

VALOR PROGNÓSTICO DA PROTEÍNA C-REATIVA NA ANGINA INSTÁVEL



ISLY MARIA LUCENA DE BARROS

Recife

2004

VALOR PROGNÓSTICO DA PROTEÍNA C-REATIVA NA ANGINA INSTÁVEL



Isly Maria Lucena De Barros

RECIFE - 2004



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA**

**VALOR PROGNÓSTICO DA PROTEÍNA
C-REATIVA NA ANGINA INSTÁVEL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Interna da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Cardiologia

MESTRANDA:

ISLY MARIA LUCENA DE BARROS

ORIENTADORES:

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

Prof^a. Dr^a. Maria Tereza Cartaxo Muniz

Recife

2004

Barros, Isly Maria Lucena de
Valor prognóstico da proteína C-reativa na angina instável / Isly Maria Lucena de Barros. – Recife : O Autor, 2004.
xi, 63 folhas : il., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Angina instável – Prognóstico. 2. Proteína C-reativa – Valor prognóstico. 3. Doença arterial coronária – Fisiopatologia. I. Título.

**616.13-004.6
616.136075**

**CDU (2.ed.)
CDD (21.ed.)**

**UFPE
BC2004-097**

VALOR PROGNÓSTICO DA PROTEÍNA C-REATIVA NA ANGINA INSTÁVEL

ISLY MARIA LUCENA DE BARROS

**Orientadores: Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor
Prof^a. Dr^a. Maria Tereza Cartaxo Muniz**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes

Prof. Dr. José Carlos Nicolau

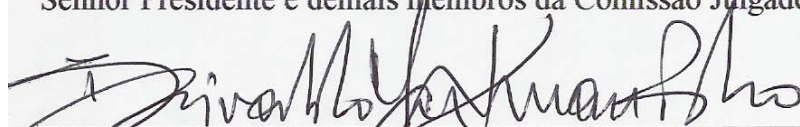
**Recife
Abril, 2004**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA DR^a. ISLY MARIA LUCENA DE BARROS,
ALUNA DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2002
(DOIS MIL E DOIS)**

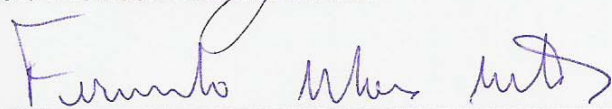
Às nove horas, do dia seis de abril de dois mil e quatro, na Sala Murilo La Grecca - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Edgar Guimarães Victor, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestrand Isly Maria Lucena de Barros, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora, eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação, foi formada pelos professores: **Dr. Brivaldo Markman Filho**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. José Carlos Nicolau**, INCOR/USP e **Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **“Valor Prognóstico da Proteína C-Reativa na Angina Instável”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADA. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 06 de abril de 2004.



Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Presidente)



Prof. Dr. José Carlos Nicolau



Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DIRETOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CHEFE

Prof. Dr. Ênio Torreão Soares Castellar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
COORDENADOR

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

VICE-COORDENADORA

Prof^a.Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^a.Dr^a. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte
 Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campelo
 Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho
 Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
 Prof. Dr. Ênio Torreão Soares Castellar
 Prof. Dr. Fernando Tarciso Miranda Cordeiro
 Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias
 Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti
 Prof^a.Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
 Prof. Dr. Hilton de Castro Chaves Jr.
 Prof. Dr. José Ricardo Barros Pernambuco
 Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.
 Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva
 Prof^a.Dr^a. Magdala de Araújo Novaes
 Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
 Prof^a.Dr^a. Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque
 Prof^a.Dr^a. Marília de Carvalho Lima
 Prof. Dr. Nelson Antônio Moura de Araújo
 Prof^a.Dr^a. Norma Lucena Licínio da Silva
 Prof^a.Dr^a. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho
 Prof^a.Dr^a. Vera Magalhães de Silveira
 Prof. Dr. Valdemar Ladosky

Ao meu marido e filhos;
e aos pacientes da Emergência Cardiológica
do Hospital Universitário Oswaldo Cruz

AGRADECIMENTOS

Ênio Lustosa Cantarelli,
pela oportunidade de integrar a sua equipe de
trabalho na emergência cardiológica do Hospital
Oswaldo Cruz e seu incentivo à pós-graduação.

Fernando Queiroga,
por sua confiança.

Ricardo Coutinho,
pelo incentivo à pesquisa
e realização deste mestrado.

Edgar Guimarães Victor,
Maria Teresa Cartaxo Muniz
orientadores deste trabalho.

Érica,
enfermeira da emergência cardiológica,
por sua atenção e cuidado
para com os pacientes.

Niana, Érika e Isabelle
pela colaboração na coleta
dos dados.

Aos médicos, plantonistas e equipe de enfermagem
da emergência cardiológica do Hospital Oswaldo Cruz,
pela disponibilidade na colaboração deste trabalho,
apesar das dificuldades encontradas na realização
do atendimento aos pacientes.

.SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1- GERAL.....	4
2.2- ESPECÍFICOS.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
4.1- ÁREA DO ESTUDO.....	15
4.2- DESENHO DO ESTUDO.....	15
4.3- POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO.....	15
4.4- DEFINIÇÃO DE CASO/ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	15
4.5- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	15
4.6- VARIÁVEIS.....	16
4.7- COLETA DOS DADOS.....	17
4.8- COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	17
4.8.1- DETERMINAÇÃO DA PCR-as.....	18
4.8.2- DETERMINAÇÃO DO LDL- colesterol.....	18
4.9- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
4.10- ANÁLISE DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	19
5. RESULTADOS.....	20
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÕES.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
ANEXOS.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes atendidos com AI	20
Tabela 2- Associação entre os valores da PCR na admissão e a ocorrência ou não de eventos adversos combinados entre os pacientes com AI.....	21
Tabela 3- Associação por sexo e a ocorrência ou não de eventos adversos combinados entre os pacientes com AI.....	22
Tabela 4- Resumo numérico dos valores de PCR na admissão, entre os pacientes com e sem eventos adversos.....	22
Tabela 5- Distribuição dos valores de PCR, segundo a ocorrência ou não de eventos adversos e as classes definidas pelos quartis.....	22
Tabela 6- Associação entre variáveis clínicas e a ocorrência ou não de eventos adversos, entre os pacientes com AI.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AHA	American Heart Association
AI	Angina Instável
BN Systems	Nephelometer Behring Systems
CDC	Centers for Disease Control
CK-MB	Fração MB da creatinofosfoquinase
CPK	Creatinofosfoquinase
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
EDRF	Fator de relaxamento derivado do endotélio
ET-1	Endotelina-1
FNT- α	Fator de necrose tumoral α
FT	Fator Tissular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IM	Infarto do miocárdio
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular
INF- γ	Interferon - gama
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
ox-LDL	LDL oxidado

LOX-1	Receptor do LDL oxidado-1
MMPS	Metaloproteinases da matriz
MCP-1	Proteína quimiotática para monócitos
NO	Óxido Nítrico
PCR	Proteína C-reativa
PCR-as	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
ROS	Espécies reativas de Oxigênio
SCA	Síndrome coronariana aguda
SMS	Célula muscular lisa
SR-A	Receptores <i>scavenger</i> classe A
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UPE	Universidade de Pernambuco
VCAM-1	Molécula de adesão vascular
°C	graus Celsius

RESUMO

Importantes avanços no entendimento da fisiopatologia da aterosclerose ressaltam a contribuição dos mecanismos inflamatórios. A elevação nas concentrações de proteína C-reativa (PCR), tem sido associada com alto risco de doença cardiovascular.

