

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica  
Curso de Mestrado

**Relação entre grau de estenose coronariana e  
níveis de proteína C reativa hipersensível**

Mestranda: Berenice Maria Werle  
Orientador: Emilio H. Moriguchi, M.D., Ph.D.

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica  
Curso de Mestrado

**Relação entre grau de estenose coronariana e  
níveis de proteína C reativa hipersensível**

Mestranda: Berenice Maria Werle

Orientador: Emilio H. Moriguchi, M.D., Ph.D.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como pré-requisito para obtenção do grau de MESTRE.

2005

W489e **Werle, Berenice Maria**

Estudo da relação entre grau de estenose coronariana e níveis de proteína C reativa hipersensível / Berenice Maria Werle; orient. Emilio Hideyuchi Moriguchi. Porto Alegre: PUCRS, 2005.

34f.: graf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Geriatria.

1. PROTEÍNA C-REATIVA. 2. ANGINA. 3. ANGIOGRAFIA CORONARIANA. 4. CATETERISMO CARDÍACO. 5. ESTENOSE CORONÁRIA. 6. HIPERLIPIDEMIA. 7. IDOSO. 8. ESTUDOS PROSPECTIVOS. I. Moriguchi, Emilio Hideyuchi. II. Título.

C.D.D. 618.9761

C.D.U. 616.12-008.72:616-053.9(043.3)

N.L.M. WG 298

*Ó Espírito Santo: inspirai-me sempre o que devo pensar, o que devo dizer, como o devo dizer; o que devo calar, o que devo escrever, como devo agir, o que devo fazer para obter a vossa glória, o bem das almas e minha própria santificação. Amém.*

## **Dedicatória**

Ao mestre, com carinho. Agradeço ao Dr. Emilio pela confiança que deposita em mim e pelo paciente auxílio neste trabalho. Seu entusiasmo, otimismo e perseverança diante de tudo são contagiantes.

Aos meus pais, Benno e Clarisse Ana, pela sua forma peculiar de serem importantes e insubstituíveis.

Aos meus irmãos, amores da minha vida, porque são minha fonte de motivação para melhorar cada dia mais. Espero vocês aqui, de novo.

## **Agradecimentos**

Aos médicos do Serviço de Hemodinâmica, Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori, Dr. Ricardo Lasevitch, Dr. Marcelo Fialho Roman, Dr. Vitor Osório Gomes e Dr. Rafael Vieira Alcalde.

Às acadêmicas Alice Gerzson de Araújo e Marina Verçoza Viana.

Às enfermeiras participantes do grupo de coletadoras.

Ao estatístico Renato Michel.

# ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>xij</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiii</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>2</b>
<b>PROTEÍNA -C-REATIVA</b> .....	<b>2</b>
<i>Histórico</i> .....	<b>2</b>
<i>A proteína</i> .....	<b>2</b>
<i>Aplicação clínica da PCR</i> .....	<b>2</b>
<i>O método</i> .....	<b>4</b>
<i>PCR em Diferentes Doenças</i> .....	<b>5</b>
Artrite Reumatóide (AR) .....	<b>5</b>
Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) .....	<b>6</b>
Infecções .....	<b>7</b>
Cirurgia.....	<b>8</b>
Neoplasias.....	<b>8</b>
Doenças cardiovasculares .....	<b>9</b>
<b>AVALIAÇÃO DE NOVOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
Objetivo Geral:.....	<b>18</b>
Objetivo Específico:.....	<b>18</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS

AHA: American Heart Association

AR: artrite reumatóide

ASPAC: Asia-Pacific Collaboration on Coronary Heart Disease Risk Factor Intervention Study

CASS: Coronary Artery Surgery Study

CAT: cateterismo

CD: coronária direita

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Cx: circunflexa

DA: descendente anterior

DAC: doença arterial coronariana

DM: diabetes melito

EUROASPIRE: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HDL: lipoproteína de alta densidade

hs-CRP: proteína C reativa hipersensível

IAM: infarto agudo do miocárdio

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

PCR: proteína C reativa

SAA: substância amilóide A

TNF  $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$

USA: levantamento dos dados disponíveis nos Estados Unidos

VSG: velocidade de sedimentação globulínica

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1. Risco relativo de futuro evento coronariano a partir de avaliação simultânea de hs-CRP e perfil lipídico .....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 2. Risco relativo de futuro evento coronariano .....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 3: Idade x Grau de Estenose Coronariana .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 4: HDL x Grau de Estenose Coronariana .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 5: Triglicérides x Grau de Estenose Coronariana .....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 6: PCR x Grau de Estenose Coronariana .....</b>	<b>25</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1. Diferenças nas proteínas de fase aguda .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabela 2. Prevalência de fatores de risco em pacientes com IAM (%). .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabela 3. Avaliação da utilidade clínica de novos marcadores de risco cardiovascular .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabela 4: Frequência das patologias encontradas.....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 5: Grau de estenose coronariana nas variáveis estudadas.....</b>	<b>23</b>

## RESUMO

**Introdução:** Dislipidemia é um importante fator de risco modificável para evento coronariano mas muitos eventos ocorrem em pessoas com níveis de lípidos normais que aparentemente teriam risco clínico baixo. Novos fatores de risco para doença coronariana foram definidos, entre eles a dosagem sérica de proteína C reativa hipersensível (hs-CRP). Angiografia coronariana é o padrão ouro para o diagnóstico anatômico de doença coronariana e tem sido utilizada para avaliação de pacientes que sofreram eventos agudos ou que necessitam manejo clínico mais adequado.

**Objetivos:** Estabelecer a relação entre o grau de estenose coronariana e os níveis de hs-CRP. Analisar a correlação entre fatores de risco clássicos e grau de estenose coronariana.

**Material e métodos:** Neste estudo transversal foram incluídos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco eletivo no Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS, com avaliação dos resultados obtidos e dos níveis de hs-CRP e de lipídios dosados.

**Resultados:** Foram avaliados 138 pacientes (70 mulheres e 68 homens, idade média de 56,9 +/- 11,3 anos) submetidos a angiografia coronariana, avaliada por um profissional experiente cegado para outros dados do estudo, de acordo com 2 escores: escore de vaso (0-3 pontos para 0-3 vasos com doença coronariana) e escore de estenose (0-3 pontos; 0 = s/ lesões, 1 = estenose 1-49%; 2 = 50-74%; 3 = >75%). De acordo com o escore total obtido, foram encontrados 72 pacientes sem doença ou com doença arterial coronariana mínima (grupo A, escore 0-3), 21 pacientes com doença moderada (grupo B, escore 4-7) e 45 pacientes com doença severa (grupo C, >7). Foi analisada a correlação entre esses grupos e os níveis de hs-CRP, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeos e a idade. Pacientes com idade mais avançada apresentaram escore mais elevado ( $p=0,005$ ). Não houve significância estatística com relação aos níveis de colesterol total e de PCR e houve relação inversa com níveis de HDL colesterol ( $p=0,095$ ) e triglicerídeos ( $p=0,018$ ).

**Conclusão:** Os fatores de risco clássicos demonstraram relação com severidade da doença coronariana (idade, HDL colesterol e triglicerídeos). Os níveis de hs-CRP demonstraram associação com a presença mas não com a severidade da doença arterial coronariana de acordo com a angiografia coronária.

## ABSTRACT

Study of the relation between levels of C-reactive protein and angiographic gravity of coronarian arterial disease

**Background:** From the example of dislipidemics, which is one of the main cardiovascular risk factors, C-reactive protein (CRP) was recently identified as a cardiovascular event predictor. However, the relation between the anatomic gravity of the coronary artery disease (CAD) defined by angiography and the CRP levels or lipids in subjects with chronic stable angina is not well established.

