

Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos*

C-reactive protein: association between inflammation and complication after acute myocardial infarction in the elderly

Danilo Augusto Teixeira¹, Cristina Fernandes Perigo de Sousa¹, Guilherme Luiz Hermógenes Pereira¹, Lanucy Freita de Lima Maia¹, Fábio Henrique Teixeira², Celso Luiz Filho Lisita¹

*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O infarto agudo do miocárdio (IAM) está associado com extensa resposta inflamatória sistêmica e miocárdica. A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda que está sendo considerada como marcador padrão-ouro para inflamação e para doença de artéria coronária. A PCR também pode refletir o grau de resposta inflamatória oculta, bem como uma medida útil para a lesão imune tecidual e indicar aterosclerose; entretanto, a correlação entre a área enfartada e os níveis de PCR não está bem definida. O objetivo deste estudo foi discutir as correlações entre os níveis de PCR e as complicações do IAM.

CONTEÚDO: A PCR tem alta sensibilidade para predição de risco cardiovascular. Observou-se aumento da taxa de eventos cardíacos maiores após IAM e aumento significativo ($p < 0,0001$) da incidência de fibrilação atrial (FA) à medida que se aumenta a concentração de PCR.

CONCLUSÃO: A maioria das FA ocorreu na fase aguda da resposta ao infarto. Observou-se que os níveis de PCR pós-infarto maiores que 2,55 mg/dL identificaram pacientes de alto risco para evento isquêmico e que a PCR elevada está associada com grande aumento do risco de insuficiência cardíaca e morte durante o primeiro ano pós-infarto.

Descritores: Angina Instável, Doença da Artéria Coronariana, Fibrilação Atrial, Infarto agudo do miocárdio, Insuficiência Cardíaca, Proteína C-Reativa, Proteínas de Fase Aguda.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Acute myocardial infarction (AMI) is associated with an extended myocardial and systemic inflammatory response. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein that has been shown to be the gold standard marker for inflammation and coronary artery disease. The CRP may also reflect the degree of underlying inflammatory response, provide a useful measurement of immune injury to tissues and indicate atherosclerosis; however, the relation between the infarct area and CRP levels is not well defined. The objective of this study was to discuss the correlation between CRP levels and AMI complications.

CONTENTS: CRP is highly sensitive in predicting cardiovascular risk. An increased rate of cardiac events after AMI and significantly ($p < 0.0001$) increased frequency of atrial fibrillation (AF) have been noted as the concentration of CRP increases.

CONCLUSION: Most atrial fibrillation happens during the acute phase response to infarction. It has been noted that there is a high risk of an ischemic event among patients with post-infarction CRP levels above 2.55 mg/dL and that increased CRP is associated with a large increase in the risk of heart failure and death during the first year after infarction.

Keywords: Acute Myocardial Infarction, Acute Phase Proteins, Atrial Fibrillation, Coronary Artery Disease, C-Reactive Protein, Heart Failure, Unstable Angina.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) está associado com extensa resposta inflamatória sistêmica e miocárdica, resultando em aumentos marcantes de indicadores inflamatórios no sangue periférico¹.

A resposta inflamatória ao IAM pode promover o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca e morte, o que tem aumentado o interesse no uso da proteína C-reativa (PCR) na avaliação do risco de complicações cardíacas pós-infarto¹⁻³.

O objetivo deste estudo foi discutir as correlações entre os níveis de PCR e as complicações do infarto agudo do miocárdio, como FA, parada cardíaca e morte, na população idosa.

1. Graduandos (5º Ano) da Faculdade de Medicina da UFG.
2. Médico Graduado pela Universidade Federal de Mato Grosso e Credenciado pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de Goiás.

Apresentado em 07 de outubro de 2008.

Aceito para publicação em 04 de dezembro de 2008.

Endereço para correspondência:

Danilo Augusto Teixeira

Rua C 154 Quadra 326 Lote 5, s/nº - Setor Jardim América

74275-140 Goiânia, GO.

Fone: (62) 3942-0996.

E-mail: danilocotoh@yahoo.com.br

PROTEÍNA C-REATIVA

A PCR é uma proteína de fase aguda, pentamérica, produzida pelo fígado em resposta às citocinas, como a IL-6⁴. Possui meia-vida plasmática de 19 horas e é responsável por amplificar a resposta imune, aumentando a lesão tecidual e participar na ativação do complemento^{4,5}.

A PCR está sendo considerada como marcador padrão-ouro para a inflamação. Os fatores que tornam a PCR um bom marcador são: a resistência à quebra entre a coleta da amostra e o exame laboratorial, a presença no sangue somente quando está sendo produzida no fígado por estímulo e as análises altamente sensíveis de PCR, que podem medir níveis dentro da faixa normal (0,0 a 0,5 mg/dL)⁵.