Neste estudo, avaliaram-se os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) durante o internamento hospitalar, como fator prognóstico de eventos adversos combinados, definidos como morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), angina refratária e necessidade de revascularização miocárdica de urgência, em pacientes admitidos com angina instável (AI), no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), de agosto a dezembro de 2003.

Determinações plasmáticas de PCR-as (método nefelométrico- Dade Behring Inc.) foram realizadas em 55 pacientes admitidos com dor torácica do tipo isquêmica, em repouso. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram os seguintes critérios: níveis de PCR-as $>10\text{mg/L}$, IAM com supradesnivelamento do segmento ST, bloqueios avançados de condução, elevação da creatinofosfoquinase (CPK) e ou da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), choque cardiogênico, doenças inflamatórias, câncer, miocardiopatias, valvulopatias e fração de ejeção $<40\%$. Os níveis de PCR-as acima de $3,0\text{ mg/L}$ foram considerados elevados e se estivessem abaixo ou igual a $3,0\text{ mg/L}$ aceitos como valores normais.

Dos 55 pacientes admitidos com AI, 27 (49%) permaneceram no estudo. A idade variou de 43 a 81 anos, com média de 60,1 anos (desvio padrão = 9,5 anos). A distribuição por sexo não alcançou diferença estatisticamente significativa. Os níveis da PCR foram normais em 10 (37%) e elevados em 17 (62,9%) dos 27

pacientes incluídos no estudo.

Onze pacientes (40,7%) foram acometidos por algum tipo de evento adverso. Ocorreram eventos adversos combinados em três pacientes (30%) no grupo com PCR normal e em oito pacientes (47,1%) no grupo com PCR elevada.

Os pacientes com angina instável e valores de PCR-as elevados, na admissão hospitalar, apresentaram um número maior de eventos adversos combinados que os com PCR-as normal, embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,448$).

ABSTRACT

Major progresses in the understanding of atherosclerosis pathophysiology stand out the contribution of inflammatory mechanisms. Rising in C-reactive protein (CRP-hs) levels has been associated with higher risks of cardiovascular events.

The predictive value of admission CRP-hs levels in the current study was evaluated to assess occurrence of combined adverse events, represents death, acute myocardial infarction, refractory angina and need of revascularization. Patients with unstable angina were enrolments in the Oswaldo Cruz University Hospital, between August and December 2003.

Baseline serum CRP-hs levels were measured in 55 patients admitted with ischemic chest pain at rest. All patients with baseline CRP-hs $>10\text{mg/L}$, myocardial infarction with ST elevation, advanced conduction system disease and elevation of CPK or MB-CK were excluded. Exclusion criteria were cardiogenic shock, inflammatory diseases, cancer, cardiomyopathies, valvular heart disease, and ejection fraction $< 40\%$. CRP-as level was defined as normal if it was $\leq 3.0\text{mg/L}$ and considered elevated if $> 3.0 \text{ mg/L}$.

Twenty seven (49%) out of the 55 patients with unstable angina at admission, were eligible. The mean age was 60.1 years and ranged from 43 to 81 years, (SD = 9.5 years). There was no statistic variation in gender distribution. CRP-hs level was normal in 10 patients (37%) and elevated in 17 (62.9%).

Combined adverse events were observed in 11 patients (40.7%): 3 patients (30%) with normal CRP-hs level and 8 patients (47.1%) with elevated CPR-hs.

In conclusion in this study patients with elevated CRP-hs levels at admission had higher combined adverse events when compared with those who had normal CRP-hs levels ($p = 0.448$) although there was no statistical significance.

1 - INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, importantes avanços no entendimento da fisiopatologia da aterosclerose, ressaltam a contribuição dos mecanismos inflamatórios¹. Na verdade, o papel da inflamação na etiopatogênese da aterosclerose remonta há mais de um século. Contribuições sobre o assunto citam Rudolph Virchow (1821-1902) e Carl Von Rokitansky (1804-1878) como os primeiros a sugerir a relação inflamação – aterosclerose. O primeiro propôs que a aterosclerose fosse o resultado direto de um processo inflamatório e cunhou o termo *endarteritis deformans*, indicador de fibrose reativa à injúria. Rokitansky estabeleceu uma hipótese alternativa sugerindo que a deposição de elementos do sangue circulante na luz arterial formaria coágulos que se desenvolveriam em glóbulos de gordura. Rokitansky; C, 1854 e Virchow R, (1860, apud Abela GS, 2003 p. 23).

Estudos em autópsias revelaram a presença da aterosclerose em múmias do Egito antigo, de forma que a doença não pode ser considerada como primariamente da civilização moderna, embora atualmente, a aterosclerose seja a principal causa de morbidade e mortalidade em todo mundo¹.

Qual seria então o motivo pelo qual renovou-se o interesse na associação entre inflamação e aterosclerose? A razão talvez seria a demonstração que a inflamação desempenha um papel fundamental na instabilidade da placa aterosclerótica². Além disso, recentemente marcadores de inflamação estão sendo investigados como preditores de risco de eventos cardiovasculares³.

ROKITANSKY C. A manual of pathological anatomy (translated by William Swaine from Germany). Vol. 1. London: Sydenham Society, 1854:p.97. VIRCHOW R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology (translated by Frank Chance from the 2nd German Edition) London: John Churchill, 1860

Considere-se, pois, o longo intervalo decorrido até que progressivos avanços da ciência permitissem chegar ao uso de marcadores de inflamação como preditores de instabilização do processo aterosclerótico.

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína inflamatória de fase aguda e tem sido utilizada durante décadas na monitorização de diversas doenças, uma vez que seus níveis elevam-se no sangue em resposta a processos inflamatórios inespecíficos⁴. A nova indicação para a dosagem desta proteína foi proposta a partir dos resultados de estudos epidemiológicos prospectivos, os quais mostraram que níveis de PCR podem predizer o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença cardiovascular (DCV)⁵. Com a possibilidade de quantificar pequenas variações dos níveis da PCR, tornou-se o método de alta sensibilidade (PCR-as) e abriu-se um campo de aplicabilidade clínica para o seu uso⁶. Na verdade, este método contribuiu para aumentar a capacidade de estabelecer prognóstico acerca de eventos cardiovasculares, bem como melhorar as possibilidades terapêuticas e de prevenção cardiovascular.

Paralelamente, a necessidade de identificar novos fatores de risco para doença arterial coronária (DAC), deve-se ao fato que os fatores de risco tradicionais não abrangiam plenamente a etiopatogênese e a própria clínica da doença. Considere-se neste sentido que apenas metade dos pacientes com DAC tem hipercolesterolemia⁷.

É importante fazer a distinção entre marcadores de fatores de risco. Os fatores de risco são aqueles que estão diretamente associados à doença, por sua participação na via causal que leva a morbidade⁸. Os marcadores de risco podem estar estatisticamente associados com a doença, sem que exista uma relação causa e efeito⁸. A associação dos marcadores inflamatórios com a DAC pode tão somente

refletir uma resposta aos fatores de risco já estabelecidos como obesidade, diabetes, dislipidemia, fumo⁸. Por outro lado, admite-se que esses marcadores possam também estar implicados diretamente no processo da aterogênese, como integrantes da doença aterosclerótica⁸.