**Methods:** Observational transversal study that evaluated 138 subjects with stable angina, submitted to cardiac catheterism, compared anatomic gravity of CAD with hypersensitive CRP and lipids levels. And experienced and blind to laboratory results hemodynamicist evaluated the angiographic data. The anatomic gravity was quantified by the use of a score (0-12 points) that bestowed 1 point for each vase with stenosis >50% (0-3 points) and additional points considering the greater stenosis of each vase (0= no stenosis; 1= <50%; 2= 50-75%; 3= >75%). The subjects were classified in three groups: A group= score from 0 to 3; B group= score from 4 to 7; C group= >7.

**Results:** Mean age was 56,9 years old  $\pm$ 11,3 years and 51% were female. 72 subjects were allocated to A group , 21 to B group and 45 to C group. A direct relation between the angiographic CAD and age ( $p=0,005$ ) and trigliceride levels ( $p=0,018$ ) was observed. There was no association with total cholesterol levels ( $p=0,13$ ) or CRP ( $p=0,94$ ). There was a tendency of inverse relation with the HDL levels ( $p=0,009$ ).

**Conclusion:** CRP levels do not present relation with the presence and severity of the CAD evaluated by angiography in subjects with chronic stable angina. More research will be necessary to evaluate the role of HDL on CAD.

## INTRODUÇÃO

A dislipidemia já foi demonstrada como importante fator de risco modificável para infarto do miocárdio mas muitos eventos ocorrem em pessoas com níveis de lípidos normais que aparentemente teriam risco clínico baixo.

Com o objetivo de melhor prever futuros infartos miocárdicos, vários estudos epidemiológicos têm investigado uma série de novos fatores de risco para doença coronariana. Entre eles, marcadores inflamatórios como proteína C reativa hipersensível.

Investigações em indivíduos idosos mostram que muitos fatores de risco para doença coronariana diminuem seu impacto com o passar da idade, havendo necessidade de investigações clínicas a respeito desse grupo de pacientes em especial.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### PROTEÍNA - C- REATIVA

#### ***Histórico***

Em 1930, Tillet e Francis descreveram uma fração de um polissacarídeo somático da parede celular do *Pneumococcus* (fração C) que precipitava no soro de pacientes com infecções pneumocócicas. Nenhuma precipitação ocorreu em soros normais. A precipitação incomum ocorreu durante estágio febril da doença, mas não foi detectada um ou dois dias após a melhora. A precipitação não foi limitada a infecções pneumocócicas - soro de pacientes infectados com *Streptococcus* do tipo hemolítico também precipitavam a fração C. O substrato sérico foi chamado de proteína C reativa (PCR).<sup>1</sup>

#### ***A proteína***

PCR é uma glicoproteína produzida durante a inflamação ou injúria tecidual pelos hepatócitos. A proteína deve o seu nome a sua propriedade de reagir (ou de exibir reação cruzada) com o polissacarídeo C somático de *Pneumococcus* e precipitá-lo.

A despeito de um grande número de investigações, a função biológica e o significado da PCR in vivo ainda não são bem entendidos.<sup>1</sup>

### ***Aplicação clínica da PCR***

A medida das concentrações plasmáticas das proteínas de fase aguda na prática clínica pode ter muitos objetivos. Apesar da resposta à fase aguda ser essencialmente não específica, ela pode fazer parte da avaliação diagnóstica. Sua medida pode ser útil para diferenciar entre desordens inflamatórias e não-inflamatórias ou entre condições clínicas conhecidas que se acompanham de uma alta ou baixa resposta à fase aguda. A indicação mais importante é detectar a extensão da atividade inflamatória e monitorar o curso da doença, o prognóstico e sua resposta a intervenções terapêuticas.

Na atualidade, muitos autores consideram a determinação quantitativa da PCR como o método de escolha para detectar e monitorizar a inflamação e a destruição tecidual agudas. Todavia, prefere-se o VSG na inflamação crônica.

Há diferentes condições entre as proteínas de fase aguda em termos de concentração basal e tempo de resposta seguindo-se ao estímulo inflamatório. À parte dos níveis de síntese, diferenças nos níveis de catabolismo podem influenciar nos níveis plasmáticos. Coagulação intravascular, hemólise e consumo do complemento poderão resultar em baixos níveis de, respectivamente, fibrinogênio, haptoglobina e fatores do complemento.

PCR e SAA são geralmente as proteínas de fase aguda mais sensíveis e refletem atividade inflamatória no momento, baseadas sobre muito baixa concentração basal, rápido aumento após estímulo inflamatório e alterações nos níveis de meia-vida hepática.

Medida dos níveis da PCR pode ser útil em algumas situações, especialmente:

a) monitorizar a resposta ao tratamento com antibióticos em pacientes com infecção

bacteriana estabelecida, b) detectar infecções intrauterinas em pacientes obstétricas com ruptura prematura de membranas, c) diferenciar atividade da doença e infecção em pacientes com LES e colite ulcerativa, d) estimar atividade da doença e resposta ao tratamento em pacientes com artrite reumatóide, e) facilitar a detecção precoce de complicações inflamatórias em pacientes no pós-operatório, f) diferenciar entre infecção e doença enxerto vs. hospedeiro em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.<sup>1</sup>

### ***O método***

Durante muitos anos a técnica padrão consistiu num método de precipitação em lâmina ou tubo, sendo o grau de reação avaliado visualmente e registrado de modo semiquantitativo e pouco sensível. Esta prova nunca teve a mesma popularidade do VSG, visto que o resultado não era quantitativo e era difícil padronizar o ponto terminal devido às estimativas visuais objetivas. Recentemente novos métodos, incluindo nefelometria com velocidade de reação, turbidimetria e imunoensaio fluorescente, permitiram uma verdadeira quantificação através da PCR. A introdução de métodos quantitativos e sensíveis iniciou um interesse na medida da PCR. Argumentos para preferir a medida da PCR ao invés do VSG são listados abaixo:<sup>2</sup>

1. O nível de PCR é um marcador direto da reação de fase aguda, em contraste com o VSG, que é um marcador indireto.
2. Medidas da PCR não são influenciadas pela forma ou número dos eritrócitos, níveis de imunoglobulinas, ingesta alimentar ou função renal.
3. Em condições normais, a PCR é vista somente em concentrações muito baixas: 4-6 horas após iniciar o processo inflamatório há o aumento da

concentração e possui meia-vida de 5 a 7 horas, ou seja, menos de um quarto da meia-vida da maioria das outras proteínas que reagem à inflamação aguda.

4. PCR pode ser quantificada em doses altas enquanto VSG é dosado até 150mm.
5. Menores problemas técnicos.
6. Maior sensibilidade à inflamação aguda, devido à meia-vida mais curta da proteína.

**Tabela 1. Diferenças nas proteínas de fase aguda**

<b>Proteínas de fase aguda</b>	<b>Aumento na concentração basal</b>	<b>Tempo entre estímulos e elevação da concentração dos níveis plasmáticos</b>
Ceruloplasmina C3, C4	1,5 vezes	48-72 horas
$\alpha$ 1 glicoproteína ácida $\alpha$ 1-antitripsina Fibrinogênio Haptoglobina	2-4 vezes	24 horas
PCR SAA	100-1000 vezes	6-10 horas

### ***PCR em Diferentes Doenças***

#### *Artrite Reumatóide (AR)*

Muitos estudos têm demonstrado uma boa correlação entre atividade clínica da doença e resposta de fase aguda, mensurada por VSG, PCR ou SAA. Análises posteriores em estudos longitudinais em pacientes com AR inicial têm demonstrado que PCR e VSG estão mais associados com edema articular mas não com dor articular.

