

Proteína C reativa e instabilidade clínica na doença obstrutiva de artérias carótidas

C-reactive protein and clinical instability in carotid artery obstructive disease

Daniele de Oliveira Silva, Luciano Cabral Albuquerque, Luciane Barreche Narvaes, Marco Antônio Goldani, Giuliano Chagas Pereira*

Resumo

Contexto: A atividade inflamatória na aterosclerose vem sendo exaustivamente estudada; entretanto, a relevância da Proteína C Reativa como marcador de instabilidade clínica, na doença obstrutiva de artérias carótidas ainda não encontra-se bem estabelecido

Objetivo: Identificar se os níveis séricos de proteína C reativa ultra-sensível se associam com a apresentação clínica (estável *versus* instável) da doença obstrutiva grave das artérias carótidas.

Método: Foram estudados 70 pacientes consecutivos com indicação de endarterectomia de carótida pelos critérios dos ensaios NASCET ou ACST, com diferentes tipos de apresentação clínica: grupo 1 - assintomáticos ou com sintomas hemisféricos com mais de 90 dias; grupo 2 - com sintomas hemisféricos com menos de 90 dias. Amostras de sangue de cada paciente foram obtidas por punção venosa periférica; a proteína C reativa ultra-sensível foi dosada por nefelometria e a comparação entre os grupos foi realizada através do teste de *t* de Student, considerando-se significativo o valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: o quadro clínico neurológico foi considerado estável em 28 (40%) pacientes, enquanto que 42 (60%) dos casos foram considerados instáveis. Os valores de proteína C reativa ultra-sensível foram significativamente maiores nos pacientes clinicamente instáveis, quando comparados aos casos estáveis neurologicamente ($1,54 \pm 1,7$ *versus* $0,67 \pm 0,8$ mg/dL, respectivamente; $p = 0,006$). Não houve diferença nos níveis de proteína C reativa ultra-sensível quando comparados os percentuais de estenose angiográfica.

Conclusões: A constatação de que níveis elevados de proteína C reativa ultra-sensível correlacionam-se com instabilidade da placa de carótidas, possivelmente antevendo eventos clínicos, poderá contribuir para uma redefinição dos critérios de tratamento cirúrgico da doença cerebrovascular.

Palavras-chave: Proteína C reativa, carótida, aterosclerose, inflamação.

Introdução

A aterosclerose é um processo crônico predominantemente silencioso em sua evolução, no qual fatores

Abstract

Background: Inflammatory activity in atherosclerosis has been exhaustively studied; however, the relevance of C-reactive protein as a marker of clinical instability in carotid artery obstructive disease has not been well established yet.

Objective: To identify whether high-sensitivity C-reactive protein serum levels are associated with clinical presentation (stable vs. unstable) of carotid artery severe obstructive disease.

Methods: Seventy consecutive patients underwent carotid endarterectomy based on NASCET or ACST criteria, and were classified according to clinical presentation: group 1 – asymptomatic or with hemispheric symptoms for more than 90 days; group 2 – with hemispheric symptoms for less than 90 days. Blood samples were collected by peripheral vein puncture; high-sensitivity C-reactive protein was dosed by nephelometry and comparison between groups was performed using Student's *t* test; $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results: Neurological clinical status was considered stable in 28 (40%) patients, whereas 42 (60%) cases were considered unstable. High-sensitivity C-reactive protein levels were significantly higher in clinically unstable patients, when compared with neurologically stable cases (1.54 ± 1.7 vs. 0.67 ± 0.8 mg/dL, respectively; $p = 0.006$). There was no difference in high-sensitivity C-reactive protein levels, when compared with percentages of angiographic stenosis.

Conclusions: The fact that high levels of high-sensitivity C-reactive protein are associated with unstable carotid plaque, possibly anticipating clinical events, could contribute to redefining indications for cerebrovascular interventions.