O nível de PCR pode refletir o grau de resposta inflamatória oculta e ser uma medida útil para a lesão imune tecidual³. Está presente nas placas de aterosclerose e ausente nas paredes dos vasos normais, indicando participação no mecanismo aterogênico^{2,4,6}. Ocorre em concentrações mais elevadas em pacientes com IAM, do que em pacientes com doenças coronarianas e angina instável^{1,7}. Contudo, a correlação entre a área infartada e os níveis de PCR não está bem definida⁵.

COMPLICAÇÕES

O exame de PCR tem alta sensibilidade para predição de risco cardiovascular (Figura 1)^{2,7}.

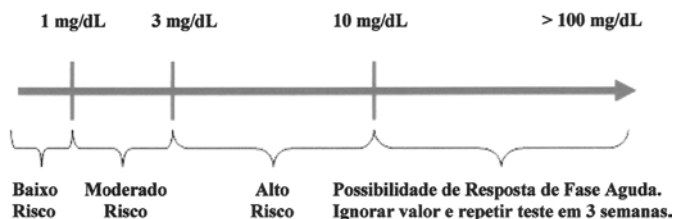


Figura 1 – Interpretação clínica do exame de alta sensibilidade de pcr para predição de risco cardiovascular².

Em estudo conduzido com uma amostra de pacientes com média de idade de 69 anos, observou-se forte associação entre PCR e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com um ano de seguimento³.

Considerando que o risco de desenvolver insuficiência cardíaca para o grupo com altos níveis de PCR é independente de outros fatores de risco, como idade, sexo e comorbidades, constatou-se que 52% (95% IC, 43% - 64%) dos pacientes com PCR > 15 mg/dL ficaram livres de insuficiência cardíaca, enquanto 88% (95% IC, 81% - 94%) dos pacientes com PCR < 3 mg/dL não tiveram esse evento³.

Já em relação aos óbitos, 93% (95% IC, 88%-98%) dos pacientes com PCR < 3 mg/dL sobreviveram após um ano e, em contrapartida, apenas 62% (95% IC, 54%-72%) daqueles com PCR > 15 mg/dL sobreviveram. Isto representou um risco quatro vezes maior de morte para o segundo grupo, quando ajustado em relação à idade, sexo e comorbidades³.

Analizando uma população com média de idade de 60 anos, constataram-se níveis de PCR mais elevados naqueles que desenvolveram fibrilação atrial, quando comparados com

os que não desenvolveram (26,1 mg/dL, intervalo interquartil: 10,4 - 70,8, versus 13,3 mg/dL, intervalo interquartil: 4,8 - 35,9, $p < 0,0001$). No estudo, houve um aumento progressivo na frequência de FA com o aumento dos títulos de PCR durante a internação dos pacientes após o IAM (6,5%, 10,4% e 17,1% no primeiro, segundo e terceiro títulos de PCR, respectivamente, $p < 0,0001$). (Figura 2)¹.

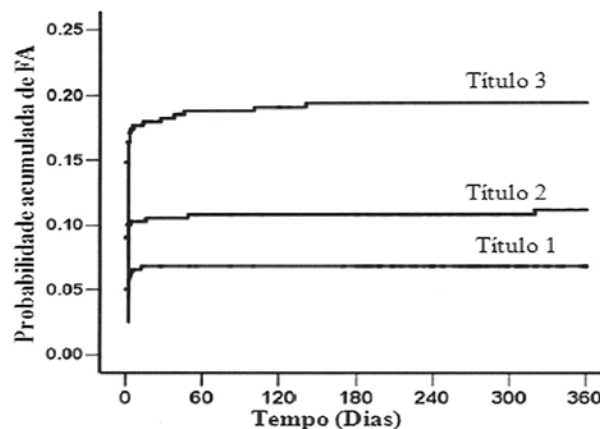


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a incidência acumulada de fibrilação atrial de acordo com os títulos de PCR.

Observou-se aumento significativo ($p < 0,0001$) da incidência de fibrilação atrial à medida que aumentou a concentração de PCR¹.

Observou-se também um risco de 2,9 (95% IC, 1,9 a 4,5, $p < 0,0001$) vezes maior de FA em pacientes acima de 60 anos, principalmente do sexo masculino. A maioria dos eventos de fibrilação atrial ocorreu em poucos dias após o infarto, coincidindo com a fase aguda de resposta à inflamação¹.

Além disso, há evidências de que eventos cardíacos maiores (angina recorrente, infarto, choque, morte) após IAM, aumentam de acordo com o aumento da concentração de PCR. Neste mesmo estudo encontrou-se que níveis de PCR pós-infarto maiores que 2,55 mg/dL identificaram pacientes de alto risco para evento isquêmico (Figura 3)⁵.