Dado a ausência de correlação entre a extensão do processo aterosclerótico e as manifestações clínicas da doença, por técnicas atuais de imagem, o modelo de marcadores de risco poderá quantificar características outras que não apenas a massa aterosclerótica⁸.

2- OBJETIVOS

2.1 - GERAL

Avaliar os níveis de PCR-as, durante o internamento hospitalar, como fator prognóstico de eventos adversos combinados, definidos como morte, infarto agudo do miocárdio, angina refratária e necessidade de revascularização de urgência, em pacientes com angina instável admitidos na emergência cardiológica e unidade coronária do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, em Recife- Pernambuco.

2.2 - ESPECÍFICOS

2.2.1 - Comparar a frequência de eventos adversos combinados entre pacientes com PCR-as normal ($PCR \leq 3,0$ mg/L) e pacientes com PCR-as alterada ($PCR > 3,0$ mg/L).

2.2.2- Comparar a frequência de eventos adversos combinados com PCR-as normal e alterada controlando os seguintes fatores de risco para DAC: sexo, idade, história familiar de DAC, hábito de fumar, diabetes mellitus e *Low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C).

3 - REVISÃO DA LITERATURA

Recentes avanços da ciência têm estabelecido o papel fundamental da inflamação no desenvolvimento da aterosclerose². Do ponto de vista fisiopatológico, todos os estágios, desde o início à progressão e às complicações da placa aterosclerótica, podem ser considerados como uma resposta inflamatória à injúria². Vários mecanismos fisiopatológicos estão implicados no desenvolvimento da placa aterosclerótica, entre eles, a disfunção endotelial, os fatores hemodinâmicos, o stress oxidativo e o processo inflamatório^{2,9}.

A disfunção endotelial é a condição ampla que designa diminuição da produção ou disponibilidade do óxido nítrico (NO) e/ou um desequilíbrio na contribuição relativa dos fatores de contração e relaxamento derivados do endotélio, tais como endotelina-1 (ET-1), angiotensina e oxidantes¹⁰. O óxido nítrico é a chave do fator de relaxamento-derivado do endotélio (EDRF), o qual desempenha um importante papel na regulação do tônus vascular e na função vasomotora¹¹.

O comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio, em artérias coronárias com aterosclerose estabelecida, resulta numa vasoconstrição paradoxal, podendo determinar redução na perfusão coronária e isquemia miocárdica¹². Entretanto, a disfunção endotelial, em termos de disfunção vasomotora, pode ocorrer bem antes da manifestação estrutural da aterosclerose, e então servir como um preditor independente de futuros eventos cardiovasculares. Em adição ao seu efeito vasodilatador, o NO também protege contra a agressão vascular, inflamação e trombose¹¹.

Diversas causas podem determinar o surgimento da disfunção endotelial,

incluindo elevação do LDL colesterol, hipertensão arterial, diabetes mellitus, alterações genéticas, elevação plasmática da homocisteína, infecções por microrganismos tais como, herpesvírus ou *Clamidia pneumoniae*⁹. A hipercolesterolemia promove a aproximação de leucócitos ao endotélio, uma camada de células que em condições normais é resistente à adesão de leucócitos². Angiotensina II, um potente vasoconstrictor associado a hipertensão, pode também estimular a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumentando a expressão de citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotática para monócito-1 (MCP-1), e moléculas de adesão vascular-1 (VCAM-1) nas células endoteliais¹³.

Novos fatores de risco, como níveis elevados de PCR podem promover disfunção endotelial pela perda na produção do NO ou diminuição na sua bioatividade¹⁴. Essas modificações desencadeiam o processo inflamatório dentro da parede do vaso, criando as condições para o início e progressão da lesão aterosclerótica¹¹.

A fase inicial do desenvolvimento da placa aterosclerótica é marcada pela aderência e subsequente transmigração de leucócitos dentro do espaço subintimal¹⁵. Durante este processo, monócitos e células T são captados na parede dos vasos através do endotélio intacto¹⁶. Quando as células endoteliais são ativadas, ocorre a expressão de moléculas de adesão como: selectinas, moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), VCAM-1¹¹.

A expressão de moléculas de adesão, é induzida pelas citocinas pró-inflamatórias: interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína de fase aguda - PCR, LDL oxidado (ox-LDL) via oxLDL receptor-1 (LOX-1) e por interações entre CD40/CD40 ligante (CD40L e CD154)¹⁶⁻¹⁹. A expressão destas

moléculas coincide com pontos da árvore arterial particularmente predisposto ao desenvolvimento do ateroma². Em áreas específicas das artérias, como bifurcações e angulações, onde ocorrem modificações do fluxo sanguíneo laminar, a produção local de NO é reduzida². Os monócitos aderidos migram para o interior da camada interna da parede arterial, a íntima, passando entre as células endoteliais. Uma vez na íntima do vaso, os monócitos transformam-se em macrófagos e desenvolvem na sua superfície receptores como: SR-A, CD36, e LOX-1, que favorecem a captação de lipoproteínas modificadas^{20,21}. A captação dessas lipoproteínas pelos macrófagos dá origem às chamadas células espumosas, caracterizando a lesão aterosclerótica inicial.

Com o desenvolvimento do ateroma, as células espumosas secretam citocinas pró-inflamatórias que mantêm o estímulo quimiotático para adesão dos leucócitos, favorecerem o desenvolvimento de receptores de superfície tipo “lixadeiras” e promovem a proliferação dos macrófagos².

Entretanto, não apenas os macrófagos contribuem para formação do ateroma, também, os linfócitos T, células dendríticas e mastócitos estão presentes na placa aterosclerótica¹⁶. As VCAM-1 facilitam a entrada dos linfócitos na íntima, e são ativadas pela presença de antígenos como o ox-LDL, passando a secretar citocinas que influenciam a atividade dos macrófagos. A presença dos linfócitos T ativados, de macrófagos, juntamente com CD40/CD40L, pode resultar na liberação do fator tissular (TF), metaloproteinases da matriz (MMPs) e citocinas pró-inflamatórias que perpetuam a resposta inflamatória². Através dos mastócitos são liberados o fator de necrose tumoral - α (TNF- α), heparina, e serino proteases¹⁶.

O ateroma poderá progredir para uma estria gordurosa ou para uma lesão mais complexa, a depender da presença dos fatores de risco que induzam a

disfunção endotelial e a permanência da inflamação¹¹.

A evolução da estria gordurosa a uma lesão aterosclerótica complexa, caracteriza-se pela proliferação de células musculares lisas (SMCs), sua migração para a camada íntima e produção do colágeno pelas mesmas. A liberação contínua de citocinas, tais como MCP-1, pelas células endoteliais ativadas, linfócitos T, e células espumosas, não apenas perpetua o processo inflamatório e o acúmulo de lipídeos dentro do ateroma, como também influencia a atividade das células musculares lisas¹⁹.

A expansão desta lesão em artérias coronárias pode resultar na diminuição da luz arterial, causando redução do fluxo sanguíneo, tendo como apresentação clínica a angina do peito. A neovascularização, que dá a sustentação do crescimento da placa aterosclerótica e a ruptura destes vasos frágeis e neoformados, é resultado da expansão aguda da lesão²².