Níveis de PCR, em alguns indivíduos, não excedem o valor normal. Em geral, níveis de PCR em AR em atividade não excedem níveis acima de 100 mg/L. Altas concentrações, em particular maiores do que 150mg/L, são altamente suspeitas de uma complicação por infecção bacteriana. Os sintomas clínicos de uma artrite séptica podem ser mascarados pelo uso de corticóides ou anti-inflamatórios não esteróides que suprimem a dor e a febre.<sup>4</sup>

No caso da AR, a presença de altas concentrações de proteínas de fase aguda na circulação é associada com uma progressão mais severa da doença, caracterizada por intensa reabsorção óssea, que é refletida também nas altas concentrações séricas de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6. Em pacientes com PCR ou VSG persistentemente baixas, menores alterações radiológicas (erosões periarticulares) são observadas.

Numa desordem inflamatória crônica como AR o curso da atividade da doença e a relação com a melhora são importantes no prognóstico e para o seguimento a longo prazo dos efeitos das intervenções terapêuticas.<sup>5</sup>

### *Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)*

É uma das desordens em que usualmente há uma modesta ou inexistente elevação da PCR a despeito da atividade da doença, enquanto o VSG é aumentado na maioria dos casos. O mecanismo pelo qual ocorre a pobre resposta da PCR no LES ativo é desconhecido. Baixos níveis de IL-6 têm sido demonstrados em situações com baixa PCR. Antagonistas da IL-1 são conhecidos como causadores na discrepância da resposta à fase aguda. Em contraste, pacientes com LES são capazes de manter uma resposta significativa da PCR durante infecção bacteriana ou outros processos inflamatórios não relacionados com a atividade da doença. Medida da PCR é útil na

diferenciação entre atividade da doença e infecções intercorrentes. Entretanto, outros estudos têm revelado que níveis de PCR são altos em exacerbações da doença acompanhadas por serosite (concentrações acima de 60 mg/L). Em adição, PCR pode ser maior em pacientes com artropatia de Jaccoud ou poliartrite do que em pacientes sem essa manifestação. Cerebrite lúpica e envolvimento renal são raramente acompanhadas por aumento da PCR. Dessa forma, interpretação dos níveis de PCR pode ser realizada relacionando-se com a expressão clínica do paciente.<sup>6</sup>

### *Infecções*

Infecções bacterianas em geral causam um aumento acentuado dos níveis de PCR com uma boa correlação entre a severidade da infecção e os seus níveis. Em infecções severas, concentrações plasmáticas de PCR podem exceder 300 mg/L. Depois da instituição de um adequado tratamento com antibiótico, níveis de PCR começam a cair em 24 horas. PCR é, dessa forma, uma maneira útil de monitorizar a eficácia do tratamento. Infecções virais são geralmente acompanhadas por um aumento menos pronunciado dos níveis de PCR. Em infecções bacterianas, alterações nas concentrações de SAA são paralelas às da PCR, apesar do SAA muitas vezes demonstrar um aumento maior. Em contraste, muitos estudos mostram diferentes infecções virais em que o aumento de concentrações de SAA coincide com um nível normal ou discreto aumento de PCR. As diferenças mais marcantes foram encontradas em infecções por rinovírus, adenovírus e influenza. Medidas de PCR, eventualmente em combinação com SAA, podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre infecções bacterianas e virais.

A PCR é o marcador mais utilizado para identificar infecção e severidade da

mesma em pacientes criticamente doentes em unidades de terapia intensiva.<sup>2</sup>

### *Cirurgia*

Depois de uma intervenção cirúrgica não complicada, um aumento dos níveis de PCR, comparado aos valores pré-operatórios, ocorre em 6 horas. A concentração máxima é usualmente vista no segundo dia do pós-operatório e a normalização dos níveis ocorre em torno de 3 semanas depois da cirurgia. Persistente elevação ou um segundo aumento dos níveis de PCR são freqüentemente associados com complicações pós-operatórias como infecção, necrose tecidual ou processo tromboembólico.<sup>2</sup>

### *Neoplasias*

Nas doenças malignas, a resposta do SAA é mais pronunciada em comparação com a PCR e outras proteínas de fase aguda, sendo que a extensão da resposta depende dos tecidos envolvidos. Níveis mais elevados são encontrados no câncer de pulmão, cólon ou próstata, enquanto que os tumores de estômago, pâncreas, mama e testículos estão associados com uma pequena elevação desses marcadores.

Valores iniciais de SAA e PCR em pacientes com patologias malignas têm significado prognóstico: valores iniciais baixos relacionam-se com significativa sobrevivência, em contraste com altos níveis, que tem prognóstico desfavorável.

Apesar da PCR e do SAA não serem tumor-específicos, eles podem determinar pacientes com doença cancerígena ativa; são também úteis na monitorização dos resultados terapêuticos.<sup>7</sup>

### *Doenças cardiovasculares*

Níveis elevados de PCR têm sido reportados em pacientes com angina crônica estável e aumentos posteriores são observados na ocorrência de anginas severas instáveis e em infarto agudo do miocárdio.

Como a inflamação parece exercer um papel importante na patogênese do trombo arterial, o grau de elevação da PCR pode prognosticar o risco de doença cardiovascular no futuro.

Alguns estudos proporcionam evidência de que a enfermidade cardiovascular se desenvolve devido às lesões ateroscleróticas causadas pela infecção crônica persistente e latente, e que está associada com uma resposta inflamatória subclínica de baixo grau que, por sua vez, está refletida pelo nível de aumento de PCR.<sup>8</sup>

A significância clínica dessas observações, que não se limitam à doença arterial coronariana, é incerta. Marcadores de inflamação têm pobres implicações prognósticas em várias condições, incluindo diabetes tipo 2, doença vascular periférica, uremia, acidente vascular cerebral isquêmico e artrite reumatóide. No idoso, níveis elevados de proteínas de fase aguda podem predizer falha no tratamento ou ainda aumento da mortalidade. Uma possível explicação para esse fenômeno é que esses indivíduos têm um processo inflamatório em desenvolvimento, nas coronárias ou em qualquer outro lugar. Visto de outra forma, esses níveis minimamente elevados dos níveis de proteínas de fase aguda podem apenas identificar indivíduos biologicamente mais velhos, indivíduos que tenham passado por maiores danos corporais ou pode ser resultado do efeito cumulativo do estresse oxidativo.<sup>9</sup>

## AVALIAÇÃO DE NOVOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

A dislipidemia é o fator de risco modificável mais importante para doença arterial coronariana e o mais prevalente em pacientes que se apresentam com infarto agudo do miocárdio (IAM).

**Tabela 2. Prevalência de fatores de risco em pacientes com IAM (%).**

Fator de risco	EUROASPIRE	USA	ASPAC
Dislipidemia	69	67	70
Hipertensão	58	50	64
Tabagismo	34	40	47
Diabetes mellitus	22	25	30
Obesidade	19	39	6

Conforme os dados da **Tabela 2**, estudos europeu, americano e asiático demonstram a prevalência de dislipidemia em aproximadamente 70% dos pacientes, seguida dos demais fatores de risco clássicos (hipertensão, tabagismo, diabetes melito e obesidade).<sup>10</sup>

Porém, em 30% dos casos os pacientes não apresentam fatores de risco clássicos que os identifiquem como de alto risco para eventos coronarianos.