Keywords: C-reactive protein, carotid artery, atherosclerosis, inflammation.

locais e sistêmicos interagem de forma a abreviar ou retardar eventos clínicos. Na doença obstrutiva de carótidas, o caráter catastrófico do acidente vascular

* Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

Artigo submetido em 30.11.06, aceito em 08.03.07.

J Vasc Bras 2007;6(2):124-129.

Copyright © 2007 by Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular

encefálico (AVE), atualmente uma prioridade em saúde pública no mundo desenvolvido, justifica a emergente preocupação com características morfológicas, inflamatórias e bioquímicas da placa aterosclerótica, que eventualmente possam identificar lesões vulneráveis.

Dentre as substâncias inflamatórias associadas à aterosclerose, a proteína C reativa (PCR-us) tem se afirmado como o mais importante biomarcador de eventos cardiovasculares^{1,2}. A associação entre níveis elevados de PCR-us e prognóstico cardiovascular foi primeiramente demonstrada nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A associação entre concentração plasmática de PCR-us, estrutura histológica e imunocitológica da placa de carótida, e presença de sintomas neurológicos foi criteriosamente investigada por Garcia et al. em 62 pacientes submetidos à endarterectomia carotídea (EC)³. A média de PCR-us foi significativamente superior nos casos sintomáticos e nos classificados como instáveis à histologia ($p < 0,001$). Estes resultados corroboram o emprego da PCR-us como marcador de vulnerabilidade da doença carotídea.

O objetivo deste estudo é identificar a associação entre níveis séricos de PCR-us e apresentação clínica (estável *versus* instável) da doença obstrutiva das artérias carótidas.

Método

Pacientes

Entre outubro de 2004 e junho de 2006, no Hospital São Lucas da PUCRS, foram estudados 70 pacientes consecutivos portadores de doença aterosclerótica de carótida, com indicação cirúrgica definida pelos seus respectivos médicos assistentes, de acordo com os seguintes critérios: pacientes sintomáticos com ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVE, e estenose da bifurcação carotídea estimada por angiografia por ressonância nuclear magnética (RNM) em no mínimo 50%, pelos critérios do estudo NASCET⁴; e pacientes assintomáticos com estenose da bifurcação carotídea estimada por RNM em no mínimo 70%, pelos critérios do estudo ACST⁵. Foram excluídos pacientes com doenças infecciosas, inflamatórias ou auto-imunes conhecidas, e aqueles com contra-indicação à realização

de RNM. Foram igualmente censurados casos com doença arterial periférica grave (dor em repouso, lesões cutâneas isquêmicas ou gangrena), pacientes com SCA e aqueles submetidos a intervenções cirúrgicas ou percutâneas nos últimos 90 dias. O presente protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado antes de participarem no estudo.

Caracterização clínica

Os pacientes foram classificados, previamente à operação, de acordo com a presença e tempo de evolução das manifestações neurológicas, definida em avaliação por neurologista (M.F.) que desconhecia os dados da RNM, bem como o perfil de marcadores séricos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: (1) assintomáticos ou com sintomas hemisféricos ipsilaterais há mais de 90 dias; ou (2) com sintomas hemisféricos ipsilaterais nos últimos 90 dias.

Na amostra de 70 pacientes estudados, a idade média foi de 66 ± 9 anos, sendo a maioria do sexo masculino (66%) e hipertensos (89%), além de 46% serem portadores de diabetes melito e 27% tabagistas ativos. Quanto à história cardiológica pregressa, 26% referiram história prévia de angina de peito e 19% haviam sofrido infarto do miocárdio (IAM) no passado. História prévia de AVE ou acidente isquêmico transitório foi observada em 34% e 16% dos casos, respectivamente (Tabela 1). Na avaliação de neurologista “cego” para os demais achados, o quadro clínico neurológico foi considerado estável em 28 (40%) pacientes, sendo 19 (27%) assintomáticos e 9 (13%) com eventos isquêmicos ipsilaterais antigos; enquanto que 42 (60%) dos casos foram considerados instáveis.