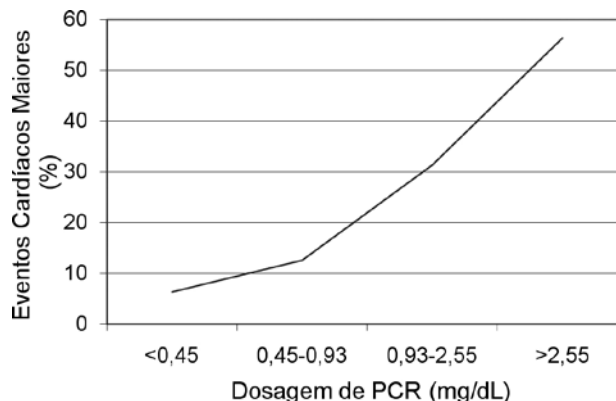


Figura 3 – Curva de eventos cardíacos maiores (angina recorrente, infarto, choque, morte) após infarto agudo do miocárdio, de acordo com as dosagens de PCR.

Observou-se aumento da taxa de eventos com o aumento da concentração de PCR⁵.

DISCUSSÃO

A PCR é um marcador de estado pró-inflamatório e instabilidade plaquetária³. O nível de PCR pode refletir o grau de resposta inflamatória oculta e ser uma medida útil para a lesão imune tecidual, revelando sua participação no IAM⁴. Mas é discutível se o aumento é causa ou efeito da necrose miocárdica⁵.

Devido ao fato da PCR ser uma proteína de fase aguda e aumentar durante a maior parte dos traumas e infecções, fica uma dúvida a respeito de sua especificidade para uso clínico. Porém, a PCR quando medida com ensaios de alta sensibilidade em pacientes estáveis é bem específica para a predição de futuros eventos cardiovasculares².

Em relação aos eventos cardíacos pós-infarto do miocárdio, a maioria das FA ocorre durante os primeiros dias depois do infarto, coincidindo com a fase aguda da resposta ao infarto e de maior produção de PCR¹. Entretanto, o mecanismo da associação entre o aumento da PCR e a FA ainda é fracamente compreendido¹. Uma possível explicação seria que a inflamação sistêmica levando ao aumento de citocinas inflamatórias e de PCR, poderia levar os pacientes a desenvolverem FA¹. Assim, a associação entre PCR e FA no IAM pode refletir a participação da PCR no processo inflamatório local dentro do miocárdio atrial¹.

Poucos estudos avaliaram a associação entre a PCR e a insuficiência cardíaca e, por isso, o mecanismo desta associação permanece desconhecido³. Estudos com animais experimentais revelaram que a PCR pode ter efeitos nocivos no miocárdio isquêmico, conforme evidenciado com o aumento da área enfartada após a sua administração³. Além disso, a elevação endógena de PCR esteve associada com o aumento da lesão de isquemia por reperfusão³.

CONCLUSÃO

A PCR está associada com grande aumento no risco de insuficiência cardíaca e morte, independentemente de outros fatores de risco, incluindo sexo, idade, gravidade do infarto, infarto prévio e eventos recorrentes de isquemia. Existe também uma associação positiva em pacientes enfartados entre o aumento da PCR e novas incidências de FA, além de ser mais comum em pacientes do sexo masculino e acima de 60 anos de idade.

Os pacientes com FA têm níveis maiores de PCR do que os

controles e este evento ocorre geralmente na fase aguda da resposta ao infarto (maior produção de PCR).

Os níveis de PCR em pacientes com IAM são muito maiores do que em pacientes estáveis com doença coronariana ou com angina instável e quando estes níveis são maiores que 2,55 mg/dL, identificam pacientes de alto risco para evento isquêmico (morte, angina recorrente e IAM). Além disso, a elevação da PCR (especialmente > 2,55 mg/dL) na admissão durante infarto não complicado está associada com menor taxa de sobrevivência livre de eventos em um ano. A elevação da PCR também está relacionada com grande aumento do risco de insuficiência cardíaca e morte durante o primeiro ano pós-infarto.

Todos esses fatores evidenciam a preocupação que se deve ter com a população idosa com antecedente de infarto, devido ao risco de arritmias e novo episódio de isquemia miocárdica.

REFERÊNCIAS

1. Aronson D, Boulos M, Suleiman A, et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007;100:753-757.
2. Ridker PM. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 2003;108:e81-e85.
3. Bursi F, Weston SA, Killian JM, et al. C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *Am J Med*, 2007;120:616-622.
4. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation*. 2001;104:974-975.
5. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med*, 2001;68:521-534.
6. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*, 2003;107:370-371.
7. Koenig W, Sund M, Frohlich M, 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;99:237-242.