Com a intenção de melhor predizer futuros IAM, vários estudos epidemiológicos têm sido realizados para identificar novos fatores de risco para doença coronariana. Desses fatores, níveis de lipoproteína (a), níveis plasmáticos de homocisteína, função fibrinolítica e marcadores inflamatórios, como fibrinogênio e proteína C reativa

hipersensível (hs-CRP) têm recebido muita atenção.<sup>11</sup>

Segundo Ridker, quando se considera a utilidade clínica de qualquer novo marcador para doença cardiovascular em pessoas aparentemente saudáveis, três aspectos importantes devem ser considerados. Primeiro, deve haver consenso entre clínicos e pesquisadores quanto a um teste diagnóstico sensível e específico para o marcador de interesse. Se as características do tipo de teste são inaceitáveis ou controversas quanto à melhor maneira de medir determinado marcador, é improvável que possa ser feita recomendação clinicamente útil para rastreamento de risco. Por exemplo, apesar de muitos anos de pesquisas, não há consenso quanto ao adequado método de avaliação para lipoproteína (a) e a padronização de testes em vários kits comercialmente avaliáveis permanece inadequada. Esforços para padronizar testes clínicos para fibrinogênio estão crescendo mas ainda há altos coeficientes de variação entre diferentes métodos de medida. Ao contrário, resultados consistentes e reproduzíveis têm sido encontrados pela Organização Mundial da Saúde para avaliação e diagnóstico de hs-CRP. Métodos acurados de função fibrinolítica exigem condições de flebotomia padronizadas e estudos que limitam a utilidade do seu uso. Além disso, marcadores fibrinolíticos têm ampla variação diurna e sazonal. Com relação aos níveis plasmáticos de homocisteína, a tecnologia e experiência necessárias para cromatografia líquida com alta pressão reduzem a aplicação dessa técnica para rastreamento.

Segundo, devem haver séries consistentes de estudos epidemiológicos indicando que o novo marcador de interesse pode ser detectado em pessoas aparentemente saudáveis antes do início da doença clinicamente detectável. Estudos prospectivos (nos quais a exposição é avaliada antes do início da trombose) são

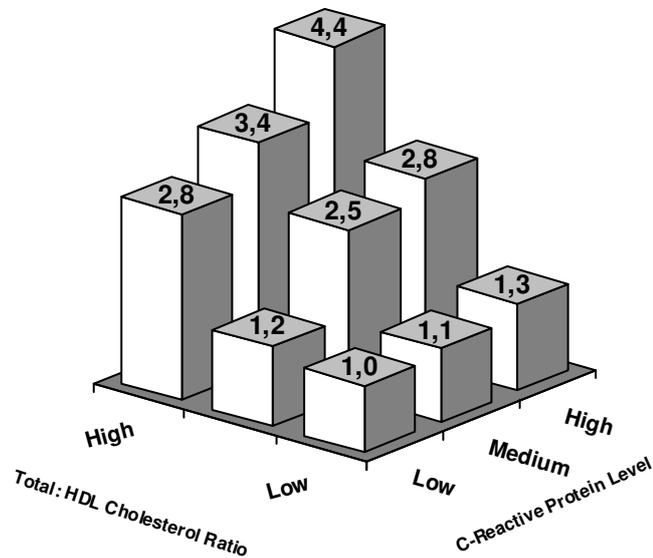
críticos na determinação da validade de qualquer relação proposta entre um novo marcador de risco e um subsequente IAM ou acidente vascular cerebral. Vários marcadores, incluindo lipoproteína (a) e níveis de homocisteína podem aumentar após um IAM, enquanto fibrinogênio e hs-CRP são parte da resposta aguda. Desse modo, deve-se ter cautela na interpretação de dados de estudos retrospectivos (nos quais a resposta é avaliada após o início da trombose). É importante reconhecer que avaliações retrospectivas de novos marcadores de risco não podem excluir que o marcador de interesse seja antes resultado do que causa da oclusão vascular aguda. Meta-análises de estudos retrospectivos, mesmo quando cuidadosamente desenhadas, não reduzem a chance desse viés.

Atualmente, há dados prospectivos consistentes quanto ao fibrinogênio, hs-CRP e marcadores de função fibrinolítica. Para cada uma dessas substâncias, vários estudos em larga escala foram completados em diversas populações, indicando tanto sua consistência quanto sua generalização. Em contraste, estudos prospectivos para lipoproteína (a) e níveis de homocisteína são inconsistentes e a sua utilidade clínica em avaliações populacionais permanece controversa.

Terceiro, deve haver evidência de que a avaliação de um novo marcador aumente a chance de prever o risco melhor ou acima da que já existe com o uso dos fatores de risco estabelecidos. A demonstração de que determinado marcador tem valor preditivo numa análise univariada não é suficiente para recomendar seu uso clínico, pois a associação observada pode ser resultado de confusão com outros fatores de risco tradicionais. Dessa forma, os marcadores fibrinolíticos, que predizem doença cardiovascular futura em análises univariadas, podem ser de utilidade clínica limitada para rastreamento porque apresentam valor preditivo baixo em análises

multivariadas. De grande importância é a demonstração de que o novo marcador é pelo menos complementar em termos de predição de risco àqueles fatores de risco coronariano estabelecidos. Em particular, a demonstração clínica clara de que um dado marcador melhore o valor preditivo dos níveis de colesterol total e de sua fração HDL (lipoproteína de densidade alta) é crítica, pois a avaliação desses marcadores dificilmente será substituída por qualquer outro marcador. Atualmente, dados demonstrando o valor aditivo de medidas de lipoproteína (a) e homocisteína são inconsistentes. Ao contrário, medidas de fibrinogênio e hs-CRP em adição às medidas de lipídios têm demonstrado melhora significativa nos modelos clínicos de predição baseados apenas nos lípidos tanto em homens como em mulheres. Um exemplo desse efeito aditivo da hs-CRP, um marcador sensível de inflamação cardiovascular crônica de baixo grau, é mostrado na **Figura 1**.

Embora não seja crítico para predição de risco, um aspecto adicional a considerar é se um dado marcador é modificável e se sua modificação reduz o risco cardiovascular. Nenhum estudo randomizado completo indica que terapias específicas desenvolvidas para reduzir níveis de qualquer novo marcador levem à redução de taxas de eventos cardiovasculares.



**Figura 1. Risco relativo de futuro evento coronariano a partir de avaliação simultânea de hs-CRP e perfil lipídico. Os dados são estratificados em tertis baixo, médio e alto para hs-CRP e razão entre colesterol total e HDL-col.<sup>11</sup>**

Nenhuma terapia avaliável reduz especificamente os níveis de hs-CRP. Além disso, dados preliminares sugerem que a inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase a longo prazo reduz os níveis de hs-CRP de uma maneira relativamente independente dos níveis de HDL. Analisados conjuntamente, esses dados levantam a possibilidade de que novos marcadores possam ter também um papel na monitoração de terapias preventivas. Como mostrado na **Tabela 3**, os critérios descritos acima sobre características de ensaios consistem de estudos epidemiológicos prospectivos. A habilidade de um dado marcador de incrementar o valor preditivo do colesterol total e do HDL pode auxiliar os clínicos a decidir qual 'novo' marcador de risco merece consideração clínica no acompanhamento de pacientes. Para pacientes específicos que tenham distúrbios metabólicos conhecidos ou tenham história familiar ou pessoal

