

Descobertas sobre a fisiopatologia da aterosclerose, como o reconhecimento de se tratar de um processo inflamatório, muitos marcadores sangüíneos têm sido avaliados como potenciais identificadores de risco cardiovascular. Entre eles há marcadores de inflamação sistêmica produzidos no fígado, como a Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) e Amilóide A sérica; citocinas como a Interleucina-6 e moléculas de adesão como a de adesão intracelular tipo I^{1,2,3,4,7,8,9,10,11,16}.

A PCR-us é uma proteína de fase aguda que aumenta acentuadamente durante uma reação inflamatória. A dosagem de PCR tem sido utilizada há décadas no acompanhamento de muitas doenças e elevações mínimas desta proteína têm sido observadas em pacientes com DCV^{12,17}. Extensas pesquisas sobre a PCR-us têm demonstrado que este marcador inflamatório reflete o risco de DCV independente da presença dos fatores de risco clássicos, informa sobre prognóstico e prediz a ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos sem evidência de doença aterosclerótica^{1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,16,17,37,38}.

Além disso, ensaios científicos demonstram interação entre concentração basal da PCR-us e eficácia de tratamento na prevenção primária e secundária da DCV, sugerindo não só que pode ser possível modificar o risco elevado associado com aumento da PCR-us, mas também que marcadores inflamatórios podem ser úteis para se iniciar uma terapia preventiva para DCV. Baseado nestas evidências disponíveis, possivelmente estes marcadores se tornem componentes valiosos na rotina de acesso à estratificação de risco cardiovascular^{1,15,19,38}.

ATEROSCLEROSE: UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA

Pesquisas clínicas sugerem uma participação importante da inflamação em todos os estágios da aterosclerose. O endotélio vascular está sujeito a numerosos insultos, incluindo stress oxidativo, lipoproteínas modificadas e alterações hemodinâmicas^{1,2}.

Um dos primeiros eventos da patogenia da aterosclerose é o acúmulo de LDL na camada íntima. Por estarem afastadas dos antioxidantes plasmáticos, essas partículas tornam-se propensas a sofrer reações de oxidação. As partículas de LDL oxidado aumentam a expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície das células endoteliais, como as moléculas de adesão vascular (VCAM-1) e moléculas de adesão intercelular (ICAM-1). Estas, juntamente com as citocinas, aumentam a adesão de células inflamatórias para o espaço subendotelial, processo fundamental na patogênese da aterosclerose¹.

A adesão de leucócitos ao endotélio também é influenciada por fatores hemodinâmicos. O fluxo laminar de sangue é capaz de suprimir, talvez pelo aumento da produção endotelial de óxido nítrico, a expressão das moléculas de adesão, enquanto que o fluxo turbulento não tem essa capacidade. Isto pode ser justificado pelas placas de ateroma predominarem em regiões de bifurcação arterial.

Os monócitos presentes na camada íntima se diferenciam em macrófagos, os quais fagocitam as lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) oxidadas e se transformam nas células espumosas, lesões iniciais da aterosclerose, as quais são denominadas estrias gordurosas. As células espumosas sofrem processo de apoptose, resultando na formação de um cerne necrótico nas placas ateroscleróticas avançadas.

As células inflamatórias, atraídas para o espaço subendotelial, realizam mitoses e estimulam a proliferação de células musculares, contribuindo para a maturação das estrias gordurosas dentro da lesão de aterosclerose intermediária^{1,4, 10,11, 18}.

Ocorre a formação de uma capa fibrinosa ao redor

deste complexo inflamatório juntamente com células musculares, lipídeos intra e extra-celulares e com células necrosadas, sendo este processo reconhecido como uma placa aterosclerótica avançada. Esta capa fibrosada é composta por uma matriz densa formada por fibras elásticas e colágenas tipo I e III, formando uma barreira entre os componentes pró-coagulantes do core ateromatoso e o sangue circulante.

A erosão ou rotura dessa barreira resulta na exposição dos componentes do core aterosclerótico e promove a formação de um trombo, podendo comprometer o fluxo arterial e resultando no IAM ou acidente vascular cerebral (AVC).

Conforme demonstrado por estudos clínicos e laboratoriais^{1,2,11}, o processo inflamatório encontra-se em todas as fases de formação da aterosclerose. Primeiramente, as citocinas inflamatórias estimulam células musculares e macrófagos a produzir collagenases e elastases. O interferon- α , uma citocina produzida pelo Infócito T no core ateromatoso, reduz a produção de colágeno pelas células musculares. Além disso, as células e os mediadores inflamatórios podem contribuir para a formação de trombo e oclusão arterial pela ativação da modulação plaquetária, da cascata de coagulação e disfunção vasomotora^{11,16}.

Os marcadores inflamatórios como PCR, fibrinogênio e amilóide sérica A são originalmente produzidas no fígado e estimuladas por citocinas sistêmicas como Interleucina-1 α , ITL-6 e TNF- α . Estas citocinas são produzidas em vários sítios extra-hepáticos, incluindo o coração, paredes de vasos sangüíneos, macrófagos e tecido adiposo. Em resposta à inflamação e injúria celular, o coração secreta Troponina T, I e Creatina Kinase MB. A parede do vaso com aterosclerose produz moléculas de adesão solúveis, como as VCAM-1 e ICAM-1^{1,7}.

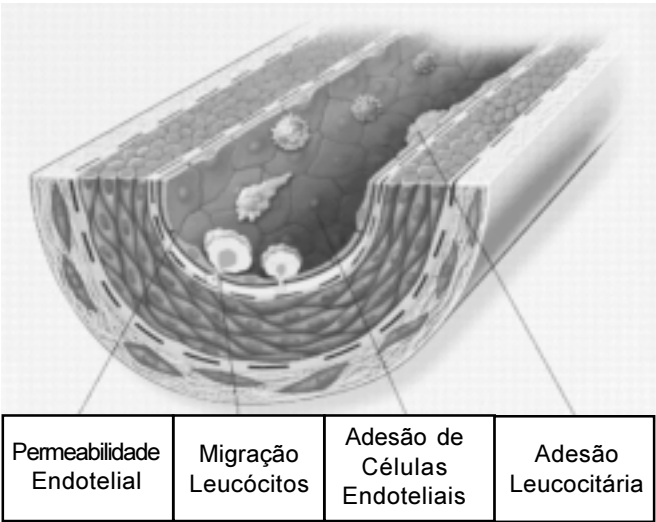


FIGURA 1 : DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA ATHEROSCLEROSE. RETIRADO DE ROSS, R. ATHEROSCLEROSIS- NA INFLAMATORY DISEASE. ADAPTADO DE N ENGL J MEDICINE. V 340, N 2 P 115: 126. 1999¹⁶.

COMPARAÇÃO ENTRE PCR-us E OUTROS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR:

Após um estudo com 366 mulheres aparentemente saudáveis pertencentes ao *Women’s Health Study* (WHS), Ridker e cols concluíram que de 12 marcadores de risco identificados, a PCR-us foi o melhor preditor de risco para eventos cardiovasculares (risco relativo de 4,4 comparando entre altos títulos versus baixos títulos de PCR)².

Em análises multivariadas, os únicos preditores de risco cardiovascular independentes de outros valores foram a PCR-us elevada e o HDL reduzido. Também se demonstrou que a adição de marcadores inflamatórios aos níveis lipídicos leva a uma melhor predição que somente níveis