

Sara Maria Oliveira da Silva

Proteína C reativa e doença cardiovascular

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde
Porto, 2015

Sara Maria Oliveira da Silva

Proteína C reativa e doença cardiovascular

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde
Porto, 2015

Sara Maria Oliveira da Silva

Proteína C reativa e doença cardiovascular

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau
de mestre em Ciências Farmacêuticas

(Sara Maria Oliveira da Silva)

Porto, 2015

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por uma elevada taxa de mortalidade na sociedade portuguesa. Uma das causas mais comuns das DCV é a inflamação vascular que se associa à patogénese da aterosclerose. Como forma de auxiliar a deteção das DCV e acompanhar a sua evolução, são utilizados os biomarcadores inflamatórios, que constituem uma ferramenta valiosa na avaliação do prognóstico da patologia e na terapêutica a implementar.

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda (PFA), produzida essencialmente no fígado, pelos hepatócitos, após estimulação pelas citocinas pro-inflamatórias. A PCR é considerada um marcador significativo da reação inflamatória, cuja concentração não é afetada pela dieta ou variações circadianas. Esta PFA é também apontada como um importante mediador do processo de desenvolvimento da aterosclerose. A sua concentração é quantificada por métodos de alta sensibilidade (PCR-*as*).

Estes procedimentos possibilitam a identificação e diagnóstico de indivíduos com maior risco de adquirir problemas cardiovasculares, bem como o acompanhamento e a terapêutica associada à situação clínica de cada doente portador de DCV.

Palavras-chave: Proteína C reativa; Doença cardiovascular; Inflamação; Biomarcador cardíaco; Biomarcador Inflamatório; Aterosclerose; Fatores de risco; Prevenção.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for a high rate of mortality in Portuguese society. One of the most common causes of CVD is vascular inflammation which is associated to the pathogenesis of atherosclerosis. As a way to assist the detection of CVD and monitor its evolution, are used inflammatory biomarkers, which constitute a valuable tool in evaluating the prognosis of pathology and therapy implement.

The C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein (APP), produced mainly in the liver by hepatocytes, after stimulation by cytokines pro-inflammatory. CRP is considered a significant marker of inflammatory reaction, since it is not affected by diet or circadian variations. This APP is also pointed as an important mediator of the atherosclerosis development. Its concentrations can be quantified by high sensitivity methods (hs-CRP).

These procedures enable the identification and diagnosis of individuals with increased risk of acquiring cardiovascular problems, as well as monitoring and therapy associated with clinical situation of each patient bearer of CVD.

Keywords: C-reactive protein; Cardiovascular disease; Inflammation; Cardiac biomarker; Inflammatory Biomarker; Atherosclerosis; Risk factors; Prevention.

Agradecimentos

“Pelos caminhos da Vida muitos espinhos encontrarás. Não desistas! Segue em frente! Deus te acompanhará.” Obrigada Mãe por me acompanhares nesta minha caminhada. Mesmo no Céu, sei que estás sempre comigo. Obrigada Mãe! Obrigada Avó Glória, mesmo tendo partido recentemente, foste uma importante ajuda durante todos estes anos!

Obrigada Névio, por todo o carinho, dedicação, apoio e também por tudo o que me tens ensinado ao longo destes anos. Sem dúvida que tens sido uma valiosa ajuda para eu hoje ser o que sou e quem sou. Obrigada!

Obrigada ao meu avô Alfredo, aos meus irmãos, às minhas sobrinhas e restante família por todas as palavras amigas e sorrisos que me deram.

A todos os meus amigos e conhecidos que, em diversos momentos, tornaram a minha vida mais recheada e mais feliz. Um obrigada à Ana Rita e à Anaísa pelas palavras amigas e atenção que me deram em todos os momentos, bons e menos bons.

Muito obrigada à minha orientadora Professora Doutora Sandra Soares e à Professora Doutora Ana Rita Castro por toda a ajuda que me deram ao longo deste meu trabalho, pela dedicação e empenho, bem como pela amizade que me transmitiram. Obrigada por me terem acompanhado para um bom desfecho de mais uma etapa da minha vida.

Aos docentes da Universidade Fernando Pessoa por tudo o que me ensinaram, bem como pela forma como o fizeram ao longo destes 5 anos. Deixo também uma palavra de gratidão ao corpo não docente da instituição. Obrigada!

Índice

Resumo	I
Abstract.....	II
Agradecimentos	III
Índice de Figuras	VI
Índice de Tabelas	VI
Índice de Anexos	VII
Índice de Abreviaturas.....	VIII
I. Introdução	1
II. Doenças Cardiovasculares	3
2.1 Epidemiologia	3
2.2 Etiologia	5
2.2.1. Fatores de Risco Cardiovascular	6
2.3 Aterosclerose.....	8
2.3.1. Processo Inflamatório.....	10
2.3.2. Principais Localizações da Aterosclerose, Sintomas e Complicações.....	12
2.3.3. Fenómenos Cardiovasculares desenvolvidos.....	13
2.4 Diagnóstico das Doenças Cardiovasculares.....	15
2.5 Biomarcadores Cardíacos	16
2.6 Terapêutica das Doenças Cardiovasculares	20
III. Proteína C reativa (PCR)	22
3.1 Caracterização da proteína C reativa (PCR)	22
3.1.1. Papel da proteína C reativa na deteção da Aterosclerose.....	24
3.2 Proteína C reativa na prevenção primária	25

3.3 Proteína C reativa no desenvolvimento da Aterosclerose.....	27
3.3.1. Papel da proteína C reativa na prevenção secundária	28
3.4 Terapia preventiva aquando elevadas concentrações de PCR	29
3.5 Limitações do uso da PCR.....	31
IV. Conclusão	33
V. Bibliografia	35
VI. Anexos	43

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1 – Distribuição das principais causas de morte no mundo	3
Figura 2 – Principais causas de morte em Portugal	4
Figura 3 – Distribuição mundial da percentagem de mortes causadas pelos diferentes tipos de DCV em Homens	5
Figura 4 – Distribuição mundial da percentagem de mortes causadas pelos diferentes tipos de DCV em Mulheres	5
Figura 5 – Fase inicial do processo de aterosclerose	10
Figura 6 – Principais localizações, sintomas e complicações da Aterosclerose	12
Figura 7 – Regiões de alta e baixa tensão de cisalhamento numa zona de bifurcação vascular	13
Figura 8 – Tensão de cisalhamento, característica importante na localização e desenvolvimento do ateroma. Enfoque para a zona de fluxo sanguíneo turbulento	13

Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 1 – Fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares	7
Tabela 2 – Principais funções do endotélio normal e intacto	9
Tabela 3 – Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de angina de peito	20
Tabela 4 – Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de EAM	21
Tabela 5 – Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de AVC _i	22
Tabela 6 – Fatores que estimulam o aumento e a diminuição da concentração plasmática de proteína C reativa	23

Tabela 7 – Parâmetros de risco de desenvolvimento de problemas cardiovasculares mediante análise das concentrações de PCR-as séricas	24
Tabela 8 – Estudos de prevenção primária de DCV, com enfoque no tratamento farmacológico com base nas estatinas e a concentração sérica de PCR-as	25
Tabela 9 – Estudos de prevenção secundária de DCV, com enfoque no papel da PCR-as nos eventos cardiovasculares	29
Tabela 10 – Exemplo de medicamentos genéricos e medicamentos com nome comercial existentes no mercado, pertencentes ao grupo de fármacos das estatinas	30
Tabela 11 – Distribuição da PCR em diferentes grupos étnicos	32

Índice de Anexos

	Pág.
Anexo I – Categorias epidemiológicas das Doenças Cardiovasculares	43
Anexo II – Estimativa do risco de homens e mulheres de igual idade contraírem uma doença coronária associada a outros fatores de risco para além da idade	44
Anexo III – Atuação do endotélio aquando condição normal cuja ação se apresenta antitrombótica (à esquerda) e numa situação de lesão, com ação pró-trombótica	44
Anexo IV – Método de prevenção primária numa consulta de medicina geral e familiar – Determinação do Risco Global pela tabela de baixo Risco Cardiovascular.	45
Anexo V – Comparação da magnitude do risco relativo de futuros eventos cardiovasculares associados à PCR-as e a outros fatores de risco cardiovascular	45