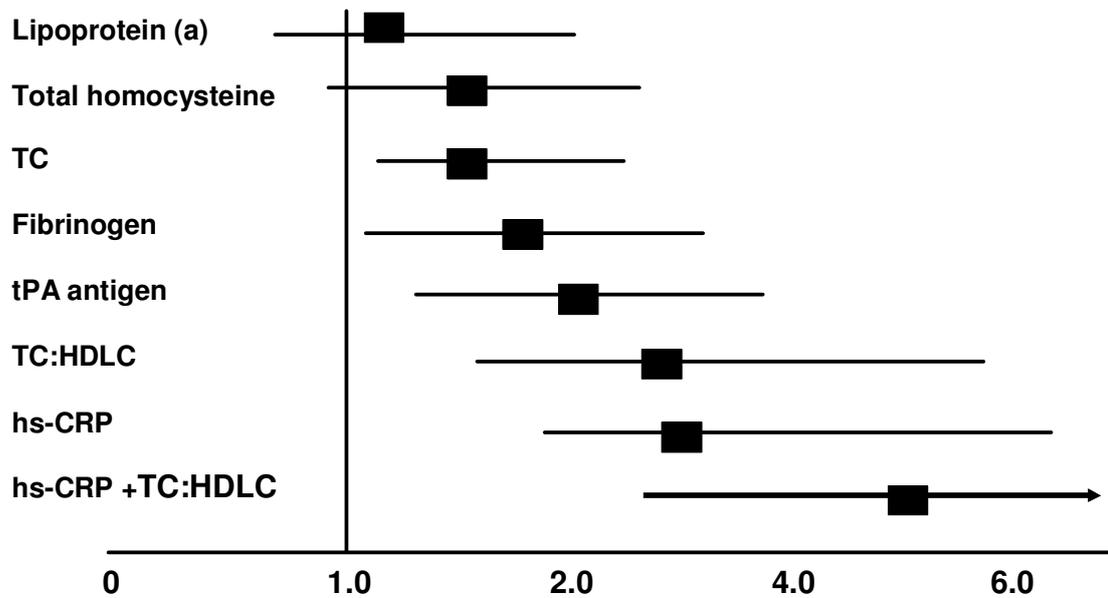
de aterotrombose prematura inexplicada, uma abordagem mais agressiva na avaliação prognóstica da doença pode não ser necessariamente o mais relevante para o entendimento da patofisiologia da doença. Por exemplo, dados prospectivos recentes avaliando citocinas específicas e moléculas de adesão celular auxiliam na explicação do processo inflamatório que acompanha a aterosclerose mas o valor prognóstico desses marcadores no seguimento clínico é incerto se comparado com os marcadores mais facilmente mensuráveis de inflamação, como a hs-CRP.

**Tabela 3. Avaliação da utilidade clínica de novos marcadores de risco cardiovascular**

<b>Marcador</b>	<b>Condições de estudo padronizadas?</b>	<b>Estudos prospectivos consistentes?</b>	<b>Aditivo ao colesterol total e HDL colesterol?</b>
Lipoproteína (a)	não	sim/não	sim/não
Homocisteína	sim/não	sim/não	sim/não
Função fibrinolítica	sim/não	sim	sim/não
Fibrinogênio	sim/não	sim	Sim
hs-CRP	sim	sim	Sim

Poucos estudos têm avaliado sistematicamente a eficácia relativa dos diferentes novos fatores de risco na predição coronária na mesma população de pacientes. Dados quantitativos formalmente avaliando a sensibilidade, especificidade e valor preditivo aditivo dos novos marcadores são geralmente limitados. Em um estudo prospectivo de homens americanos aparentemente saudáveis de meia idade, avaliações do colesterol total e HDL, lipoproteína (a), homocisteína, fibrinogênio, função fibrinolítica e níveis de hs-CRP foram descritos e a eficácia de cada um desses marcadores na predição de IAM futuro é mostrada na **Figura 2**. Esses dados são

encorajadores porque demonstram a possibilidade de que novos marcadores possam melhorar significativamente nossa habilidade de prever o risco de evento coronariano.<sup>11</sup>



**Figura 2. Risco relativo de futuro evento coronariano.<sup>11</sup>**

A partir das avaliações do estudo do escore de risco de Framingham, hs-CRP emergiu como um fator de risco independente e forte para futuros eventos cardiovasculares e como fator adicional de informação prognóstica. De acordo com dados publicados a partir de estudos prospectivos amplos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças e a Associação Americana de Cardiologia (CDC/AHA) estabeleceram em janeiro de 2003, pela primeira vez, que os níveis de PCR seriam incluídos na avaliação de risco global e sugeriram níveis de <1, 1 - <3 e  $\geq$ 3mg/L para designar risco vascular baixo, moderado e alto.<sup>12</sup>

## **JUSTIFICATIVA**

Marcadores alternativos de risco de doença arterial coronariana são necessários uma vez que os fatores de risco padrão não predizem completamente a incidência de eventos coronarianos. A hs-CRP também tem sido associada com o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC). É possível que a hs-CRP seja preditiva de risco coronariano por correlação com a extensão da DAC (marcador de doença) ou como um indicador de inflamação que leva a eventos aterotrombóticos, como ruptura de placas (marcador do processo). Definir a relação entre PCR e marcadores de doença (como a extensão da DAC avaliada pela angiografia coronária) aumentará nosso entendimento sobre os marcadores inflamatórios como complementares ou redundantes quando combinados com preditores clínicos de risco.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Geral:**

Caracterizar a associação entre o grau de estenose coronariana e os níveis de proteína C reativa hipersensível.

### **Objetivo Específico:**

Analisar a correlação entre fatores de risco clássicos e grau de estenose coronariana.

## MATERIAL E MÉTODOS

População e amostra: de um total de 175 pacientes entrevistados, foram incluídos 138 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com angiografia coronariana por angina estável ou teste de esforço anormal no Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS, no período de maio de 2003 a fevereiro de 2004.

Ao serem encaminhados ao local de realização do procedimento, os pacientes eram questionados quanto à participação nesta pesquisa. Após assinatura de Termo de Consentimento e inquérito clínico, eram excluídos aqueles com história de doença reumática ou outra patologia predominantemente inflamatória e/ou infecciosa e os que estavam realizando o exame em caráter de urgência. Foram excluídos também aqueles com história de evento coronariano (angina instável ou IAM) e intervenção cirúrgica ou percutânea nos 3 meses anteriores. Não foram incluídos os pacientes previamente submetidos a angioplastia com stent ou cirurgia de revascularização miocárdica.

Os exames foram realizados no mesmo aparelho e pelo mesmo especialista.

Para diferenciação entre angina estável, instável e de recente começo utilizamos o esquema da tabela abaixo.

**Angina estável:**

Classe I: dor c/ esforços maiores

Classe II: dor c/ atividades habituais

Classe III: dor c/ esforços menores (vestir-se, banhar-se)

Classe IV: dor em repouso

**Angina de recente começo (2 meses) – caráter temporal**

<2 meses e classe I ou II: estável

<2 meses e classe III ou IV: instável

- Após 12 horas de jejum, os pacientes foram submetidos à coleta de amostra de sangue periférico para dosagem de hs-CRP, perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos), glicemia e demais exames de rotina do Serviço de Hemodinâmica. As coletas foram realizadas antes do cateterismo.
- A determinação dos níveis séricos de hs-CRP foi realizada no Laboratório de Bioquímica, pelo método de nefelometria.
- Posteriormente foram analisados os resultados da angiografia. Estes foram descritos utilizando-se os parâmetros do CASS<sup>31,32</sup>, que identifica a anatomia arterial coronariana verificando a coronária direita, a descendente anterior esquerda e a circunflexa juntamente com seus segmentos e ramos.
- Para determinação do grau de estenose coronariana, foram utilizados modelos de escore sugeridos por S. B. Freedmann e pesquisadores<sup>21</sup> e por J Auer e sua equipe<sup>16</sup>. Estes escores angiográficos avaliam a extensão da aterosclerose

coronariana num amplo espectro de pacientes sem história recente de IAM e foram desenhados para refletir a proporção da superfície endotelial afetada pelo ateroma.

-Escore de vaso: número de vasos com estenose significativa (redução de 70% ou mais do diâmetro da luz do vaso). Os escores variam de 0 a 3, dependendo do número de vasos envolvidos. Foram considerados os vasos principais (coronária direita até r-pav, circunflexa até 3ª marginal, descendente anterior até 2ª diagonal, diagonalis e tronco).