Não obstante termos arbitrado em até 90 dias o critério para designação do grupo clinicamente instável, todos os pacientes apresentavam manifestações com até 45 dias de evolução. Estatinas estavam sendo utilizadas em 69 pacientes (99%), e 46 (66%) casos também se encontravam em uso de algum tipo de antiagregante plaquetário (ácido acetilsalicílico, ticlopidina ou clopidogrel).

Dosagem de PCR-us

Na sala de operação, antes da indução anestésica, 20 mL de sangue foram coletados em veia periférica e imediatamente enviados para processamento. A dosagem de PCR-us foi procedida pelo método de nefelometria Behring CardioPhase (Behring[®], Inc., Marburg, Alemanha), utilizando anticorpo monoclonal para PCR-us humana, em alíquota de soro resfriado, conforme previamente descrito⁶. O resultado foi expresso em mg/dL, considerando-se elevado valor superior a 0,3.

Análise estatística

Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student. PCR-us sofreu transformação logarítmica, por não apresentar distribuição normal, e também foi comparada com teste t de Student. Variáveis categóricas estão expressas como frequências e percentuais. Um valor de p bicaudal $\leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no pacote estatístico SAS para Windows, versão 8.0.

Resultados

A PCR-us apresentou nível médio de $1,2 \pm 1,5$ mg/dL. Os valores de PCR-us foram essencialmente idênticos nos diferentes graus de estenose carotídea avaliada pela angiografia por ressonância nuclear (Figura 1), porém foram significativamente maiores nos pacientes clinicamente instáveis, quando comparados aos casos estáveis neurologicamente ($1,54 \pm 1,7$ versus $0,67 \pm 0,8$ mg/dL, respectivamente; $p = 0,006$. Figura 2).

Discussão

O ateroma da bifurcação carotídea é causa de 20 a 30% dos casos de AVE isquêmicos, sendo o grau angiográfico de estenose o fator de predição consensualmente utilizado para indicação de intervenção cirúrgica. Entretanto, evidências recentes demonstraram que a vulnerabilidade da placa de carótida não guarda relação com o caráter obstrutivo das lesões, mas se associa com a resposta imunoinflamatória e o desarranjo estrutural, molecular e bioquímico do ateroma^{7,8}.

O aumento da concentração plasmática de interleucinas, PCR-us e de outros marcadores inflamatórios

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes

	Todos n = 70	Instáveis n = 42	Estáveis n = 28	P
Idade, anos	66 \pm 9.3	65 \pm 8.9	66 \pm 9.3	0,88
Sexo masculino, n (%)	46 (66)	31 (69)	15 (60)	0,45
Tabagismo, n (%)	19 (27)	10 (22)	9 (36)	0,46
HAS, n (%)	62 (89)	42 (93)	20 (80)	0,09
Diabetes, n (%)	32 (46)	20 (44)	12 (48)	0,77
Obesidade, n (%)	24 (34)	16 (36)	8 (32)	0,76
IAM prévio, n (%)	13 (19)	8 (18)	5 (20)	0,82
Vasculopatia periférica, n (%)	33 (47)	23 (51)	10 (40)	0,37
PAS, mmHg	133 \pm 20	134 \pm 19	133 \pm 27	0,85
PAD, mmHg	79 \pm 12	79 \pm 12	80 \pm 11	0,81