Entretanto, o crescimento do núcleo lipídico, de forma progressiva ou lenta, eventualmente poderá causar a instabilização da placa. Citocinas pró-inflamatórias secretadas pelos Linfócitos T ativados, tais como interferon γ (INF- γ) podem limitar a síntese de colágeno necessária a preservação da capa fibrosa². Com o efeito tóxico do LDL-ox sobre os macrófagos e SMCs, ocorre a formação do núcleo necrótico da placa²³. A morte das células espumosas determina a liberação dos lipídeos ocasionando mais inflamação, enquanto a morte das células musculares lisas reduz ainda mais a síntese do colágeno tornando a capa fibrosa mais fina¹¹.

As metaloproteinases (MMPs), collagenases e gelatinases também contribuem para degradação do colágeno e uma vez ocorrendo a diminuição da capa fibrosa, a placa torna-se vulnerável à ruptura, precipitando complicações

trombóticas²⁴.

O processo inflamatório, não apenas promove o início e o crescimento do ateroma, mas contribui também decisivamente para precipitação das complicações trombóticas do mesmo². A maioria dos trombos arteriais coronarianos que causam infarto agudo do miocárdio surge devido à ruptura da placa aterosclerótica². A placa aterosclerótica vulnerável à ruptura é caracterizada por uma fina capa fibrosa e um grande núcleo lipídico, sendo o colágeno intersticial o componente da capa fibrosa que determina a estabilidade e resistência da mesma¹⁵.

A ruptura da placa aterosclerótica e a exposição ao estresse hemodinâmico, poderá desencadear trombose e conseqüentemente infarto agudo do miocárdio. A erosão na superfície da placa, caracterizada por áreas de descamação de células endoteliais, expõem a superfície pró-trombótica e o estímulo à trombose surge a partir da ruptura da capa fibrosa e liberação do conteúdo para dentro da luz arterial¹¹. O colágeno subendotelial, o fator tissular (FT), e fator de von Willebrand tornam-se acessíveis aos componentes da circulação, promovendo a coagulação e precipitando a formação de trombos^{2,11}.

Como resultado ocorre a ativação e agregação plaquetária, mediada pela interação entre a trombina, FT, e fator de von Willebrand. A expressão do FT pelas células endoteliais e macrófagos é aumentada pela presença de mediadores inflamatórios dentro da placa como interleucina 1 (IL-1), TNF- α e CD40L²⁵. Em resposta a lesão vascular, a ativação de receptores de protease nas plaquetas e no tecido adjacente favorece a trombogênese.

Portanto, a inflamação participa de todas as fases da aterosclerose e através deste conhecimento, novos mediadores inflamatórios estão sendo utilizados, oferecendo informações adicionais a respeito do risco de pacientes desenvolverem

doenças cardíacas, além de influir nas opções de intervenções terapêuticas¹¹.

Diante das evidências, do envolvimento da inflamação no processo aterosclerótico, diversos estudos epidemiológicos têm avaliado a associação entre os marcadores inflamatórios circulantes e o risco de eventos cardiovasculares. Entre os marcadores inflamatórios estão a PCR, a Proteína amilóide sérica A e o fibrinogênio, algumas citocinas, como a IL-1, IL-6, e a interleucina-10 (IL-10), TNF- α , e as moléculas de adesão intercelular solúveis (ICAM-1, P selectina, E selectina)^{3,26-48}.

A PCR é uma proteína da família das pentraxinas, produzida no fígado pela resposta imune inata⁴⁹. O nome PCR deriva-se do fato desta proteína ligar-se ao polissacarídeo-C da parede celular do pneumococo⁵⁰. Isto se deve em parte a imunidade natural que ativa a via clássica do complemento. A PCR também se liga a fosfolipídeos de células lesadas, com subsequente ativação do sistema complemento e captação destas células pelos macrófagos⁵¹.

Recentemente, foi visto que a PCR possui propriedades pró-aterogênicas. A PCR estimula as células endoteliais a expressar moléculas de adesão, ICAM-1, VCAM-1, selectinas, citocinas e MCP-1^{52,53}. (Fig.1) A PCR também induz a secreção de IL-6, ET-1 e diminui a expressão da NOs em células endoteliais^{13,17,54}. Além disso, a PCR estimula os macrófagos a expressar citocinas e fator tissular e aumentar a captação do LDL⁵⁵. Yeh e Willerson⁵⁶ também têm descrito que a PCR aumenta os efeitos pró-inflamatórios de outros mediadores, incluindo endotoxina.

A concentração plasmática de PCR pode aumentar cerca de 10.000 vezes em resposta a um dano tissular à infecção⁵⁷. A persistência de pequenas elevações da PCR pode refletir um baixo grau de inflamação sistêmica, dado anteriormente não valorizado e atualmente avaliado pelo método de alta sensibilidade como preditor de risco cardiovascular⁵⁷. O coeficiente de variação da PCR é geralmente menor que 10%, variando de 0,3 a 10 mg/L⁸. A concentração da PCR onde se obtém uma resposta inflamatória in vitro excede 5mg/L. Esta concentração é mais alta que a concentração sérica de 1 a 3 mg/L, a qual está associada a risco cardiovascular. Isto poderia ser explicado, talvez pelos níveis circulantes da PCR realmente não refletirem a sua concentração tissular⁵⁸. A PCR tem sido encontrada em placas ateroscleróticas humanas, principalmente naquelas complexas, e suas concentrações locais, presentes numa quantidade suficiente para promover o desenvolvimento da aterosclerose⁵⁸.

A distribuição logarítmica da concentração de PCR é de uma curva normal e a maioria da população, mais de 95% dos indivíduos, situam-se com valores da PCR menores que 10mg/L. Esta distribuição parece ser vista em outras populações, porém os dados são ainda limitados quanto à raça e grupo étnico⁸. Diversos fatores têm sido associados com aumento ou diminuição dos níveis de PCR. O peso corporal e a síndrome metabólica são consistentemente associados à elevação da PCR, e a perda de peso com sua redução. A associação destas condições com a PCR não está ainda definida, mas alguns autores sugerem que a PCR é um marcador de obesidade ou de resistência à insulina⁵⁹⁻⁶².

Nos indivíduos com infecção ativa, processo inflamatório sistêmico ou trauma as dosagens da PCR mostram concentrações elevadas e não têm valor diagnóstico para risco cardiovascular. Portanto, níveis de PCR-as >10mg/dl devem

ser repetidos após duas semanas⁸.

A importância do ponto de vista clínico para a utilização da PCR como marcador inflamatório, parece originar-se das suas propriedades na dosagem e quantificação. Ao contrário das citocinas, a PCR apresenta meia vida longa com estabilidade do seu nível e nenhuma variação circadiana observável⁶³.

Além disso, a PCR é facilmente mensurada, e o método de alta sensibilidade disponível comercialmente, tem resultados similares em plasma frescos, congelados ou estocados⁶³. Devido a estas características, a PCR é o marcador inflamatório mais estudado e o que apresentou a relação mais constante com risco cardiovascular futuro, em diversas situações clínicas.

Berck et al³² foram os primeiros a distinguir a existência de níveis anormais de PCR na angina instável. Liuzzo et al³³ demonstraram que em 31 pacientes com angina instável e sem evidência de necrose miocárdica, documentado pelo valor normal da troponina T, a concentração de PCR-as >3mg/L na admissão estava associada ao aumento na incidência de angina recorrente, infarto agudo do miocárdio (IAM), revascularização miocárdica e morte cardiovascular. O mesmo grupo, posteriormente, demonstrou que a PCR-as >3mg/L na alta hospitalar de 53 pacientes com angina instável, correlacionava-se com um maior número de readmissões por angina recorrente e IM³⁶.