-Escore de estenose: a estenose mais severa de cada segmento foi graduada de acordo com a severidade, isto é, grau 0 para nenhuma redução da luz; grau 1 para redução de 1 a 49%; grau 2 para redução de 50 a 74% e grau 3 para redução maior do que 75%. Os escores de cada segmento foram somados para obter um valor máximo hipotético de 9.

- Os escores de vaso e de estenose somados podem atingir um valor máximo de 12. A partir daí, foram definidos os grupos, conforme a gravidade: grupo A (escore total de 0 a 3), grupo B (escore total de 4 a 7) e grupo C (escore total maior do que 7).
- Os avaliadores não tinham acesso aos resultados do inquérito clínico ou dos exames laboratoriais.
- **Análise dos dados:** estatística descritiva, com média e desvio padrão. Análises de correlação de Pearson, teste de Levene, teste T, regressão logística e ANOVA. Foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 11.5.
- **Ética:** o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

## RESULTADOS

Foram avaliados 138 pacientes, sendo 70 mulheres (50,7%) e 68 homens, com idade média de 56,9 +/- 11,3 anos submetidos a angiografia coronariana no período de maio de 2003 a fevereiro de 2004.

As freqüências das patologias encontradas estão descritas na tabela abaixo. A partir do inquérito clínico, o relato de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, vasculopatia periférica e diabetes melito foi comparado com alteração dos níveis de PCR. Houve significância estatística entre pacientes com PCR aumentada e tabagismo ( $p=0,029$ ).

**Tabela 4: Freqüência das patologias encontradas.**

	<b>Casos / ↑ PCR</b>	<b>p</b>
HAS	102 / 50	0,055
Tabagismo	35 / 21	0,029
Dislipidemia	66 / 32	0,332
Vasculopatia Periférica	15 / 9	0,192
DM	30 / 11	0,347
Não doentes	14 / 4	0,214

De acordo com o escore total obtido, foram encontrados 72 pacientes (52%) sem doença ou com doença arterial coronariana mínima (grupo A, escore 0-3), 21 pacientes (15%) com doença moderada (grupo B, escore 4-7) e 45 pacientes (33%) com doença severa (grupo C, escore >7).

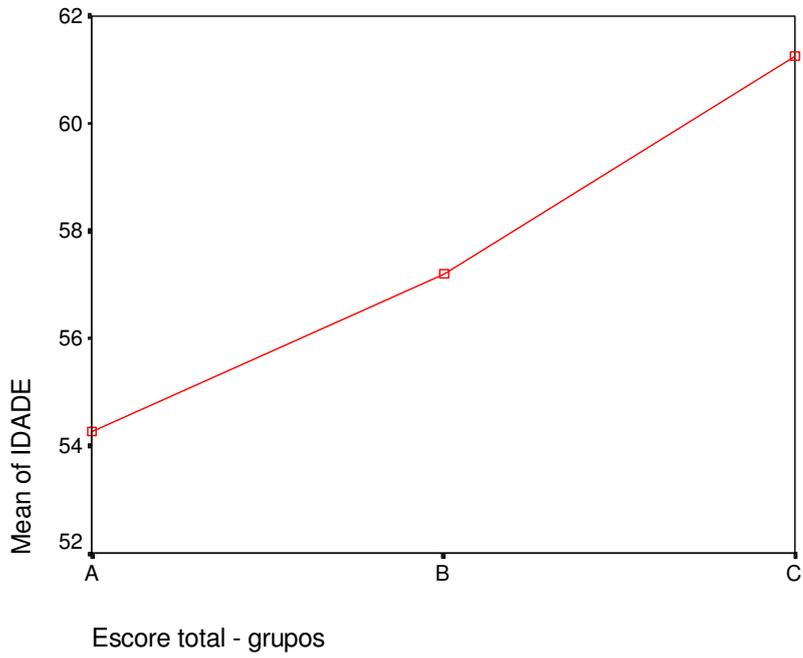
**Tabela 5: Grau de estenose coronariana nas variáveis estudadas.**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	72	21	45	
<b>Idade (anos)</b>	54,28	57,19	61,24	0,005
<b>CT (mg/dL)</b>	183,85	201,1	199,18	0,133
<b>HDL (mg/dL)</b>	42,58	39,57	38,56	0,095
<b>TG (mg/dL)</b>	135,43	145,62	192,16	0,018
<b>PCR (mg/dL)</b>	0,4372	0,3590	0,4522	0,949

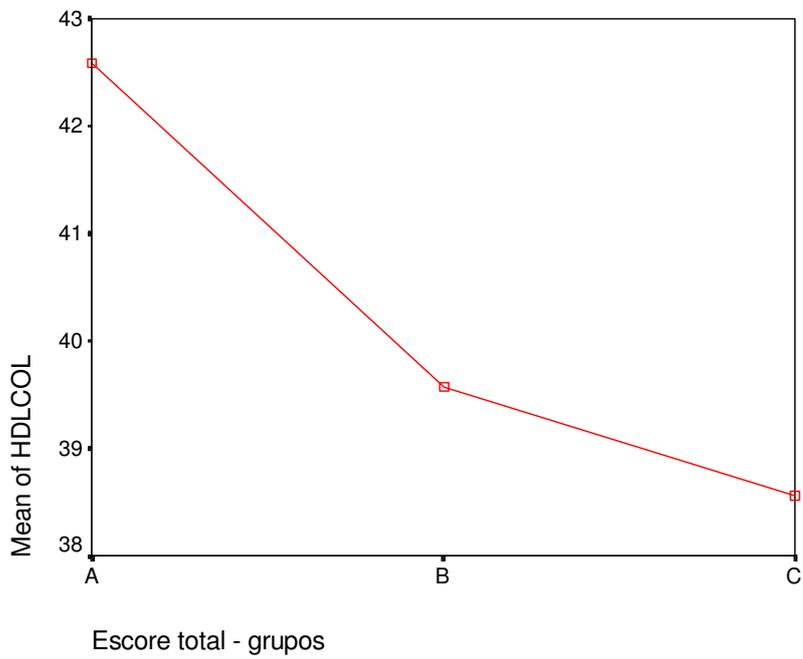
Pacientes com idade mais avançada apresentaram escore mais elevado (p=0,005).

Não houve significância estatística na relação entre os níveis de colesterol total e de PCR com a severidade da doença coronariana.

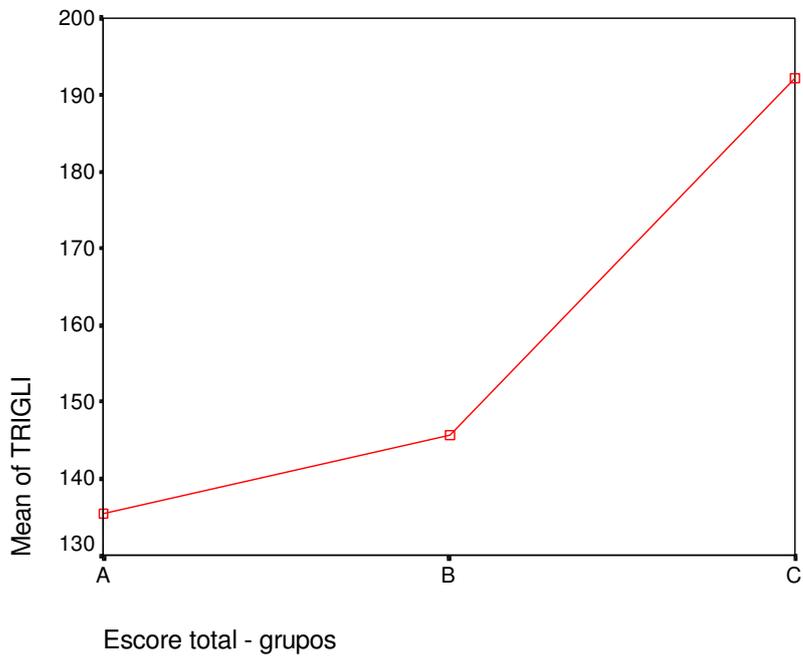
Os níveis de HDL demonstraram relação inversa com o grau de estenose (p=0,095). Os triglicerídeos evidenciaram aumento significativo (p=0,018) de acordo com o progredir da doença.



