, incluindo 2.557 pacientes com oito anos de seguimento,

demonstrou um risco relativo combinado elevado (RR 1,9; 1,5 a 2,3) para doença arterial coronariana em pacientes com níveis elevados de PCR-as <sup>42</sup>.

Ridker e colaboradores estudaram a associação de múltiplos marcadores inflamatórios (PCR-as, amiloide A, IL-6, molécula de adesão intercelular solúvel tipo 1 (sICAM-1) e homocisteína) e risco cardiovascular. Todos marcadores foram associados com maior incidência de eventos, entretanto a PCR-as foi a maior preditora de risco, acrescentando informação ao perfil lipídico (RR 4,4; IC 95% 2,2 a 8,9)<sup>37</sup>.

**Tabela 1** – Estudos de prevenção primária para avaliação da PCR-as como preditora de eventos cardiovasculares

<b>Estudos prevenção primária</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Risco relativo</b>	<b>IC 95%</b>
PHS, 1997 <sup>35</sup>	543	2,9	1,8 a 4,6
MONICA, 1999 <sup>40</sup>	936	2,21	1,5 a 3,5
WHS, 2000 <sup>41</sup>	122	7,3	2,7 a 19,9
DANESH, 2000 <sup>42</sup>	506	2,13	1,4 a 3,3
Estudo Rotterdam, 2003 <sup>44</sup>	157	1,2	0,6 a 2,2
Estudo Reykjavik, 2004 <sup>29</sup>	2459	1,92	1,7 a 2,2
DANESH, 2004 <sup>29</sup>	7068	1,49	1,4 a 1,6
PAI, 2004 <sup>43</sup>	504	1,68	1,2 a 2,4
KISTORP, 2005 <sup>45</sup>	626	1,46	0,9 a 2,2

Nota: IC = intervalo de confiança

A associação linear de PCR-as com infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização miocárdica foi ainda maior que a dos níveis de LDL-colesterol, com um risco relativo de 2,3 ( $p < 0,001$ ) para PCR-as, e de 1,5 ( $p < 0,001$ ) para o LDL-colesterol, no WHS. Em torno de 46% dos pacientes, com valores de LDL-colesterol inferiores a 130 mg/dl, apresentaram eventos, demonstrando que a PCR-as é capaz de identificar um grupo diferente de alto risco, acrescentando informações prognósticas ao perfil lipídico e aos fatores de risco de Framingham. Neste estudo, os autores combinaram informações de LDL-colesterol e PCR-as, identificando quatro

diferentes grupos de risco, sendo a referência aqueles com PCR-as baixa e LDL-colesterol baixo. Os indivíduos com PCR-as baixa e LDL-colesterol elevado apresentaram RR de 1,5 (IC 95% 1,0 a 2,4); PCR elevada e LDL-colesterol baixo, RR 1,7 (IC 95% 1,1 a 2,6); PCR-as e LDL-colesterol elevados com RR 2,4 (IC 95% 1,6 a 3,6) para ocorrência de eventos combinados<sup>21</sup>.

Da mesma forma, no estudo ARIC, os pacientes com níveis elevados de PCR-as e lipoproteína associada à fosfolipase-A com LDL-colesterol <130 mg/dl apresentaram maior risco de doença arterial coronariana, sugerindo seu papel complementar na estratificação de risco<sup>46</sup>. Apesar dessas sólidas informações de estudos observacionais, na maioria americanos, dois estudos europeus mostraram resultados um pouco distintos. A mensuração dos níveis de PCR-as não contribuiu para a predição de eventos coronarianos em adição ao escore de risco de Framingham<sup>44,45</sup> (Tabela 1). Contradizendo esses resultados, no estudo prospectivo Reykjavik, a associação de PCR-as com mortalidade cardiovascular e infarto não fatal se manteve após o ajuste para outros fatores de risco conhecidos, porém com menor magnitude em relação aos estudos anteriores. A estabilidade da PCR-as, em longo prazo, com 12 anos de intervalo entre as medidas foi confirmada (coeficiente de correlação intrapessoal 0,59; IC 95% 0,52 a 0,66), sendo similar aos valores de pressão arterial e colesterol total<sup>29</sup>. Analisando 22 estudos prospectivos, a PCR-as persistiu como um fator moderado de predição de risco<sup>29</sup> (Tabela 1).

De acordo com os dados expostos acima, ainda existem algumas contradições e muitas limitações na generalização desses dados, uma vez que a maior parte dos trabalhos foi realizada com a população europeia e norte-americana. Dados não consistentes até o presente sugerem que etnia altera a relação de PCR-as com eventos<sup>22</sup>.

### 2.5.3.2 Na Prevenção Secundária

Diversos estudos analisaram o papel dos marcadores bioquímicos e inflamatórios no contexto de predição de recorrência de eventos coronarianos e morte, em curto, médio e longo prazo. Em pacientes com doença arterial coronariana instável, está comprovada a relação prognóstica, em diferentes tempos de acompanhamento, entre os níveis séricos elevados das troponinas e risco de mortalidade cardiovascular<sup>17,47,48,49</sup>. Níveis elevados de PCR-as estão relacionados com risco duas a três vezes maior de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com angina estável e instável<sup>50,51</sup>.

Acredita-se que PCR-as é capaz de complementar informações prognósticas na SCA, independente dos níveis de troponinas. Evidências atuais apontam a PCR-as como um marcador de risco de recorrência de IAM, mesmo em pacientes com troponinas negativas, sugerindo que ela contribua na estratificação precoce de risco em curto e longo prazo, além dos marcadores de lesão miocárdica<sup>17,23,47</sup>.

A proposta de uma estratégia de abordagem com múltiplos marcadores, incluindo troponina (marcador de necrose miocárdica), PCR-as (marcador inflamatório) e BNP (marcador de estresse hemodinâmico/ sobrecarga ventricular) em pacientes com SCA permite uma melhor estratificação de risco em curto e longo prazo com informação complementar, praticamente dobrando o risco de mortalidade para cada marcador elevado<sup>15</sup>.

Em um estudo pioneiro, em 1994, Liuzzo e colaboradores demonstraram, em um pequeno grupo de 31 pacientes com angina instável grave, que a PCR-as era capaz de prever eventos cardíacos futuros, como morte cardiovascular, IAM e necessidade de revascularização de urgência. Nesse estudo, foi demonstrado que 13% dos pacientes com angina estável, 65% dos pacientes com angina instável, 79% dos pacientes com IAM, e todos os pacientes com IAM precedido de angina instável apresentavam níveis



elevados de PCR-as. A PCR-as apresentou uma sensibilidade de 90%, especificidade de 82% e valor preditivo positivo de 90% para predizer eventos cardíacos futuros<sup>32</sup>.

Uma metanálise com sete estudos prospectivos, envolvendo um total de 1053 casos de doença arterial coronariana, acompanhados por uma média de seis anos, comparou indivíduos no tertil inferior de PCR-as com aqueles no tertil superior, demonstrando uma associação deste marcador com eventos coronarianos maiores (RC= 1,7; IC 95% 1,4 a 2,1), com boa consistência entre os estudos<sup>52</sup>. No estudo TIMI 11A, níveis elevados de PCR-as, na apresentação de pacientes com SCA, associaram-se com maior mortalidade em 14 dias, mesmo em pacientes com troponina-T negativa. Nesse estudo, a PCR-as elevada foi um marcador mais sensível para mortalidade elevada que a troponina-T (86% vs. 29%), mantendo moderada especificidade (76% vs. 91%). A combinação dos dois marcadores foi o indicador mais específico de mortalidade e foi associado com a maior razão de risco (6,1)<sup>17</sup>.

Da mesma forma, análises de diversos ensaios clínicos (CAPTURE, FRISC, GUSTO-IV) ratificam a PCR-as como fator independente para mortalidade cardiovascular no contexto da doença coronariana instável, adicionando informação complementar à dosagem de troponina-T<sup>47,48,53,54,55</sup> (Tabela 2). Entretanto, no *Atherogene Study*, dados analisados após ajuste para fatores de confusão demonstraram uma associação limítrofe da PCR-as com risco cardiovascular, sugerindo que o valor prognóstico da PCR-as, na SCA, deva ser rediscutido em novos estudos<sup>56</sup>.

**Tabela 2** – Estudos de Prevenção Secundária – PCR-as como preditora de mortalidade cardiovascular

<b>Estudos de Prevenção Secundária</b>	<b>N</b>	<b>Risco relativo</b>	<b>IC 95%</b>
TOSS et al., 1997 <sup>53</sup>	965	3,5	1,2 a 7,9
HEESCHEN et al., 2000 <sup>47</sup>	447	2,0	1,2 a 3,6
LINDAHL 2et al., 2000 <sup>48</sup>	917	2,6	1,5 a 4,5
MUELLER et al., 2002 <sup>55</sup>	1042	4,1	2,3 a 7,2
JAMES et al., 2003 <sup>54</sup>	7108	1,2	1,1 a 1,3

Nota: IC = intervalo de confiança

A PCR-as elevada pode ser um parâmetro melhor que um teste de estresse positivo para a identificação de instabilidade da placa na estratificação de risco em pacientes com angina instável<sup>57</sup>. A PCR-as, na alta hospitalar, é melhor preditora para recorrência de instabilidade em pacientes com angina instável do que o seu valor na admissão. Seus níveis podem persistir elevados após três meses, em, aproximadamente, 42% dos pacientes internados com angina instável<sup>58</sup>. Dados recentes sugerem, também, que a PCR-as pode ser um marcador de reestenose após angioplastia percutânea, sendo, também, capaz de predizer risco de morte ou IAM em 30 dias pós-intervenção<sup>59,60</sup>. Pacientes com angina estável submetidos a *stent* coronariano, com níveis de PCR-as >5,0 mg/l, apresentaram prognóstico desfavorável, principalmente, nos primeiros 30 dias após o procedimento<sup>61</sup>.

### 2.5.3.3 Aplicação da PCR-as na Prática Clínica

No momento em que se considera a utilização clínica de um marcador inflamatório, precisa-se responder, primeiramente, a alguns questionamentos: Este marcador é capaz de predizer risco independentemente dos marcadores já utilizados rotineiramente? Sua medida é capaz de predizer uma proporção considerável do risco associado com determinada doença? A sua medição é sensível, específica e com alto valor preditivo? Existem ensaios bioquímicos disponíveis e confiáveis? Existem terapias

específicas para reduzir os níveis destes marcadores? Estas terapias são capazes de reduzir o risco cardiovascular? E, por fim, qual o custo-benefício para a sociedade com a realização desta prática?<sup>62</sup>

Com base nas informações apresentadas anteriormente, percebe-se que a PCR-as preenche a maioria desses critérios. Ela já foi estudada em uma multiplicidade de contextos clínicos, apresenta valor complementar ao da estratificação do perfil lipídico na prevenção primária e complementa a informação das troponinas em pacientes com SCA. Além disso, a PCR-as é capaz, ainda, de predizer risco de morte ou IAM, em 30 dias, em pacientes submetidos à angioplastia percutânea.

Foi demonstrado que as citocinas produzidas no tecido adiposo, principalmente a interleucina-6, são o principal estímulo para a produção de PCR-as hepática. Isso sugere uma associação dos níveis de PCR-as com obesidade, especialmente visceral, com resistência à insulina e dislipidemia, sendo, também, considerado um futuro marcador para a síndrome metabólica<sup>24</sup>. Dessa forma, a PCR-as apresenta potencial para a estratificação de risco naqueles indivíduos com consideração para terapia hipolipemiante, antiplaquetária ou outras terapias cardioprotetoras, assim como aumento na ênfase da modificação de estilo de vida.

Um potencial uso da PCR-as seria naqueles pacientes com risco intermediário (10 a 20% de risco de doença arterial coronariana em 10 anos) nos quais um fator de risco a mais pode direcionar o médico para uma investigação diagnóstica e uma terapia mais ou menos agressiva. Naquelas situações em que o paciente já é elegível para tais medidas, como pacientes com alto risco (>20% em 10 anos), seu uso já se torna menos útil.

No contexto de prevenção secundária, pacientes com doença coronariana já estabelecida, com quadro de SCA, ou submetidos à angioplastia percutânea, a PCR-as pode contribuir com estimativa prognóstica, sendo um marcador de risco independente

para a recorrência de eventos, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio e reestenose, podendo direcionar para uma intervenção terapêutica mais agressiva. Não existem, até o momento, evidências fortes na literatura que recomendam a utilização da PCR-as seriada para monitorizar terapia ou atividade da doença no contexto de prevenção secundária. Da mesma forma, não há suporte na literatura para o uso indiscriminado da PCR-as na população em geral para rastreamento.

De acordo com o Consenso do CDC e da AHA<sup>22</sup>, foram definidas as seguintes recomendações para a mensuração de PCR-as na prática clínica (Tabela 3).

**Tabela 3** – Classificação das Recomendações de acordo com CDC e AHA<sup>22</sup>

<b>Classe</b>	<b>Descrição</b>	<b>Indicação da mensuração da PCR-as na prática clínica</b>
<b>I</b>	Condições para as quais existe evidência e/ou concordância geral que o procedimento é útil e efetivo	Nenhuma
<b>II</b>	Condições para as quais existem evidências conflitantes e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia do procedimento ou tratamento	
<b>Ila</b>	Tendência da evidência/opinião a favor da utilidade/eficácia	Como um marcador de risco independente para o grupo de pacientes com avaliação global de risco intermediário entre 10 e 20% em 10 anos
<b>Ilb</b>	Utilidade e eficácia menos estabelecidas pelas evidências e opiniões	Como um marcador independente para eventos isquêmicos recorrentes (morte, IAM, reestenose após intervenção coronariana percutânea) em pacientes com angina estável ou SCA. O benefício da terapia baseada nesta estratégia é incerto
<b>III</b>	Condições para as quais existe evidência e/ou concordância geral que o procedimento/tratamento não é útil/efetivo e, em alguns casos, pode ser prejudicial	A população adulta não deve ser submetida a rastreamento para PCR-as para definir risco cardiovascular

Como seus valores estão associados com obesidade e risco de desenvolver DM tipo 2, medidas de intensificação de dieta e programas de atividade física parecem ser apropriados para aqueles indivíduos com níveis elevados<sup>63</sup>. Diversos fármacos, com

potencial efeito antiinflamatório, vêm sendo testados numa tentativa terapêutica de reduzir os níveis de PCR-as, dentre eles as estatinas, o ácido acetil salicílico, o clopidogrel, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e as tiazolidinedionas<sup>27</sup>. Há evidências de que a terapia com estatinas é capaz de reduzir a resposta inflamatória, além do benefício no metabolismo lipídico. Esses medicamentos interferem, positivamente, na função endotelial, diminuindo a agregação plaquetária e a formação do trombo<sup>60,64,65,66</sup>. No ensaio clínico de prevenção primária AFCAPS/Tex-CAPS, a terapia com lovastatina diminuiu em 15% os níveis de PCR-as, após um ano de tratamento, independentemente do perfil lipídico. A terapia com estatina foi altamente eficaz no grupo com LDL baixo e com PCR-as elevada, sendo capaz de reduzir o risco de eventos coronarianos neste grupo comparado com placebo (RR 0,58; IC 95% 0,34 a 0,98; NNT 48)<sup>64</sup>.

No estudo CARE, os níveis de PCR-as se associaram com risco aumentado de recorrência de eventos coronarianos (RR 1,7; p=0,02). Os pacientes randomizados para pravastatina obtiveram redução dos níveis de PCR-as não relacionada com o efeito no LDL e no HDL, indicando que as estatinas podem ter um componente antiinflamatório. Aqueles pacientes com evidência de inflamação apresentaram prevenção de 54% de recorrência de eventos, comparado com 25% naqueles sem marcadores inflamatórios elevados, independentemente do perfil lipídico<sup>67</sup>.

Estudos subseqüentes, como o PRINCE, vêm ao encontro desses resultados. Houve uma redução média significativa dos níveis de PCR-as de 14,7% em 12 semanas e de 16,9% em 24 semanas no grupo de prevenção primária randomizado para pravastatina comparado com placebo. Essa diferença foi mantida independente do perfil lipídico, do uso do ácido acetil salicílico ou da terapia de reposição hormonal. Da mesma forma, o grupo de prevenção secundária apresentou diminuição dos níveis de PCR-as em 14,3% em 12 semanas, e 13,1% em 24 semanas, comparando pravastatina com

placebo, favorecendo a hipótese de que as estatinas apresentam um efeito de classe antiinflamatório, além de hipolipemiante<sup>65</sup>.