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica

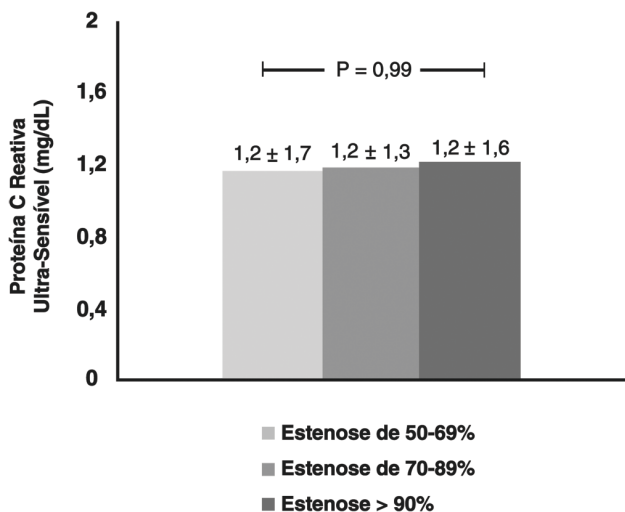


Figura 1 - Níveis de PCR-us e grau de estenose carotídea

tem sido proposto atualmente como sinalizador da presença ou da instabilidade clínica na aterosclerose, tanto em nível local quanto sistêmico⁹. A associação entre níveis elevados de PCR-us e prognóstico cardiovascular foi primeiramente demonstrada nas SCA, a partir da evidência de que níveis elevados de PCR-us relacionaram-se a mais episódios isquêmicos e pior evolução, tanto precoce quanto tardiamente^{10,11}. Em pacientes após IAM, o estudo CARE¹² revelou risco aumentado de eventos recorrentes ou morte na presença de níveis elevados de PCR-us, resultado consoante com o de outros autores^{13,14}. Além disso, a PCR-us tem sido apontada em vários estudos como preditor de morte súbita, infarto cerebral ou desenvolvimento de doença arterial obstrutiva de membros inferiores, ainda que com um efeito menos robusto¹⁵⁻¹⁷.

Estudos prévios têm procurado demonstrar a correlação de níveis aumentados de PCR-us com a presença e a instabilidade da doença cerebrovascular. O papel da PCR-us na predição de eventos foi estudada em uma coorte do estudo de Framingham, que correlacionou a incidência do primeiro episódio de AIT ou AVE com quartis séricos de PCR-us. Ao longo de 14 anos, o quartil superior duplicou o risco relativo dos desfechos nos homens e triplicou nas mulheres, independente da

idade, embora na amostra predominassem indivíduos idosos (média 70 anos)¹⁶. Wang et al. demonstraram que o desenvolvimento de placas na carótida interna, independente de existir doença clínica, também foi significativamente maior no quartil superior de PCR-us¹⁸. A associação entre PCR-us, espessamento médio-intimal da carótida e risco de AVE foi prospectivamente avaliada em 5417 pacientes idosos no *Cardiovascular Health Study*¹⁹. Observou-se correlação fortemente positiva entre os níveis de PCR-us e AVE, no maior tercil de espessamento ($p < 0,02$), o que já havia sido demonstrado por Magyar et al., estudando indivíduos mais jovens²⁰. Também tem sido sugerido que a PCR-us elevada pode ser preditor independente de morte e eventos recorrentes após o primeiro episódio de AVE^{21,22}.

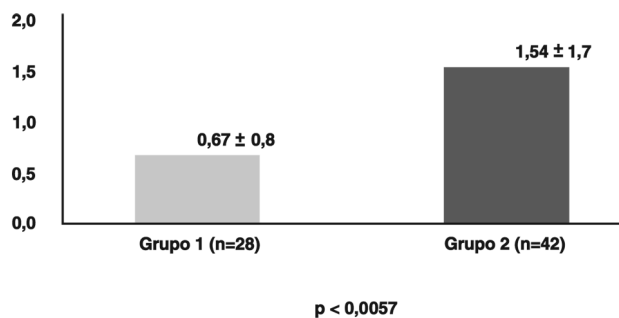


Figura 2 - Níveis de PCR-us e apresentação clínica 1,54±1,7 0,67±0,8 $p < 0,0057$.

A associação de PCR-us, interleucina-6 e infarto cerebral silencioso foi prospectivamente avaliada em 194 pacientes sem evidências de doença carotídea, coronariana ou arteriopatia periférica, no período de 10 anos. Nos 40 casos de infarto cerebral silencioso de pequena extensão, documentados por ressonância encefálica, os níveis de PCR-us e IL-6 mostraram-se significativamente superiores, o que sugere uma ação pró-inflamatória destes mediadores em artérias intracranianas²³.