Lista de Abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

AS – Aparentemente Saudáveis

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde

AFCAPS/TexCAPS – (do inglês *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*)

APP – Proteína de fase aguda (do inglês *acute phase protein*)

ARS Norte – Administração Regional de Saúde do Norte

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVC_i – Acidente Vascular Cerebral isquémico

CARE – Colesterol e eventos recorrentes (do inglês *Cholesterol and Recurrent Events*)

CRP - Proteína C reativa (do inglês *C-reactive protein*)

CV – Cardiovascular

CVD – Doenças Cardiovasculares (do inglês *Cardiovascular Diseases*)

DAC – Doença Arterial Coronária

DCE – Doença Coronária Estável

DCV – Doença Cardiovascular

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial (do inglês *endothelial nitric oxide synthase*)

ET-1 – Endotelina-1

HMG-CoA - Hidroximetilglutarilcoenzima A

hs-CRP - Proteína C reativa de alta sensibilidade (do inglês *High-sensitivity C-reactive protein*)

ICAM-1 - Moléculas de Adesão Intercelular (do inglês *Intercellular Adhesion Molecule 1*)

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IMI - Imagens Médicas Integradas

INE - Instituto Nacional de Estatísticas

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade (do inglês *Low Density Lipoprotein*)

LIPID – Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease

MCP-1 – Proteína Quimioatrativa dos Monócitos (do inglês *Monocyte Chemoattractant Protein-1*)

MMP-1 - Metaloproteinase-1 de matriz (do inglês *Matrix metalloproteinase-1*)

MIRACL - Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering

MSD – Merck Sharp & Dohme

NO – Óxido Nítrico (do inglês *Nitric Oxide*)

NOs – Óxido nítrico-sintase (do inglês *nitric oxide synthase*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAI-1 - Inibidor do Ativador de Plasminogénio (do inglês *Plasminogen activator inhibitor-1*)

PFA – Proteína de Fase Aguda

PGI₂ – Prostaciclina

PCR – Proteína C reativa

PCR-as – Proteína C reativa de alta sensibilidade

RM – Ressonância Magnética

SCA – Síndrome Coronário Agudo

SCORE – Avaliação do risco coronário sistémico (do inglês *Systematic Coronary Risk Evaluation*)

t-PA – Ativador do Plasminogénio Tecidual (do inglês *Tissue plasminogen activator*)

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TnC – Troponina C

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α (do inglês *Tumor Necrosis Factor α*)

TnI – Troponina I

TnT – Troponina T

VCAM-I - Moléculas de adesão de célula vascular I (do inglês *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*)

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês *Very Low Density Lipoprotein*)

WHO – Organização Mundial de Saúde (do inglês *World Health Organization*)

I. Introdução

O sistema cardiovascular é um importante sistema de regulação e sobrevivência do organismo humano. É constituído por veias, artérias, sangue e pelo indispensável músculo cardíaco, o coração. Impulsionado pelas contrações cardíacas, o sangue é bombeado para todo o corpo, transportando oxigénio e nutrientes necessários ao funcionamento das células. Num processo contínuo, o coração é também o promotor do percurso sanguíneo necessário para a eliminação do dióxido de carbono e resíduos resultantes do metabolismo (Guyton e Hall, 2012).

Diariamente, o sistema cardiovascular está exposto a inúmeros fatores de risco (endógenos e exógenos) que podem afetar a homeostasia do organismo, pela alteração das funções bioquímicas, fisiológicas e mecânicas do coração, levando ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). A aterosclerose é considerada um estágio inicial da doença coronária, sendo desta forma fulcral o conhecimento de biomarcadores que levem a um diagnóstico mais precoce da doença. Dentro das DCV mais comuns destacam-se o enfarte agudo do miocárdio (EAM), o acidente vascular cerebral isquémico (AVCi) e as doenças coronárias, que requerem rápida intervenção médica assim que detetados, de forma a impedir o aparecimento de mais complicações tais como insuficiência cardíaca, arritmias (por disfunção do miocárdio) ou até mesmo a morte (Vaz *et al.*, 2007).

Uma grande parte das DCV apresentam uma fisiopatologia do tipo inflamatória na sua evolução (Pitthan *et al.*, 2014). Assim sendo, como ferramenta na deteção, acompanhamento da evolução da doença, prevenção e tratamento, são utilizados biomarcadores inflamatórios representativos da patologia suspeita (Silva e Lacerda, 2012). Como “marcador de excelência” (Gomes, 2002) na deteção de DCV é realçada a proteína C reativa (PCR), que é uma proteína de fase aguda, produzida pelos hepatócitos. É uma importante efetora da imunidade inata, graças à sua capacidade de se ligar e opsonizar células lesadas, como na aterosclerose, mas também a agentes patogénicos e células apoptóticas. Desta forma, é considerada uma importante proteína na deteção das DCV, bem como na prevenção primária e secundária das mesmas (Silva e Lacerda, 2012). Como marcadores inflamatórios é possível acrescentar as interleucinas 1 e 6, e o fator de necrose tumoral α . Para diagnóstico de DCV, é também possível recorrer a biomarcadores

indicadores de necrose do miocárdio, tais como Troponinas, Mioglobina e *Isoenzima Creatinoquinase MB*; biomarcadores indicadores de isquemia, como por exemplo a Albumina modificada por isquemia; e biomarcadores de disfunção cardíaca, como por exemplo a Fração terminal N do proBNP (Silva e Moresco, 2010).

Relativamente à PCR, a sua concentração aumenta ou diminui em resposta à inflamação que pode ser induzida por trauma, alterações metabólicas, imunológicas ou infecciosas. Fatores que estimulam um aumento da concentração da PCR podem ser: hipertensão arterial, índice de massa corporal, fumo do tabaco, perfil lipídico de HDL (lipoproteína de alta densidade) baixo e LDL (lipoproteína de baixa densidade) alto. Ao invés, atividade física elevada, perda de peso, consumo moderado de álcool e medicação (estatinas e ácido acetilsalicílico, por exemplo) são fatores que tendem a proporcionar uma diminuição dos níveis desta proteína (Pitthan *et al.*, 2014).

Segundo alguns autores, a PCR não é utilizada apenas como biomarcador de risco das DCV, mas também está intimamente envolvida no processo inflamatório da aterosclerose, processo desencadeador de diversas DCV (Silva e Lacerda, 2012).

A presente pesquisa bibliográfica terá como principal foco descrever o papel da proteína C reativa nas doenças cardiovasculares, mais especificamente na aterosclerose, processo fisiológico desencadeador de diversas patologias cardiovasculares, sendo também importante uma abordagem geral da epidemiologia e etiologia das doenças cardiovasculares, os seus fatores de risco, métodos de diagnóstico e terapêutica aconselhada. Será também um importante objetivo perceber de que forma é que a PCR pode levar ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares e em que sentido é que os profissionais de saúde podem intervir de forma a diminuir a sua concentração plasmática e os danos causados por esta proteína de fase aguda (PFA) aumentada.

Para a realização desta revisão bibliográfica recorri a diversas bases e jornais científicos, portais de saúde e manuais que se encontram citados na bibliografia.

Em suma, nesta revisão bibliográfica serão abordadas temáticas que possibilitarão um maior conhecimento desta PFA que tão relevância apresenta na deteção e desenvolvimento das problemáticas patologias cardiovasculares.

II. Doenças Cardiovasculares

As DCV estão estatisticamente comprovadas como a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo, de acordo com os dados estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Dada esta problemática, as organizações de saúde visam a prevenção, de forma a reduzir o número de casos de doença. Para tal, a investigação científico-médica encontra-se em desenvolvimento, assim como a compreensão da genética cardiovascular (Bourbon, 2008), de forma a melhorar a rapidez de diagnóstico e acompanhamento dos indivíduos, nomeadamente no acompanhamento dos fatores de risco modificáveis, como a hipercolesterolemia ou outras dislipidemias.

As DCV incluem as doenças cardíacas, doenças vasculares e doenças cerebrais (World Health Organization, 2011).