No estudo MIRACL, pacientes com SCA em uso de atorvastatina 80 mg apresentaram redução de 34% nos níveis de PCR-as comparado com placebo em 16 semanas de acompanhamento, reforçando seu uso precoce em pacientes na fase aguda<sup>68</sup>.

O efeito sobre a PCR-as parece ser dose-dependente. Segundo dados do estudo REVERSAL, o tratamento intensivo com estatina (atorvastatina 80 mg/dia) foi relacionado com uma maior redução da taxa de progressão de aterosclerose comparado com o grupo com tratamento moderado (pravastatina 40 mg/dia). Os níveis de PCR-as diminuíram 5,2% com pravastatina e 36,4% com atorvastatina. Após o ajuste para a redução dos níveis lipídicos, a PCR-as foi associada com a taxa de progressão da aterosclerose<sup>69</sup>.

Investigadores do estudo PROVE IT-TIMI 22 avaliaram a relação entre níveis de LDL-colesterol e PCR-as em 3745 pacientes com SCA randomizados para terapia hipolipemiante intensiva (atorvastatina 80 mg/dia) ou moderada (pravastatina 40mg/dia) e o risco de infarto recorrente ou morte cardiovascular. Pacientes com níveis baixos de PCR-as pós estatina (<2,0 mg/l) tiveram melhores desfechos do que o grupo com PCR-as elevada (2,8 vs. 3,9 eventos por 100 pessoas/ano; p=0,006), independentemente dos níveis de LDL-colesterol<sup>70</sup>. Foi demonstrado, também, que a terapia com estatinas é capaz de diminuir o risco cardiovascular aumentado em pacientes submetidos à angioplastia com *stent* e níveis elevados de PCR-as, atenuando, significativamente, o prognóstico adverso deste grupo<sup>60</sup>.

O efeito da terapia com ácido acetil salicílico nos níveis de PCR-as é controverso, porém há evidências que apontam um maior benefício desta medicação na prevenção de IAM em pacientes com níveis de PCR-as elevados<sup>35</sup>. O uso prévio de ácido acetil

salicílico, em pacientes com SCA sem supradesnível de ST, é capaz de atenuar o risco aumentado em pacientes com PCR-as elevada<sup>72</sup>.

Em um subestudo do *Physicians' Health Study* (PHS), o uso de ácido acetil salicílico conferiu um benefício significativo em pacientes com níveis elevados de PCR-as (redução relativa de risco de IAM de 56% vs. 14%, comparando o grupo com PCR-as no quartil superior com o inferior). Esses achados sugerem um efeito benéfico do ácido acetil salicílico não somente por sua atividade antiagregante plaquetária, mas também antiinflamatória<sup>35</sup>.

Da mesma forma, antagonistas do receptor da glicoproteína (GP) IIb/IIIa podem apresentar ação antiinflamatória. A elevação de PCR-as, interleucina-6 e fator de necrose tumoral, nas primeiras 24 a 48 horas pós-angioplastia, é atenuada em 30 a 100% pelo uso de Abciximab<sup>71</sup>.

## 2.6 MIELOPEROXIDASE

Considerando a reação inflamatória como protagonista do processo aterosclerótico, estudos recentes apontaram o papel da ativação neutrofílica neste contexto<sup>73</sup>. Evidências crescentes permitem identificar a SCA como um processo de lesão miocárdica desencadeado não apenas pela atividade plaquetária, mas também precedido pelo recrutamento e ativação de neutrófilos polimorfonucleares<sup>68</sup>. A ativação de neutrófilos foi demonstrada na AI, no IAM e após reperfusão coronariana em estudos experimentais<sup>74</sup>. A liberação do conteúdo dos grânulos leucocitários gera dano endotelial e aumento da atividade pró-coagulante. Sabe-se que a Mieloperoxidase (MPO) é o maior constituinte dos grânulos azurófilos dos neutrófilos e é imediatamente liberada após a sua ativação por diferentes agonistas<sup>74</sup>. Dessa forma, um acúmulo de evidências tem emergido na literatura, a fim de discutir o papel da MPO na promoção da aterogênese.

### 2.6.1 Descrição Fisiopatológica

A MPO é uma enzima derivada dos leucócitos, reguladora do fluxo de colesterol na parede arterial por estar envolvida na produção de radicais livres. A síntese da MPO ocorre durante a diferenciação mielóide, na medula óssea, e está completa dentro dos granulócitos, previamente à sua entrada na circulação. A MPO é armazenada nos grânulos dos neutrófilos e monócitos e liberada somente mediante ativação leucocitária e degranulação. É utilizada como mecanismo de defesa, formando radicais livres e oxidantes com propriedades antimicrobianas<sup>73,75</sup>.

Entretanto, a MPO utiliza, como substrato, o óxido nítrico, gerando espécies reativas de nitrogênio e sendo catalisadora da peroxidação lipídica. A conversão do LDL-colesterol, em sua forma pró-aterogênica, gera aumento da sua captação pelos macrófagos do endotélio vascular, formando as células espumosas. Além disso, o HDL-colesterol também pode ser modificado pela ação da MPO, resultando no impedimento do efluxo de colesterol da parede vascular. A MPO, ainda, é capaz de desencadear a elaboração de fatores pró-inflamatórios, moléculas de adesão, quimiocinas e ativar metaloproteinases, promovendo desestabilização e ruptura da superfície da placa aterosclerótica. Por diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico, é capaz de minimizar sua resposta vasodilatadora, propiciando disfunção endotelial<sup>18,19,73</sup>. Desse modo, está estabelecido que a MPO e seus produtos oxidativos estão implicados na promoção da aterogênese, contribuindo para a cascata aterogênica, disfunção endotelial, vulnerabilidade da placa, ruptura da mesma e, subseqüentemente, da SCA por da sua atuação primária no fluxo de colesterol<sup>18</sup>.

Em meio à busca de uma explicação genética para a doença aterosclerótica, um estudo identificou que um subgrupo de pacientes com deficiência de MPO apresentou uma redução significativa na incidência de doença cardiovascular<sup>76</sup>. Foi identificado um polimorfismo funcional, na região promotora do gen da MPO, no par de base 463,



consistindo na substituição de um alelo G por um A. A presença do alelo A destrói o sítio de ligação para SP1 e diminui a expressão celular de MPO. O genótipo GG é predominante, estando presente em 60 a 66% da população americana. Esse genótipo apresenta duas a três vezes mais expressão do RNA mensageiro da MPO e maiores níveis da proteína MPO que os genótipos GA e AA. Evidências apontam para um fator protetor cardiovascular a presença do alelo A do genótipo da MPO. Um estudo recente demonstrou que, em 139 casos de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida, 4% eram homozigotos para o genótipo AA, 64% para o genótipo GG e 32% eram heterozigotos. Pacientes com o genótipo GG tiveram, significativamente, mais eventos cardiovasculares do que os pacientes com os genótipos GA/AA (19% x 4%,  $p=0,01$ ), durante o período de acompanhamento, independentemente de outros fatores de risco<sup>77</sup>. Esses dados vão ao encontro de outro estudo anterior na população canadense no qual o genótipo AA apresentou o menor risco de DAC (OR 0,138; IC 95% 0,040 a 0,474). Em um modelo dominante, tanto o genótipo AA como o AG foram igualmente associados com diminuição da incidência de DAC, comparado com o genótipo GG (RC 0,639; IC 95% 0,436 a 0,937)<sup>76</sup>.

### **2.6.2 MPO como Marcador de Risco Cardiovascular**

Biasucci e colaboradores estudaram o índice intracelular de MPO em diferentes situações clínicas, incluindo pacientes com AI, IAM, angina variante e em indivíduos normais. Foi identificada uma redução dos níveis intracelulares de MPO em pacientes com AI e IAM comparado com pacientes com angina estável, angina variante e indivíduos normais. Os autores sugerem que a ativação neutrofílica na SCA libera uma grande quantidade de MPO, sem modificação significativa dos seus níveis ao longo de quatro dias. Nos pacientes com diagnóstico de IAM, não houve correlação do índice de MPO intracelular e o pico de CK. Em dez pacientes com angina estável, submetidos a teste de

estresse, não houve modificação dos níveis de MPO, após isquemia induzida. Da mesma forma, os pacientes com angina variante tiveram comportamento semelhante<sup>74</sup>.

Estes dados sugerem que a ativação dos neutrófilos esteja relacionada com a instabilidade da placa e a formação do trombo. A falta de diminuição dos níveis de MPO, porém, após o episódio, demonstra que a resposta inflamatória não é somente decorrente, mas, provavelmente, é igualmente desencadeadora do processo trombótico<sup>74</sup>.

Zhang e colaboradores realizaram um estudo caso-controle, buscando a associação entre os níveis de MPO e a prevalência de DAC em 158 pacientes com DAC estabelecida e 175 controles. Os níveis de MPO leucocitária e sérica foram, significativamente, associados com a presença de DAC, comparando o maior com o menor quartil, com uma razão de chances (RC) de 11,9 (IC 95% 5,5 a 25,5) para a MPO leucocitária e de 20,4 (IC 95% 8,9 a 47,2) para a MPO sérica. Esses dados foram significativos, independentemente do escore de Framingham, da contagem de leucócitos totais e dos fatores de risco tradicionais para cardiopatia isquêmica. O estudo sugere a MPO como um marcador de risco independente para DAC<sup>75</sup>.

Naruko e colaboradores estudaram o papel dos neutrófilos nas lesões culpadas em pacientes com SCA. Foram estudados segmentos de artérias coronarianas de 13 pacientes submetidos à autópsia por IAM e comparados com 43 pacientes com morte por patologias não cardiovasculares. Espécimes de aterectomia de 35 pacientes com angina estável e de 32 pacientes com AI foram analisadas. Todos os espécimes com ruptura ou erosão de placa apresentaram infiltração neutrofílica. Os pacientes com AI apresentaram neutrófilos em 44% das lesões culpadas, comparando com apenas 6% em pacientes estáveis. Todas as lesões dos pacientes com IAM apresentaram infiltração neutrofílica, sendo que este achado foi muito raro em lesões coronarianas de pacientes com morte por outras causas<sup>78</sup>. Essas observações sugerem que a infiltração neutrofílica está,

ativamente, associada a eventos coronarianos agudos, sendo um dos componentes inflamatórios. A liberação enzimática conseqüente deste processo gera destruição tecidual, degradação da membrana basal e conseqüente dano endotelial, contribuindo para a desestabilização da placa<sup>78</sup>.

Brennan e colaboradores avaliaram níveis plasmáticos de MPO como preditores de eventos cardiovasculares em 604 pacientes com dor torácica atendidos na emergência. A dosagem de MPO, na admissão, foi preditora de risco para eventos coronarianos maiores (IAM, necessidade de revascularização ou óbito), em 30 dias e em seis meses de acompanhamento, após correção para outros fatores como troponina-T (TnT) e PCR-as. Os pacientes no quartil superior de MPO ( $\geq 394$  pM) apresentaram uma razão de risco para eventos coronarianos em 30 dias e seis meses de 4,7 (IC 95% 2,8 a 7,7;  $p < 0,001$ ). A incidência de infarto do miocárdio aumentou com os quartis de MPO; 13,9%, no primeiro quartil ( $< 119,4$  pM); 16,6%, no segundo (119,4-197,9 pM); 25,2 %, no terceiro (198-393,9 pM); e 38,4%, no quarto ( $\geq 394$  pM). Mesmo em pacientes com troponina-T negativa, com ausência de necrose miocárdica, a MPO identificou pacientes de maior risco ( $p < 0,001$ ), ressaltando seu papel potencial para estratificação de risco em pacientes com dor torácica no serviço de emergência. Esses achados sugerem que a MPO seja um marcador de AI, precedendo a necrose e, portanto, um preditor de placa vulnerável<sup>79</sup>.

Enquanto os níveis de troponina elevam-se em 3 a 6 horas após lesão miocárdica, os níveis de MPO foram, significativamente, elevados na apresentação (mesmo em duas horas de início dos sintomas) em pacientes com troponina-T inicialmente negativa. A adição de MPO à troponina, como teste de rastreamento, melhora a habilidade de identificar pacientes com risco de eventos em 30 dias de 58% para 84,5% ( $p < 0,001$ ). Dentre os pacientes com níveis de troponina-T persistentemente negativos, houve ocorrência de eventos maiores em 22,3%, em 30 dias. Com a adição da dosagem de

MPO na avaliação inicial, esse valor poderia ser reduzido para 14,8% ( $p < 0,01$ )<sup>79</sup>. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da MPO para ocorrência de eventos foi de 65,7%, 60,7%, 53,3% e 72,2%, respectivamente. Esse trabalho aponta a potencial utilidade da dosagem de MPO na triagem de pacientes na emergência para estratificação de risco para eventos cardiovasculares, principalmente nos pacientes com exclusão de infarto baseado na medida de troponina-T.

Dados do estudo CAPTURE vão ao encontro dos apresentados anteriormente. Foram acompanhados 1090 pacientes com SCA para avaliar a informação prognóstica da MPO sérica nos pacientes arrolados. Em pacientes com MPO elevada ( $>2415$  pM), o desfecho combinado morte e IAM não fatal foi significativamente maior em 72 horas e até seis meses de acompanhamento comparado com pacientes com baixos valores de MPO (razão de risco ajustado 2,25; IC 95% 1,32 a 3,82). Pacientes com TnT  $\leq 0,01$   $\mu\text{g/L}$  e MPO  $>2415$  pM apresentaram significativamente maior risco que pacientes com baixos níveis de TnT e MPO (15,9% vs. 2,0%,  $p < 0,001$ ). Associada com a troponina-T, a MPO identificou 95% de todos os eventos adversos do estudo CAPTURE. Níveis elevados de MPO indicaram aumento de risco cardiovascular, mesmo em pacientes com PCR baixa (17,8% vs. 0%,  $p < 0,001$ ), sugerindo que a degranulação de neutrófilos seja um evento que precede o desencadeamento da resposta inflamatória<sup>19</sup>.

Em face dos dados apresentados, pode-se considerar a MPO como uma candidata para a predição das SCA, por ser liberada pelos leucócitos ativados, estar elevada e cataliticamente ativa nas placas vulneráveis, e ser mecanicamente relacionada a fatores que afetam o desenvolvimento e a estabilidade da placa.

## 2.7 CONCLUSÕES

A partir dos elementos apresentados, pode-se concluir que há uma forte evidência de que a inflamação apresenta um papel chave na cascata aterosclerótica, desde os estágios mais precoces até o desenvolvimento da instabilidade e ruptura da placa.

A estratificação de risco, em pacientes com SCA, é o principal objetivo para selecionar o regime terapêutico farmacológico e intervencionista. Já está bem estabelecido, na literatura, que as troponinas são os melhores marcadores prognósticos estabelecidos para prever eventos e identificar pacientes com maior benefício para estratégias agressivas. Como refletem necrose miocárdica, esforços têm sido estabelecidos para identificar pacientes em risco durante os estágios mais precoces da doença.

A PCR-as é um marcador inflamatório inespecífico capaz de refletir inflamação vascular. Estudos clínicos demonstram que níveis elevados de PCR-as, em populações saudáveis, predizem eventos vasculares como IAM e acidente vascular cerebral. Em pacientes com SCA, níveis elevados de PCR-as estão associados com desfechos adversos e eventos vasculares subsequentes. Dados da literatura sugerem que o ácido acetil salicílico, inibidores da ECA e estatinas, medicamentos que reduzem eventos cardiovasculares, também reduzem níveis de PCR-as e, dessa forma, a PCR-as poderia, potencialmente, guiar a terapêutica<sup>80</sup>.

Apesar dos dados apontados acima, evidências para indicação rotineira de mensuração dos níveis de PCR-as na população são limitadas, portanto não recomendadas até o momento. Estudos que definam possíveis metas terapêuticas são necessários para guiar a terapia. O estudo JUPITER, em andamento, propõe-se a estudar tais questões<sup>81</sup>.

Além disso, existe uma variação ampla intra-individual deste marcador em condições estáveis. É esperado que 40% dos valores basais de PCR-as modifiquem de categoria de risco entre a primeira e a segunda medida, colocando algumas dúvidas sobre o emprego deste marcador como medida única para a tomada de decisão clínica. Adicionalmente, o comportamento e a informação prognóstica deste marcador, em longo prazo, em indivíduos que apresentaram um episódio de SCA, não foram descritos e poderiam auxiliar no acompanhamento destes casos.

