

lipídicos e que o aumento da PCR-us foi um fator de risco cardiovascular relevante mesmo em pacientes com LDL <130 mg/dl².

Após isso, Ridker e *cols* realizaram um estudo para avaliar risco de eventos cardiovasculares baseando-se nos valores de PCR-us e LDL em todas as 27.939 mulheres inscritas no programa *WHS*, o qual forneceu uma amostra sanguínea de base de todas as pessoas estudadas. As pacientes foram acompanhadas em média por 8 anos, para se observar a ocorrência do primeiro IAM, AVC, revascularização miocárdica ou morte por outra causa cardiovascular. Observando os níveis lipídicos, este estudo concluiu que 77% de todas as mulheres com eventos cardiovasculares apresentavam LDL colesterol < 160 mg/dl, e que 45% apresentavam LDL colesterol < 130mg/dl. Além disso, a PCR-us demonstrou ser melhor preditor que LDL para eventos cardiovasculares. As pacientes com maiores níveis de PCR apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares (dados estatisticamente significativos). Assim, ficou comprovado que a aferição dos dois marcadores é importante para definir estratificação de risco.

Ridker também demonstrou que PCR-us adiciona informações prognósticas em todos os fatores de risco baseados no escore de risco de DCV pelo *Framingham*².

USO CLÍNICO

Estudos científicos prospectivos têm avaliado várias proteínas inflamatórias de fase aguda, citocinas e moléculas de adesão intracelular como novos potenciais marcadores para determinar risco de DCV. A PCR-us apresenta várias características que lhe renderam um papel atrativo como um possível marcador inflamatório.

A PCR-us é muito bem descrita como um marcador de inflamação sistêmica e tem como característica elevar-se moderadamente em resposta a um estímulo inflamatório, infecção ou injúria aguda. Sua concentração mantém-se estável após longos períodos sem estímulo inflamatório ou infeccioso e depende totalmente da taxa de produção hepática, havendo poucos fatores que alteram seu clearance.

Finalmente, em contraste com outros agentes inflamatórios, técnicas de aferição são disponíveis, automatizadas e sensíveis, promovendo um acesso fácil de aferição do processo inflamatório sistêmico^{10,11}.

Os valores de referência são baseados em grandes estudos de corte, sugerindo que a população deve ser dividida entre as que apresentam valores: < 0.5; 0.5-1; 1-2; 2-4 e = 4 mg/L. Outra proposta define como baixo, intermediário e alto risco os respectivos valores: < 1; 1-3 e > 3 mg/L. Quanto maior os níveis de PCR-us, maior é o risco de evento cardiovascular. Níveis acima de 10 mg/L são comumente encontrados em estados de inflamação sistêmica, como infecção sistêmica grave, trauma ou doença inflamatória crônica^{7,8}.

É importante salientar que outros processos inflamatórios devem ser excluídos antes de aferir a PCR no intuito de quantificar risco cardiovascular. Além disso, este marcador deve ser coletado duas vezes e com intervalo de duas semanas^{2,3,7,8}.

PCR-us, SÍNDROME PLURIMETABÓLICA (SP) E DIABETES MELLITUS (DM)

A SP é composta por uma série de alterações do metabolismo, como glicemia elevada, obesidade central, aumento dos triglicerídeos, redução do HDL e aumento da pressão arterial. Está relacionada com resistência à insulina, a qual aumenta o risco de DCV e DM. Investiga-se a provável relação entre o processo inflamatório da aterosclerose e o desenvolvimento de síndrome plurimetabólica e diabetes.

Achados recentes indicam que o nível de PCR-us é um preditor de diabetes e acrescenta informações

prognósticas na presença de síndrome plurimetabólica.

Em um estudo prospectivo caso-controle do *WHS*, a associação entre PCR-us e IL-6 e o desenvolvimento de diabetes foi avaliada em 188 mulheres híginas que desenvolveram DM ou SP em um período de 4 anos e 362 controles, que permaneceram sem diagnóstico das doenças acima citadas. Os participantes deste estudo apresentavam hemoglobina glicosilada e insulina sérica normais. O risco relativo para desenvolvimento de diabetes para alto contra baixos valores foi de 7.5 para IL-6 e 15.7 para PCR-us.

Ridker e *cols* então avaliaram a relação entre PCR-us, síndrome plurimetabólica e incidência de DCV em 14.719 mulheres do *WHS*. Houve uma significante associação entre valores elevados de PCR-us e o número de desenvolvimento futuro de SP². Ridker e *cols* também estudaram a relação entre os níveis séricos de PCR-us e o número de componentes da SP. Como resultado observou-se que quanto maior o número de componentes para a síndrome, maior eram os níveis sanguíneos deste marcador^{4,5}.

TRATAMENTO

A inclusão da medida da PCR-us nos testes de *screening* e o uso desta informação para se iniciar uma terapia poderiam levar a uma redução importante da morbimortalidade cardiovascular².

Um número considerável de drogas utilizadas no tratamento da DCV reduz os níveis séricos da PCR-us. Isso é possível porque essas medicações devem diminuir a inflamação ocorrida na aterosclerose. Algumas dietas específicas também podem reduzir o nível sanguíneo da PCR-us.

1)Estatinas: Pravastatina, Sinvastatina e Atorvastatina reduzem significativamente os níveis séricos de PCR-us (em pacientes com e sem dislipidemia), e o número de eventos cardiovasculares^{8,22,23,26}. Seus efeitos podem ser observados após 14 dias do início do tratamento²⁷.

O estudo AFCAPS/TexCAPS demonstrou que o tratamento com Lovastatina promoveu uma redução de 37% no risco de primeiro evento cardiovascular em indivíduos com baixos níveis de LDL colesterol e elevados níveis de HDL colesterol^{2,5}. Para determinar se a aferição da PCR-us pode dar informações prognósticas na prevenção primária de DCV, os níveis sanguíneos deste marcador foram aferidos em 5.472 pacientes neste estudo. Os indivíduos analisados foram estratificados de acordo com o valor de LDL colesterol, maior ou menor que 149.1 mg/dL e com o de PCR-us menor ou maior que 1.6 mg/dL. A taxa de eventos cardiovasculares nos pacientes em uso de placebo e com altos índices de PCR-us foi semelhante àqueles em uso de placebo e com altos níveis de LDL colesterol. Além disso, a redução da taxa de DCV nos pacientes tratados com estatina com PCR-us alta e LDL baixo foi similar à dos indivíduos em uso de estatina e com LDL elevado. Esses achados demonstraram que a PCR-us pode ser utilizada para definir um importante grupo de risco de DC na ausência de LDL elevado e que a prevenção primária com estatinas poderia apresentar os mesmos benefícios observados nos pacientes com LDL acima do valor de referência².

Outro grande estudo chamado JUPITER está sendo realizado para demonstrar se a terapia com estatina deve ser utilizada em pacientes com evidência de inflamação. Esta é justificada pela presença de índices elevados de PCR-us na ausência de dislipidemia. Esta pesquisa engloba 15.000 homens e mulheres com idade entre 55 e 65 anos, respectivamente, sem DCV ou fator de risco cardiovascular e com LDL colesterol < 130 mg/dL e PCR-us > 2mg/L. Os pacientes foram recrutados de mais de 500 centros dos EUA e Canadá. Os indivíduos foram randomizados para fazer uso de placebo ou Rosuvastatina 20mg/dia e serão acompanhados por 3.5 anos para se observar a ocorrência de IAM,