2.1 Epidemiologia

De acordo com os dados estatísticos publicados pela OMS, mais de 17 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2012, o que representa 31% de todas as mortes globais, como poderá ser observado na figura 1 (World Health Organization, 2015).

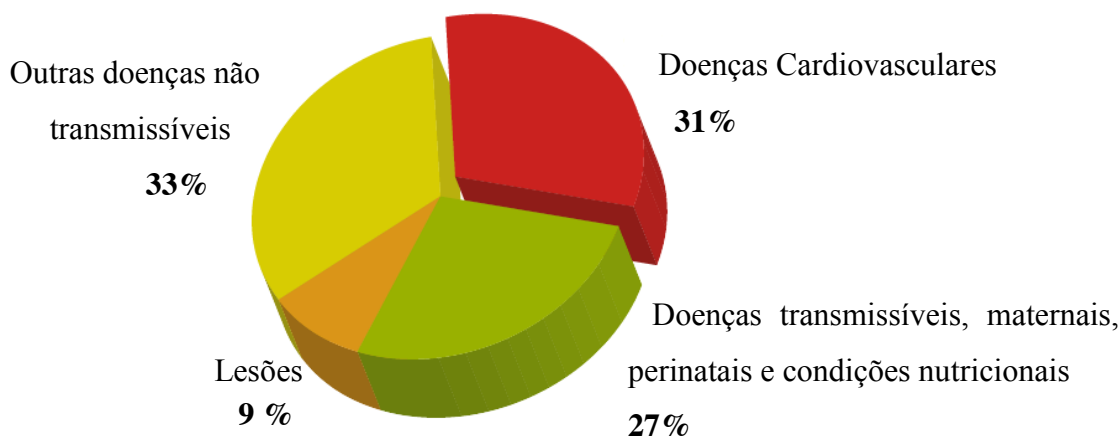


Figura 1 – Distribuição das principais causas de morte no mundo (Adaptado de World Health Organization, 2015).

Dados mais antigos revelam que em 2008, das mais de 17 milhões de mortes por DCV, 4% das mortes ocorreram em países desenvolvidos e 42% em países subdesenvolvidos. Em países de baixo e médio rendimento, os cidadãos muitas vezes não têm o benefício dos programas integrados de cuidados de saúde primários para a deteção e tratamento dos

fatores de risco associados ao desenvolvimento da DCV, comparativamente com os países de elevado rendimento, o acesso a serviços de saúde específicos para as suas necessidades é mais dificultado, havendo como grave consequência a deteção tardia da DCV, bem como de outras doenças, afetando negativamente a sua qualidade de vida (World Health Organization, 2015). Em suma, esta discrepância entre a prevalência de DCV é um reflexo da falta de cuidados de prevenção da doença, devido muitas vezes à falta de recursos humanos e à vulnerabilidade económica que também se refletem na escassez de cuidados de saúde (World Health Organization, 2011).

Em Portugal, de acordo com as estatísticas apresentadas pelo Instituto Nacional de Estatísticas (INE) referentes ao ano de 2013, a morte por DCV ainda é a principal causa de morte. Mesmo com uma diminuição da sua prevalência, ao longo dos anos, ainda ultrapassa a progressão do número de causas de morte por doenças oncológicas. A figura 2 evidencia as principais causas de morte em Portugal, através dos dados fornecidos pelo INE, no ano de 2013.

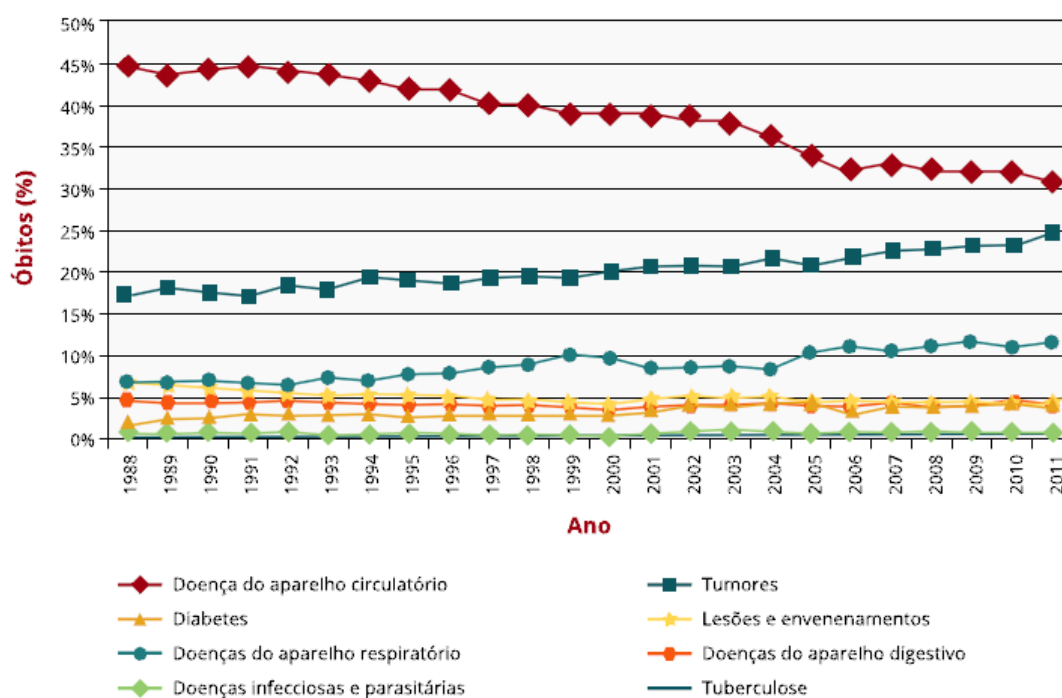


Figura 2 – Principais causas de morte em Portugal (Adaptado de Direção-Geral da Saúde, 2013).

As DCV podem ocorrer devido a processos ateroscleróticos, como a doença coronária, doença cerebrovascular (como por exemplo o Acidente Vascular Cerebral - AVC) e a doença da aorta e artérias, incluindo a hipertensão arterial e a doença vascular periférica. Outras DCV são as cardiopatias congénitas, doença reumática, cardiomiopatias e

arritmias cardíacas. As figuras 3 e 4 apresentam uma relação da percentagem do número de mortes provocadas pelas diversas doenças cardiovasculares tanto no homem como na mulher, respetivamente (World Health Organization, 2011).

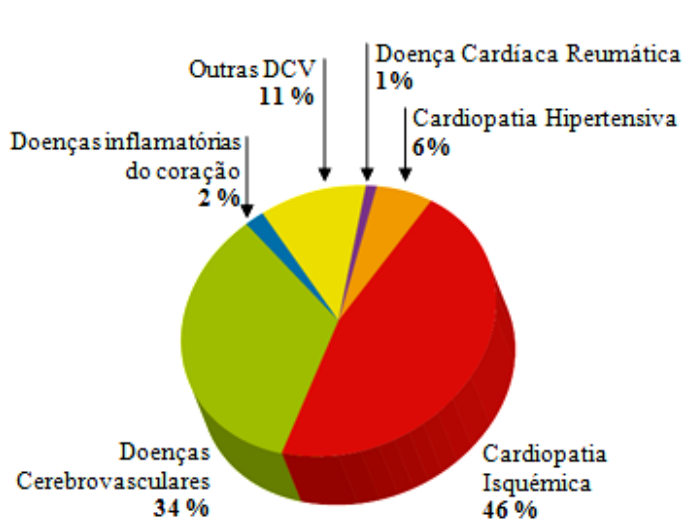


Figura 3 – Distribuição mundial da percentagem de mortes causadas pelos diferentes tipos de DCV em Homens (Adaptado de World Health Organization, 2011).