Da mesma forma, acredita-se que a MPO seja indutora da cascata inflamatória, além de ser um marcador da ativação neutrofílica. A MPO sinaliza e identifica o estado de inflamação aguda da circulação coronariana pelo aumento da ativação de neutrófilos que precede a injúria miocárdica. Isto sugere que ela possa ser um marcador de placa instável, identificando pacientes de risco até mesmo antes da elevação dos marcadores de necrose. Níveis de MPO em pacientes com SCA predizem aumento de risco para eventos cardiovasculares subseqüentes e estendem as informações prognósticas de outros biomarcadores tradicionais<sup>19</sup>.

Ainda não se dispõe de dados sólidos, na literatura, sobre os níveis normais de MPO na população geral, assim como não está estabelecido um ponto de corte para pacientes com DAC estável e instável. Não existem estudos até o momento com acompanhamento dos níveis séricos deste marcador em longo prazo e não se sabe o comportamento dos níveis de MPO após um evento cardiovascular agudo.

Da mesma forma, não se dispõe de metas terapêuticas a serem atingidas que possam reduzir eventos cardiovasculares, assim como não há medidas terapêuticas definidas para diminuir os níveis enzimáticos na população de risco.

Estudos prospectivos são necessários no sentido de estabelecer se reduções nos níveis de MPO se traduzem em diminuição de eventos e quais as estratégias farmacológicas capazes de modular a atividade catalítica dessa enzima.

## **3 OBJETIVOS**

### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Relacionar a evolução dos níveis de proteína C reativa e de mieloperoxidase com desfechos clínicos, em longo prazo, em uma população com síndrome coronariana aguda estabelecida.

### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar o valor prognóstico destes novos marcadores bioquímicos, neste contexto clínico, independentemente de outros fatores conhecidos associados com maior risco cardiovascular.
- b) Comparar a acurácia diagnóstica dos marcadores tradicionais com a adição de marcadores inflamatórios para a predição de mortalidade cardiovascular em longo prazo.



## **4 REFERÊNCIAS**

1. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
2. Graff LG, Dellara J, Moss MA, et al. Impact on the care of the Emergency Department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997;80:563-8.
3. Polanczyk CA, Lima K, Wolfchuk D, Lisboa TC, Ruaro IT, Pinto T, Picon PD, Prompt CA. Elevada prevalência de doenças cardiovasculares em Serviço de Emergência de um Hospital Geral. *Arq Bras Cardiol* 1999;73:337 [Resumo].
4. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, Stein R, Ribeiro JP, Polanczyk CA. Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 85:3-8.
5. Goldman L, Cook EF, Brand DA, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in Emergency Department patients with chest pain. *N Engl J Med* 1988;318:797-803.
6. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, et al. A Predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease: A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984;310:1273-8.
7. Polanczyk CA, Biolo A, Imhof BV, Furtado M, Alboim C, Santos C, Pithan C, Pretto G, Silva FTBG, Sousa FB, Ribeiro JP. Improvement in clinical outcomes in acute coronary syndromes after implementation of a critical pathway. *Critical Pathways in Cardiology* 2003;2:222-30.
8. Polanczyk CA. Evaluation of acute coronary syndrome in emergency departments. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 2006; 25(3): 17-24.
9. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology. Myocardial infarction redefined – A consensus document for the redefinition of myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
10. Polanczyk CA, Schneid S, Imhof BV, et al. Impact of redefining acute myocardial infarction on incidence, management and reimbursement rate of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006; 107 180-7.
11. Stein R, Ribeiro RA, Silveira AD, Polanczyk CA. Contemporary management of ischemic heart disease: novel risk markers, adherence to therapeutic regimens and costs of medical care. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 2006; 25(3): 29-35.
12. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.

13. Topol EJ. A Guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:123S-9S.
14. Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2099-110.
15. Sabatine M, Morrow D, Braunwald E, et al. Multimaker approach to risk stratification in non ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assesment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
16. Braunwald, E. Unstable Angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219-22.
17. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
18. Nicholls SJ, Hazen SL. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *J Infect Dis* 2004;57:S21-2,
19. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
20. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
21. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. 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.
22. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
23. Blake GJ, Ridker PM. C-Reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S-42S.
24. Tall A. C-Reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004;350:1450-2.
25. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-4.
26. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein. Using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107:370-2.

27. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
28. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.
29. 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.
30. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-6.
31. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004;109:1955-1959.
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of increased fibrinogen and C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
33. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
34. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation* 2004;109:580-6.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
36. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
37. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
38. 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.
39. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 Healthy American Women. *Circulation* 2003;107:391-7.

40. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;237-42.
41. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
42. Danesh, J Whincup P, Walker M, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and up-dated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199-204.
43. Pai JK, Pischon T, M Jing, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
44. Meer IM, Maat MP, Kiliaan AJ, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction. The Rotterdam Study. *Arch Int Med* 2003;163:1323-28.
45. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293:1609-16.
46. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
47. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric C7e3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
48. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
49. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;333:1342-9.
50. Leu HB, Lin CP, Lin WT, et al. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease. The role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004;126:1032-9.
51. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.

52. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279: 1477-82.
53. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
54. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome A GUSTO-IV Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.
55. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, 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;105:1412-15.
56. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive-protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: Results from the atherogene study. *European Heart Journal* 2005;26:241-9.
57. Bazzino O, Ferreirós ER, Pizarro, et al. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:1235-9.
58. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
59. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
60. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2006-12.
61. Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003;114:715-22.
62. Mitka M. Biomarkers for coronary heart disease: predictive value or background noise? *JAMA* 2004;292:2824-5.
63. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, Interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.

64. 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.
65. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. 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.
66. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
67. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100:230-5.
68. Kinlay S, Schwartz, Olsson AG, et al. High-dose Atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
69. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL Cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38.
70. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
71. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al. Abciximab suppress the rise in the levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001;104:163-7.
72. Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.
73. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing and sorting of human myeloperoxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2006; 445: 214-24.
74. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1996;27:611-16.
75. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2136-42.
76. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, et al. A Functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in french-canadians. *Am J Heart J* 2001;142:336-9.

77. Asselbergs FW, Reynolds WF, Cohen-Tervaert JW, et al. Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary artery disease, *The American Journal of Medicine* 2004;116:429-30.
78. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
79. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
80. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology* 2006; 106: 291-7.
81. Mora S, Ridker PM. Justification for the use of statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) - can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006; 97(suppl): 33A-41A.



**5 ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**MEDIDAS SERIADAS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM  
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

Flávia Kessler Borges  
Fernando Kessler Borges  
Juliana Fonte de Souza  
Steffan Frozi Stella  
Andréa Elisabet Wendland  
Luiz Carlos Werres JUNIOR  
Carísi Anne Polanczyk  
Jorge Pinto Ribeiro.

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Título abreviado: Medidas Seriadas de Marcadores Inflamatórios em SCA.

Palavras-chave: inflamação, proteína C reativa, Mieloperoxidase, prognóstico, estratificação de risco.

**Endereço para correspondência:**

Jorge Pinto Ribeiro  
Rua Ramiro Barcelos, 2350- Serviço de Cardiologia  
Fone: (51) 2101 8000  
E-mail: [jpribeiro@cpovo.net](mailto:jpribeiro@cpovo.net)

## RESUMO

**Introdução:** Proteína C reativa (PCR) e mieloperoxidase (MPO) são envolvidas na patogênese da aterosclerose, porém o comportamento e a informação prognóstica, em longo prazo, em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), não foram descritos.

**Objetivos:** Testar a hipótese de que pacientes com SCA mantêm um estado inflamatório persistente e associar esses marcadores com mortalidade em longo prazo.

**Métodos:** Coorte prospectiva com 115 pacientes consecutivos atendidos no serviço de emergência com SCA. MPO e PCR foram mensurados na chegada e 29 meses após o evento índice. Morte, novos episódios de SCA, revascularização e insuficiência cardíaca foram identificados. A regressão de Cox foi utilizada para estimar o risco relativo para óbito, categorizando pacientes de acordo com níveis de PCR. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier identificaram preditores dos desfechos clínicos.

**Resultados:** 53% dos pacientes eram homens, idade média 63,6 anos, 89% hipertensos, 31% diabéticos. Níveis de PCR diminuíram de 26 mg/l, na fase aguda, para 6 mg/l durante a fase crônica e níveis de MPO diminuíram de 86 pM para 27 pM ( $p < 0,001$ ). 27% dos pacientes morreram, 39% tiveram novo episódio de SCA, 30% realizaram procedimentos de revascularização e 15% desenvolveram insuficiência cardíaca. Níveis iniciais de PCR acima de 10mg/l foram preditores de mortalidade em dois anos ( $p = 0.048$ ). Níveis de MPO não foram relacionados com desfechos.

**Conclusões:** Pacientes com SCA apresentam níveis elevados de PCR e MPO, permanecendo com marcadores inflamatórios elevados cronicamente. Níveis de PCR, no evento índice, foram preditores de mortalidade cardiovascular em longo prazo, podendo auxiliar no acompanhamento desses casos.

**Palavras-chave:** inflamação, proteína C reativa, mieloperoxidase, prognóstico, estratificação de risco.

## INTRODUÇÃO

A aterogênese é uma interação complexa de fatores de risco, envolvendo as células endoteliais, sangue e mediadores moleculares que se inter-relacionam por meio de um processo inflamatório em todos os níveis, local, miocárdico e sistêmico. Um foco importante dessas elucidações fisiopatológicas tem sido a avaliação de quadros de instabilização clínica<sup>1</sup>.

Estudos recentes apontam o papel da ativação neutrofílica e permitem identificar a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) como um processo de lesão miocárdica desencadeado, não apenas pela atividade plaquetária, mas também pelo recrutamento e ativação de neutrófilos polimorfonucleares, pela liberação enzimática e desencadeamento da cascata inflamatória<sup>2,3</sup>.

Enquanto existe uma multiplicidade de fatores de risco bem estabelecidos na gênese da doença, sua via final comum parece ser o estado inflamatório arterial persistente<sup>4,5,6</sup>. Em concordância com esse novo paradigma, novos marcadores séricos têm sido estudados na SCA e na doença arterial coronariana (DAC) estável, visando a avaliar, quantitativamente, o componente inflamatório nestes contextos clínicos. Entre tais marcadores, a proteína C reativa (PCR) é destacada, pois estudos prospectivos demonstraram que níveis elevados deste marcador no evento agudo estão associados com um risco maior de eventos coronarianos em pacientes com angina estável, instável e em indivíduos aparentemente saudáveis<sup>7,8,9,10</sup>.

Evidências recentes, entretanto, apontam para uma variação ampla intra-individual deste marcador em condições estáveis. É esperado que 40% dos valores basais de PCR não sejam mantidos estáveis entre a primeira e a segunda medida, colocando algumas dúvidas sobre o emprego deste marcador como medida única para tomada de decisão clínica<sup>11</sup>.

A mieloperoxidase (MPO), enzima leucocitária abundante, é secretada durante a ativação de neutrófilos e apresenta propriedades pró-inflamatórias potentes, contribuindo diretamente para a lesão endotelial<sup>2</sup>. Ainda não se dispõe de dados sólidos, na literatura, sobre os níveis normais de MPO na população geral, assim como não está estabelecido um ponto de corte para pacientes com doença arterial coronariana estável e instável.

Um dos estudos clínicos mais expressivos com este marcador foi uma subanálise do ensaio clínico CAPTURE que avaliou uma única medida de MPO em pacientes com SCA, indicando um aumento de risco de eventos cardiovasculares, porém em um contexto clínico distante das unidades de atendimento de dor torácica<sup>12</sup>. Estudos prospectivos, baseados em pacientes consecutivos atendidos em serviços de emergência são necessários, no sentido de estabelecer se níveis de MPO são preditores de eventos e, adicionalmente, se reduções nos níveis deste marcador se traduzem em redução de eventos clínicos.

Dessa forma, o comportamento e a informação prognóstica da PCR e da MPO, em longo prazo, em indivíduos que apresentaram um episódio de SCA, não foram descritos de modo consistente e poderiam auxiliar no uso racional desses marcadores na prática.

Nessa perspectiva, este estudo visa testar a hipótese de que pacientes com SCA mantêm um estado inflamatório arterial persistente, após o evento índice, relacionando a evolução dos níveis de PCR e MPO, com desfechos clínicos, em longo prazo, em uma população de pacientes admitidos com quadro de SCA.

## **MÉTODOS**

### **Pacientes e Delineamento**

Este estudo é observacional, prospectivo, aninhado em uma coorte de pacientes com dor torácica em emergência de um hospital geral universitário. De outubro de 1999 a janeiro de 2002, 1003 pacientes consecutivos, atendidos por dor torácica com suspeita de origem cardíaca, foram arrolados no serviço de emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Em uma amostra desses pacientes, na admissão, foram armazenadas amostras de sangue para um estudo que comparou níveis séricos de troponina-T com creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB) para a nova definição diagnóstica de infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>13</sup>.

O presente estudo avaliou um subgrupo de 115 pacientes com o diagnóstico final de SCA dos pacientes arrolados na emergência, com amostras de sangue disponíveis. As características clínicas deste subgrupo não diferiram do grupo total de casos acompanhados no período<sup>13</sup>. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado.

### **Diagnóstico Clínico**

O diagnóstico de IAM, durante a internação índice, obedeceu aos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, uma vez que a medida de troponina ainda não estava disponível para uso rotineiro na Instituição. Os critérios foram: 1) curva enzimática característica, incluindo aumento da CK-MB igual ou maior que 5% do valor da CK; 2) eletrocardiograma, mostrando desenvolvimento de novas ondas Q patológicas (>0,04 segundos) e diminuição >25% da amplitude da onda R, quando comparadas ao eletrocardiograma da emergência; 3) pacientes com morte súbita sem causa não cardíaca identificada. O diagnóstico de angina instável (AI) foi definido por dor anginosa

típica ou sugestiva e alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia nova e/ou elevação dos níveis dos marcadores séricos sem preenchimento de critérios para IAM.

### **Seguimento**

Todos os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou evolução para o óbito. Eventos cardíacos maiores foram avaliados durante a internação hospitalar. Após dois anos do término do arrolamento dos pacientes, os casos de SCA que tiveram alta hospitalar foram contatados por telefone ou carta, com um período médio de seguimento de 29 meses. Foi realizada nova entrevista ambulatorial e amostras de sangue foram coletadas para a determinação da proteína C reativa e da mieloperoxidase, no período estável da doença. Em 14% dos casos, não foi possível contato com o indivíduo. Os casos que não puderam ser contatados foram avaliados para ocorrência de óbito através da busca no sistema regional de registro de óbitos ([nis@saude.rs.gov.br](mailto:nis@saude.rs.gov.br)).

### **Definição de Desfechos**

Os pacientes foram avaliados para a ocorrência de eventos cardíacos maiores (novo episódio de SCA – AI ou IAM com e sem supradesnível de ST –, conforme critérios descritos para a inclusão no estudo, arritmias supraventriculares ou ventriculares com necessidade de tratamento, necessidade de revascularização, insuficiência cardíaca congestiva, necessidade de reinternação hospitalar por motivo cardiovascular ou óbito), durante o período de acompanhamento. A necessidade de revascularização foi definida como cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana percutânea. O desfecho primário do estudo foi mortalidade cardiovascular.

## **Análise Bioquímica**

Amostras de sangue foram coletadas em média 12 horas após a chegada do paciente no Serviço de Emergência e armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Uma nova amostra foi coletada e armazenada, usando rotina semelhante para cada participante, durante a entrevista de acompanhamento. A determinação dos marcadores cardíacos foi feita de modo cego com relação à história e evolução dos pacientes. A mensuração de troponina-T foi realizada com imunoensaio de eletroquimioluminescência “ECLIA”, com utilização de um ensaio comercialmente disponível (Roche<sup>TM</sup>: troponina-t terceira geração *STAT – Short Turn Aroud Time*). Esses reagentes foram processados no sistema de imunoensaio *Elecsys 2010*. Níveis séricos de MPO foram mensurados pelo método de ELISA com a utilização de um ensaio disponível somente para pesquisa (OXIS, *BIOXYTECH MPO-EIA, Portland, EUA*). As leituras foram realizadas no equipamento ETI-max 3000 (DiaSorin, Saluggia, Itália). Para dosagem de PCR, foram utilizados ensaios de alta sensibilidade (PCR-as), padronizados pelo laboratório de patologia clínica pelo método de nefelometria (nefelômetro BN II, *Dade Behring*; Marburg, Alemanha). Em dezessete casos, amostras haviam sido recongeladas, e os resultados foram significativamente mais baixos neste grupo do que nos outros pacientes. Tais amostras foram excluídas da análise com relação aos marcadores inflamatórios para evitar potenciais vieses, resultando em um total de 98 pacientes com amostras disponíveis.