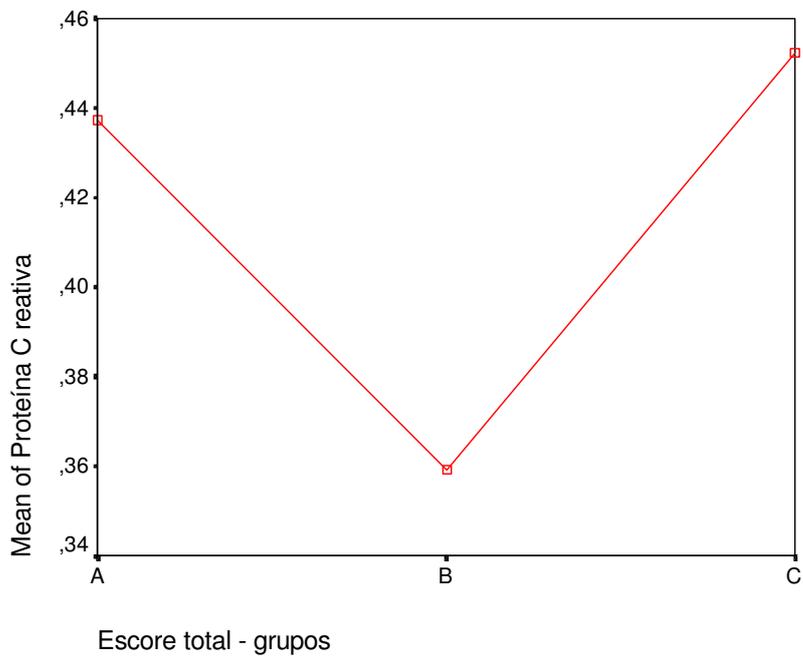
**Figura 3: Idade x Grau de Estenose Coronariana**



**Figura 4: HDL x Grau de Estenose Coronariana**



**Figura 5: Triglicéridos x Grau de Estenose Coronariana**



**Figura 6: PCR x Grau de Estenose Coronariana**

## DISCUSSÃO

Quando da avaliação da incidência das patologias clínicas nos pacientes com PCR aumentada, esperaria-se encontrar maior correlação com diabetes melito e dislipidemia. Este achado pode ter ocorrido devido ao uso mais freqüente de estatinas, insulina, biguanidas, ácido acetilsalicílico ou outros anti-agregantes plaquetários com atividade endotelial antiinflamatória por este grupo de pacientes.<sup>13,14</sup>

A evidência do efeito do tabaco sobre os níveis de PCR já foi demonstrada por outros pesquisadores<sup>15</sup>. A razão sugerida para essa alteração seria associação primária, devido ao processo inflamatório generalizado, talvez secundário ao fumo, ao aumento do número de leucócitos, de outros marcadores inflamatórios e das proteínas de fase aguda. Mais do que a alteração inflamatória das coronárias ou de outras artérias, é a inflamação do epitélio brônquico nos tabagistas que pode explicar tanto a elevação da PCR quanto dos glóbulos brancos.

Neste estudo não foi encontrada correlação entre os níveis de PCR e o grau de estenose coronariana. Na literatura há estudos demonstrando correlação<sup>16,17,18,19,20</sup> e outros sem relação entre os fatores<sup>21,22,23,24,25</sup>. Alguns fatores auxiliam na compreensão de um resultado ou outro. As limitações inerentes à angiografia coronária podem explicar a falta de correlação nos estudos. A angiografia avalia a anatomia coronariana a partir de uma visão planar bidimensional da silhueta da luz dos vasos e pode não detectar sinais precoces de aterosclerose. Então vários angiogramas 'normais' poderiam ser falsos-negativos, mesmo sendo a técnica mais amplamente utilizada para avaliar a anatomia coronária<sup>17</sup>. A realização de ultra-som intracoronário auxiliaria neste

aspecto mas ainda se trata de um exame com muitas limitações para uso de rotina na prática clínica, incluindo-se aí custos elevados e número pequeno de profissionais capacitados.

Outros estudos encontraram altos níveis de PCR em pacientes com doença anatômica severa, sugerindo que a PCR possa estar correlacionada com a presença de aterosclerose coronariana e não com sua extensão ou severidade. Esse achado também foi demonstrado no presente estudo. A hipótese sugerida é a de que os marcadores bioquímicos de inflamação refletiriam um processo aterosclerótico difuso no sistema vascular mais do que o grau de uma determinada obstrução por placas ateroscleróticas.<sup>26,27</sup>

De acordo com o grupo austríaco<sup>16</sup>, a associação entre PCR e eventos coronarianos encontrada por eles poderia ser resultado de um processo inflamatório ativo e um marcador 'passivo' da presença e extensão da aterosclerose. A relevância de diferentes níveis de inflamação 'subclínica' no desenvolvimento de aterosclerose em humanos imunocompetentes não é clara.

Conforme Zebrack e pesquisadores<sup>17</sup>, a PCR pode refletir processos infecciosos ou inflamatórios crônicos sistêmicos mas não vasculares que causam impacto no risco de eventos coronarianos influenciando os níveis dos fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos.

Considerando-se que os níveis de PCR tendem a alterar com processos inflamatórios vasculares agudos, esperaria-se que se mantivessem estáveis ou não sofressem grandes variações com diferentes graus de estenose coronariana, uma vez que esses demonstram geralmente condições crônicas e mais raramente eventos agudos.

A relação direta com os níveis de triglicérides e a relação inversa com os de HDL vão ao encontro das últimas análises de Ridker<sup>28</sup> e indicam caminhos cada vez mais importantes da definição de novos fatores de risco cardiovascular.

Os níveis de PCR aumentados estão relacionados com o risco de eventos coronarianos, isto é, com a presença de placas instáveis (que muitas vezes não aparecem na cinecoronariografia, pelo remodelamento positivo).

A maioria dos pacientes com angina estável apresenta lesões estáveis (com remodelamento negativo e, portanto, identificáveis na cinecoronariografia) e que, por estarem estáveis (sem inflamação ativa) não aumentariam os níveis de PCR proporcionalmente ao tamanho da placa.

## **CONCLUSÃO**

Os níveis de PCR demonstraram associação com a presença mas não com a severidade da doença arterial coronariana de acordo com a angiografia coronária.

Os fatores de risco clássicos demonstraram relação com severidade da doença coronariana (idade, HDL e triglicérides).

Este estudo confirma a idéia de que preditores adicionais da severidade angiográfica da DAC precisam ainda ser determinados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT. The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:123-31.
2. van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:531-52.
3. Ahmed AEE. Acute-phase proteins. In: Peter J. Use and interpretation of laboratory tests of nephrology. Los Angeles: Speciality Laboratories; 1997. p.3-5.
4. Badolato R, Oppenheim JJ. Role of cytokines, acute-phase proteins, and chemokines in the progression of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:526-38.
5. Sugiyama E. Serum interleukin-6 level is a sensitive parameter of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 1995;1:93-8.
6. Formiga F. Is C-reactive protein useful in differentiating infection from disease exacerbation in systemic lupus erythematosus patients? *J Clin Rheumatol.* 1998;4:177-80.
7. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:427-35.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.

9. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am.* 2000;84:149-61.
10. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project. *Arch Intern Med.* 2000;160:459-67.
11. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular riskfactors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 1999;130:933-7.
12. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low lwwwls of c-reactive protein across teh full range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;109:1955-9.
13. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-9.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1990;100:230-5.
15. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EM. Relation of C-reactive protein and coronary disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996;144:537-47.
16. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of C-Reactive Protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2002;54:284-8.
17. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL, for The Intermountain Heart Collaboration Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:632-7.

18. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, Kropf J, Kerber S, Breithardt G, Assmann G, Cullen P. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2355-63.
19. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S, Nakamura H, Ohsuzu F. Associations of plasma C-Reactive Protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;178:173-7.
20. Arroyo-Espliguero R, Avanzaz P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:401-8.
21. Sullivan DR, Marwick TH, Freedmann SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J.* 1990;119:1262-7.
22. Veselka J, Procházková S, Duchonová R, Bolomová I, Urbanová T, Tesar D, Honek T. Relationship of C-Reactive protein to presence and severity of coronary artery atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis.* 2002;13:151-4.
23. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AHB, Kiernan FJ. Relation of C-Reactive Protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise test. *Am J Cardiol.* 2000;86:205-7.

24. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bätzner U, Fröhlich M, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2001;87:262-6.
25. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosín-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-Reactive Protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis.* 2004;175:151-7.
26. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001;88:1139-42.
27. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:1000-6.
28. 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;97:2007-2011.
29. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, Van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:635-41.
30. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-6.

31. The principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*. 1981;63(suppl 1):11–40.
32. CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1983;68:939-50.
33. Mackiewicz A. Acute phase proteins and transformed cells. *Int Rev Cytol*. 1997;170:225-300.

## **ANEXOS**

## Anexo 1

# Proteína C reativa e estenose coronariana

## Ficha Clínica

### Dados do Paciente

Nome: \_\_\_\_\_ n° registro: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ Data nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ n° filme: \_\_\_\_\_  
Sexo: o masculino o feminino Raça: o branco o preto o mulato  
Endereço residencial: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
Telefone: ( ) \_\_\_\_\_ Celular: ( ) \_\_\_\_\_ Contato: ( ) \_\_\_\_\_

### História Clínica

HAS	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não		
Tabagismo	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	o parou há + de 1 ano	<input type="checkbox"/> 6 meses
Dislipidemia	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não		
Hist. familiar + p/ DAC	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não		
Vasculopatia periférica	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não		
AVC isquêmico / AIT prévio	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não		
DM	<input type="checkbox"/> dieta	<input type="checkbox"/> oral	<input type="checkbox"/> insulina	<input type="checkbox"/> não
ICC (NYHA):	<input type="checkbox"/> classe I	<input type="checkbox"/> classe II	<input type="checkbox"/> classe III	<input type="checkbox"/> classe IV
Doença reumática	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	qual: _____	
Neoplasia	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	qual: _____	
Quadro infeccioso agudo	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	qual: _____	

### Doença Arterial Coronariana

História prévia de: RM:  sim  não IAM:  sim  não ACTP:  sim  não AI:  sim  não  
o + de 6 meses o + de 6 meses o + de 6 meses o + de 6 meses

### Medicações em uso prévio

<input type="checkbox"/> Diurético	<input type="checkbox"/> IECA	<input type="checkbox"/> Bloqueador AT-2	<input type="checkbox"/> Nitratos
<input type="checkbox"/> Bloq. canal de Ca	<input type="checkbox"/> $\beta$ - bloqueador	<input type="checkbox"/> Estatinas	<input type="checkbox"/> Digital
<input type="checkbox"/> Ticlopidina	<input type="checkbox"/> Clopidogrel	<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> AINE
<input type="checkbox"/> Insulina	<input type="checkbox"/> Hipoglicemiante oral	<input type="checkbox"/> Corticóide	

Outras drogas: \_\_\_\_\_

## Anexo 1 (cont.)

### Exames

Creatinina: \_\_\_\_\_

CT: \_\_\_\_\_

HDL-col: \_\_\_\_\_

CPK: \_\_\_\_\_

PCR: \_\_\_\_\_

Glicose: \_\_\_\_\_

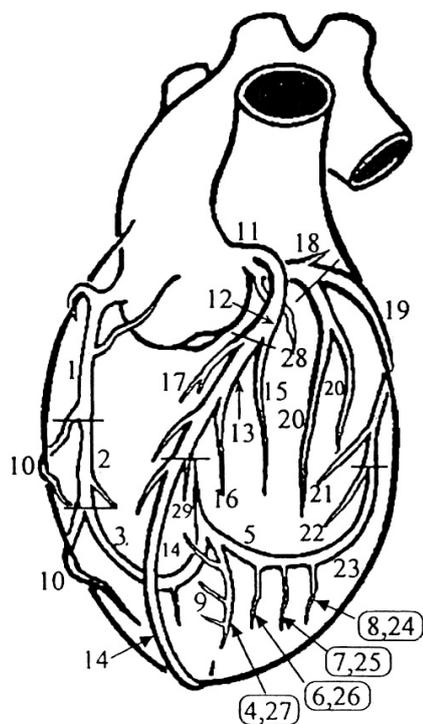
CPK-MB: \_\_\_\_\_

Troponina I: \_\_\_\_\_

Triglicerídeos: \_\_\_\_\_

Vaso	CASS	% estenose	extensão mm
<b>Coronária direita</b>			
Prox RCA	1		
Mid RCA	2		
Dist RCA	3		
R-PDA	4		
R-PAV	5		
1 <sup>st</sup> RPL	6		
2 <sup>nd</sup> RPL	7		
3 <sup>rd</sup> RPL	8		
Inf septal	9		
Ac Marg	10		
<b>Coronária esquerda</b>			
LMCA	11		
Prox LAD	12		
Mid LAD	13		
Dist LAD	14		
1 <sup>st</sup> Diag	15		
2 <sup>nd</sup> Diag	16		
1 <sup>st</sup> Septal	17		
<b>Circunflexa</b>			
Prox Cx	18		
Dist Cx	19		
1 <sup>st</sup> Ob Marg	20		
2 <sup>nd</sup> Ob Marg	21		
3 <sup>rd</sup> Ob Marg	22		
L-AV	23		
1 <sup>st</sup> LPL	24		
2 <sup>nd</sup> LPL	25		
3 <sup>rd</sup> LPL	26		
L-PDA	27		
Ramus	28		
3 <sup>rd</sup> Diag	29		

Pressão aórtica: \_\_\_\_\_



## Anexo 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo da relação entre grau de estenose coronariana e níveis de proteína C reativa hipersensível

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr(a). está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica que tem como objetivo relacionar os níveis de uma determinada proteína no sangue com o grau de entupimento das artérias do seu coração.

Para tanto, será coletada uma pequena quantidade do seu sangue (6ml) que vai ser encaminhada ao laboratório para dosagem de colesterol e proteína C reativa. Esta coleta será realizada antes do seu cateterismo, de uma veia de seu braço, e não oferece qualquer tipo de risco ou custo. O material usado na coleta é descartável e poderá apenas se formar um hematoma no local da punção. Caso isso venha a acontecer, receberá orientação com relação ao que deve ser feito, sem qualquer ônus.

Posteriormente, os resultados dos exames de sangue e do seu cateterismo serão analisados e utilizados apenas nesta pesquisa e permanecerão sigilosos.

Você pode não concordar ou desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, não lhe trazendo nenhum prejuízo. Poderá solicitar esclarecimentos com relação ao andamento da pesquisa em qualquer momento.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) sobre os objetivos do estudo e autorizo que os resultados dos meus exames sejam utilizados para esta pesquisa. Uma cópia deste termo ficará comigo e outra com o pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Data