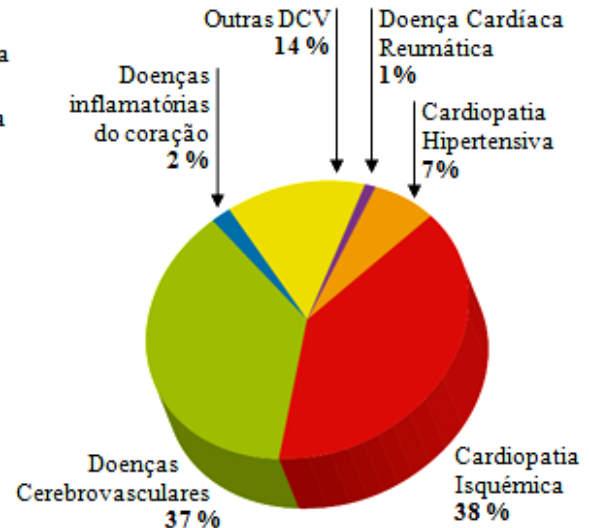


Figura 4 – Distribuição mundial da percentagem de mortes causadas pelos diferentes tipos de DCV em Mulheres (Adaptado de World Health Organization, 2011).

Em suma, os danos pessoais, o sofrimento e os custos causados pelas DCV tornaram este grupo de doenças uma preocupação para as organizações de saúde pública, tendo o Ministério da Saúde promovido um Protocolo Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares, com o objetivo de diminuir o número de casos de doenças cardiovasculares e também minimizar os seus danos. Em anexo (Anexo I), está presente um esquema que aborda os diferentes estágios dos doentes cardiovasculares e respetivos cuidados de prevenção e/ou tratamento, de acordo com os sintomas apresentados. É de notar que a educação da prevenção das DCV é iniciada mesmo que não existam indicadores nem fatores de risco da doença.

2.2 Etiologia

O aparecimento de doenças cardiovasculares resulta de um processo multifatorial em que diversos fatores, quando presentes, aumentam a probabilidade de ocorrência de doenças que poderão afetar nefastamente a saúde de um indivíduo. A etiologia das DCV é bastante

complexa, e pode envolver múltiplas influências genéticas e interações ambientais (Bourbon, 2008), fatores dietéticos, metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios (Direção-Geral da Saúde, 2013).

É de citar, que têm sido realizados alguns estudos no sentido da identificação dos fatores de risco, de forma a desenvolver cuidados primários, como é o caso do estudo europeu denominado SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). SCORE tem por base 12 estudos de coorte Europeus, acompanhados há vários anos, que permite a identificação de indivíduos com alto risco de adquirir uma DCV. Desta forma auxilia na intervenção terapêutica de maneira a controlar os fatores de risco, tanto através de terapêuticas modificadoras de estilos de vida, como através de terapêuticas farmacológicas, realçando o grau de risco e os ganhos potenciais das intervenções propostas, de forma a potenciar a aceitação do tratamento preventivo (Direção-Geral da Saúde, 2013).

2.2.1 Fatores de Risco Cardiovascular

Um fator de risco pode ser genericamente definido como uma característica inata ou adquirida, um comportamento ou estilo de vida, uma exposição ambiental ou uma característica genética, que estão associados ao desenvolvimento de uma determinada doença. É de realçar que os fatores de risco geralmente desenvolvem-se ao longo da vida, mesmo durante a fase assintomática da doença.

Os fatores de risco podem ser classificados como modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis são aqueles sobre os quais podemos atuar, quer numa perspetiva de prevenção, como de tratamento. Os fatores de risco não modificáveis são aqueles que mesmo influenciando o risco cardiovascular, não são passíveis de intervenção (Perdigão, 2011), (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Fatores de Risco Modificáveis	Diabetes Mellitus	Sedentarismo
	Hipertensão Arterial	Obesidade
	Hipercolesterolemia	Alimentação
	Hábitos Tabágicos	Proteína C reativa
Fatores de Risco Não Modificáveis	Idade	Doença vascular estabelecida
	Género	Etnia
	História Familiar	

Fonte: (Kumar *et al.*, 2013).

A compreensão dos fatores de risco cardiovascular é um aspeto essencial para uma identificação precoce dos indivíduos suscetíveis de DCV, de forma a proceder aos cuidados de prevenção primária com o intuito de evitar o desenvolvimento de problemas cardiovasculares.

A **idade**, ou neste caso o envelhecimento, é um processo que torna as pessoas mais vulneráveis e suscetíveis a desenvolverem complicações cardiovasculares. Segundo Kumar *et al.* (2013), a taxa de mortalidade para DCV eleva-se a cada década. No anexo II encontra-se uma tabela representativa do risco de contrair doenças coronárias em homens e mulheres dos 10 aos 55 anos de idade, associado a outros fatores de risco. É notório o aumento da taxa de risco em ambos os géneros a partir dos 50 anos de idade.

Quanto ao **género**, os homens apresentam uma maior probabilidade de sofrer de DCV do que a mulher em fase de pré-menopausa com ausência de outros fatores predisponentes, como a diabetes, hipercolesterolemia ou hipertensão arterial (Kumar *et al.*, 2013), graças à sua proteção hormonal, isto é, à produção de estrogénio. Segundo Guetta e Cannon (1996), o estrogénio é benéfico para o endotélio, não só pelo facto de estimular a libertação e a biodisponibilidade do óxido nítrico que é um importante estabilizador da membrana endotelial, o que será referido num próximo capítulo, mas também por apresentar efeitos antioxidantes, atuar na diminuição da agregação plaquetária e na promoção da angiogénese. A partir da menopausa, o risco de sofrer de DCV aumenta progressivamente, sendo por vezes necessário recorrer a terapias de reposição hormonal

à base de estrogénios, como método de ação primária e secundária, de forma a proporcionar proteção cardíaca (Guetta e Cannon, 1996; Yang e Reckelhoff, 2011).

Os **fatores genéticos**, relacionados com os antecedentes familiares são o principal fator de risco independente para a aterosclerose (Kumar *et al.*, 2013).

Hipercolesterolemia, associada à ingestão de uma dieta desequilibrada rica em gorduras saturadas (presentes na gema do ovo, gordura animal e manteiga, por exemplo) ou então associada a uma mutação no gene que codifica o recetor de LDL (Lipoproteína de baixa densidade), proteína envolvida no transporte e metabolismo do colesterol (Kumar *et al.*, 2013).

A **PCR** é uma proteína de fase aguda, produzida pelo fígado em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias. Localmente, a PCR é secretada pelas células endoteliais, induzindo um estado pró-trombótico. Clinicamente é um importante biomarcador, pois os seus níveis predizem o risco de DCV, tais como enfarte do miocárdio e AVC. É de salientar que o abandono tabágico, perda de peso e exercício físico regular tendem a baixar os valores de PCR no sangue (Kumar *et al.*, 2013).

A identificação precoce dos fatores de risco que podem estar associados ao aparecimento e desenvolvimento de uma DCV é um importante meio de prevenção primária, pois poderá evitar que um indivíduo saudável se torne suscetível de adquirir uma DCV. Desta forma, cabe a todas as entidades de saúde agirem de forma a educar a sociedade na promoção da saúde e bem-estar, evitando comportamentos de risco que poderão afetar o seu dia a dia.

2.3 Aterosclerose

A Aterosclerose é uma doença inflamatória crónica, lenta e progressiva, que resulta de um processo multifatorial, cujo início da doença se considera de progressão “silenciosa” (Fauci *et al.*, 2008). É também considerada uma importante causa de morte e incapacidade prematura (Fauci *et al.*, 2008).

A formação das placas de ateroma deve-se, essencialmente, à acumulação de lípidos, células inflamatórias e elementos fibrosos, que se depositam na parede das artérias e vasos sanguíneos, levando posteriormente à obstrução dos mesmos (Gottlieb *et al.*, 2005). Este

processo, denominado de aterogénese, é um dos principais desencadeadores de DCV (Pimentel, 2010).

Relativamente aos fatores de risco que desencadeiam este processo inflamatório a hipertensão arterial, valores elevados de colesterol, diabetes, tabagismo, sedentarismo e idade avançada, uso nocivo de álcool e fatores psicológicos apresentam um efeito exponencial sobre o risco cardiovascular (Santos *et al.*, 2008). Desta forma, quanto mais precoce for feito o diagnóstico, maiores são as probabilidades de impedir o aparecimento ou agravamento de DCV (Pimentel, 2010).