## **Análise Estatística**

Os dados descritivos categóricos são listados em percentagem com intervalo de confiança de 95%, e as variáveis contínuas estão listadas como média e desvio padrão. A regressão de Cox foi utilizada para estimar o risco relativo para óbito, sendo categorizados os pacientes de acordo com os níveis de troponina-T e proteína C reativa, considerando um ponto de corte para entrada na análise multivariada um valor de  $p \leq 0,2$ ,



na análise univariada. Os pontos de corte para níveis de troponina-T e PCR foram 0,01 ng/ml e 10 mg/l, respectivamente<sup>14,15,16,17,18</sup>. Foram utilizadas curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para análise univariada dos marcadores séricos.

Para comparar o valor preditivo de medidas de PCR e MPO, em diferentes pontos no tempo, foi calculado o delta de variação de cada marcador, comparando o valor da fase estável com a instável. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com os quartis de distribuição do delta de PCR e MPO. A análise dos deltas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson, com correção de Monte Carlo. A associação da normalização destes marcadores (PCR <03 mg/l ou MPO quartil inferior) e mortalidade no seguimento foi calculada pelo teste qui-quadrado de Pearson.

Os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 13.0. Um valor de p <0,05 bicaudal foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises.

## **RESULTADOS**

### **Características dos Pacientes**

Entre os 1003 pacientes com dor torácica aguda avaliados no serviço de emergência, 740 pacientes apresentaram suspeita de SCA e tiveram amostras de sangue coletadas para a dosagem de enzimas cardíacas (CK e CK-MB). Níveis de troponina-T foram mensurados em um subgrupo de 363 pacientes, entre os quais 134 tiveram diagnóstico final de SCA. A população em estudo consistiu de 115 pacientes com acompanhamento com diagnóstico final de SCA com dosagens de troponina-T e com amostras de sangue disponíveis para dosagem de marcadores inflamatórios.

As características clínicas e bioquímicas dos participantes do estudo estão demonstradas na Tabela 1. A média de idade foi de 63,6 anos e 53% eram homens. O diagnóstico de angina instável predominou, sendo o restante dividido entre IAM com e

sem supradesnível de ST. Os pacientes do estudo apresentaram alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, sendo um terço portadores de diabetes melito.

**Tabela 1** – Características clínicas da amostra (n = 115)

<b>Características clínicas</b>	<b>Nº (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	61 (53)
Feminino	54 (47)
<b>Idade, anos</b>	63,6 ± 11,9
<b>Raça</b>	
Branca	102 (88,7)
Negra	9 (7,8)
<b>Diagnóstico na alta</b>	
Angina instável	72 (62,6)
Infarto sem supra ST	22 (19,1)
Infarto com supra ST	21 (18,3)
<b>Fatores de risco</b>	
HAS	102 (88,7)
DM	36 (31,3)
Dislipidemia	91 (79,1)
Tabagismo	21 (18,3)

Nota: HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM= diabetes melito.

### **Eventos durante a internação e acompanhamento**

Os eventos ocorridos durante a internação e seguimento dos pacientes estão descritos na Tabela 2. Durante a internação, cerca de metade dos pacientes foi submetida a algum tipo de procedimento invasivo. As complicações mais freqüentes foram angina recorrente (18%) e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (13%).

**Tabela 2** – Desfechos clínicos conforme diagnóstico na alta (n = 115)

Desfechos clínicos	Angina instável n = 72	IAM sem supradesnível ST N = 22	IAM com supradesnível ST n = 21
<b>Na internação</b>			
ACTP (balão ou stent)	23 (32)	8 (32,4)	13 (62)*
CRM	9 (12,5)	2 (9,1)	0
ICC	6 (8,3)	4 (18,2)	5 (23,8)
Angina recorrente	11 (15,3)	5 (22,7)	5 (23,8)
Arritmias	6 (8,3)	2 (9,1)	4 (19)
Óbito	2 (2,7)	3 (13,6)	1 (5)
<b>No seguimento</b>			
Novo episódio SCA	31 (43)	7 (32)	7 (33,3)
Reinternação CV	41 (57)	7 (32)	9 (43)
ACTP (balão ou stent)	18 (25)	7 (32)	2 (9,5)
CRM	6 (8,3)	0	1 (5)
ICC	12 (16,7)	2 (9,1)	3 (14,3)
Arritmia	9 (12,5)	2 (9,1)	2 (9,5)
Óbito	18 (25)	6 (27,3)	1 (5)

Notas: ACTP= angioplastia coronariana transluminal percutânea; CRM= cirurgia de revascularização miocárdica; ICC= insuficiência cardíaca congestiva, SCA= síndrome coronariana aguda, CV= cardiovascular.

\* p<0,05

Em torno de 70% dos pacientes permaneciam realizando consultas médicas periódicas para acompanhamento clínico, após um período médio de seguimento de 29±12 meses. Entretanto, a taxa de adesão ao tratamento clínico foi baixa. Aproximadamente 65% dos pacientes estavam em uso de antiagregante plaquetário, 61% vinham em uso de betabloqueadores, 35% em uso de nitrato e 57% dos pacientes utilizava inibidores da ECA. Apenas 43% dos pacientes permaneceram em uso de estatinas.

Houve alta taxa de eventos durante o período de acompanhamento. Metade dos pacientes reinternou, pelo menos uma vez, por motivos cardiovasculares; 39% apresentaram novo episódio de SCA; 29,5% foram submetidos a procedimentos de revascularização; 15% desenvolveram insuficiência cardíaca; e 27% evoluíram para óbito.

### Variáveis clínicas preditoras do desfecho

Pacientes que evoluíram para óbito tinham idade mais avançada. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa com relação a gênero, raça e fatores de risco analisados (Tabela 3).

**Tabela 3** – Análise regressão de Cox univariada para preditores de morte em longo prazo.

Variável	Hazard Ratio	IC 95%	p
<b>Sexo masculino</b>	0,8	0,4 a 1,8	0,65
<b>Idade &gt; 63 anos</b>	1,1	1,0 a 1,1	0,002
<b>Raça</b>			
Branca	1,2	0,1 a 8,6	0,87
<b>Fatores de risco</b>			
HAS	3,6	0,5 a 26,8	0,2
DM	0,9	0,4 a 2,2	0,92
Dislipidemia	2,1	0,9 a 4,7	0,07
Tabagismo	1,5	0,6 a 3,8	0,35
<b>Evolução na internação</b>			
ACTP	3,1	1,1 a 9,0	0,04
CRM	2,23	0,8 a 6,6	0,13
ICC	1,5	0,5 a 4,3	0,47
Angina recorrente	0,8	0,3 a 2,2	0,63
Arritmias	1,1	0,3 a 3,5	0,92
<b>Evolução no seguimento</b>			
Novo episódio SCA	3,9	1,1 a 14,3	0,03
Reinternação cardiovascular	4,7	1,1 a 20,8	0,04
Procedimentos (ACTP, ACTP com stent, CRM)	0,3	0,1 a 1,2	0,08
ICC pós-alta	4,1	1,2 a 14,2	0,02
Arritmia pós-alta	4,5	1,2 a 16,8	0,02
<b>Marcadores inflamatórios (n= 98)</b>			
Troponina T >0,01 ng/ml	2,9	1,1 a 7,8	0,03
Proteína C reativa >10 mg/L	2,4	0,9 a 6,1	0,048
Mieloperoxidase	0,9	0,9 a 1,0	0,65

Notas: HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM= diabetes melito, ACTP= angioplastia coronarina transluminal percutânea, CRM= cirurgia de revascularização miocárdica, ICC= insuficiência cardíaca congestiva, SCA= síndrome coronariana aguda.

Os pacientes que realizaram ACTP, na internação, tiveram risco três vezes maior de evoluir para óbito, comparando com aqueles que não foram submetidos a

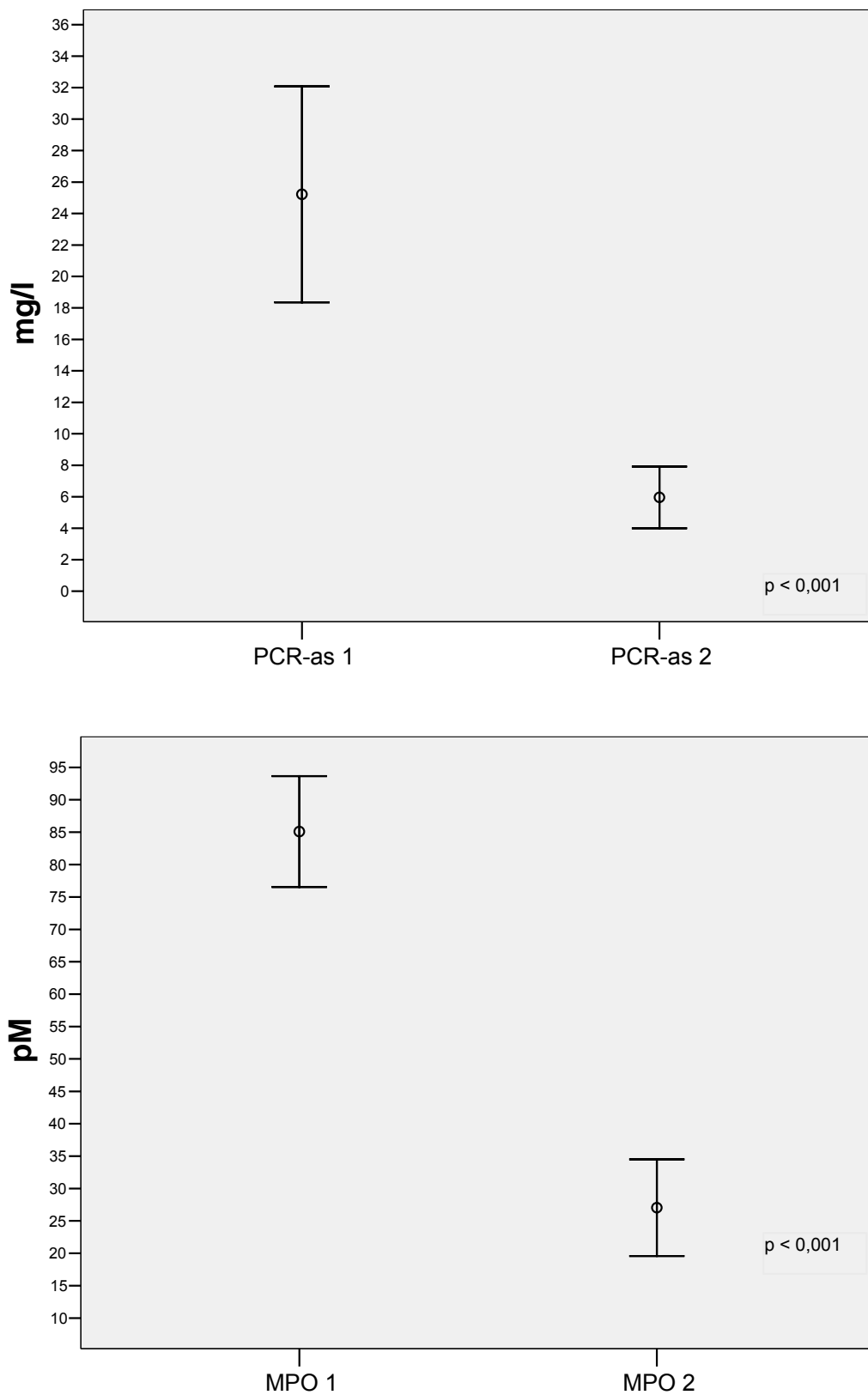
procedimentos. Houve uma tendência protetora dos tratamentos intervencionistas (ACTP com balão ou stent e CRM) realizados durante a fase estável da doença (razão de risco ajustado 0,3; IC 95% 0,1 a 1,2), porém sem diferença estatisticamente significativa.

### **Marcadores Inflamatórios**

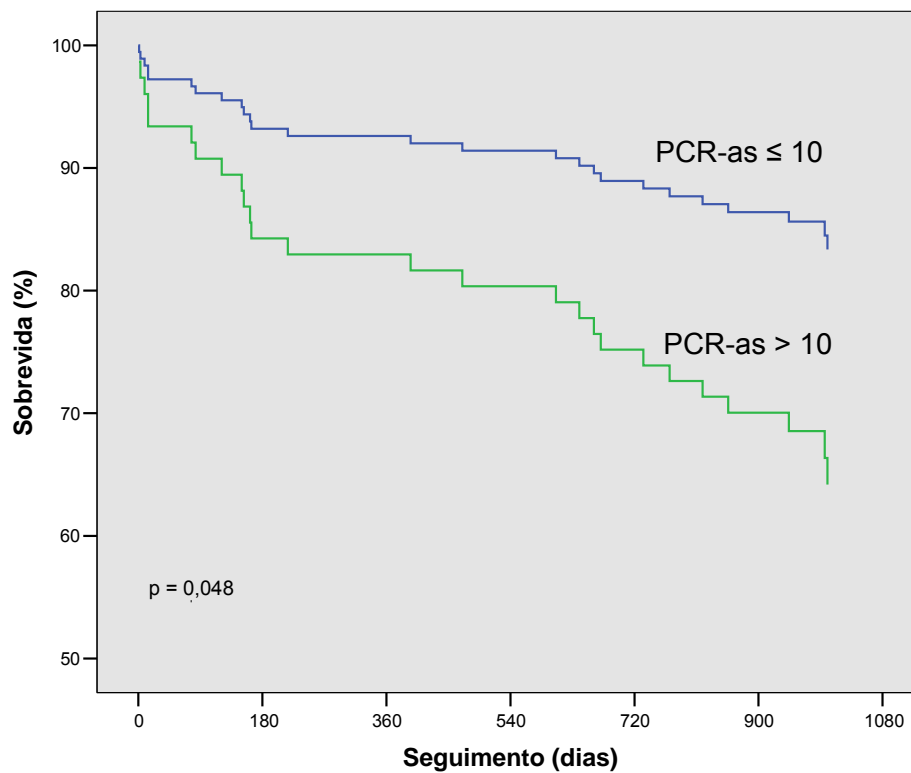
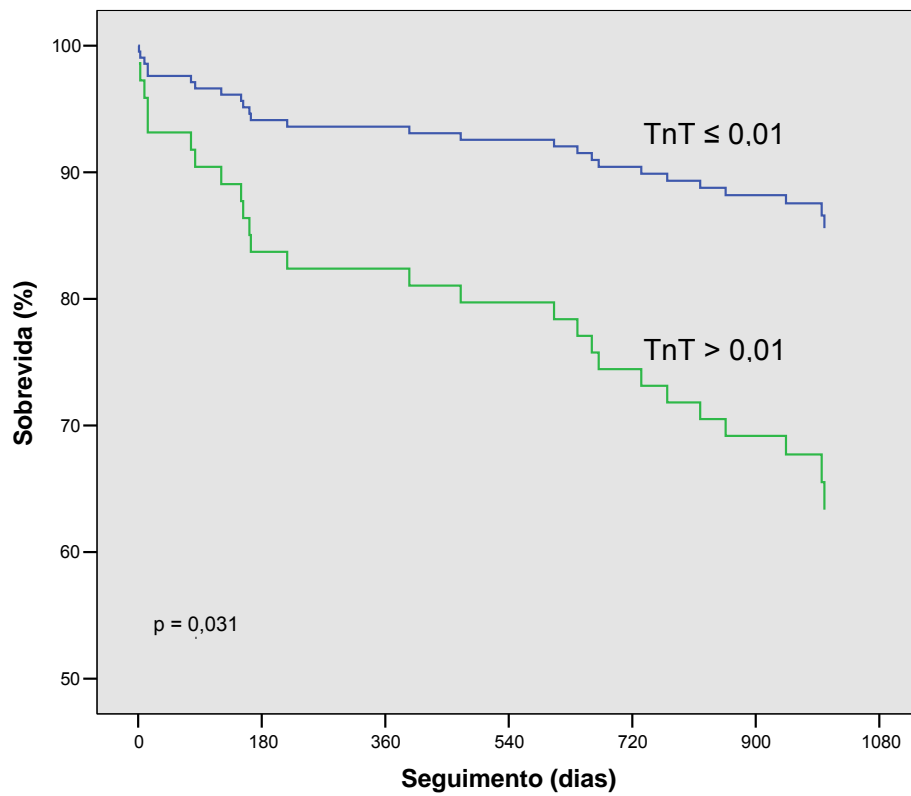
Os valores dos marcadores inflamatórios, nos dois momentos, estão ilustrados na Figura 1. As médias dos marcadores diminuíram, significativamente, durante o seguimento. Níveis de PCR-as diminuíram de 26 mg/l (mínimo 0,16; máximo 181), na fase aguda, para 6 mg/l (mínimo 0,3; máximo 46) durante a fase crônica ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, níveis de MPO diminuíram de 86 pM (mínimo 7,0; máximo 204) para 27 pM (mínimo 4,7; máximo 172) ( $p < 0,001$ ). Houve diferença significativa entre os valores de PCR-as e MPO nos dois momentos, com queda importante dos dois marcadores da fase aguda para a fase estável.

