

EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DA INFLAMAÇÃO E EMPREGO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS DA PLACA VULNERÁVEL

LILIA NIGRO MAIA, OSANA COELHO COSTA, MARIA ANGÉLICA LEMOS,
JOSÉ CARLOS NICOLAU

Hospital de Base — Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto — FAMERP
Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Faria Lima, 5416 — 5º andar — CEP 15090-000 —
São José do Rio Preto — SP

A década passada foi caracterizada pelo crescente interesse na idéia de que a aterosclerose é uma doença inflamatória e pelo achado de que níveis séricos de marcadores da inflamação podem ser utilizados para prognosticar o risco de eventos cardiovasculares. Mais recentemente, vários estudos epidemiológicos, prospectivos e de grande escala têm demonstrado que muitos desses marcadores inflamatórios, como as moléculas de adesão celular solúveis, as proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, a proteína A amilóide sérica e o fibrinogênio, algumas citocinas, como a interleucina-1, a interleucina-6 e a interleucina-10 (antiinflamatória), e o fator de necrose tumoral-alfa, entre outros, são fortes preditores de risco cardiovascular futuro, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com doença cardiovascular conhecida, e tanto em homens como em mulheres, jovens ou idosos. Progressos nesse campo aumentam nossa capacidade de prognosticar o risco de tais eventos, fornecem novas direções potenciais para o tratamento da aterosclerose, e prometem contribuir para uma nova era da Medicina cardiovascular preventiva.

Palavras-chave: aterosclerose, doença arterial coronária, síndromes coronárias agudas, inflamação, epidemiologia.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:662-71)

RSCESP (72594)-1257

INTRODUÇÃO

Diante das convincentes evidências do envolvimento da inflamação na aterotrombose, diversos investigadores têm avaliado vários marcadores circulantes inflamatórios para prognosticar a presença de doença vascular ou de risco de eventos vasculares, numa série de quadros clínicos. Esses marcadores incluem: as moléculas de adesão celular solúveis; as proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, a proteína amilóide A sérica e o fibrinogênio; algumas citocinas, como a interleucina-1, a interleu-

cina-6 e a interleucina-10; e o fator de necrose tumoral-alfa, entre outros⁽¹⁾.

MARCADORES INFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS À INSTABILIDADE DA PLACA

Moléculas de adesão celular

As moléculas de adesão celular solúveis (isto é, circulantes no plasma) são liberadas no sangue periférico em uma série de doenças. Níveis elevados dessas moléculas de adesão celular solúveis foram inicialmente identificados em pa-

cientes com sépsis, doenças malignas e doenças vasculares do colágeno. Essas moléculas também estão aumentadas em pacientes com dislipidemia, diabetes, hipertensão e doença cardíaca isquêmica⁽²⁾.

Ridker e colaboradores⁽³⁾ encontraram, em um grande estudo de coorte, incluindo homens aparentemente saudáveis, significativa associação entre concentração aumentada de moléculas de adesão intercelular solúvel (expressas nas células endoteliais) e risco de infarto do miocárdio futuro ($p = 0,003$). Esse resultado não foi modificado pelo hábito de fumar e foi pouco alterado por fatores de risco cardiovasculares lipídicos e não-lipídicos. Mais recentemente, outro estudo⁽⁴⁾ avaliou a relação de moléculas de adesão celular solúveis e risco cardiovascular futuro em pacientes já com doença arterial coronária documentada. Demonstrou-se que as concentrações de molécula de adesão celular vascular solúvel-1 (932 ng/ml vs. 1.128 ng/ml; $p < 0,0001$), molécula de adesão intercelular solúvel-1 (353 ng/ml vs. 287 ng/ml; $p = 0,015$) e E-selectina solúvel (81 ng/ml vs. 63 ng/ml; $p = 0,003$) estavam elevadas entre pacientes com eventos cardiovasculares fatais futuros. De todos os marcadores inflamatórios e valores lipídicos avaliados, os níveis de molécula de adesão celular vascular solúvel-1 apresentaram mais forte associação com mortalidade de causas cardiovasculares em pacientes com angina estável e instável (aumento de risco de 2,8 vezes; $p = 0,003$).