As alterações iniciais da aterosclerose desenvolvem-se ainda na infância ou na adolescência, devido ao efeito nefasto dos diversos fatores de risco citados. A primeira estrutura a ser afetada é o endotélio, que num estado funcional normal age como uma barreira física e biológica entre o sangue e a parede vascular, refletindo-se num equilíbrio entre os fatores de risco e predisposição genética (Silva e Saldanha, 2006). A tabela 2 é representativa de algumas das principais funções do endotélio, no processo de homeostasia, alcançado com a produção de algumas substâncias com efeito anti-trombótico (por exemplo, prostaciclina – PGI₂), pró-trombótico (por exemplo, fator ativador das plaquetas e do plasminogénio), vasodilatadores (por exemplo, monóxido de azoto - NO e prostaciclina) e vasoconstritores (por exemplo, angiotensina II) (Silva e Saldanha, 2006).

Tabela 2 – Principais funções do endotélio normal e intacto (saudável).

Principais funções do endotélio saudável
✓ Barreira física semipermeável
✓ Efeitos anticoagulantes
✓ Manutenção da fluidez sanguínea
✓ Inibição da adesão e agregação plaquetária
✓ Inibição da adesão e migração leucocitária
✓ Efeitos anti-inflamatórios
✓ Efeitos anti-oxidantes

Fonte: (adaptado de Silva e Saldanha, 2006).

2.3.1 Processo Inflamatório

O processo de aterogênese inicia-se quando o revestimento dos vasos sanguíneos e das artérias é exposto a fatores de risco, nomeadamente a elevados níveis de colesterol LDL, radicais livres produzidos pelo consumo de tabaco, diabetes mellitus, alterações genéticas, “concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína que na forma oxidada gera radicais livres de oxigénio” (Librandi e Pandochi, 2008) que vão potenciar o aumento da permeabilidade do endotélio a células inflamatórias, como os linfócitos e monócitos (Singh *et al.*, 2002).

Lesão endotelial

Causada por: hipercolesterolemia, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, toxinas, vírus, reações autoimunes (Kumar *et al.*, 2013)



Deposição de LDL's oxidadas pelos radicais livres

Devido ao aumento da permeabilidade do endotélio provocada pela lesão provocada pelos diversos fatores de risco. É de considerar que as LDL oxidadas são consideradas mais perigosas e mais rapidamente desencadeiam processos ateroscleróticos.



Chegada das células de defesa do sistema imunitário ao local da lesão, como por exemplo dos monócitos

(Glóbulos Brancos) – Imunidade Inata.

As células endoteliais lesionadas vão expressar moléculas de adesão celular que vão promover a adesão leucocitária. Estas moléculas de adesão são denominadas de moléculas de adesão vascular I (VCAM-I) e moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) (Férrandez *et al.*, 2012). Os monócitos vão penetrar a membrana endotelial e vão transformar-se em macrófagos, ocorrendo um aumento da capacidade fagocítica e do número de lisossomas portadores de enzimas hidrolíticas. De seguida, estes macrófagos

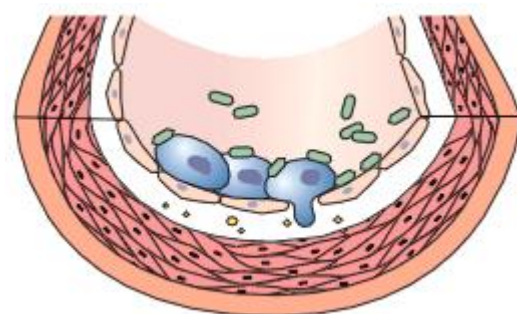
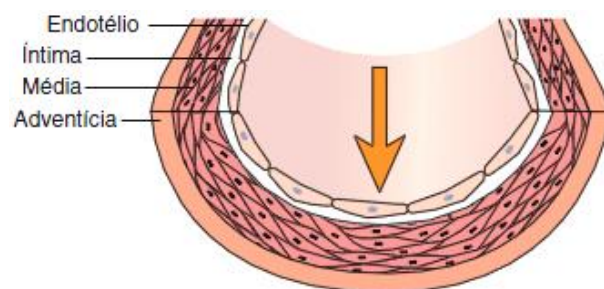


Figura 5 – Fase inicial do processo de aterosclerose (adaptado de Kumar *et al.*, 2013).

vão ligar-se às LDL oxidadas, envolvendo-as, transformando-se em células espumosas, capazes de segregar proteases, citocinas e espécies reativas de oxigênio. As proteases degradam a matriz extracelular, ao passo que as citocinas e as espécies reativas de oxigênio intensificam o processo inflamatório local. Com isto, mais células e lipídios migram para a placa aterosclerótica em formação, ou já constituída (Arosa *et al.*, 2012). Devido aos estímulos inflamatórios, também migram para a zona da lesão células musculares lisas, que após proliferação, levam à formação de uma matriz fibrosa, que vai crescendo e estreitando a artéria (Lim e Park, 2014). Os principais componentes da matriz extracelular são os proteoglicanos, colagénio e elastina (Badimon *et al.*, 2012).

A rutura da placa aterosclerótica e trombose são importantes complicações das lesões avançadas que levam ao desencadeamento de DCV. A constante estimulação do sistema imunitário e do processo inflamatório vai potenciar uma maior instabilidade da placa aterosclerótica, isto porque a constante ativação dos macrófagos leva à libertação de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a produção de metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs) e outras enzimas proteolíticas, que vão posteriormente degradar a matriz do ateroma, resultando na formação de trombos e oclusão arterial (Greghi, 2012).

A trombose é um processo patológico, com formação de uma massa coagulada de sangue no sistema vascular, sem rutura. Este processo tem a capacidade de diminuir ou obstruir o fluxo vascular e desencadear DCV. Em condições normais, já verificamos que o endotélio possui propriedades antiplaquetárias, anticoagulantes e fibrinolíticas. Contudo, quando lesadas ou ativadas exercem funções pró-coagulantes. Em anexo (Anexo III) é possível observar o equilíbrio endotelial trombótico e anti-trombótico, com os principais fatores que favorecem e que inibem a trombose (Robbins *et al.*, 1996).

Ação das citocinas libertadas

No processo de formação da placa de aterosclerose, são produzidas algumas citocinas pelos macrófagos, como por exemplo: TNF- α (Fator de necrose tumoral α), IL-1 (Interleucina-1) e IL-6 (Interleucina-6). Um dos efeitos mais importantes destas citocinas é o início da resposta de fase aguda, envolvendo uma alteração na síntese de proteínas secretadas pelo fígado, nomeadamente nos hepatócitos. Na resposta de fase aguda os níveis plasmáticos de algumas proteínas diminuem, ao passo que outras aumentam marcadamente, como é o caso da PCR (Murphy *et al.*, 2010). A síntese de PCR vai levar

a uma diminuição da disponibilidade de NO, que tem ação vasodilatadora, por diminuir a atividade da enzima *óxido nítrico sintase endotelial*. Por outro lado vai potenciar o aumento da endotelina-I cuja ação é de vasoconstrição. Desta forma, a ação da PCR vai provocar uma maior vasoconstrição, levando a uma maior instabilidade da placa de aterosclerose. Com isto, encontra-se aumentado o risco de desenvolvimento de DCV (Teixeira *et al.*, 2014).

2.3.2 Principais Localizações da Aterosclerose, Sintomas e Complicações

A aterosclerose é uma inflamação crônica complexa manifestada por toda a região da vasculatura arterial, cujos sintomas se podem revelar característicos do local afetado, como se pode verificar pelo descrito na figura 5 (VanderLaan *et al.*, 2014).