No cenário clínico, uma revisão sistemática da American Heart Association apontou as recomenda-

ções acerca da utilização de vários marcadores inflamatórios na aterosclerose. Em relação à PCR-us, concluiu-se que não se encontrava justificado ainda seu emprego como preditor isolado de eventos na população geral, e sim como adjuvante em pessoas com risco estimado de doença coronária entre 10 a 20%, em 10 anos²⁴. Entretanto, a extensão dessas recomendações correspondente às doenças cerebrovasculares demonstrou haver evidências insuficientes para o uso sistemático da PCR-us na prevenção primária do AVE. Em adição, a recente análise de um subgrupo de 6430 pacientes do *Rotterdam Study* demonstrou que níveis de PCR-us ainda não podem prever o risco individual de AVE²⁵. Na prevenção secundária, há reconhecido valor prognóstico quando associada a outros fatores, e seu papel como determinante de decisões terapêuticas ainda não está estabelecido²⁶.

No presente estudo, avaliamos o comportamento dos níveis de PCR-us em pacientes submetidos à EC. Definimos instabilidade clínica como pacientes com AIT ou AVE ocorridos em até 90 dias de evolução, com o propósito de restringir este grupo a eventos diretamente ligados à vulnerabilidade da placa de carótida. Também foram excluídos das análises pacientes com evidência de doença aterosclerótica instável em outros sítios arteriais, como coronárias ou membros inferiores. Nossos resultados comprovam a relação já proposta entre elevação da PCR-us e instabilidade clínica. De forma similar, Garcia et al. investigaram a associação entre concentração plasmática de PCR-us, estrutura histológica e imunocitológica da placa de carótida. A média de PCR-us foi significativamente superior nos casos sintomáticos, independentemente do tempo de evolução das manifestações, e nos classificados como instáveis à microscopia, demonstrando-se também uma correlação positiva com a infiltração de macrófagos e linfócitos T na placa³. Pelo exposto, podemos constatar que a indicação atual de intervenção carotídea, que considera principalmente o percentual de estenose, parece não ser a mais precisa para a decisão clínica. O achado de que níveis elevados de PCR-us podem indicar

instabilidade da placa de carótidas poderá contribuir para a modificação dos critérios atuais de intervenção na doença cerebrovascular.

Referências

1. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? *Hypertension*. 2004;44:6-11.
2. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol*. 2005;98:199-206.
3. Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*. 2003;38:1018-24.
4. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
5. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
6. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). *Clin Chem*. 1994;40:934-8.
7. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.
8. Rohde LE, Lee RT. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: an overview. *Semin Vasc Med*. 2003;3:347-54.
9. Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atheroscler Suppl*. 2005;6:21-9.
10. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
11. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
12. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839-44.
13. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2002;160:433-40.

14. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2000;140:324-8.
15. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105:2595-9.
16. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-9.
17. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-8.
18. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1662-7.
19. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;108:166-70.
20. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*. 2003;34:58-63.
21. Kocer A, Canbulat C, Gozke E, Ilhan A. C-reactive protein is an indicator for fatal outcomes in first-time stroke patients. *Med Sci Monit*. 2005;11:CR540-4.
22. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463-8.
23. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke*. 2005;36:768-72.
24. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
25. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, Wittteman JC, Hofman A, Breteler MM. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Study. *Circulation*. 2006;114:1591-8.
26. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project Members. *Stroke*. 2005;36:1316-29.

Correspondência:

Daniele de Oliveira Silva
Rua Lindóia, 439, Jardim San Remo
CEP 86062-480 – Londrina, PR
Tel.: (43) 3327.7505, (43) 9993.0235
E-mail: daniolsi@sercomtel.com.br