Entretanto, Malik e colaboradores⁽⁵⁾, também em outro recente estudo prospectivo com grande número de casos de doença arterial coronária e seguimento mais prolongado que outros estudos anteriormente publicados^(3,6), avaliaram o comportamento de quatro moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina e P-selectina) para doença arterial coronária fatal e não-fatal. Após as compensações para fatores de risco conhecidos, não foi encontrada nenhuma forte associação dessas moléculas com risco de doença arterial coronária. Com base nesses achados, os autores concluíram que qualquer risco residual associado a concentrações de moléculas de adesão solúveis provavelmente seria modesto e que, portanto, o uso dessas moléculas como testes diagnósticos na predição de doença vascular seria limitado. Foram feitas algumas críticas com relação a esse estudo, como o longo período entre a coleta de sangue e a avaliação e o procedimento de estocagem de

amostras utilizado (temperatura a -20°C por quase 20 anos), que podem, inadvertidamente, ter resultado em algum grau de degradação proteica⁽⁷⁾. Essa publicação, portanto, não reduziu o entusiasmo para a realização de pesquisas que buscam estabelecer a utilidade das moléculas de adesão ligadas ao endotélio como potencial método de terapia. A modulação da resposta inflamatória, por meio das interações das moléculas de adesão, permanece uma oportunidade promissora para o tratamento e a prevenção das síndromes coronárias agudas⁽⁷⁾.

Proteína C-reativa

Recentemente, os interesses dos investigadores têm-se concentrado na proteína C-reativa. De todos os marcadores circulantes, a proteína C-reativa é o mais profundamente estudado e o que apresentou a relação mais constante com risco cardiovascular futuro em diversas situações clínicas, tais como indivíduos assintomáticos, portadores de doença arterial coronária estável e de doença arterial periférica, e pacientes com angina instável⁽¹⁾.

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em homens sadios

O estudo "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (MRFIT)⁽⁸⁾ selecionou 12.866 homens aparentemente sadios, seguidos durante 17 anos. Foram considerados como controles os primeiros 50 homens não-fumantes que morreram por causa cardíaca, os primeiros 100 fumantes que morreram, os primeiros 35 infartos do miocárdio em homens não-fumantes e os primeiros 65 infartos do miocárdio em homens fumantes. Cada caso foi pareado com dois controles, ajustados por idade e tabagismo. A concentração de proteína C-reativa não foi significativamente diferente entre homens sem eventos (2,0 mg/l), pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio durante o seguimento (2,7 mg/l) ou que faleceram por causa cardíaca (3,4 mg/l). Contudo, observou-se associação significativa entre proteína C-reativa e mortalidade por cardiopatia isquêmica: a razão de risco ("odds ratio") de homens no quartil mais elevado de proteína C-reativa comparado com os do quartil mais baixo foi de 2,8 (1,4-5,4). Esse foi o primeiro estudo que demonstrou relação entre proteína C-reativa e mortalidade por cardiopatia isquêmica em indivíduos sadios.

Um segundo estudo sobre o valor prognóstico da proteína C-reativa em homens aparente-

mente saudáveis foi o "Physician's Health Study" (PHS)⁽⁹⁾. Foram avaliados 22.071 homens, dos quais 543 tiveram eventos cardiovasculares (acidente cerebrovascular isquêmico ou hemorrágico, trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio ou morte de origem cardíaca), e 543 controles ajustados por idade e tabagismo. Os grupos receberam aspirina ou placebo, de forma aleatória. Os homens aparentemente saudáveis que não apresentaram eventos (controles) tiveram proteína C-reativa basal de 1,13 mg/l, comparativamente a 1,40 mg/l em homens aparentemente saudáveis que tiveram eventos cardiovasculares ($p < 0,001$). Considerando separadamente os pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio, acidente cerebrovascular hemorrágico ou acidente cerebrovascular isquêmico, estes apresentaram valores basais de proteína C-reativa significativamente mais elevados que os indivíduos que não tiveram eventos. As concentrações de proteína C-reativa foram de 1,51 mg/l, 1,36 mg/l e 1,38 mg/l, respectivamente. Os homens com trombose venosa tiveram proteína C-reativa basal de 1,26 mg/l, similar aos controles (1,13 mg/l), porém também similar aos homens com acidente cerebrovascular isquêmico (1,36 mg/l). O risco relativo de apresentar infarto agudo do miocárdio em homens com concentração de proteína C-reativa no quartil mais elevado em relação ao quartil mais baixo foi de 2,9. O uso de aspirina associou-se com redução significativa do número de eventos em homens no quartil mais elevado (redução de 55,7%; $p = 0,02$), porém não naqueles no quartil de proteína C-reativa mais baixo (13,9%; $p = 0,77$). Os autores concluíram que a concentração basal de proteína C-reativa prediz o risco de futuros infartos do miocárdio e acidente cerebrovascular, e que a associação entre aspirina e risco de primeiro infarto agudo do miocárdio está diretamente relacionada com as concentrações de proteína C-reativa.