Em um estudo similar de pacientes com angina instável, Ferreiros et al⁶⁴. concluíram que a dosagem da PCR-as na alta hospitalar apresentava uma melhor correlação em prever eventos adversos até os noventa dias, do que a dosagem realizada na admissão hospitalar. Dados do estudo Trombolysis In Myocardial Infarction 11A (TIMI11A)³⁵, envolvendo 437 pacientes com angina instável e IM não-Q, demonstraram que PCR-as elevada (15,5mg/L), na admissão, foi um bom preditor

de mortalidade até 14 dias na população estudada. Além disso, a PCR-as ajudou a identificar pacientes com Troponina T negativa que tinham alto risco de morte. Morrow et al³⁵. concluíram a partir deste estudo que a estratégia de utilizar a PCR-as e Troponina T para estratificação de risco dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) deveria ser considerada.

Metade dos pacientes com SCA mantém valores de PCR persistentemente elevados após a alta, estando este fato associado com episódios recorrentes de angina e infarto⁶⁵. Porém, pacientes com angina variante ou angina do peito estável e doença arterial coronária grave, têm baixa incidência de PCR elevada, confirmando a especificidade da inflamação sistêmica detectável na SCA⁶⁶.

Portanto, a elevação da PCR em pacientes com angina instável, não parece estar relacionada somente à extensão e gravidade da aterosclerose, pois apenas 20% dos pacientes com angina estável e alta prevalência de doença multiarterial têm níveis elevados de PCR, comparados com 70% dos pacientes com angina instável³³. Entre os pacientes com doença vascular periférica grave com indicação de revascularização cirúrgica, os valores da PCR não diferem dos encontrados em pacientes com angina instável e doença de um único vaso⁶⁷.

Nem todos os pacientes com angina instável e PCR elevada desenvolvem IM, mas praticamente todos os pacientes com IM precedido por angina têm PCR elevada na admissão. Em pacientes com SCA, a prevalência do componente inflamatório primário que participa na patogênese da instabilidade coronária, detectada pela elevação da PCR, apresenta uma variação considerável. A PCR elevada (>3mg/L) é encontrada em menos de 10% dos normais, em mais de 20% de pacientes com angina estável ou angina variante, mas em mais de 65% dos pacientes com angina instável classe IIIb de Braunwald, e em 90% dos pacientes

com IM precedido por angina instável. Nos pacientes com IM que não apresentaram sintomas prévios, a PCR encontra-se elevada em menos de 50%^{33, 48,68}.

A ausência da elevação da PCR em mais de 30% dos pacientes com angina instável severa e em mais de 50% dos pacientes com IM não precedido de angina instável sugere uma heterogeneidade na participação da inflamação no desencadeamento da instabilidade coronária⁶⁹.

Os indivíduos podem ter respostas diversas ao estímulo inflamatório. O aumento da PCR e IL-6, em resposta ao trauma vascular causado por angioplastia coronária ou mesmo pelo cateterismo cardíaco⁷⁰ não complicado e que também se observa após IM⁷¹, correlaciona-se linearmente com níveis basais de PCR e IL-6. A produção in vitro de IL-6 pelos monócitos isolados de pacientes instáveis com PCR e IL-6 elevadas, excede significativamente o que é produzido por pacientes com valores normais⁶⁵. Desta forma, as diferenças individuais e o grau de resposta aos estímulos inflamatórios, podem ter uma base genética².

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- ÁREA DO ESTUDO

O estudo foi realizado no HUOC-Universidade de Pernambuco (UPE) localizado no Recife.

4.2– DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo do tipo série de casos.

4.3 – POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO

A população de referência foi constituída pelos pacientes atendidos na emergência cardiológica e internados no (HUOC-UPE), no período de 04 de agosto a 03 de dezembro de 2003, definidos como caso.

4.4 – DEFINIÇÃO DE CASO/ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O critério para a inclusão foi a ocorrência de dor torácica do tipo isquêmica, em repouso, até 24 horas antes da internação hospitalar.

4.5 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os pacientes que apresentaram IAM com supradesnivelamento do segmento S-T, elevação da creatinofosfoquinase (CPK), ou da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB), PCR-as $\geq 10\text{mg/l}$ e aqueles com bloqueios avançados de condução, devido esta condição dificultar o reconhecimento de alterações do segmento S-T foram excluídos do estudo. Os pacientes com doenças inflamatórias, câncer, portadores de miocardiopatias, valvulopatias, fração de ejeção

≤ 40% definido pelo ecocardiograma, e aqueles em choque cardiogênico também foram excluídos do estudo, posto que estas condições acrescentam um risco adicional a gravidade do quadro de angina.

4.6 – VARIÁVEIS DO ESTUDO

Variável dependente: a ocorrência combinada dos seguintes eventos durante o período de internação:

- morte;
- angina refratária, definida como persistência dos sintomas de dor anginosa a despeito da terapia medicamentosa instituída;
- infarto agudo do miocárdio, definido como alteração do eletrocardiograma com supradesnivelamento do segmento ST em duas derivações contíguas associado elevação da CK-MB;
- necessidade de revascularização de urgência, para os pacientes que foram submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea.

Variável independente: nível de PCR-as no momento da admissão hospitalar em mg/L.

Outras variáveis de interesse analisadas:

- Sexo: masculino ou feminino
- Idade do paciente: em anos completos
- Nível de LDL-c: em mg/dL)

Ocorrência das seguintes condições clínicas: Escala S= sim /N= não

- Angina Instável e Infarto do Miocárdio prévio
- HAS

- Hábito de fumar
- Diabetes
- Uso de ácido acetil salicílico
- Uso de estatina

4.7- COLETA DOS DADOS

As informações sobre os pacientes foram obtidas através de entrevistas, com preenchimento de questionário - ficha de avaliação clínica - (anexo nº1), mediante a assinatura do termo de consentimento informado (anexo nº2) e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (anexo nº3). Os pacientes foram atendidos inicialmente pelo médico plantonista da emergência cardiológica e em seguida as entrevistas eram realizadas pelo autor, além de uma enfermeira e alunas do curso de graduação em Enfermagem, conhecedoras do protocolo e orientadas para o seu correto preenchimento.

4.8 - COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Amostras de sangue para a determinação da PCR-as, LDL-c foram coletadas em todos os pacientes incluídos no estudo até 24 hs da admissão. Através de punção venosa periférica, as amostras de sangue foram retiradas e colocadas em tubos sem anticoagulante, processadas e estocadas à -80°C.

4.8.1- DETERMINAÇÃO DE PCR

A concentração de PCR-as foi determinada através da nefelometria utilizando o Behring BN II nefelômetro, (Dade Behring Inc.). Este método baseia-se na aglutinação da amostra que contém PCR com partículas de poliestireno revestidas de um anticorpo monoclonal contra a PCR. A intensidade da dispersão da luz no nefelômetro é proporcional ao tamanho do complexo antígeno-anticorpo e, portanto reflete a concentração da PCR da amostra estudada. Com o reagente de alta sensibilidade podem ser medidas concentrações dentro de um intervalo total de aproximadamente 0,175 a 1100mg/L utilizando o sistema BN™ (BN Systems Behring Nephelometer)

4.8.2 - DETERMINAÇÃO DO LDL-COLESTEROL

A dosagem do LDL-C foi realizada até 24 horas da admissão hospitalar, através do método enzimático e colorimétrico, utilizando COBAS MIRA (Roche/Hitachi 911).