Na admissão hospitalar, 69 pacientes (60%) apresentaram troponina-T elevada. Na estratificação dos pacientes por níveis de troponina-T, aqueles com troponina T elevada ( $> 0,01$  ng/ml), na chegada da emergência, apresentaram um risco de mortalidade cardiovascular superior aos pacientes com troponina negativa ( $HR$  2,93; IC 95% 1,10 a 7,78;  $p = 0,031$ ) (Figura 2).

Da mesma forma, pacientes com PCR-as elevada ( $> 10$  mg/l), na fase aguda, apresentaram um risco de mortalidade cardiovascular superior àqueles com PCR-as baixa ( $HR$  2,43; IC 95% 0,97 a 6,07;  $p = 0,048$ ) (Figura 2).



**Figura 1** – Níveis de PCR-as e MPO na admissão por síndrome coronariana aguda (PCR-as 1 e MPO 1, n= 98) e na fase estável no seguimento (PCR-as 2 e MPO 2, n= 84). Os valores são representados como média e Intervalo de Confiança de 95%.



**Figura 2** – Estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida em pacientes com síndrome coronariana aguda, de acordo com estratificação de troponina-T e PCR-as, no evento índice, após 2,4 anos de acompanhamento.

Selecionando, porém, apenas os pacientes com troponina-T baixa, essa associação não se manteve de forma independente ( $HR$  2,045; IC 95% 0,79 a 5,25;  $p=0,13$ ). Não houve diferença significativa dos valores de PCR-as com relação aos outros desfechos. Na análise multivariada por regressão de Cox, as duas variáveis que mais influenciaram o desfecho foram idade ( $HR$  1,24; IC 1,10 a 1,39;  $p<0,001$ ) e PCR-as na admissão ( $HR$  4,9; IC 1,05 a 22,86;  $p=0,04$ ), sendo a PCR-as o maior preditor de mortalidade entre todas as variáveis estudadas.

Os valores de MPO foram abaixo dos níveis esperados durante um episódio de SCA. Dessa forma, não foi possível estratificar os pacientes estabelecendo pontos de corte. Comparando as médias de MPO entre os sobreviventes e os pacientes que evoluíram para óbito, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores. Níveis de MPO não foram relacionados com nenhum desfecho em longo prazo. Não houve correlação significativa entre os níveis de MPO e PCR-as ( $r=0,01$ ,  $p=0,24$ ).

### **Marcadores Inflamatórios na fase crônica**

Os pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com os quartis de variação de PCR-as ( $<0$ ; 0 a 58,7; 58,7 a 87,7;  $>87,7$ ). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os quartis de variação de PCR-as e os desfechos clínicos em longo prazo. Da mesma forma, não houve diferença significativa dos desfechos nos pacientes que normalizaram e naqueles que mantiveram níveis elevados de PCR-as ( $> 3,0$  mg/L), ao longo do tempo de seguimento.

Foram definidos quatro grupos de pacientes, conforme os quartis de variação de MPO ( $<53,0$ ; 53,0 a 73,8; 73,8 a 85,4;  $>85,4$ ). Os pacientes com diagnóstico na alta hospitalar de IAM com supradesnível de ST tiveram maior variação de MPO que aqueles com IAM sem supradesnível de ST e AI (correlação linear  $p=0,02$ ). Comparando o primeiro com o último quartil da variação de MPO, percebe-se que 72% dos pacientes



com angina instável se encontravam no primeiro quartil, e 44% dos pacientes com IAM com supradesnível de ST, no último quartil. Esses dados refletem uma variação significativa dos níveis de MPO às custas de elevações expressivas deste marcador nos pacientes com IAM com supradesnível de ST. Os diferentes grupos de variação de MPO não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação aos desfechos clínicos em longo prazo.

## **DISCUSSÃO**

Até onde se sabe, ainda não há estudos, na literatura, com acompanhamento dos níveis séricos de PCR-as e MPO em pacientes com SCA, após a fase aguda, com mais de dois anos de seguimento. Os resultados do presente estudo demonstram que tanto a PCR-as como a MPO estão extremamente elevadas na fase de instabilidade da placa aterosclerótica, sugerindo a participação dessas proteínas no processo fisiopatológico da SCA.

Após um acompanhamento médio de 2,4 anos, os níveis desses marcadores séricos diminuíram com a estabilização da doença aterosclerótica, porém persistiram elevados em relação aos valores esperados para a população saudável.

Esses dados indicam que pacientes, após um episódio de SCA, mantêm um perfil inflamatório basal elevado o que poderia identificar uma população de elevado risco cardiovascular.

### **Proteína C Reativa**

Evidências atuais apontam a PCR-as como um marcador de risco de recorrência de IAM, mesmo em pacientes com troponinas negativas, sugerindo que ela contribua na estratificação precoce de risco em curto e longo prazo, além dos marcadores de lesão

miocárdica<sup>14,19,20</sup>. A mensuração da PCR-as, no acompanhamento de pacientes com SCA, pode ser clinicamente útil para a identificação de pacientes com estado inflamatório arterial persistente, contribuindo para a tomada de decisão terapêutica.

Os resultados descritos demonstram que a PCR-as é preditora de mortalidade em longo prazo, identificando pacientes com maior risco cardiovascular. Foi demonstrada associação de níveis elevados de PCR-as (>10 mg/l), na fase aguda, com mortalidade cardiovascular em longo prazo. Porém, selecionando os pacientes com troponina-T menor que 0,01 ng/ml, a PCR-as não foi capaz de acrescentar informação prognóstica.

Esses dados divergem de alguns estudos de coorte que definem a PCR-as como fator independente para mortalidade cardiovascular no contexto da doença coronariana instável, sendo complementar à dosagem de troponina-T<sup>14,15,16,17,21</sup>.

Entretanto, um recente estudo europeu ressalta que o valor da PCR-as, no contexto da SCA, deve ser rediscutido. Níveis de PCR-as e Nt-proBNP foram avaliados em quadros de instabilização e angina estável em 904 pacientes com doença arterial coronariana. Analisando pacientes, apenas no contexto da SCA, indivíduos no quartil superior demonstraram uma tendência ao aumento de eventos cardiovasculares com uma magnitude menor do que a esperada. Ajustando para fatores de confusão, a PCR-as não parece acrescentar informação prognóstica a outros marcadores como o Nt-proBNP. Os autores acreditam que tais achados possam se explicar pelo pequeno número de casos neste subgrupo e sugerem que tais resultados devam ser confirmados em estudos maiores<sup>22</sup>.

De uma maneira geral, existe concordância na literatura que pacientes com PCR-as elevada, no evento índice, apresentam maior vulnerabilidade para novos eventos cardiovasculares, podendo beneficiarem-se de estratégia terapêutica mais agressiva, desde o momento da alta hospitalar.

Estudos demonstram que a terapia com estatinas, em altas doses, é mais eficaz na redução dos níveis de PCR-as comparada com baixas doses independente da melhora do perfil lipídico. Essa redução de PCR-as associa-se com a redução da taxa de progressão de aterosclerose<sup>23</sup>.

Investigadores do estudo PROVE IT-TIMI 22 demonstraram que pacientes com níveis baixos de PCR-as, após estatina (<2,0 mg/l), tiveram melhores desfechos do que o grupo com PCR-as elevada, independentemente dos níveis de LDL-colesterol<sup>24</sup>.

### **Mieloperoxidase**

Existem poucos estudos clínicos avaliando o valor prognóstico da MPO em pacientes com SCA. Pesquisadores do estudo CAPTURE investigaram a informação prognóstica dos níveis de MPO em 1090 pacientes com SCA, demonstrando um marcado aumento de risco (razão de risco ajustado 2,25; IC 95% 1,32 a 3,82) para os desfechos morte e infarto em seis meses, nos pacientes com níveis elevados de MPO<sup>2</sup>.

Brennan e colaboradores avaliaram níveis plasmáticos de MPO como preditores de eventos cardiovasculares em 604 pacientes, com dor torácica aguda, atendidos na emergência e 115 controles. Foram observados níveis significativamente maiores de MPO nos pacientes do que nos controles (média 198 pM vs. 120 pM;  $p < 0,001$ )<sup>25</sup>. A dosagem de MPO, na admissão, foi preditora de risco para eventos coronarianos maiores (IAM, necessidade de revascularização ou óbito), em trinta dias e em seis meses de acompanhamento, após correção para outros fatores como troponina-T e PCR-as. Os pacientes no quartil superior de MPO ( $\geq 394$  pM) apresentaram uma razão de risco para eventos coronarianos em trinta dias e seis meses de 4,7 (IC 95% 2,8 a 7,7;  $p < 0,001$ ). Esse trabalho aponta a potencial utilidade da dosagem de MPO na triagem de pacientes na emergência para estratificação de risco para eventos cardiovasculares, principalmente nos pacientes com exclusão de infarto baseado na medida de troponina-T<sup>25</sup>.

Diferentemente da PCR-as, os dados do presente estudo não indicaram associação da MPO com eventos cardiovasculares em longo prazo, em pacientes com SCA. Foi demonstrada variação significativa dos níveis médios de MPO de 86 pM no episódio de SCA e de 27 pM na fase estável, indicando a participação ativa dessa enzima na fisiopatologia da placa instável. Os valores encontrados foram inferiores, comparando com o estudo descrito acima, utilizando a mesma técnica.

Ainda não se dispõe, na literatura, de dados definitivos, estabelecendo o ponto de corte da MPO, a partir do qual ela seja preditora de risco cardiovascular na população saudável, assim como não se sabe o comportamento desse marcador em pacientes com cardiopatia isquêmica, após um evento agudo.

Do ponto de vista técnico, existem algumas dificuldades na dosagem e interpretação dos valores desse marcador, uma vez que não se dispõe de ensaios padronizados comercialmente. Diferentes ensaios com afinidades diversas pela MPO geram resultados distintos, determinando uma variabilidade grande entre os limites normais, de acordo com cada tipo de ensaio utilizado<sup>26</sup>.

### **Implicações Clínicas**

A estratificação de risco, nos pacientes com SCA, persiste como o maior objetivo para a seleção do tratamento medicamentoso e intervencionista otimizado. Troponinas são os marcadores prognósticos estabelecidos que, consistentemente, predizem eventos cardíacos adversos e identificam aqueles pacientes que mais se beneficiam de terapêutica agressiva. Como as troponinas refletem lesão aos miócitos e necrose miocárdica, esforços permanecem na tentativa de identificar pacientes em risco durante estágios mais precoces da doença<sup>12</sup>.

Este estudo aponta a PCR-as como potencial marcador de risco cardiovascular em longo prazo, sugerindo que ela contribui na estratificação precoce de pacientes na fase aguda. De outra forma, a MPO não foi preditora de eventos e sua utilização para estratificação de risco no episódio de SCA parece prematura e precisa ser melhor avaliada.

Deve-se ressaltar que a população do presente estudo é composta por pacientes consecutivos, atendidos no serviço de emergência de um hospital universitário e diverge, consideravelmente, daquela estudada no contexto de eficácia dos ensaios clínicos tradicionais.

Confrontando a realidade com os estudos em condições ideais, percebe-se que a população após a alta hospitalar mantém acompanhamento médico em apenas 70% dos casos e apresenta aderência baixa ao tratamento. A adesão a medicamentos imprescindíveis como betabloqueadores, antiagregantes plaquetários, inibidores da ECA e estatinas foi consideravelmente baixa (em torno de 60%), refletindo a dificuldade do uso continuado desses medicamentos pela falta de compreensão do tratamento por parte do paciente e da família e pela dificuldade de acesso às consultas e aos medicamentos, no sistema público de saúde brasileiro.

Dessa forma, medidas que estabeleçam novas metas terapêuticas devem ser cuidadosamente avaliadas antes de serem implementadas, rotineiramente, na prática clínica.

## **Limitações do Estudo**

Algumas variáveis demográficas, como obesidade e história familiar, sabidamente fatores de risco para cardiopatia isquêmica, não foram adequadamente avaliadas, no serviço de emergência, pela dificuldade de coleta de dados em vigência nessa emergência médica.

No presente estudo, o número reduzido de pacientes pode ter sido responsável pela não identificação de diferença significativa para dosagem de MPO e eventos cardiovasculares. Entretanto, acredita-se que o número expressivo de eventos observados, no acompanhamento, possa minimizar este fato.

Os resultados descritos demonstram que a PCR-as é preditora de mortalidade em longo prazo, porém ela não foi capaz de identificar um subgrupo de maior risco independente da troponina como em estudos anteriores<sup>14,19,20</sup>.

Acredita-se que essa diferença possa ser explicada por estarem esses dois marcadores associados ao grupo de pacientes com eventos adversos. Além disso, tais achados podem ser explicados pelo pequeno número de casos e devem ser confirmados em estudos maiores.

Houve 14% de perda de seguimento de pacientes ao longo deste trabalho, refletindo a dificuldade de realizar um estudo de coorte a partir de uma população selecionada no serviço de emergência pertencente ao Sistema Único de Saúde, sem vínculo direto com a instituição.

## **CONCLUSÕES**

Pacientes com SCA apresentam níveis expressivamente elevados de PCR-as e MPO e permanecem com marcadores inflamatórios elevados, após o evento índice em relação à população saudável. Níveis de PCR-as na SCA são preditores de mortalidade cardiovascular em longo prazo.

A mensuração da PCR-as, no acompanhamento de pacientes com SCA, pode ser clinicamente útil para a identificação de pacientes com estado inflamatório arterial persistente, contribuindo na tomada de decisão terapêutica.

Estudos adicionais se fazem necessários para definir parâmetros da MPO e estabelecer seu valor prognóstico tanto na SCA como no acompanhamento de pacientes portadores de doença arterial coronariana.

### **FONTE DE FINANCIAMENTO**

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Pró-reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A Dra. Polanczyk é pesquisadora do CNPq, bolsista de produtividade em pesquisa.

### **REFERÊNCIAS**

1. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
2. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes *circulation* 2003;108:1440-5.
3. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:611-16.
4. Topol EJ. A Guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:123S-9S.
5. Moreno PR, Fuster V. The year in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 2099-110.
6. Braunwald, E. Unstable Angina. An etiologic approach to management. *circulation*. 1998;98:2219-2222.

7. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. 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.
9. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
10. 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.
11. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-226.
12. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
13. Polanczyk CA, Schneid S, Imhof BV, et al. Impact of redefining acute myocardial infarction on incidence, management and reimbursement rate of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006; 107 180-7.
14. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable Angina: A comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric C7e3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
15. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
16. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.
17. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, 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;105:1412-15.
18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
19. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.



20. Blake GJ, Ridker PM. C- Reactive Protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S-42S.
21. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
22. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive-protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: Results from the atherogene study. *European Heart Journal* 2005;26:241-9.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
24. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
25. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
26. Chang PY, Wu TL, Tsao KC, et al. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: Normal reference values and effect of temperature on specimen preparation. *Clin Chim Acta* 2006.1-6.

**6 ARTIGO EM INGLÊS**

**SERIAL ANALYSES OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS  
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

Flávia Kessler Borges  
Fernando Kessler Borges  
Juliana Fonte de Souza  
Steffan Frozi Stella  
Andréa Elisabet Wendland  
Luiz Carlos Werres Junior  
Carísi Anne Polanczyk  
Jorge Pinto Ribeiro.