No estudo MONICA ("Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease")⁽¹⁰⁾, os autores mediram a proteína C-reativa sérica em 936 homens inicialmente saudáveis (45 a 64 anos de idade), que foram seguidos por oito anos. Eles demonstraram forte relação entre proteína C-reativa e risco futuro de evento coronário fatal ou não-fatal (indivíduos no mais alto quintil da distribuição de proteína C-reativa demonstraram aumento de 2,6 vezes no risco de evento coronário futuro).

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em mulheres saudáveis

Em 1998, foi publicado o primeiro estudo em que se valorizou o valor preditivo da proteína C-reativa em mulheres⁽¹¹⁾. Partiu-se de uma população de 28.263 mulheres aparentemente saudáveis, que contribuíram com amostras basais de sangue. Desse total, foram avaliadas 122 mulheres que sofreram um primeiro evento cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, angioplastia, cirurgia de revascularização coronária ou morte coronária) e 244 controles ajustados por idade e tabagismo. Os autores observaram que, após ajustar para outros fatores de risco, as mulheres com eventos cardiovasculares tiveram valores de proteína C-reativa significativamente maiores ($p = 0,0001$) que as mulheres sem eventos durante o seguimento, resultado similar ao obtido em homens aparentemente saudáveis. Mais recentemente, os mesmos autores demonstraram⁽⁶⁾ que, dentre 12 marcadores medidos (proteína amilóide A sérica, interleucina-6, molécula de adesão intercelular-1, homocisteína e outros), a proteína C-reativa foi o mais forte preditor de risco de eventos cardiovasculares em três anos. O risco relativo de eventos para mulheres no mais alto quartil, quando comparadas ao menor quartil, foi de 4,4 (IC 95% = 2,2 a 8,9). Além disso, os modelos que incorporaram os marcadores de inflamação em adição aos lipídeos foram significativamente melhores em prever risco que os modelos baseados nos níveis lipídicos isolados ($p < 0,001$).

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em idosos

Em um estudo de caso-controle, encaixado ("nested") e prospectivo, o "Cardiovascular Health Study"⁽¹²⁾ (5.201 homens e mulheres saudáveis com mais de 65 anos de idade), indivíduos casos ($n = 146$ homens e mulheres com doença cardiovascular, incluindo angina, infarto do miocárdio e morte) e indivíduos controles ($n = 146$) foram pareados por sexo e presença ou ausência de doença cardiovascular subclínica significativa. O período médio de seguimento foi de 2,4 anos. Em mulheres, mas não em homens, a média dos níveis de proteína C-reativa foi maior para casos que para controles ($p < 0,05$). Em geral, a proteína C-reativa foi mais alta naqueles pacientes com doença subclínica. As diferenças entre casos e controles foram maiores quando o tempo entre o estado basal e o even-

to foi mais curto. A associação mais forte foi com infarto do miocárdio, e o "odds ratio" total para infarto do miocárdio incidente em homens e mulheres com doença subclínica foi de 2,67 (IC = 1,04 a 5,98), com a relação sendo mais forte nas mulheres que nos homens. Também foi realizado um estudo similar no "Rural Health Promotion Project"⁽¹²⁾, em que os valores médios de proteína C-reativa foram maiores para mulheres casos que para mulheres controles, mas sem diferenças para os homens. Em conclusão, a proteína C-reativa foi associada com eventos isquêmicos nos idosos, especialmente naqueles com doença subclínica basal.