4.9 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos foram resumidos através das medidas descritivas de localização (média, mediana) e dispersão (desvio padrão). Os dados categóricos foram resumidos através de frequência absoluta, frequência relativa percentual, e apresentados em tabelas simples ou tabelas de contingência. Associações entre variáveis categóricas foram avaliadas através do teste exato de Fisher ou do teste exato de Fisher – Freeman – Halton. Em todos os testes, o critério para rejeitar a hipótese nula foi um valor $p \leq 0,05$.

4.10 – ANÁLISE DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUOC-UPE em 29 de maio de 2003, conforme Protocolo nº14.05.008 (anexo nº2). A aprovação está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde-CNS/MS.

5 – RESULTADOS

Dos 55 pacientes admitidos com angina instável, 27 permaneceram no estudo. Entre os pacientes que foram excluídos, 18 apresentaram concentrações de PCR > 10mg/L, 3 pacientes tiveram elevação das enzimas cardíacas (CPK e CK-MB), 1 paciente apresentou eletrocardiograma com bloqueio de ramo esquerdo, e em 1 paciente não foi confirmado o diagnóstico de angina instável. Ocorreram 5 perdas do material biológico.

A idade dos pacientes variou de 43 a 81 anos, com média de 60,1 anos (desvio padrão = 9,5 anos) e mediana de 62 anos. A distribuição do sexo foi equitativa, sendo 14 (51,9%) dos pacientes do sexo masculino e 13 (48,1%) do sexo feminino. A Tabela 1 mostra as características clínicas da população do estudo.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes atendidos com AI

CASOS (n=27)	
CARACTERÍSTICAS	
Idade (média $\pm$ dp)*	60 $\pm$ 9,5
Sexo masculino	14 (51,9%)
Sexo feminino	13 (48,1%)
HAS	21 (77,8%)
Diabetes melitus	5 (18,5%)
Dislipidemia	8 (29,6%)
HFDAC	13 (48,1%)
Fumantes	5 (18,5%)
IM prévio	6 (22,3%)
Uso AAS	10 (37,0%)
Uso estatina	2 (7,4%)

* dp=desvio padrão

O valor da PCR foi normal ($\leq 3,0$ mg/l) em 10 (37%) e elevado ($> 3,0$ mg/L) em 17 (62,9%) dos 27 pacientes incluídos no estudo. Durante o período de internamento, entre os 27 pacientes estudados, 11 (40,7%) foram acometidos por algum tipo de evento adverso (morte, infarto, angina refratária ou necessidade de revascularização miocárdica de urgência). A análise da associação entre a PCR e a ocorrência ou não de eventos adversos, nos pacientes com angina instável, está descrita na Tabela 2.

Tabela 2. Associação entre os valores da PCR na admissão e a ocorrência ou não de eventos adversos combinados entre os pacientes com AI

PCR na admissão	Evento adversos		Valor p
	Sim	Não	
PCR normal ($\leq 3,0$ mg/L)	3 (30,0%)	7 (70,0%)	0,448*
PCR alterada ($> 3,0$ mg/L)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	

* Teste exato de Fisher

Os eventos adversos acometeram 5 (35,7%) dos pacientes do sexo masculino e 6 (46,2%), do sexo feminino. A diferença entre essas duas proporções não foi estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher: $p = 0,704$). A média de idade foi de 62,8 anos (desvio padrão = 4,9 anos) no grupo de pacientes que sofreram algum tipo de evento adverso e de 59,5 anos (desvio padrão = 11,7 anos) no grupo complementar. A diferença de médias entre esses dois grupos não alcançou significância estatística (Teste t de Student com correção de Welch: $p = 0,322$). A Tabela 3 mostra a análise da associação por sexo e a ocorrência ou não de eventos.

Tabela 3. Associação por sexo e a ocorrência ou não de eventos adversos combinados entre os pacientes com AI

Sexo	Evento adverso		Valor p
	Sim	Não	
Masculino	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,704*
Feminino	6 (46,2%)	7 (53,8%)	

* Teste exato de Fisher

Não houve evidência de que a distribuição dos valores da PCR no grupo com ou sem eventos adversos fosse estatisticamente diferente (Teste de Mann–Whitney $p = 0,730$). A Tabela 4 apresenta um resumo numérico dos valores da PCR de cada um dos dois grupos de pacientes e a Tabela 5 apresenta a distribuição dos valores da PCR em classes definidas pelos quartis.

Tabela 4. Resumo numérico dos valores de PCR na admissão, entre os pacientes com e sem eventos adversos.

Eventos adversos	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q2
Sim	11	4,98	2,86	0,89	9,39	1,98	4,70	7,42
Não	16	4,58	2,67	0,62	8,84	2,22	4,73	7,24
Total	27	4,75	2,70	0,62	9,39	2,06	4,70	7,42

Q1 = primeiro quartil; Q2 = segundo quartil.

Tabela 5. Distribuição dos valores de PCR, segundo a ocorrência ou não de eventos adversos e as classes definidas pelos quartis.

Eventos adversos	< Q1	≥ Q1 e < Q2	≥ Q2 e < Q3	≥ Q3	Total
Sim	2 (18,1%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)
Não	4 (25,0%)	4 (25%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	16 (100,0%)
Total	6 (22,3%)	7 (25,9%)	7 (25,9%)	7 (25,9%)	27 (100,0%)

Q1 = primeiro quartil; Q2 = segundo quartil (mediana); Q3 = terceiro quartil

A análise das associações entre a ocorrência ou não de eventos adversos e variáveis clínicas de interesse são sumariados na Tabela 6.

A magnitude do valor de p na análise univariada não permitiu a realização da análise multivariada para controlar o efeito das variáveis clínicas, na relação entre PCR e a ocorrência dos eventos.

Tabela 6. Associação entre variáveis clínicas e a ocorrência ou não de eventos adversos, entre os pacientes com AI.

	Eventos adversos		Valor p
	Sim	Não	
Variável HAS			0,662 [*]
Sim	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
Não	3 (50,0%)	3 (50,0%)	
Diabetes melitus			0,370 [*]
Sim	3 (60%)	2 (40%)	
Não	8 (36,4%)	14 (63,6%)	
Dislipidemia			1,0 [*]
Sim	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
Não	8 (42,1%)	11 (57,9%)	
Hábito de fumar			0,125 [*]
Sim	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Não	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
HFDAC			0,704 [*]
Sim	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Não	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
LDL- COLESTEROL			0,597 ⁺
>160	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
130 a 160	3 (68,8%)	6 (31,3%)	
<130	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
ANGIOGRAFIA CORONÁRIA			0,613 ⁺
Uniarterial	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Biarterial	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Multiarterial	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Sem lesões	1 (20,0%)	4 (80,0%)	

*Teste exato de Fisher ⁺Teste exato de Fisher – Freeman – Halton

6 – DISCUSSÃO

Os resultados desta série de casos demonstraram que pacientes com angina instável e valores de PCR $> 3,0$ mg/L na admissão, apresentaram maior número de eventos adversos que os pacientes com PCR $\leq 3,0$ mg/L, durante o período de internamento hospitalar, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Estes dados estão em consonância com os da literatura, dentre eles, os resultados demonstrados por Liuzzo et al³³. Estes autores encontraram um maior número de episódios isquêmicos durante o período hospitalar, em um subgrupo de 31 pacientes com angina instável que apresentavam PCR-as $> 0,3$ mg/dL.