Post-graduation Program on Medical Science, Federal University of Rio Grande do Sul, Cardiology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Post Graduation Program in Cardiovascular Sciences of the Federal University of Rio Grande do Sul.

Brief Title: Serial Analyses of Inflammatory Markers in Patients with ACS

Key Words: inflammation, C-reactive protein, myeloperoxidase, prognosis, risk stratification

**Adress for contact:**

Jorge Pinto Ribeiro  
Ramiro Barcelos, 2350- Cardiology Service  
Phone 2101 8000  
E-mail: jpribeiro@cpovo.net

## ABSTRACT

**Introduction:** C-reactive protein (CRP) and myeloperoxidase (MPO) have been involved in atherosclerosis pathogenesis, however the behavior and the prognostic information, in long term follow-up, in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS), were not described.

**Objectives:** To test the hypothesis that patients with ACS maintain a persistent inflammatory state and to associate these markers with mortality in long term follow-up.

**Methods:** A prospective cohort with 115 consecutive patients presenting to the emergency service with ACS. MPO and CRP were measured on arrival and 29 months after the index event. Death, new episode of ACS, revascularization procedures, and heart failure were recorded. Cox regression was used to estimate the relative risk for death. Patients were categorized in accordance CRP levels. Kaplan Meier survival curves were built to identify predictors of clinical outcomes.

**Results:** 53% patients were men, had a mean age of 63.6 years, 89% had hypertension, 31% had diabetes. Levels of CRP decreased from 26 mg/L in acute phase to 6 mg/L during chronic phase and MPO levels decreased from 86 pM to 27 pM ( $p < 0,001$ ). 27% patients died, 39% had new episode of ACS, 30% underwent revascularization procedures and 15% developed heart failure. Initial plasma CRP levels above 10 mg/L predicted the two-year mortality ( $p = 0.048$ ). MPO levels were not related to any long-term end-points.

**Conclusions:** Patients with ACS present high levels of CRP and MPO, remaining with high inflammatory markers chronically. Levels of CRP on the index event are predictors of cardiovascular mortality in long term follow-up, assisting in the follow-up of these cases.

**Key words:** Inflammation, acute coronary syndrome, C-reactive protein, myeloperoxidase.

## INTRODUCTION

Atherogenesis is a complex interaction of risk factors involving endothelial cells, blood and molecular mediators through an inflammatory process at all levels, local, myocardial and systemic. An important focus of these physiopathologic elucidations has been the evaluation of the clinical instability picture<sup>1</sup>. Recent studies point the role of neutrophilic activation and permit identify Acute Coronary Syndromes (ACS) as a process of myocardial injury break out not only by platelet activation, but also by the recruitment and activation of polymorphonuclear neutrophils, and by enzymatic release breaking out on inflammatory milieu<sup>2,3</sup>.

While there are multiple risk factors well established in the literature, their common final way seems to be a persistent arterial inflammatory state<sup>4,5,6</sup>. In agreement with this new paradigm, new seric markers are been studied in ACS and in stable coronary artery disease (CAD), trying to evaluate the inflammatory component in these contexts. Literature gives emphasis to C-reactive protein, because prospective studies show that high levels of this marker in the acute event is linked to a major risk of coronary events in patients with stable coronary disease, unstable angina, but also in apparently healthy subjects<sup>7,8,9,10</sup>.

Recent evidences, however, point to an intra-individual wide variation of this marker in stable conditions. It is waited that 40% of the basal values of CRP are not maintained stable between the first and the second measurement, putting some doubts on the apply of this marker as only measurement for clinical decision<sup>11</sup>.

Myeloperoxidase (MPO), abundant leucocitary enzyme, is secreted during the neutrophils activation and it presents potent pro-inflammatory properties, contributing directly for endotelial lesion<sup>2</sup>. It still is not available solid data in the literature on the normal levels of MPO in general population, as well as is not established a cut point value for patients with stable and unstable coronary artery disease. One of the most expressive

clinical studies with this marker was a sub analyses of the CAPTURE clinical trial, that evaluated an only measurement of MPO in patients with ACS indicating an increase of risk of cardiovascular events, however in a distant clinical context of the chest pain units<sup>12</sup>. Prospective studies, based in consecutive patients assisted in emergency services are necessary in the sense of establishing if MPO levels are predictors of events and, additionally, if reductions in the levels of this marker are translated in reduction of clinical events.

The behavior and the prognostic information of CRP and of MPO, in long term follow-up, in individuals that presented an episode of ACS, were not described in a solid way and they could add in the rational use of these markers in clinical practice.

In this perspective, this study aims to test the hypothesis that patients with ACS maintain a persistent arterial inflammatory state after the index event, relating the evolution of the levels of CRP and MPO with clinical outcomes, in long term follow-up, in a population of patients admitted with ACS.

## **METHODS**

### **Patients and Delineation**

This is an observational study, prospective, nested in a cohort of patients with chest pain enrolled from emergency service of a university hospital. From October 1999 to January 2002, 1003 consecutive patients with chest pain of suspected cardiac origin were enrolled from emergency service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). In a sample of these patients, serum samples on admission were stored to a study that compared serum levels of troponin-T with creatinophosphokinase MB fraction (CK-MB) to the new diagnostic definition of acute myocardial Infarction (AMI)<sup>13</sup>.

The present study evaluates a subgroup of 115 patients who had a final diagnosis of ACS from patients enrolled on emergency service with available serum samples.

Clinical characteristics of this subgroup were not different from the total group of cases followed-up in the period<sup>13</sup>. The study was approved by the Research Ethical Committee of the institution and all participants gave written informed consent.

### **Clinical Diagnosis**

A diagnosis of myocardial infarction was made following World Health Organization's criteria, once serum measurements of troponin-T were not available to routine use in the institution. The criteria used were: (1) a characteristic enzymatic curve with CK-MB value 5% or more of the total CK value, (2) an electrocardiogram showing development of new pathologic Q waves (>0.04 seconds) and at least a 25% decrease in the amplitude of the following R wave compared with that on admission electrocardiogram, and (3) sudden cardiac arrest, with no other explanation for the event. Unstable angina (UA) diagnosis was defined by presence of typical or suggestive chest pain with new ischemic electrocardiogram changes not included in the criteria for acute myocardial infarction (AMI) and/or changes in cardiac markers not fitting criteria to AMI.

### **Follow-up**

All patients had been followed-up until the discharge or the evolution to death. Major cardiac events had been evaluated during the hospitalization. After 2 years of the ending of the enrollment of the patients, the cases of ACS who survived were contacted by telephone or letter, with an average period of 29 months. New ambulatory interview was carried through and samples of blood were collected for the determination of C-reactive protein and myeloperoxidase in the stable period of the illness. In 14% of the cases it was not possible contact with the individual. The cases that could not have been contacted had been evaluated for occurrence of death through the search in the regional system of death certificate ([nis@saude.rs.gov.br](mailto:nis@saude.rs.gov.br)).

## Definition of Outcomes

Patients were assessed for major cardiac events (new episode of ACS - UA or AMI with or without ST elevation - according to the criteria described above, supraventricular or ventricular arrhythmias with necessity of treatment, the need of revascularization, congestive heart failure, the need for cardiovascular hospital internment, or death) during the follow-up period. The need of revascularization was defined as coronary artery bypass graft surgery (CABG) and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Primary end point of the study was cardiovascular mortality.

## Biochemical Analysis

Serum samples were collected at emergency service twelve hours after patient arrival and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . A new sample was also collected and stored in the same way for each participant during the follow-up interview. Determination of cardiac markers was performed blinded to patient's histories and evolution. Measurement of troponin-T was accomplished with immunoassay electroquimioluminescence "ECLIA", with use of a commercially available assay (Roche<sup>TM</sup>: troponin-t third generation STAT - Short Turn Around Time). These reagents were processed in the immunoassay system Elecsys 2010. MPO serum levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay available only for research (ELISA-OXIS; *BIOXYTECH MPO-EIA, Portland, USA*). The readings were accomplished in the equipment ETI-max 3000 (DiaSorin, Saluggia, Italy). C-reactive protein levels were determined by high-sensitivity nephelometry (nephelometro BN II, Dade Behring; Marburg, Germany). In 17 cases samples were refreezed and the results were significantly lower in this group comparing with patients without refreeze samples. These samples were excluded from analyses related to inflammatory markers to prevent potential errors, resulting a total of 98 patients with available samples.



## Statistical Analysis

Descriptive categorical data were listed as percentages with 95% confidence interval (CI) and continuous variables are shown as mean values and standard deviation ( $\pm$ SD). The Cox-proportional-hazards regression model was used to estimate the relative risk for mortality and patients were categorized according to troponin-T and C-reactive protein levels, considering a cut point for entrance in the multivariate analysis a p value  $<0.2$  in the univariate analysis. Cut point levels for troponin-T and CRP were 0.01 ng/ml and 10 mg/L, respectively<sup>14,15,16,17,18</sup>. Survival Kaplan-Meier analyses were used to unvaried analysis of serum markers levels.

To compare predictive value of measurements of CRP and MPO on different moments, variation delta of each marker was calculated comparing the value on stable and unstable phase. Patients were divided in four subgroups according to quartiles of delta distribution of CRP and MPO. Delta analyses were performed by Pearson qui-square test with Monte Carlo's correction. The relation between the normalization of these markers (CRP  $< 3$  mg/L or MPO inferior quartile) and mortality during follow-up was calculated by Pearson qui-square test.

The data collected were analyzed with the SPSS for Windows version 13.0. A p value  $<0.05$  (2-tailed) was considered statistically significant for all analyses.

## RESULTS

### Characteristics of the Patients

Among the 1003 patients with acute chest pain evaluated in the emergency service, 740 patients presented suspicion of ACS and they had samples of blood collected for dosage of heart enzymes (CK and CK-MB). Troponin-T levels were measured in a subgroup of 363 patients, among them, 134 patients had final diagnosis of ACS. The

population in study consisted of 115 patients with follow-up and with final diagnosis of ACS with troponin-T dosages and with available samples of blood for dosage of inflammatory markers.

Clinical and biochemical characteristics of patients are showed on Table 1. The mean age was 63.6 years and 53% were men. Most patients had final diagnosis of unstable angina, other patients were divided in myocardial infarction with and without ST elevation. There was a high prevalence of systemic arterial hypertension, dyslipidemia and one third of patients had diabetes.

### **Events during internment and follow-up**

Description of events during hospitalization and follow-up are described on Table 2. During internment, half of patients were submitted to some kind of revascularization procedure. Most common complications were recurrent angina (18%) and development of heart failure (13%).

Around 70% of the followed-up patients maintained periodic medical consultations for clinical attendance, after a medium period of follow-up of  $29 \pm 12$  months. However, the adherence rate to the clinical treatment was low. Approximately 65% of the patients were in use of platelet inhibitors, 61% were in use of beta-blockers, 35% were in use of nitrate and 57% of the patients used angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Only 43% of the patients had maintained the use of statin therapy.

There was a high rate of events during the follow-up period. Half of the patients had a new internment, for cardiovascular reasons, 39% presented new episode of ACS, 29,5% were submitted to revascularization procedures, 15% developed heart failure and 27% died.

### **Clinical variables predicting outcomes**

Patients that had died had more advanced age. There was no statistically significant difference related to sex, race and risk factors analyzed (Table 3).

Patients who had carried through PTCA in the internment had three times higher mortality risk comparing with patients not submitted to any procedures. It had a protective trend of the interventionist treatment (PTCA with balloon or stent and CABG) during the stable phase of the disease (adjusted hazard ratio 0.3; CI 0.1 to 1.2) however without statistically significant difference.

### **Inflammatory markers**

Values of inflammatory markers on the two moments are described in Figure 1. The averages of the markers had diminished significantly during the follow-up. Levels of CPR had diminished from 26 mg/L (minimum 0.16; maximum 181) in the acute phase to 6 mg/L (minimum 0.3; maximum 46) during the chronic phase ( $p < 0.001$ ). In the same way, levels of MPO had diminished from 86 pM. (minimum 7.0; maximum 204) to 27 pM (minimum 4.7; maximum 172) ( $p < 0.001$ ). It had significant difference between the values of CRP and MPO in the two moments ( $p < 0.001$ ), with important fall of the two markers from the acute phase to the stable phase.

In the hospital admission, 69 patients (60%) had presented high levels of troponin-T. The patients had been stratified in relation to the levels of this marker. Patients with high levels of troponin T ( $> 0.01$  ng/ml) in the arrival to the emergency service had presented a cardiovascular risk mortality superior comparing to patients with negative troponin (HR 2.93; CI 95% 1.10 to 7.78;  $p = 0.031$ ) (Figure 2).

In the same way, patients with high CRP ( $> 10$ mg/L) in the acute phase had presented a higher cardiovascular mortality than those with CRP low (HR 2.43; CI 95%

0.97 to 6.07;  $p = 0.048$ ) (Figure 2). However selecting only the patients with low levels of troponin-T, this association has not remained of independent form (HR 2.045; CI 95% 0.79 to 5.25;  $p=0.13$ ). There was no significant difference in relation to CRP and other outcomes.

In the multivariate analysis for Cox-proportional-hazards regression the two variables that had more influenced the outcome were age (HR 1.24; CI 1.10 to 1.39;  $p<0,001$ ) and CRP on admission (HR 4.9; CI 1.05 to 22.86;  $p=0.04$ ), being the CRP the greater mortality predictor between all variables that had entered in the model.

The values of MPO had been below the levels expected to this marker in the ACS episode described in literature. So, it was not possible to stratify patients establishing cut points. Comparing the averages of MPO between the survivors and the patients who had died there was no significant difference between the values. Levels of MPO had not been related with any outcomes in long term follow-up. It did not had significant correlation between levels of MPO and CRP ( $r=0.01$ ,  $p=0.24$ ).

### **Inflammatory markers in the chronic phase**

Patients had been divided in four groups in accordance to the quartiles of variation of CRP (< 0; 0 to 58.7; 58.7 to 87.7; > 87.7). Statistically significant difference was not observed in the long term follow-up between clinical outcomes and quartiles variation of CRP. In the same way, there was no significant difference of the outcomes in patients who had normalized CRP and in patients who had high levels of CRP (> 3.0 mg/L) during follow-up.

Patients had been divided in four groups in accordance to the quartiles of variation of MPO (<53.0; 53.0 a 73.8; 73.8 a 85.4; > 85.4). Patients with diagnosis of AMI with ST elevation had higher variation of MPO than the patients with AMI without ST elevation and

UA (linear correlation  $p=0.02$ ). Comparing the first with the last quartile of variation of MPO we perceive that 72% of patients with unstable angina were in the first quartile and 44% of patients with AMI with ST elevation were in the last quartile. These data reflect a significant variation of the levels of MPO because of extremely rises of this marker in the patients with AMI with ST elevation. The different groups of variation of MPO had not presented significant difference in relation to clinical outcomes in the long term follow-up.

## **DISCUSSION**

Until it is known, there are still no studies in the literature with follow-up of the serum levels of CRP and MPO in patients with ACS after the acute phase with more than two years of follow-up. The results of the present study demonstrate that CRP and MPO are extremely elevated in the phase of instability of the atherosclerotic plaque, suggesting the participation of these proteins in the physiopathological process of ACS. After a 2.4 years of follow-up, the levels of these serum markers decreased with the stabilization of the atherosclerotic disease, however they persisted high in relation to the expected values for the healthy population. These data indicate that patient, after an episode of ACS, maintain a high basal inflammatory profile that could identify a population with high cardiovascular risk.

### **C-reactive protein**

Current evidences shows CRP as a risk marker of infarction recurrence, even in patients with negative troponins, suggesting that CRP contributes in the precocious risk stratification in short and long term follow-up, besides the markers of myocardic lesion<sup>14,19,20</sup>. The measurement of CRP, in the follow-up of patients with ACS, can be clinically useful for identification of patients with persistent arterial inflammatory state, contributing to the therapeutic decision.

The described results demonstrate that CRP is a mortality predictor in long term follow-up, identifying patients with higher cardiovascular risk. It was demonstrated association of high levels of CRP (>10 mg/L) in the acute phase with cardiovascular mortality in long term follow-up. However, selecting patients with troponin-T lesser than 0.01 ng/ml, CRP was not capable to add prognostic information. These data diverge from some cohort studies that define CRP as an independent risk factor for cardiovascular mortality in the context of unstable coronary disease, being complementary to the dosage of troponin-T<sup>14,15,16,17,21</sup>.