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em pacientes com angina estável

O primeiro grande estudo que valorizou a relação entre proteína C-reativa e angina estável foi o ECAT ("European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group")^(13,14). A primeira publicação⁽¹³⁾ incluiu 3.043 pacientes, nos quais o diagnóstico de admissão foi de angina instável em 1.346, angina estável em 1.026, e dor atípica em 411 pacientes. Surpreendentemente, não foram encontradas diferenças nas concentrações de proteína C-reativa entre os pacientes dos três grupos. Os autores observaram que os pacientes com eventos tiveram proteína C-reativa mais elevada que os pacientes sem eventos (2,15 vs. 1,61; $p = 0,05$). Contudo, a proteína C-reativa não foi preditor independente de eventos coronários agudos quando ajustada pelo fibrinogênio. Os preditores independentes nesse estudo foram o antígeno do fator de von Willebrand, o antígeno do t-PA e o fibrinogênio, porém não a proteína C-reativa. Em uma segunda publicação⁽¹⁴⁾, em que se incluíram 1.030 pacientes com angina instável, 743 pacientes com angina estável e 326 pacientes com dor torácica atípica não-coronariana, tampouco foram observadas diferenças significativas na concentração de proteína C-reativa entre os três grupos. Esses dados sugerem que, em uma grande população com baixa probabilidade de desenvolver eventos agudos, a proteína C-reativa apresenta baixo valor preditivo para eventos clínicos. Ainda que estudos como o ECAT tenham incluído um grande número de pacientes com angina estável, até o momento nenhum estudo investigou o valor preditivo da proteína C-reativa em uma população constituída unicamente por pacientes com angina estável.

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em pacientes com angina instável

Berck e colaboradores⁽¹⁵⁾ foram os primeiros a assinalar a existência de níveis anormais de proteína C-reativa na angina instável. Liuzzo e colaboradores⁽¹⁶⁾ mediram o nível dos reactantes de fase aguda, a proteína C-reativa e a amiloide A, em 31 pacientes com angina instável e níveis normais de troponina T e CK-MB no momento da admissão. Como comparação analisaram também um grupo com angina crônica estável e outro com infarto agudo do miocárdio. Na admissão, a proteína C-reativa estava elevada em 65% dos pacientes com angina instável, em 13% das anginas estáveis e em 76% dos pacientes com infarto do miocárdio. O aumento da proteína C-reativa não se correlacionou com a gravidade angiográfica da coronariopatia. A conclusão dos autores foi que a angina instável está associada a um mecanismo inflamatório não relacionado com a presença de necrose ou com a gravidade ou a extensão das lesões coronárias. Além disso, esse estudo foi um dos primeiros a indicar o valor prognóstico da proteína C-reativa elevada, já que entre os pacientes com proteína C-reativa anormal e angina instável observou-se mais episódios isquêmicos no hospital ($4,8 \pm 2,5$ vs. $1,8 \pm 2,4$; $p = 0,004$). No mesmo estudo, encontrou-se elevação da proteína C-reativa em todos os pacientes com infarto precedido por angina instável e em somente 53% dos pacientes sem esse antecedente. A elevação da proteína C-reativa foi muito mais freqüente nos pacientes que apresentaram angina instável nos sete dias anteriores (100% vs. 55%; $p = 0,002$).

Esses dados foram corroborados por um estudo posterior, com 36 pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio admitidos com CPK e troponina T normais e menos de três horas de evolução. Os autores sugeriram que o aumento da resposta de fase aguda nos pacientes com angina pré-infarto implica diferenças na patogênica⁽¹⁷⁾. A associação entre o nível de proteína C-reativa basal e o prognóstico ulterior também foi observada no estudo de Haverkate e colaboradores⁽¹⁴⁾, já descrito no tópico de proteína C-reativa e angina estável. Nos 1.030 pacientes com angina instável admitidos com proteína C-reativa no quintil superior, observou-se pior evolução durante seguimento de 24 meses (risco maior que duas vezes de apresentar um evento cardiovascular que o restante da população).

No subestudo do ensaio TIMI 11A, Morrow e colaboradores⁽¹⁸⁾ examinaram o significado prognóstico da elevação da proteína C-reativa no momento do ingresso hospitalar em 437 pacientes com angina instável ou infarto não-Q, e observaram que a mortalidade aos 14 dias foi maior em pacientes com proteína C-reativa acima de 1,5 mg/l (5,6% vs. 3%; $p = 0,001$). O mais notável foi que a mesma diferença foi observada no grupo com troponina T negativa. Ao combinar os valores de troponina e proteína C-reativa, encontrou-se que o subgrupo com maior mortalidade foi aquele em que ambos os marcadores estavam elevados.

Biasucci e colaboradores⁽¹⁹⁾ demonstraram que, na angina instável, a proteína C-reativa pode permanecer elevada por até três meses ou mais após o desaparecimento dos sintomas e está associado com instabilidade recorrente⁽¹⁹⁾.