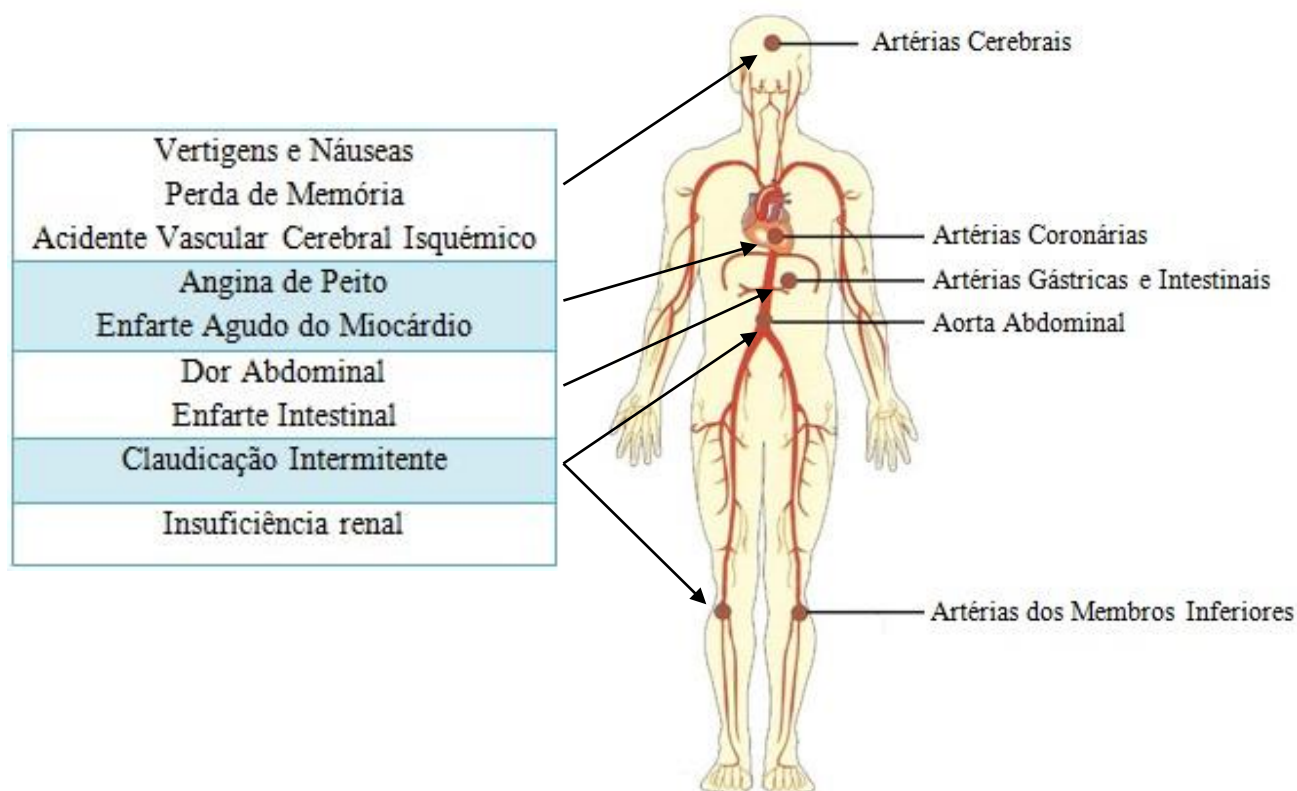


Figura 6 – Principais localizações, sintomas e complicações da Aterosclerose (adaptado de Nordqvist, 2015).

É de salientar que a localização e a progressão da placa aterosclerótica dependem do denominado “*shear stress*”, ou seja das forças de cisalhamento arterial, que correspondem à força criada pelo fluxo sanguíneo sobre uma superfície, o endotélio. Segundo Rosário (2010), sempre que ocorre fluxo existe tensão de cisalhamento. Fluxos

rápidos, isto é, regiões de alta tensão de cisalhamento, favorecem a geração de NO, não alterando a integridade funcional do endotélio. Ao invés, um fluxo turbulento causa disfunção das células endoteliais, o que predispõe a região à iniciação e à progressão do ateroma. Tal facto é demonstrado nas figuras que se seguem, sendo que na figura 7 é possível observar, numa bifurcação arterial, as zonas de maior e menor tensão de cisalhamento, ao passo que na figura 8 é notório o local mais propício ao desenvolvimento de ateroma, bem como as zonas onde se nota um fluxo sanguíneo turbulento (Carvalho, 2012; Nakazawa, 2010).

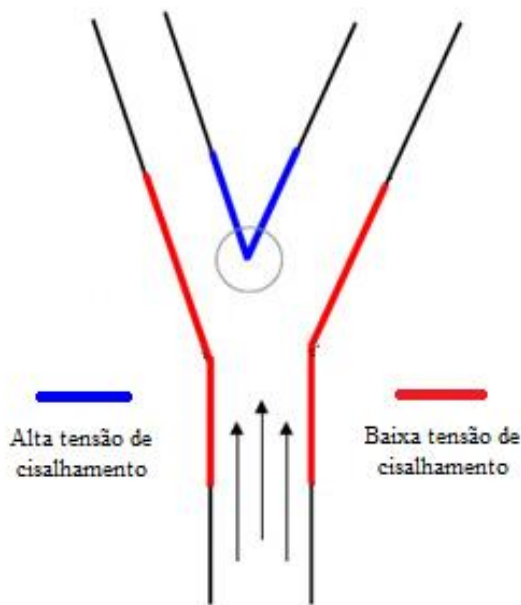


Figura 7 – Regiões de alta e baixa tensão de cisalhamento numa zona de bifurcação vascular (adaptado de Nakazawa, 2010).

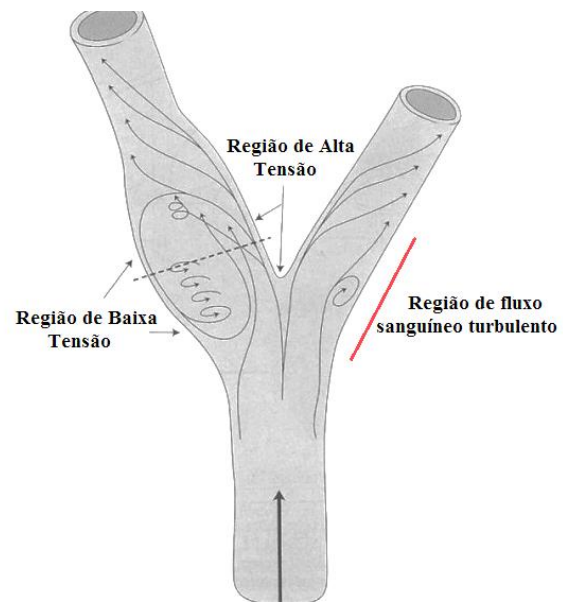


Figura 8 – Tensão de cisalhamento, característica importante na localização e desenvolvimento do ateroma. Enfoque para a zona de fluxo sanguíneo turbulento (adaptado de Carvalho, 2012).

2.3.3 Fenómenos Cardiovasculares desenvolvidos

A aterosclerose é uma das principais causas do desenvolvimento de problemas cardiovasculares. O desenvolvimento de placas de aterosclerose no sistema vascular é um enorme risco para o surgimento de problemas maiores, tais como angina de peito, enfarte agudo miocárdio (EAM) e AVC isquémico (AVC_i).

A **angina de peito** desencadeia-se quando há isquemia do miocárdio, sendo a causa subjacente mais frequente o estreitamento orgânico das artérias coronárias como consequência da aterosclerose (Infarmed, 1998). É caracterizada por uma dor torácica transitória ou uma sensação de pressão, habitualmente com duração inferior a dez minutos, que normalmente surge quando se juntam vários fatores que aumentam o volume de trabalho do coração e, conseqüentemente, as necessidades de oxigénio do miocárdio, tais como: o exercício ou até mesmo aquando temperaturas frias, pelo facto de haver maior afluência de sangue na pele. Também podem desenvolver-se crises perante uma emoção intensa, pois o coração bate mais depressa, necessitando de mais oxigénio (American Heart Association, 2015).