However, a recent European study stands out that the value of the CRP in the context of the ACS and stable angina must be re-discussed. Levels of CRP and Nt-proBNP had been evaluated in the context of ACS and stable angina in 904 patients with coronary artery disease. Analyzing patients only in the context of ACS, individuals in the superior quartile had a trend to increase cardiovascular events with a lesser magnitude of that waited once. Adjusting for confusion factors CRP does not seem to add prognostic information to other markers like NT-proBNP. The authors believe that these findings can be justified for the small number of cases in this subgroup and suggest that these results must be confirmed in larger studies<sup>22</sup>.

In a general way, there is agreement in the literature that patients with high levels of CRP in the index event present higher vulnerability for new cardiovascular events. These patients could benefit from more aggressive therapeutics strategy since the moment of the hospital discharge. Studies demonstrate that the therapy with statins in high doses is more effective in the reduction of CRP levels compared with low doses independent of the improvement on the lipid profile. This reduction of CRP associates with reduction of the rate of atherosclerosis progression<sup>23</sup>. Investigators of the study PROVE IT-TIMI 22 demonstrated that patient with low levels of CRP after statin therapy (<2.0

mg/L) had better outcomes than the group with high CRP, independently of the LDL-cholesterol levels<sup>24</sup>.

### **Myeloperoxidase**

There are few clinical studies evaluating the prognostic value of MPO in patients with ACS. Researchers of the CAPTURE study investigated the prognostic information of the levels of MPO in 1090 patient with ACS, demonstrating an increased risk (adjusted hazard ratio 2.25; CI 95% 1.32 to 3.82) of death and infarction in 6 months in the patients with high levels of MPO<sup>2</sup>. Brennan et al evaluated plasmatic levels of MPO as predictors of cardiovascular events in 604 patients with thoracic chest pain assisted in the emergency service and 115 controls. Levels of MPO were significantly higher in the patients than in the controls (mean 198 pM vs. 120 pM;  $p < 0,001$ )<sup>25</sup>. MPO in the admission was a risk predictor of major coronary events (AMI, revascularization procedure or death) in 30 days and in six months of follow-up after correction for other factors as troponina-T and CRP. The patients in the higher quartile of MPO ( $\geq 394$  pM) presented an odds ratio for coronary events in 30 days and 6 months of 4.7 (CI 95% 2.8 to 7.7;  $p < 0.001$ ). This study shows the potential usefulness of the dosage of MPO in the patients' selection in the emergency service for risk stratification for cardiovascular events, mainly in the patients with infarction exclusion based on the troponin-T measurement<sup>25</sup>.

Differently from CRP, the data of the present study did not indicate association of MPO with cardiovascular events in long term follow-up in patients with ACS. It was shown significant variation of the medium levels of MPO from 86 pM in the episode of ACS to 27 pM in the stable phase, indicating the activate participation of this enzyme in the physiopathology of the unstable plaque. The values of MPO were lower comparing with the study described above, using the same technique.

It still is not available definitive data in the literature establishing the cut point value of MPO from which it is a predictor of cardiovascular risk in the healthy population, as well as the behavior of this marker is not known in patients with chronic ischemic heart disease after an acute event.

From technical point of view, there are some difficulties in the dosage and interpretation of the values of this marker, once there are no standardized commercially assays. Different assays with different affinity for MPO generate different results, determining a high variability among the normal limits according to each type of assay<sup>26</sup>.

### **Clinical implications**

The risk stratification in the patients with ACS persists the major objective for the selection of the medical and interventional treatment optimized. Troponins are the established prognostic markers that, consistently, predict adverse cardiac events and identify those patients that most benefit of aggressive therapeutics. As the troponins reflect lesion to the myocytes and myocardial necrosis, efforts persists in the attempt to identify patients in risk during early stages of the disease<sup>12</sup>.

This study shows CRP as a potential marker of cardiovascular risk in long term follow-up, suggesting that it contributes in the patients' precocious stratification in the acute phase. In another way, MPO was not predictor of events and its use for risk stratification in the episode of ACS seems premature and it needs to be better evaluated.

It should be emphasized that the population of the present study is composed of consecutive patients assisted in the emergency service of a university hospital and it is far from the reality of the population studied in the context of efficacy of the traditional clinical trials. Confronting our reality with the one of the studies in ideal conditions, we noticed that our population after the hospital discharge maintains medical attendance in only 70% of



the cases and presents low adhesion to the treatment. The adhesion to indispensable medicines as beta-blockers, platelet inhibitors, ACE inhibitors and statins was considerably low (around 60%), reflecting the difficulty of the continuous use of these drugs, because of the lack of understanding of the treatment by the patient and the family and the difficult access to the consultations and the medicines in the Brazilian public health system.

In that way, attitudes that establish new therapeutics goals should be appraised carefully before being routinely implemented on clinical practice.

### **Limitations of the Study**

Some demographic variables, as obesity and family history, knowingly risk factors for ischemic heart disease, were not appropriately appraised in the emergency service because of the difficulty of collecting data in a medical emergency.

In the present study, the data did not indicate association of MPO with cardiovascular events in long term follow-up in patients with ACS. The reduced number of patients could be responsible for this. However, we believed that the expressive number of events observed in the follow-up can minimize this fact.

The described results demonstrate that CRP is a mortality predictor in long term follow-up, however it was not capable to identify a subgroup of high risk independently of troponin as in previous studies<sup>14,19,20</sup>. We believe that this difference can be explained because these two markers were associated in the patients' group with adverse events. Besides, such findings can be explained by the small number of cases and they should be confirmed in larger studies.

There were 14% of lost of patients during follow-up along the study, reflecting the difficulty of accomplishing a cohort study starting from a population selected in the emergency service belonging to the Brazilian health system.

## **CONCLUSIONS**

Patients with ACS present extremely high levels CRP and MPO and they persist with high levels of inflammatory markers after the index event compared to the healthy population.

Levels of CRP in ACS are predictors of cardiovascular mortality in long term follow-up. The measurement of CRP, in the follow-up of patients with ACS, can be clinically useful for the identification of patients with persistent arterial inflammatory state, contributing to the therapeutic decision.

Additional studies are necessary to define parameters of MPO and to establish its prognostic value in ACS in the follow-up of patients with coronary artery disease.

## **FUNDING/ SUPPORT**

This work was supported by grants from the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), Funding of Incentive Research (FIPE) of HCPA, Foundation of Support the Research of the State of Rio Grande do Sul (FAPERGS), Pro-rectory of Research and Extension of the Federal University of Rio Grande do Sul. Doctor Polanczyk is researcher of the CNPq, scholarship holder of productivity in research.

## **REFERENCES**

1. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
2. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-1445.

3. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial Infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:611-16.
4. Topol EJ. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:123S-9S.
5. Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2099-110.
6. Braunwald, E. Unstable Angina. An etiologic approach to management. *circulation* 1998;98:2219-2222.
7. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. 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.
9. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
10. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL-cholesterol in determining risk of first miocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
11. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-6.
12. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
13. Polanczyk CA, Schneid S, Imhof BV, et al. Impact of redefining acute myocardial infarction on incidence, management and reimbursement rate of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006; 107 180-7.
14. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric C7e3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
15. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
16. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute Coronary Syndrome A GUSTO-IV Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.

17. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, 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;105:1412-5.
18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
19. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with Troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
20. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S-42S.
21. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
22. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive-protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: Results from the atherogene study. *European Heart Journal* 2005;26:241-9.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
24. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
25. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
26. Chang PY, Wu TL, Tsao KC, et al. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: Normal reference values and effect of temperature on specimen preparation. *Clin Chim Acta* 2006.1-6.

**Table 1**– Baseline characteristics of the patients (n = 115)

<b>Clinical characteristics</b>	<b>Nº (%)</b>
<b>Sex</b>	
Male	61 (53)
Female	54 (47)
<b>Age, years</b>	63,6 ± 11,9
<b>Race</b>	
White	102 (88,7)
Black	9 (7,8)
<b>Diagnosis on internment</b>	
Unstable angina	72 (62,6)
MI without ST elevation	22 (19,1)
MI with ST elevation	21 (18,3)
<b>Risk Factors</b>	
Hypertension	102 (88,7)
Diabetes mellitus	36 (31,3)
Dyslipidemia	91 (79,1)
Cigarette smoking	21 (18,3)

Note: MI=Myocardial infarction.

**Table 2** – Clinical Outcomes according to diagnosis on internment (n = 115)

<b>Clinical outcomes</b>	<b>Unstable angina n = 72</b>	<b>MI without ST elevation n = 22</b>	<b>MI with ST elevation n = 21</b>
<b>Evolution on Internment</b>			
PTCA	23 (32)	8 (32,4)	13 (62)*
CABG	9 (12,5)	2 (9,1)	0
Heart Failure	6 (8,3)	4 (18,2)	5 (23,8)
Recurrent Angina	11 (15,3)	5 (22,7)	5 (23,8)
Arrhythmias	6 (8,3)	2 (9,1)	4 (19)
Death	2 (2,7)	3 (13,6)	1 (5)
<b>Evolution</b>			
New episode of ACS	31 (43)	7 (32)	7 (33,3)
Cardiovascular Reinternment	41 (57)	7 (32)	9 (43)
PTCA	18 (25)	7 (32)	2 (9,5)
CABG	6 (8,3)	0	1 (5)
Heart Failure	12 (16,7)	2 (9,1)	3 (14,3)
Arrhythmias	9 (12,5)	2 (9,1)	2 (9,5)
Death	18 (25)	6 (27,3)	1 (5)

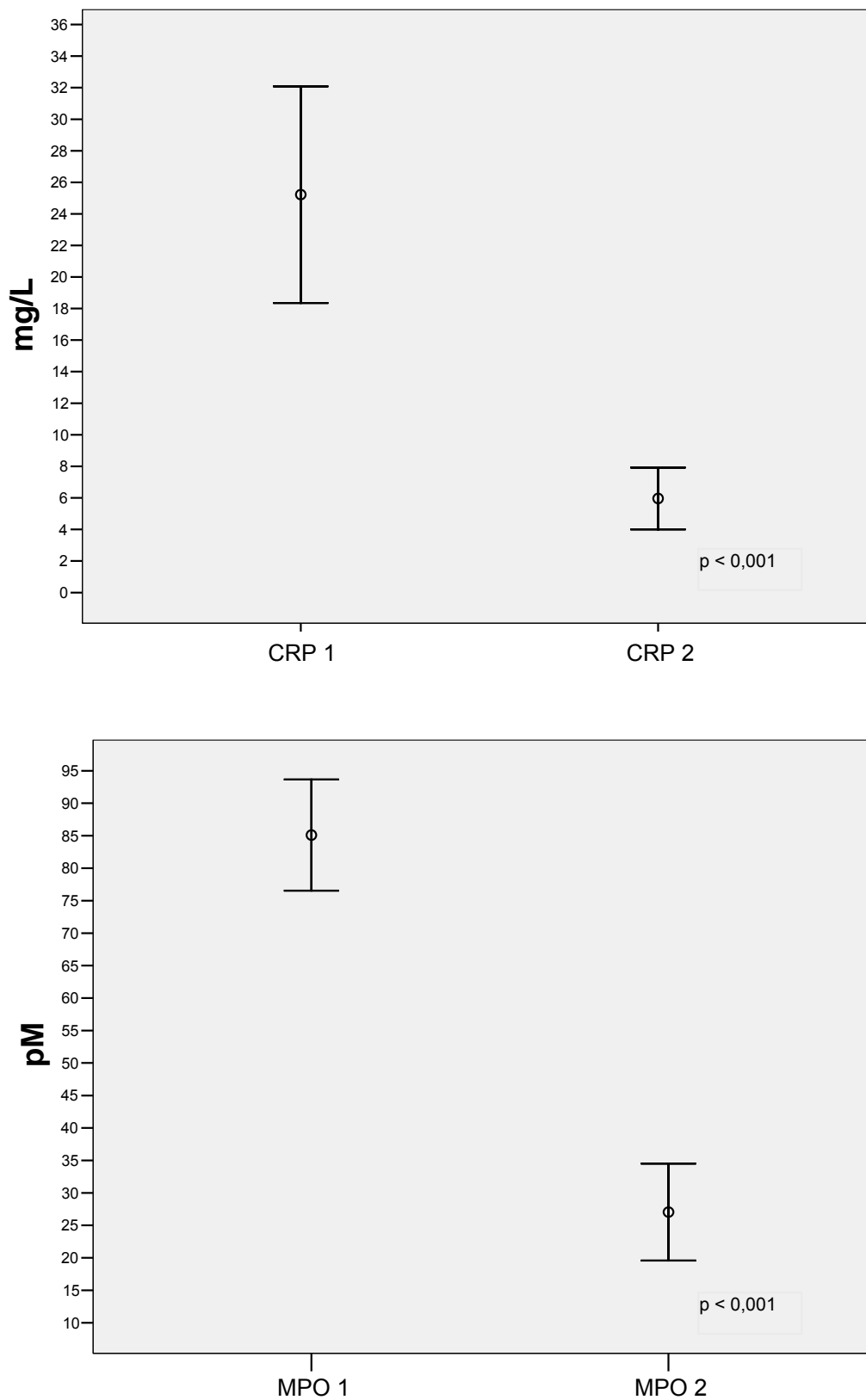
Notas: MI=myocardial infarction, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty, CABG= coronary artery bypass graft surgery, ACS= acute coronary syndrome

\* p<0,05

**Table 3** – Univariate Cox Proportional-hazards Regression Model for Death

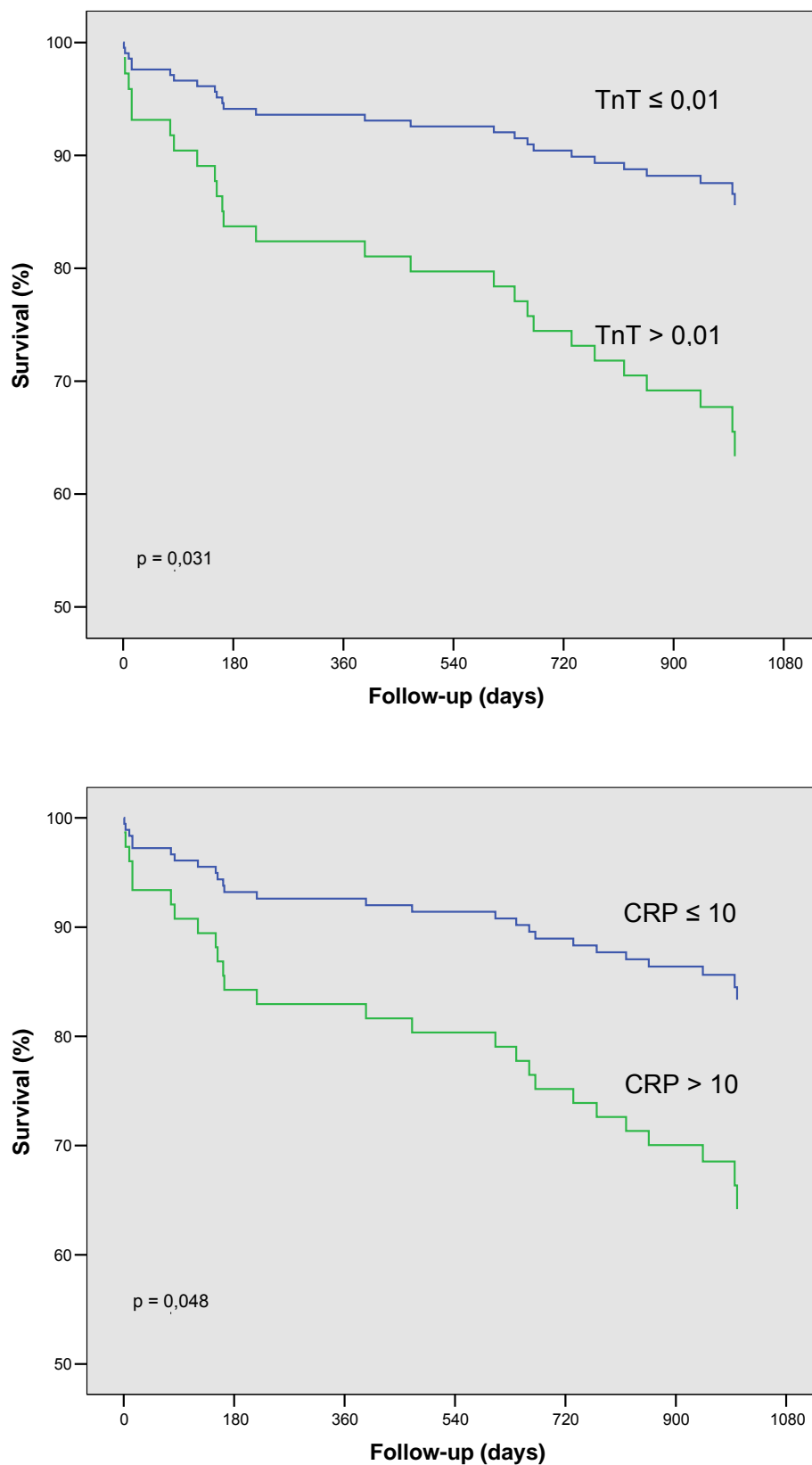
<b>Variable</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>CI 95%</b>	<b>p</b>
<b>Male Sex</b>	0,8	0,4 a 1,8	0,65
<b>Age &gt; 63 years</b>	1,1	1,0 a 1,1	0,002
<b>Race</b>			
White	1,2	0,1 a 8,6	0,87
<b>Risk Factors</b>			
Hypertension	3,6	0,5 a 26,8	0,2
Diabetes mellitus	0,9	0,4 a 2,2	0,92
Dyslipidemia	2,1	0,9 a 4,7	0,07
Cigarette smoking	1,5	0,6 a 3,8	0,35
<b>Evolution on internment</b>			
PTCA with stent	3,1	1,1 a 9,0	0,04
CABG	2,23	0,8 a 6,6	0,13
Heart failure	1,5	0,5 a 4,3	0,47
Recurrent angina	0,8	0,3 a 2,2	0,63
Arrhythmias	1,1	0,3 a 3,5	0,92
<b>Evolution on follow-up</b>			
New episode of ACS	3,9	1,1 a 14,3	0,03
Cardiovascular reinternment	4,7	1,1 a 20,8	0,04
Procedures (PTCA, PTCA with stent, CABG)	0,3	0,1 a 1,2	0,08
Heart failure	4,1	1,2 a 14,2	0,02
Arrhythmias	4,5	1,2 a 16,8	0,02
<b>Inflammatory Markers (n=98)</b>			
Troponina T > 0,01 ng/ml	2,9	1,1 a 7,8	0,03
C-Reactive Protein > 10 mg/ L	2,4	0,9 a 6,1	0,048
Myeloperoxidase	0,9	0,9 a 1,0	0,65