No estudo FRISC⁽²⁰⁾, analisaram-se os valores plasmáticos de proteína C-reativa e fibrinogênio em 965 pacientes com angina instável ou infarto não-Q, com o último episódio de dor nas 72 horas prévias. Foi demonstrada associação significativa entre nível inicial de proteína C-reativa e mortalidade aos cinco meses, mas não com a incidência de infarto durante o seguimento.

Em 211 pacientes com angina instável, Verheggen e colaboradores⁽²¹⁾ mediram o nível basal de marcadores de inflamação, indicadores de ativação da coagulação e função endotelial, e os correlacionaram com a evolução clínica posterior na fase intra-hospitalar. Encontraram que o risco de apresentar angina refratária foi maior em pacientes com elevação da proteína C-reativa e outros marcadores da inflamação, porém não naqueles com elevação dos indicadores de ativação da coagulação ou de função endotelial. Esses achados foram confirmados no subgrupo com troponina T normal, indicando que a atividade inflamatória pode ser um melhor reflexo do processo subjacente e da evolução posterior, mesmo na ausência de necrose miocárdica.

Proteína C-reativa e risco cardiovascular em combinação com outros parâmetros

Em um estudo em que se combinou proteína C-reativa, colesterol total e colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL, "high density lipoprotein") em homens aparentemente saudáveis, demonstrou-se que o aumento concomitante de proteína C-reativa e colesterol acima do percentil 75 da distribuição controle (2,1

mg/dl e 234 mg/dl, respectivamente) aumenta em cinco vezes o risco relativo de infarto do miocárdio (de 2,1 [1,3-3,4] a 5,2 [2,5-10,5])⁽²²⁾.

Outro trabalho, já mencionado anteriormente⁽¹⁸⁾, avaliou o valor preditivo da proteína C-reativa combinada à troponina T. Nesse estudo, a proteína C-reativa foi um potente preditor de mortalidade precoce, por si só ou combinada com a troponina T positiva, em pacientes com síndromes coronárias agudas.

Kennon e colaboradores⁽²³⁾ avaliaram a interação entre aspirina e proteína C-reativa em 304 pacientes com síndromes coronárias agudas sem supradesnível do segmento ST. Dos 304 pacientes incluídos, 174 (57%) estavam tomando aspirina antes da admissão. Os pacientes que tomavam aspirina (grupo aspirina) tiveram concentrações mais baixas de troponina I durante todo o período de seguimento, e somente 45 (26%) tiveram concentrações máximas, comparados com 48 (37,8%) no grupo de pacientes que não tomavam aspirina ($p = 0,03$). Pacientes do grupo aspirina também tiveram concentrações mais baixas de proteína C-reativa que pacientes não tomando aspirina, embora as diferenças não tenham sido significativas. Correlação significativa foi confirmada entre proteína C-reativa e concentrações de troponina I ($p = 0,02$). As concentrações de proteína C-reativa foram mais altas em pacientes que evoluíram com eventos cardíacos que naqueles sem eventos. Entretanto, as diferenças somente tornaram-se significativas após 24 horas e foram particularmente marcantes nos pacientes que não tomaram aspirina antes da admissão. Inversamente, em pacientes tomando aspirina, as diferenças nunca alcançaram significância estatística. Houve correlação significativa ($p = 0,04$) entre terapia com aspirina prévia e valor preditivo de concentrações de proteína C-reativa para eventos cardíacos durante os primeiros 12 meses de seguimento; esse estudo prospectivo, portanto, demonstrou significativa associação entre as concentrações de proteína C-reativa e eventos cardíacos futuros, particularmente nos pacientes não pré-tratados com aspirina. A associação foi atenuada, entretanto, pelo pré-tratamento com aspirina, que provavelmente reduziu a lesão miocárdica e a resposta inflamatória de fase aguda.