Morrow et al³⁵ também observaram que o nível elevado de PCR na admissão, foi associado com maior mortalidade até os 14 dias após a alta hospitalar, utilizando o valor da PCR de 1,5mg/dL, porém os dados não incluíram a relação da PCR com o prognóstico hospitalar.

Em outro estudo, por outro lado, Montalescot et al⁷². não observaram associação entre o nível de PCR na admissão e risco de eventos até os 14 dias, em um subgrupo de 68 pacientes com angina instável ou IM não-Q do estudo ESSENCE. Esta diferença de resultados pode estar relacionada ao pequeno número de pacientes de todos esses estudos, além de diferentes critérios de inclusão ou pontos de corte utilizados para a PCR⁶⁴.

No presente estudo, a distribuição dos valores da PCR nos grupos com ou sem eventos adversos não apresentou significância estatística. Os valores normais de referência da PCR para os indivíduos saudáveis estão indicado na literatura como $\leq 3,0$ mg/L⁷³. A faixa de referência para PCR estabelecida neste

estudo por imunonefelometria (sistema BNTM), foi de 90%-1,69mg/L e 95%-2,87mg/L.

Dois padrões de comportamentos distintos dos valores da PCR foram encontrados em um estudo realizado por Ferreiros et al⁶⁴. Esses autores demonstraram que a PCR na angina instável é um forte marcador de risco em 90 dias. As dosagens da PCR, no estudo mencionado foram realizadas na admissão, com 48 horas e na alta hospitalar de 189 pacientes com angina instável.

O primeiro padrão de comportamento da PCR consistiu de valores normais ou decrescentes da admissão à alta. O segundo comportamento, considerado como adverso, foi representado por valores elevados ou que aumentaram da admissão até a alta. As diferenças na variação da PCR encontrada não poderiam ser explicadas por diversas opções de tratamento, uma vez que a terapia antiisquêmica e antitrombótica foi similar em pacientes com PCR maior ou menor que 1,5mg/dL. Os valores da PCR persistentemente elevados ou que aumentaram durante a observação poderiam representar um processo inflamatório subclínico ou, em alguns casos, a presença de um grau discreto de necrose miocárdica, apesar de todos pacientes terem valores normais de CKMB. Porém, pelo fato da determinação da troponina não ter sido realizada, não foi possível excluir a presença de necrose miocárdica.

Uma das limitações do presente estudo, associado ao pequeno número de pacientes foi também a lacuna na determinação da troponina. Estas limitações metodológicas poderiam justificar os valores de mediana da PCR semelhantes nos dois grupos de pacientes, os que apresentaram ou não eventos adversos combinados. Considere-se que no presente estudo foi realizada apenas uma dosagem de PCR na admissão hospitalar, enquanto na série de Ferreiros et al⁶⁴. foi

possível estabelecer uma melhor correlação com o risco de eventos adversos, tendo como base os valores da concentração de PCR na alta hospitalar.

Não foi possível correlacionar neste estudo a ocorrência de eventos adversos de acordo com os valores da PCR-as em baixo, intermediário e alto risco, também, devido ao pequeno número de pacientes. É importante ressaltar o grande número de pacientes, no estudo, com valores de PCR > 10 mg/L, sem evidência clínica de infecção ou outra condição que justificasse esse valor elevado. Os pontos de corte utilizados na literatura como de baixo risco (< 1,0 mg/L), risco intermediário (1,0 a 3,0 mg/L) e alto risco (> 3,0 mg/L) correspondem aproximadamente aos percentis de distribuição da PCR-as na população adulta. Estes percentis são baseados nos valores da distribuição da PCR-as em mais de 15 populações estudadas, envolvendo mais de 40.000 pessoas⁸. Os pacientes de alto risco têm duas vezes mais probabilidade de desenvolverem eventos cardiovasculares (risco relativo) quando comparados com o de baixo risco⁸.

Porém, ainda se faz necessário o entendimento de como se comporta a distribuição dos marcadores inflamatórios na população em geral e principalmente em grupos populacionais específicos, como crianças, idosos, grupos étnicos e raciais. Os valores normais da PCR-as são derivados quase exclusivamente de populações da Europa ou América do Norte, oferecendo-se a possibilidade de subestimar ou superestimar o risco em outros grupos populacionais⁸.

Os pacientes que eram diabéticos, fumantes, com história familiar de doença arterial coronária tiveram um maior número de eventos adversos, que o grupo não-fumante, não diabético e sem história familiar de doença artéria coronária, embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística. Estes fatores de risco bem conhecidos como a diabetes e o fumo promovem disfunção endotelial e

contribuem para o processo aterosclerótico⁹.

Neste estudo, não foi demonstrada a associação entre HAS, dislipidemia, AI/IM prévio e a ocorrência de eventos, justificando-se pelo pequeno número de casos estudados. Além disso, foi observado que pacientes com LDL-c >160mg/L apresentaram maior número de eventos que os pacientes com LDL-c <130mg/L, entretanto sem significância estatística. Dados prospectivos demonstraram que o nível da PCR é superior ao do LDL-colesterol em determinar o risco de eventos cardíacos, e adiciona informações sobre o prognóstico ao escore de risco de Framingham⁷⁴.

De acordo com as recomendações para o uso de marcadores inflamatórios *AHA/CDC Scientific Statement*, a medida da PCR-as nos pacientes que apresentam um risco intermediário de DCV, segundo o escore de Framingham⁷⁵, poderá ajudar na avaliação e prevenção primária⁸. Em pacientes com angina instável ou síndrome coronariana aguda, a dosagem da PCR-as poderá ser útil para estabelecer prognóstico acerca de eventos recorrentes como morte, IM, e reestenose após intervenção coronária percutânea⁸.

Uma importante conclusão da recomendação da AHA é a lacuna de estudos clínicos randomizados, o que endossa a necessidade de investigações adicionais da associação PCR-as e DCV. Torna-se também necessário estabelecer para utilização desses marcadores, a exata relação custo-efetividade⁶, pois a maioria das evidências atuais, derivam de estudos observacionais ou análises *post hoc* de estudos randomizados.

Desta forma, o presente estudo deverá ser ampliado no que se refere ao tamanho da amostra e no número de determinações da PCR-as. Além disso, é relevante a determinação de um ponto de corte na população do Recife, o que poderá ser efetuado mediante a avaliação da PCR em indivíduos sadios.

7. CONCLUSÕES

Os níveis de PCR-as não foram preditores de eventos adversos combinados nesta série de casos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. Abela GS. Atherosclerosis as an Inflammatory Arterial Disease “Déja vu”? Current Journal Review 2003;12:23-25.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 2002;105:1135-43.
3. 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.
4. Mosca L. C-Reactive Protein – To Screen or Not to Screen? [Editorial] N England J Med 2002;347:1615-16.
5. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable patients. For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997;349:462-6.
6. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. Clin Chem 1999;45:462-6.
7. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of heart disease: principal results. Eur Heart J 1998;19:356-7.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and Cardiovascular Disease. AHA/CDC Scientific Statement. Circulation 2003;107:499-11.

* De acordo com o International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Eng J Med 1997;336:309-16.