Relativamente ao **EAM**, é uma doença arterial coronária, que se define como a morte de células miocárdicas resultantes de isquemia miocárdica prolongada devido à artéria coronária bloqueada (Thygesen *et al.*, 2012). Com o crescimento das placas ateroscleróticas, o espaço dentro da artéria para o fluxo sanguíneo começa a diminuir. Quando ocorre uma grande obstrução da artéria (> 70% do diâmetro da artéria), o fluxo de sangue reduz-se significativamente, ocorrendo uma diminuição da oxigenação do músculo cardíaco (Gavina e Pinho, 2007). Na maioria dos casos, o EAM apresenta as mesmas manifestações que a angina de peito, embora sejam mais prolongadas. Ou seja, a dor é geralmente mais intensa, dura mais tempo e não diminui com repouso nem com a administração de vasodilatadores. O foco da dor é retroesternal, que irradia para o pescoço, ombros ou braços, com maior frequência no lado esquerdo. A dor é usualmente acompanhada por suores, pele pálida e fria, náuseas, dispneia e lipotímia. Em alguns casos os lábios, mãos e pés mostram sinais de cianose (MSD Portugal, 2009).

O **AVC Isquémico (AVCi)** corresponde a uma lesão cerebral resultante da interrupção aguda do fluxo sanguíneo arterial que pode surgir por obstrução do vaso provocado por um trombo/coágulo. A gravidade da lesão cerebral causada pela obstrução vascular depende da zona da isquemia, a disponibilidade de circulação colateral, gravidade e duração da isquemia (Silva, 2007).

2.4 Diagnóstico das Doenças Cardiovasculares

O diagnóstico e a estratificação do risco de desenvolver uma doença coronária aguda tem por base a integração de alguns fatores, tais como:

- Sintomas apresentados pelo paciente;
- Anormalidades no Eletrocardiograma;
- Avaliação de biomarcadores cardíacos (por exemplo, troponina, PCR).

(BioMérieux, 2009).

A avaliação destes parâmetros será também importante para a determinação do prognóstico da doença e também auxiliar no tratamento a prescrever. De acordo com a situação e sintomas do doente, o médico poderá pedir os seguintes exames complementares:

Eletrocardiograma (ECG) é um método rápido, simples e indolor. Através deste exame é possível identificar anomalias no ritmo cardíaco, zonas de isquemia e hipertrofia (espessamento) do músculo cardíaco (por exemplo, devido a hipertensão arterial). Também é possível avaliar uma situação de EAM, pois o músculo cardíaco apresenta-se muito fino ou inexistente, por ter sido substituído por tecido não muscular, consequência de um episódio de “ataque cardíaco” (MSD Portugal, 2009).

Prova de esforço é uma prova de resistência ao exercício, revelando a existência e a gravidade de uma DCV ou de outras anomalias cardíacas. Este exame permite controlar a pressão arterial durante o esforço, cujo resultado pode ser diferente numa situação de repouso. É também possível avaliar se numa situação de esforço, o fornecimento de sangue ao coração é igualmente eficaz. Em caso de obstrução das artérias, em repouso o coração pode ser eficazmente irrigado e numa situação de esforço o fornecimento de sangue ser insuficiente (MSD Portugal, 2009).

Eletrocardiograma ambulatório contínuo ou exame de Holter, em que o paciente transporta um pequeno aparelho que grava o ECG durante 24 horas seguidas, enquanto realiza as suas atividades diárias normais (MSD Portugal, 2009).

Ressonância magnética (RM) que utiliza um campo magnético para obtenção de imagens pormenorizadas do coração e do tórax. Embora não seja sempre necessário, por vezes administram-se agentes de contraste paramagnéticos por via endovenosa,

que facilita a identificação de uma escassa irrigação no músculo cardíaco (MSD Portugal, 2009).

Cateterismo cardíaco, exame invasivo que usa os raios x para avaliar o coração e as artérias coronárias, podendo auxiliar na localização da obstrução. É muito útil nas situações de EAM, por exemplo (Gavina e Pinho, 2007).

TAC, tomografia axial computadorizada, é um exame que utiliza um equipamento Raios-X para obter imagens de vários segmentos do corpo, com nitidez e precisão. É um exame rápido e indolor. Por vezes é necessário recorrer ao uso de um contraste endovenoso com o objetivo de opacificar os vasos e mostrar a atividade e a vascularização dos tecidos normais ou doentes (IMI, 2015).

Análise sanguínea para determinar a concentração dos biomarcadores cardíacos (Mandal, 2012).

2.5 Biomarcadores Cardíacos

Os biomarcadores cardíacos podem ser moléculas, proteínas ou enzimas de elevada importância na clínica (Fernández *et al.*, 2012). Para além da sua utilidade no diagnóstico ou na exclusão das DCV, a análise dos biomarcadores cardíacos também fornece informação prognóstica, sendo também úteis na orientação terapêutica.

Um biomarcador ideal deve permitir a identificação precoce da doença, auxiliar na monitorização do tratamento, avaliar a progressão ou regressão da doença, apresentar elevada especificidade e sensibilidade para a patologia, sem recorrer a métodos invasivos. Devem apresentar uma concentração estável por um período de tempo necessário para avaliar a progressão da doença e estabelecer, a partir deste, o seu prognóstico (Dallmeier e Koenig, 2014). Quanto aos biomarcadores cardíacos estes são essencialmente utilizados na avaliação do desenvolvimento e rutura da placa aterosclerótica, bem como no diagnóstico precoce de enfarte e isquemia cardíaca.

Os biomarcadores cardíacos podem ser utilizados de forma específica para diversos eventos cardiovasculares tais como:

Biomarcadores indicadores de necrose do miocárdio

➤ Troponinas

A troponina (Tn) é uma proteína estrutural, localizada no filamento fino do aparelho contrátil do músculo esquelético e cardíaco que regula o acoplamento actina-miosina, mediado pelo cálcio, necessário à contração do músculo estriado. As troponinas apresentam elevada especificidade e sensibilidade, sendo o seu doseamento sérico um marcador de lesão miocárdica (Henriques *et al.*, 2006). As isoformas mais utilizadas como marcador cardíaco graças à sua alta especificidade e sensibilidade para detetar a necrose miocárdica, são as TnI e as TnT (Silva e Moresco, 2010). O pico máximo de libertação das troponinas ocorre 12h-48h (TnT) ou às 12h (TnI) após o evento cardíaco e é detetável no sangue até 7-21 dias (TnT) ou 7-14 dias (TnI). Contudo, o período de normalização das TnT é dependente da extensão do EAM, pois num EAM pouco extenso, a normalização pode ocorrer aos 7 dias. Porém, o facto de estes biomarcadores permanecerem elevados durante muito tempo pode dificultar a deteção de re-enfarte em doentes que tiveram recentemente um EAM. Neste caso é preferível recorrer ao doseamento sérico da *isoenzima creatinoquinase* MB (CK-MB) e da mioglobina (Henriques *et al.*, 2006).

➤ Isoenzima creatinoquinase MB (CK-MB)

Enzima constituída por dois monómeros, um M (Músculo) e um B (Cérebro), que predominam no miocárdio. Encontra-se no músculo estriado, essencialmente no miocárdio, apresentando uma maior especificidade que a *isoenzima creatinoquinase* (Henriques *et al.*, 2006). Importante enzima reguladora da produção e da utilização do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis (Silva e Moresco, 2010). A utilização da CK-MB é vantajosa pela rapidez, disponibilidade analítica e baixo custo dos testes, apresentando resultados precisos. Contudo, esta enzima apresenta reduzida cardioespecificidade, pois o biomarcador pode apresentar-se elevado em diversas condições fisiológicas como exercício físico intenso, em determinadas doenças não musculares, como certas neoplasias, e outras situações como queimaduras, traumatismos, e processos inflamatórios (Henriques *et al.*, 2006).

➤ Mioglobina

Proteína citoplasmática do músculo esquelético e cardíaco, não apresentando por isso elevada especificidade cardíaca. Como é uma proteína de baixo peso molecular, apresenta

um padrão de rápida libertação para a corrente sanguínea, sendo muito útil no diagnóstico precoce de EAM. Contudo, e como desvantagem, apresenta o facto de os seus valores normalizarem muitos rapidamente. Atinge o seu pico sérico entre as 6h e as 12h após o evento clínico, regressando aos seus níveis normais ao fim de 24h, devido à sua rápida eliminação renal. Este facto compromete o diagnóstico tardio de EAM (Henriques *et al.*, 2006).