Interleucina 6 (IL-6)

Níveis de IL-6 parecem ser preditores de do-

ença cardíaca futura⁽²⁴⁾ e estão elevados em pacientes com angina instável, comparativamente àqueles com angina estável⁽²⁵⁾. Níveis persistentemente elevados de IL-6 também estão associados com piores resultados na fase intra-hospitalar em pacientes internados com angina instável. Biasucci avaliou os níveis de IL-1Ra e IL-6 durante os dois primeiros dias de hospitalização em 43 pacientes com angina instável (todos com troponina negativa). Os pacientes foram divididos, posteriormente, em dois grupos, de acordo com seu curso intra-hospitalar. Os pacientes que apresentaram complicações tiveram níveis de citocinas mais elevados na admissão, a despeito da mesma terapia clínica. Além disso, queda dos níveis de IL-1Ra e IL-6 após 48 horas foi associada a bons resultados, e, inversamente, aumento adicional desses níveis foi associado a um curso intra-hospitalar complicado⁽²⁶⁾. Como a transcrição gênica de proteína C-reativa no fígado é estimulada pela IL-6, os níveis de proteína C-reativa geralmente apresentam boa correlação com os níveis circulantes de IL-6. Portanto, não surpreende que, da mesma forma que a proteína C-reativa, a IL-6 forneça igualmente informação prognóstica.

Essa hipótese foi sugerida por estudos prévios (inicialmente por Biasucci)^(25, 27) e, recentemente, foi comprovada por Ridker e colaboradores⁽²⁸⁾ em 14.916 homens aparentemente saudáveis, incluídos no "Physician's Health Study". Esse estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, avaliou a utilização de aspirina, na dose de 325 mg, em dias alternados e de betacaroteno 50 mg em dias alternados, na prevenção primária de doença cardiovascular e câncer em 22.071 médicos dos Estados Unidos, do sexo masculino, na faixa entre 40 e 84 anos de idade, sem antecedentes de doença cardiovascular ou câncer. Os pacientes foram acompanhados durante seis anos, e, nesse período, 202 participantes evoluíram com infarto do miocárdio. Esses pacientes foram selecionados para dosagem de IL-6 e comparados com 202 controles, que permaneceram livres de eventos clínicos durante o mesmo período, equiparados por idade e hábito de fumar. As concentrações médias de IL-6, na fase pré-tratamento, foram mais elevadas no grupo de pacientes infartados quando comparados aos não-infartados (1,81 pg/ml vs. 1,46 pg/ml; $p = 0,002$). O risco de infarto do miocárdio aumentou nos quartis mais elevados de concentração

de pré-tratamento de IL-6 ($p < 0,001$), de modo que os homens situados no quartil mais elevado, no momento da admissão ao estudo, apresentaram risco 2,3 vezes maior que aqueles situados no quartil mais baixo (IC 95% = 1,3-4,3; $p = 0,005$); para cada aumento de quartil, houve acréscimo de 38% no risco para eventos ($p = 0,001$). Essa relação permaneceu significativa após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, manteve-se estável durante períodos prolongados de acompanhamento, e foi constatada em todos os subgrupos de baixo risco, inclusive o grupo dos não-fumantes. Esses dados corroboram que a inflamação mediada por citocinas desempenha papel importante nos primeiros estágios da aterosclerose.

Em outro estudo avaliando IL-6, Lindmark e colaboradores⁽²⁹⁾ mediram níveis circulantes dessa citocina entre 3.269 pacientes envolvidos no FRISC II ("Fragmin and Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease")⁽²⁹⁾. Essas amostras foram coletadas em média de 39 horas após o início do último episódio de dor no peito, e foram distribuídas igualmente entre os diferentes grupos de pacientes randomizados no estudo (estratégia invasiva precoce ou estratégia não-invasiva). No grupo randomizado para estratégia não-invasiva, níveis de IL-6 de 5 ng/l ou mais foram associados com aumento de 3,5 vezes na probabilidade de morte em 12 meses (7,9% comparado com 2,3% naqueles com níveis de IL-6 < 5 ng/l; $p < 0,001$). Em pacientes com nível alto de IL-6, a estratégia invasiva precoce levou à redução relativa de 65% da mortalidade em 12 meses (redução absoluta de 5,1%; $p = 0,004$). Entretanto, para o objetivo composto de morte ou infarto do miocárdio, níveis plasmáticos elevados de IL-6 não foram significativamente associados com mais eventos no grupo não-invasivo. Os autores concluíram que a IL-6 circulante é um forte marcador independente de mortalidade aumentada na doença arterial coronária instável e identifica os pacientes que mais se beneficiam de estratégia invasiva precoce.

Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)

Os níveis de TNF- α estão elevados na insuficiência cardíaca avançada⁽³⁰⁾, na isquemia aguda, tanto na angina instável como no infarto agudo do miocárdio, e tem-se sugerido que a expressão aumentada e persistente de TNF- α após isquemia pode levar a resultados adversos⁽³¹⁾.