9. Ross R. Atherosclerosis -an Inflammatory Disease. N England J Med 1999;340:115-26.
10. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002;105:546-49.
11. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New Markers of Inflammation and Endotelial Cell Activation. Circulation 2003;108(Pt 1):1917-23.
12. Behrendt D, Gans P. Endotelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002;(suppl): 40L-48L.
13. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes PBS, Alexander RW, et al. Angiotensina II induces vascular cell adhesion molecule-1 expresion in rat vasculature: potencial link between the rennin-angiotensin system and atherosclerosis. Circulation 1999;100:1223-29.
14. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV,et al. A self-fulfilling prophecy: C- Reactive Protein attenuates nitric oxide and inhibits angiogenesis. Circulation 2002;106:913-19.
15. Blake GJ, R PM. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: from laboratory evidence to clinical application. Ital Heart J 2001;2(11):796-800.
16. Hansson GK. Immune Mechanisms in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1876-90.
17. Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. Pharmacol Ther 2002;95:89–100.

18. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–96.
19. Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001;89:1092–03.
20. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem* 2002;277:49982–88.
21. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem J* 1998;334:9–13.
22. Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, et al. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res.* 1999;41:443–49.
23. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:955–60.
24. Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493–503.
25. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease activated receptors. *Nature.* 2000;407:258–64.
26. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001;358:946-8.

27. RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336: 973-9.
28. Koenig W, Sund M, Frolic M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, 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;99:237-42.
29. Ridker PM, Burin JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
30. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
31. 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. For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635-41.
32. Berck BC, Weintraub W, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
33. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallinore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
34. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallinore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with pre-infarction angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696-703.

35. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E, et al. C reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with troponinT in acute coronary syndromes: a TIMI11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
36. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Maseri A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge predicts recurrent instability in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;99:855-60.
37. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
38. Maia LN, Costa OC, Lemos MA, Nicolau JC. Evidências epidemiológicas da inflamação e emprego dos marcadores inflamatórios da placa vulnerável. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2002;12(4):662-71.
39. 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;98:731-3.
40. Kennon S, Pricem CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, 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.
41. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, et al. Mortality risk associated with elevated interleukin-6 and C-reactive protein in old age. *Am J Med* 1999;106:506-12.
42. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Maseri A, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.

43. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
44. Ridker PM, Rifai N, Stampfer M, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
45. Lindmark E, Diderholmm E, Wallentinm L, Siegbahnm A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or non invasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
46. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236 41
47. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
48. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001;104:746-9.
49. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
50. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumonococcus. *J Exp Med.* 1930;52:561–71.
51. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23–30.

52. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165–8.
53. 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.
54. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106:1439–41.
55. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–7.
56. Yeh ET, Willerson JT. Coming of Age of C-Reactive Protein. Using Inflammation Markers in Cardiology. *Circulation* 2003;107:370-2.
57. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby, et al. Low grade inflammation and coronary disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000;321:199-204.
58. Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:265–9.
59. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Polhlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564-9.
60. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almerás N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961–7.

61. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.
62. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804–9.
63. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, and Stanek E. Variability and Classification Accuracy of Serial High-Sensitivity C-Reactive Protein Measurements in Healthy Adults. *Clinical Chemistry* 2001;47:3;444-50.
64. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino O. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958 -63.
65. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, et al. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001; 2:164–71.
66. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1774–80.
67. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481–5.
68. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, Trani C, Scabia EV, Finocchiaro ML, et al. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:215–9.

69. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187–98.
70. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94: 2373–80.
71. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart* 2001; 2:196–9.
72. Montalescot G, Philipe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez E, Poulard JE, et al. Early increase of von Willebrand Factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparina. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation* 1998; 98: 294-9.
73. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43: 52-8.
74. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl* 2002;347:1557-65.
75. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105: 886-92.

ANEXOS

ANEXO A

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA			
DATA DA ADMISSÃO:		DATA DA COLETA:	
1. NOME:		PRONTUÁRIO:	
2. IDADE:		SEXO:	
3. ENDEREÇO:		TELEFONE:	
4. PROCEDÊNCIA:			
5. ANAMNESE:			
QPD/HDA:		ECG:	
6. ANTECEDENTES:			
HAS:		DM:	
DISLIPIDEMIA:		FUMO:	
DOENÇA RENAL:		HISTÓRIA FAMILIAR DE DAC:	
CÂNCER:		DOENÇA DA TIREÓIDE:	
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS:		SEDENTARISMO:	
7. EXAME FÍSICO:			
PESO:		ALTURA:	
CA:		TA:	
8. MEDICAMENTOS EM USO:		AAS	
ESTATINA			
9. RESULTADOS OBTIDOS:			
PCR-as (admissão):			
COLESTEROL TOTAL:		LDL:	
TG:			
CPK:		CK-MB:	
CINECORONARIOGRAFIA:			
EVOLUÇÃO:		ÓBITO	
ANGINA		REINFARTO	
CRM		ATC	

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Valor prognóstico da Proteína C-reativa na Angina instável

Coordenadora: Isly Maria Lucena de Barros

Conselho Regional de Medicina-PE: número 9490

Prezado Sr(a):

Você está sendo convidado a participar de um estudo de investigação clínica. Para decidir se deseja ou não participar, você precisa entender os benefícios e riscos do mesmo a fim de formar a sua opinião.

Objetivo do estudo

Durante este internamento, o seu médico assistente definiu que o sr(a), tem o diagnóstico de angina do peito. Esta doença é causada pela aterosclerose, que se caracteriza por um acúmulo de gordura na parede das artérias levando ao entupimento das artérias coronárias, o que pode resultar em infarto. Neste estudo, serão realizados coletas de sangue, com o objetivo de estudar uma proteína (proteína C-reativa), a qual parece está relacionada com a ocorrência de eventos, como infarto agudo do miocárdio, nas pessoas que apresentam a mesma elevada no sangue.

Procedimentos a serem seguidos

Após o Sr (a); ter assinado o Consentimento Informado, o coordenador da pesquisa e ou seus auxiliares, irão avaliar a sua história clínica, realizar o exame físico e coletar a amostra de sangue para os exames de laboratório. Você continuará a tomar todos os seus medicamentos que vem fazendo uso, ou a critério do seu médico estes poderão ser modificados no futuro se os seus exames revelarem que outros poderiam ser mais apropriados. O estudo constará de visitas médicas, e acompanhamento até a alta hospitalar, coletas de sangue na admissão e alta.

Desconforto e riscos

Nenhum novo medicamento ou forma de tratamento será testado no sr (a); e o único desconforto será o das coletas de sangue, através da punção venosa habitual.

Caso o Senhor (a), concorde em participar, nós pedimos que assine este papel, dizendo que entendeu as explicações e que está concordando. Se o Senhor (a) não quiser participar, isso não vai mudar o atendimento prestado neste serviço.

Eu _____

RG.nº. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos direitos abaixo relacionados, concordo em participar deste estudo.

1. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros esclarecimentos com a pesquisa.
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação do meu tratamento.
3. A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.

4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente tenha direito, por parte da instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa, e
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em participar do estudo.

Recife, de de 200 .

ASSINATURAS:

Responsável _____

1ª Testemunha _____

2ª Testemunha _____

Pesquisador principal _____

ANEXO C



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/HUOC

Recife, 29 de maio de 2003

Para: Dra. Isly Maria Lucena de Barros

De: Prof. Wilson de Oliveira Jr.

Senhora Pesquisadora:

Informamos a V.Sa. que o Comitê de Ética em Pesquisa analisou, nesta data, o Projeto de Pesquisa *Valor prognóstico da proteína C reativa na angina instável* - Protocolo no 14.05.008 – considerando-o APROVADO de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde-CNS/MS.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Prof. Wilson de Oliveira Jr.

Coordenador