Notes: CI= confidence interval, PTCA= coronary percutaneous transluminal angioplasty, CABG= coronary artery bypass graft surgery, ACS= acute coronary syndrome.



**Figure 1** – CRP and MPO on admission by acute coronary syndrome (CRP 1 e MPO 1, n=98) and on stable phase in follow-up (CRP 2 e MPO 2, n=84). The values are represented as means and Confidential Interval of 95 %.





**Figure 2** – Kaplan-Meier estimate of survival in patients with acute coronary syndrome in accordance with the stratification of troponin-T and CRP in the index event after 2.4 years of follow-up.

**ANEXOS**


**ANEXO A: FICHA DE ATENDIMENTO NA EMERGÊNCIA**

**ATENDIMENTO DO PACIENTE COM DOR TORÁCICA**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_ h BA: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones p/ contato : \_\_\_\_\_  
 Sexo:  F  M Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

**CARACTERÍSTICAS DA DOR**

Data do início da dor: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_ Intensidade da dor: \_\_\_\_+/  
 10+

Duração do episódio mais intenso: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**Localização :**

- Retroesternal
- Precordial
- Braço esquerdo
- Braço direito
- Mandíbula/pescoço
- Epigástrica
- Ombro esquerdo
- Ombro/braço direito
- Outros

**Qualidade:**

- Pressão/aperto
- Pontada
- Queimação
- Dolorimento contínuo
- Dormente/latente
- Indigestão/gases
- Migratória
- Indescritível
- Outras

**Irradiação:**

- MSE
- MSD
- Dorso
- Pescoço
- Mandíbula
- Ombros
- Abdômen
- Outros

**Sintomas associados:**

- Sudorese
- Náuseas
- Vômitos
- Dispnéia
- Taquipnéia
- Tontura
- Tosse
- Hemoptise
- Síncope

**Desencadeamento:**

- Atividade física habitual
- Exercício físico
- Atividade sexual
- Estresse emocional
- Espontânea
- Alimentação
- Outra

**Reprodução da dor:**

- Respiração profunda
- Palpação
- Mudança de posição
- Outro: \_\_\_\_\_

**Alívio da dor:**

- Repouso
- Nitrato SL
- Analgésicos
- Outros: \_\_\_\_\_

**História prévia de:**

- IAM
- Angina pectoris
- Nenhuma

**Dor anterior**

- semelhante a esta:
- IAM
- Cardíaca (angina, IC, etc.)
- Outro

**Dor atual comparada a prévia:**

- Pior (duração, severidade, frequência, resposta usual)
- Similar
- Não tão ruim
- Sem diagnóstico prévio de angina/ IAM
- Diferente

**HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA / FATORES DE RISCO**

- HAS
- Diabetes melito
- Hipercolesterolemia
- Tabagismo  passado  atual – N<sup>o</sup>/ dia: \_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_
- Obesidade
- Contraceptivo oral
- Menopausa  c/ repos. hormonal  s/ repos hormonal
- História de doença familiar
- Cateterismo Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- CRM Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ACTP Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### CONTRA-INDICAÇÕES ESPECÍFICAS AS DROGAS ( $\beta$ -bloqueadores, Inibidores da ECA, aspirina, heparina, trombolíticos)

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Broncoespasmo/Asma         | <input type="checkbox"/> Cirurgia intracraniana ou TCE < 2m                     | <input type="checkbox"/> Insuficiência renal                   |
| <input type="checkbox"/> AVE hemorrágico < 2m       | <input type="checkbox"/> Grande cirurgia ou trauma < 2 sem                      | <input type="checkbox"/> Bradicardia                           |
| <input type="checkbox"/> AVC isquêmico há 3m        | <input type="checkbox"/> Insuficiência hepática                                 | <input type="checkbox"/> Discrasia sangüínea                   |
| <input type="checkbox"/> Uso de STK há $\leq$ 1 ano | <input type="checkbox"/> Sangramento digestivo ou genito – urinário < 6 semanas | <input type="checkbox"/> História de hipersensibilidade prévia |
| <input type="checkbox"/> Uso de marevan             | <input type="checkbox"/> Hipotensão   | <input type="checkbox"/> Tosse desencadeada por IECA           |
| <input type="checkbox"/> FE < 40%                   |   |  |

### EXAME FÍSICO

PA: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ mmHg Fc: \_\_\_\_\_ bpm HGT \_\_\_\_\_ %

Auscultação cardíaca:  RR  RI ( FA  ES)  B3  B4

Atrito pericárdico  sopro \_\_\_\_\_

Auscultação pulmonar:  normal  crepitações em >1/2 bil  crepitações basais  sibilos

Edema em Msls: [1] tornozelo [2] metade perna [3] até joelho [4] acima joelho

### Atendimento do Paciente com Dor Torácica

### ECG

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_ h

Ritmo:  sinusal  fibrilação atrial  outro:

Interpretação: [ ] sem alteração significativa HVE [ ] BCRE [ ] BCRD [ ]

	SUPRA ST	INFRA ST	INVERSÃO T	ONDA Q/necrose
Anterior (V1, 2, 3, 4, 5, 6)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Inferior (D2, D3, AVF)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Lateral (D1, AVL, V5-V6)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Dorsal (V7-V8)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
VD (V3R - V6R)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

### EXAMES REALIZADOS

#### Marcadores Bioquímicos:

Data							
Hora							
CK – total							
CK – MB (a)							
CK-MB (m)							
Troponina I							
LDH							

**Testes realizados:****ECG:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_:\_\_ [ ] semelhante da admissão [ ] alterado após admissão

---

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_:\_\_ [ ] semelhante da admissão [ ] alterado após admissão

---

**Teste de esforço:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_:\_\_ [ ] positivo [ ] negativo [ ] inconclusivo

METs: \_\_\_\_\_ Angina [ ] sim [ ] não [ ] depressão ST > 1mm

[ ] Outra alteração: \_\_\_\_\_

**Cintilografia miocárdica:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_:\_\_ [ ] positivo [ ] negativo [ ] inconclusivo

[ ] Esforço [ ] Farmacológico Angina [ ] sim [ ] não [ ] Depressão ST > 1mm

[ ] defeito perfusão fixo [ ] defeito perfusão transitório

**TRATAMENTO PRESCRITO NA EMERGÊNCIA**

Tratamento	Data início	Hora início	Esquema posológico
AAS			
Nitrato			
Beta-bloqueador			
IECA			
Heparina			
Antagonista do Ca <sup>++</sup>			
Insulina			
Reperusão aguda			[ ] trombolítico [ ] ACTP primária

**EVOLUÇÃO E ALTA DO PACIENTE**

Diagnóstico final: [ ] IAM [ ] angina instável [ ] cardíaca estável [ ] outro: \_\_\_\_\_

Destino: [ ] domicílio [ ] hemodinâmica [ ] unidade internação [ ] CTI

[ ] transferência [ ] óbito

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Hora: \_\_:\_\_

**Seguimento:**

[ ] Cateterismo Data: \_\_/\_\_/\_\_ [ ] ACTP Data: \_\_/\_\_/\_\_ [ ] CRM Data: \_\_/\_\_/\_\_

[ ] Complicações: [ ] angina recorrente [ ] ICC/choque cardiogênico

[ ] arritmias: \_\_\_\_\_

[ ] VM

[ ] infecções

[ ] óbito

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Causa: \_\_\_\_\_

**ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO****TERMO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado para continuar sua participação no projeto de avaliação de pacientes com dor no peito. Este projeto irá avaliar o que aconteceu com você, desde sua consulta médica na emergência, e irá testar novos exames laboratoriais para avaliar o seu risco cardiovascular. Se você concordar em permanecer participando desta pesquisa, fará uma nova entrevista para acompanhamento do seu caso. Serão coletados dados do seu prontuário e coletada uma nova amostra de sangue para realização de exames. O único risco que você estará exposto será o desconforto da punção e surgimento de hematoma no local puncionado. Todas as informações obtidas serão sigilosas, servindo somente para contribuir para nossa pesquisa. Sua participação não determinará nenhum dano a sua saúde e sua decisão não modificará o seu atendimento. Este trabalho não apresenta benefícios diretos para os pacientes que participarem, mas as informações obtidas podem servir para melhorar o atendimento futuro de outros pacientes.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos e motivos desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário a que responderei. Foi-me garantido pelo pesquisador o sigilo que assegure a privacidade dos dados obtidos.

Se você tiver alguma dúvida sobre o estudo, favor entrar em contato com Dra. Carísi Anne Polanczyk ou Dra. Flávia Kessler Borges, pelo telefone número (51) 3316-8258.

---

Assinatura do Paciente

---

Data

---

Assinatura do Pesquisador

**ANEXO C: CARTA CONVITE**

Porto Alegre 18 de julho de 2004.

No ano de 2001, você esteve internado na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por dor no peito, quando participou de uma pesquisa. A maioria dos pacientes continuou em acompanhamento, mas para alguns foi perdido o contato. O Serviço de Cardiologia do HCPA está agora reavaliando estes casos.

Se você concordar em continuar participando desta pesquisa, fará uma entrevista para acompanhamento do seu caso. Por favor, entre em contato com Dra. Flávia Kessler Borges, pelo telefone número (51) 3343-2540 ou (51) 9847-2482 para marcar sua consulta.

---

Dra. Flávia Kessler Borges



## ANEXO D: FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO

### Formulário de Acompanhamento



#### Dados retirados do prontuário do paciente

Nome \_\_\_\_\_

Nº do Prontuário \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Raça \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

Telefones \_\_\_\_\_

Data de consulta à Emergência \_\_\_\_\_

Data da alta hospitalar \_\_\_\_\_

Diagnóstico na alta \_\_\_\_\_

Outros diagnósticos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Fatores de risco

HAS

Diabete melito

Dislipidemia

Obesidade

Tabagismo

passado       atual      No/dia: \_\_\_\_\_

Tempo: \_\_\_\_\_

Contraceptivo oral

História de doença familiar

Sedentarismo

Menopausa

c/ repos. hormonal     s/ repos. Hormonal

Evolução durante a internação \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CAT \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Laudos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Eventos durante a internação hospitalar**

1.  Procedimentos de revascularização
- 1.1  ACTP  DAE  CX  CD  Mg  
Outro \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_
- 1.2  ACTP com stent  DAE  CX  CD  Mg  
Outro \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_
- 1.3  CRM  MM p/ DAE  Sf p/ Cx  Sf p/ Mg  Sf p/ CD  Sf p/ DP  
Outro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_
2.  Insuficiência cardíaca esquerda
3.  Angina recorrente
4.  Arritmias  Supraventriculares  Ventriculares  
Tipo \_\_\_\_\_
5.  Infecções  
Tipo \_\_\_\_\_
6.  Outros eventos  
Tipo \_\_\_\_\_

**Dados preenchidos na reconsulta**

1. Você está acompanhando com algum médico desde a consulta à emergência?  
 Sim  Não  
Que tipo de médico você está consultando?  
 Cardiologista  Clínico geral  Outro  
Tipo \_\_\_\_\_  
Quantas consultas você realiza por ano?  
 Mensal  A cada 3 meses  A cada 6 meses  Anual  
 Outro \_\_\_\_\_
2. Desde a visita à emergência, já usou algum desses remédios? Por quanto tempo usou? Quais medicamentos você está usando?
- AAS  Ainda usa Dose \_\_\_\_\_ Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 >70 % do tempo  30 a 70 % do tempo  < 30% do tempo
- Estatina  Ainda usa Dose \_\_\_\_\_ Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 >70 % do tempo  30 a 70 % do tempo  < 30% do tempo
- Betabloqueador  Ainda usa Dose \_\_\_\_\_ Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 >70 % do tempo  30 a 70 % do tempo  < 30% do tempo

- ( ) IECA                      ( ) ainda usa              Dose \_\_\_\_              Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 ( ) >70 % do tempo              ( ) 30 a 70 % do tempo              ( ) < 30% do tempo
- ( ) Nitrato                      ( ) Ainda usa              Dose \_\_\_\_              Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 ( ) >70 % do tempo              ( ) 30 a 70 % do tempo              ( ) < 30% do tempo
- ( ) Bloq Cálcio                      ( ) Ainda usa              Dose \_\_\_\_              Vezes ao dia \_\_\_\_\_  
 ( ) >70 % do tempo              ( ) 30 a 70 % do tempo              ( ) < 30% do tempo
- ( ) Outros \_\_\_\_\_

3. Após a alta, você teve dor no peito outra vez?

( ) sim    ( ) não

Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

Foi preciso procurar uma emergência por isso?

( ) Sim              ( ) Não

Qual foi o diagnóstico dado pelo médico?

( ) IAM              ( ) Angina              ( ) Dor não cardíaca

( ) Outro \_\_\_\_\_

4. Após a alta, você internou de novo em algum hospital?

( ) Sim              ( ) Não

Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Por quê? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

5. Após a alta, você fez alguma cirurgia no coração?

( ) Sim              ( ) Não

Qual ? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

6. Após a alta, você usou balão para abrir um vaso do coração ou teve que colocar uma "molinha"?

( ) Sim              ( ) Não

Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Precisou colocar mola?

( ) Sim ( ) Não

Quantas? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

7. Após a alta, você teve crise de falta de ar importante por coração fraco (insuficiência do coração)?

( ) Sim ( ) Não

Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

Foi preciso procurar uma emergência por isso?

( ) Sim ( ) Não

8. Após a alta, você sentiu o coração disparar ?

( ) Sim ( ) Não

Quantas vezes? \_\_\_\_\_

Quando? \_\_\_\_\_

Foi preciso procurar uma emergência por isso?

( ) Sim ( ) Não

### **Pacientes não contatados**

Motivo \_\_\_\_\_

Óbito ( ) Sim ( ) Não

Causa ( ) Cardíaca

( ) Não cardíaca

Motivo \_\_\_\_\_

Informante \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Entrevistador \_\_\_\_\_