Essa hipótese foi confirmada mais recentemente pelo estudo de Ridker e colaboradores⁽³²⁾, em que foram comparados os níveis de TNF- α entre 272 participantes do estudo CARE ("Cholesterol and Recurrent Events"), que subsequentemente desenvolveram infarto do miocárdio não-fatal recorrente ou evento cardiovascular fatal (casos), com participantes que permaneceram livres de eventos (controles), durante seguimento de cinco anos. As dosagens de TNF- α foram obtidas 8,9 meses, em média, após o primeiro infarto do miocárdio. De modo geral, os níveis de TNF foram significativamente maiores entre os casos que entre os controles (2,84 pg/ml vs. 2,57 pg/ml; $p = 0,02$). O risco aumentado de eventos coronários recorrentes após infarto do miocárdio foi observado predominantemente naqueles com níveis mais elevados de TNF- α , como, por exemplo, aqueles que tiveram níveis maiores que 4,17 pg/ml apresentaram risco três vezes maior (RR = 2,7, IC 95% = 1,4 a 5,2; $p = 0,004$). O risco estimado foi independente de outros fatores de risco e foram similares em análise de subgrupo limitada a morte cardiovascular (RR = 2,1) ou infarto do miocárdio não-fatal recorrente (RR = 3,2).

Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 e a IL-4 são as principais interleucinas antiinflamatórias. A IL-10 suprime a função macrófágica e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias. A expressão de IL-10 tem sido identificada dentro de placas ateroscleróticas humanas, com altos níveis de expressão estando associados com significativa diminuição de morte celular e expressão do inibidor da óxido nítrico sintetase. Em um estudo recente, observou-se que pacientes com angina instável tinham concentrações significativamente mais baixas de IL-10 que pacientes com angina estável crônica (28,4 pg/ml vs. 14,0 pg/ml; IC 95% = 9,8 a 19,0; $p < 0,0001$)⁽³³⁾.

Fibrinogênio

O primeiro reactante de fase aguda que se valorizou sistematicamente como marcador de risco cardiovascular foi o fibrinogênio, precursor da fibrina na cascata da coagulação.

Foram publicados vários estudos clínicos e epidemiológicos que relacionaram o aparecimento de eventos cardiovasculares a valores elevados de fibrinogênio. Desses, o "Northwick Park Heart Study"⁽³⁴⁾ foi o primeiro grande estu-

do a demonstrar que o fibrinogênio tinha valor preditivo para morte por doença cardíaca isquêmica. Dentre 1.511 homens brancos envolvidos no estudo, com idade entre 40 e 64 anos, 109 tiveram eventos cardiovasculares maiores subsequentemente. Níveis elevados de fibrinogênio foram associados a risco significativamente aumentado e independente de outros fatores de risco, especialmente para eventos que ocorreram nos primeiros cinco anos de recrutamento.

No estudo de Framingham⁽³⁵⁾, 1.315 participantes, de ambos os sexos, tiveram o fibrinogênio dosado, junto com outros fatores de risco cardiovascular, incluindo o fumo. Os valores do fibrinogênio foram significativamente maiores em fumantes em relação aos não-fumantes, aumentaram com a quantidade de fumo em cada sexo, e ex-fumantes tiveram valores tão baixos quanto os não-fumantes. Em dez anos de seguimento, o risco de doenças cardiovasculares aumentou progressivamente em ambos os sexos, de acordo com os níveis mais elevados de fibrinogênio, e de maneira independente, em análise multivariada.

O estudo ARIC ("Atherosclerosis Risk in Communities")⁽³⁶⁾ avaliou se os níveis de fatores hemostáticos em 14.477 adultos de 45 a 64 anos de idade, sem doença arterial coronária, seriam preditores da incidência de doença coronária durante uma média de 5,2 anos de seguimento. Foi demonstrado que essa incidência estava associada positivamente com fibrinogênio (risco relativo: homens, 1,76; mulheres, 1,54), contagem de leucócitos (homens, 1,68; mulheres, 2,23), atividade de coagulação do fator VIII (mulheres, 1,25) e antígeno do fator de von Willebrand (homens, 1,20; mulheres, 1,18). Isso foi verdadeiro tanto para homens como para mulheres, e tanto para brancos como para negros. A doença arterial coronária não esteve associada com fator VII, antitrombina III, proteína C ou contagem plaquetária. Em participantes diabéticos do estudo ARIC⁽³⁷⁾, os níveis de fibrinogênio, fator VIII, fator de von Willebrand e contagem de leucócitos foram associados positivamente com a incidência de doença arterial coronária, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Após o ajuste para o diabetes tratado (com sulfoniluréias ou insulina), essa associação tornou-se mais fraca. De fato, todos esses fatores podem refletir reações inflamatórias ou lesão microvascular relacionadas à ate-

rosclerose e tendência à trombose em pessoas diabéticas, como o fazem na população geral.

CONCLUSÃO

Ainda que já existam muitas evidências clínicas e epidemiológicas sobre a relação entre inflamação e placa vulnerável, outros estudos prospectivos deverão elucidar o papel dos marcadores de inflamação na predição, no diagnóstico e no tratamento da doença cardiovascular. Em uma experiência pessoal, realizamos, em nossa instituição e em conjunto com o Instituto do Coração (InCor — HC-FMUSP), a análise de qual seria o tempo necessário para a estabilização da placa aterosclerótica após um evento coronário agudo (angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST). Para isso, foram medidos alguns marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, IL-6, TNF- α , fibrinogênio e fator VIIIc, em pacientes portadores de angina instável ou infarto sem supradesnível do segmento ST, com-

parados a um grupo controle sem doença coronária. Essas coletas foram realizadas na admissão hospitalar (até 24 horas de dor anginosa), na alta, e com três meses e seis meses após a alta hospitalar. É importante ressaltar que os pacientes foram excluídos em caso da necessidade de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica em qualquer período do estudo. Três meses após a alta, os níveis de proteína C-reativa e IL-6 já se apresentaram significativamente diminuídos em relação aos níveis iniciais. Aos seis meses, os outros marcadores (TNF- α , fibrinogênio e fator VIIIc) apresentavam diminuição significativa de seus níveis. Portanto, demonstramos que seis meses seria o tempo necessário para a estabilização da placa aterosclerótica após síndrome isquêmica aguda sem supradesnível do segmento ST, em função do reconhecimento recente de que a inflamação é um componente crítico na determinação da estabilidade da placa (tese de doutorado a ser defendida ainda neste ano de 2002 no InCor/HC-FMUSP).

EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCES OF INFLAMMATION AND THE USE OF THE INFLAMMATORY MARKERS OF VULNERABLE PLAQUE

LILIA NIGRO MAIA, OSANA COELHO COSTA, MARIA ANGÉLICA LEMOS,
JOSÉ CARLOS NICOLAU

The last decade has been characterized by growing in the idea that atherosclerosis is an inflammatory disease and by the finding that serum levels of markers of inflammation can be used to predict the risk of cardiovascular events. More recently, several large-scale prospective epidemiological studies have shown that many of those inflammatory markers, such as cellular adhesion molecules, the acute-phase proteins, such as C-reactive protein, serum amyloid A protein, and fibrinogen, some cytokines, such as interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10 (anti-inflammatory cytokine), and tumor necrosis factor- α , are strong predictors of future cardiovascular risk, so as health subjects as those with cardiovascular disease, both men and women, youngers or olders. Progress in this field enhances our ability to predict the risk of such events, provides potential new targets for the treatment of atherosclerosis, and promises to contribute to a new era of preventive cardiovascular medicine.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, acute coronary syndromes, inflammation, epidemiology.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:662-71)

RSCESP (72594)-1257

REFERÊNCIAS

1. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we do better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;130:933-7.
2. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol TM* 1998;32(suppl 3):S62-S66.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
4. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
5. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971-5.
6. 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.
7. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001;358:946-8.
8. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, for the MRFIT Research Group. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Berck BC, Weintraub W, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallinore JR, Grillo RL, Rebuszi 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.
17. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallinore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuszi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with pre-infarction angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696-703.
18. 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 troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
19. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuszi 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.
20. 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.
21. Verheggen PWHM, Maat MPM, Manger V, Haverkate F, Zwinderman V, Kluft C, et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;20:567-74.
 22. 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.
 23. Kennon S, Pricem CP, Mills PG, Ranjadayan 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi 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.
 27. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992;35:982-3.
 28. 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.
 29. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn 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.
 30. 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.
 31. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 1999;99:1492-8.
 32. 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.
 33. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001;104:746-9.
 34. Meade TW, Mellow S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
 35. Kannel WB, D'Agostinho RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
 36. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharret AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-8.
 37. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133:81-91.