Biomarcadores indicadores de inflamação

➤ Proteína C reativa

É uma proteína de fase aguda sintetizada pelos hepatócitos (fígado) mediante estimulação de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1 e a IL-6. Uma vez que a concentração sérica da PCR não é afetada pela dieta ou pelas variações circadianas e a sua síntese não é afetada por doenças, exceto do foro hepático, a PCR é considerado um marcador significativo da reação inflamatória, também envolvida em eventos cardiovasculares (Arosa *et al.*, 2012).

➤ Interleucina-1

Citocina pro-inflamatória, produzida essencialmente pelos monócitos e macrófagos. Atua na mediação da inflamação, estimulando a quimiotaxia e fagocitose. Estimula a adesão dos leucócitos, aumenta a expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais, inibe a proliferação das células endoteliais e potencia o processo de coagulação (Silva e Lacerda, 2012; Varella e Neves, 2001).

➤ Interleucina-6

É uma citocina pro-inflamatória sintetizada por monócitos, macrófagos e células endoteliais. Estimula os hepatócitos a produzir o RNAm de proteínas de fase aguda (fibrinogénio, PCR, amilóide sérico A) (Santos *et al.*, 2003). É produzida por uma variedade de células do organismo e a sua concentração plasmática reflete tanto a vulnerabilidade da placa aterosclerótica, como a sua rutura. Regula a expressão de outras citocinas inflamatórias, tais como IL-1 e TNF- α (Silva e Moresco, 2010).

➤ Fator de Necrose Tumoral α

Interage com os recetores das células endoteliais vasculares, o que propicia um aumento da permeabilidade vascular. É secretado pelos monócitos, macrófagos e linfócitos, sendo

o seu principal efeito fisiológico a promoção de uma resposta imune e inflamatória. O TNF- α está associado à placa aterosclerótica e está presente no sangue de doentes portadores de doença isquémica cardíaca e síndrome coronário agudo (Silva e Moresco, 2010).

Biomarcador indicador de isquemia

➤ Albumina modificada por isquemia

A albumina é a proteína mais abundante do sangue, sintetizada no fígado. Em situação de isquemia, a albumina sofre uma alteração na região N-terminal da molécula, diminuindo assim a sua capacidade de ligação a metais de transição, como o cobre, níquel e cobalto. Esta alteração ocorre muito rapidamente após a isquemia, com um pico após 6 horas. Esta alteração permanece assim até 12 horas após o evento isquémico, permitindo assim detetar a isquemia antes do processo evoluir para necrose do miocárdio (Silva e Moresco, 2010). As doenças inflamatórias (agudas e crónicas) são as maiores causas de queda da concentração plasmática da albumina (Neto e Carvalho, 2009).

Biomarcador indicador de disfunção cardíaca

➤ Fração terminal N do proBNP (NT-proBNP)

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é uma hormona neuronal sintetizada predominantemente no ventrículo do miocárdio e libertada no plasma em resposta à dilatação ventricular. O NT-proBNP é um marcador sensível de isquemia cardíaca e está associado a um alto risco de morte ou insuficiência cardíaca. Os seus níveis podem estar elevados na presença de arritmia arterial, embolia pulmonar, insuficiência renal, doenças hepáticas e hipertensão pulmonar (Silva e Moresco, 2010).

Biomarcador indicador de trombose e trombólise

➤ Ativador do Plasminogénio Tecidual

O ativador do Plasminogénio Tecidual é uma glicoproteína reguladora no processo de fibrinólise, que é secretada continuamente para a corrente sanguínea a partir de células endoteliais vasculares. Atua na superfície da fibrina, induzindo a conversão do plasminogénio em plasmina, dando início ao processo de fibrinólise (Ribeiro *et al.*, 2009). Numa situação de inflamação aguda, segundo Hottz *et al.* (2010) há um aumento do risco trombótico causado pela produção aumentada de trombina e fibrina, pois há mais fator

tecidual resultante do dano vascular, maior aporte de macrófagos que também são fonte de fator tecidual, assim como as citocinas pro-inflamatórias.

2.6 Terapêutica das Doenças Cardiovasculares

Angina de Peito

O tratamento da angina de peito inicia-se na adoção de medidas preventivas da doença das artérias coronárias, de forma a retardar a sua progressão ou a regredir o seu estado de desenvolvimento. O tratamento não farmacológico das doenças arteriais coronárias tem por base a prevenção dos fatores de risco, tais como: controlo dos níveis de colesterol, controlo da hipertensão arterial, cessação do hábito tabágico caso exista, hábitos e estilos de vida saudáveis, prática de exercício físico e evitar situações de stress. Quanto às possíveis medidas farmacológicas úteis numa situação de angina de peito podem ser:

Tabela 3 - Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de angina de peito.

Bloqueadores β	Reduzem a necessidade de oxigénio do miocárdio por inibirem o aumento da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica causada pela atividade adrenérgica. Em repouso, estes fármacos reduzem o aumento da frequência cardíaca. Durante o exercício, limitam o aumento da frequência cardíaca, reduzindo assim a procura de oxigénio.
Nitratos	Fármaco vasodilatador que não deprime a função do miocárdio.
Antagonistas de Cálcio	Efeito anti-isquémico produzido pela dilatação das artérias coronárias
Antiplaquetários	De forma a evitar que as plaquetas se acumulem nos ateromas da parede arterial e posteriormente formem coágulos (trombos) que podem estreitar ou obstruir a artéria e causar um enfarte.

Fonte: (adaptado de Infarmed, 1998; MSD Portugal, 2009).

Enfarte Agudo do Miocárdio

Aquando suspeita de EAM, o médico deverá analisar a necessidade da realização de três importantes intervenções, no sentido de assegurar que não há perda de tempo. Para tal, a equipa médica poderá ter que proceder ao suporte básico e avançado de vida em caso de paragem cardíaca, controlar a dor e a ansiedade do doente e providenciar a administração precoce de ácido acetilsalicílico, de forma a reduzir o coágulo na artéria coronária (Infarmed, 1998; MSD Portugal, 2009).

Tabela 4 - Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de EAM.

Analgésicos (opióides)	Utilizados no tratamento da dor. Analgesia apropriada e precoce reduz as complicações do EAM e também a ansiedade do doente.
Nitratos	Fármaco vasodilatador útil no tratamento da dor anginosa.
Trombolíticos	Atuam na destruição do trombo, reabrindo a artéria e restaurando o fluxo coronário.
Antiplaquetários	
Bloqueadores β	
Inibidores do ECA	Atua na redução da pressão sanguínea. Geralmente é administrada após episódio de enfarte.

Fonte: (adaptado de Infarmed, 1998; MSD Portugal, 2009).

Acidente Vascular Cerebral isquémico

Uma deteção precoce dos sinais do AVC_i é muito importante para evitar a progressão da doença e respetivas consequências. A perda de força nos braços, dificuldade em falar e confusão, são sinais que devem ser tomados em atenção, de forma a procurar o mais rapidamente possível ajuda médica.

Tabela 5 - Possível tratamento farmacológico a adotar numa situação de AVC_i.

Trombolíticos	Atuam na destruição do trombo, reabrindo a artéria e restaurando o fluxo coronário.
Anticoagulantes	Melhorar o fluxo sanguíneo.
Medicamentos Osmóticos	Reduzir o edema cerebral e as suas consequências
Antagonistas dos canais de Cálcio	
“Neuroprotetores”	Melhorar a fluidez do sangue e diminuir a sua viscosidade.

Fonte: (adaptado de Infarmed, 1998).

III. Proteína C reativa (PCR)

3.1 Caracterização da Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado, nos hepatócitos, após estimulação por citocinas pró-inflamatórias, principalmente, como o TNF- α , IL-1 e IL-6, durante o processo inflamatório. Segundo Silva e Lacerda (2012), a PCR é o biomarcador melhor estudado na doença coronária, estando intimamente associada ao aumento do risco cardiovascular. Ao contrário de outros marcadores de fase aguda, a concentração plasmática da PCR não é afetada pela dieta ou por variação circadiana e a sua síntese não é afetada por doenças, à exceção de doenças do foro hepático, tornando-o num marcador significativo da reação inflamatória (Arosa *et al.*, 2012; Silva e Lacerda, 2012). Tal facto está a levar a um incremento da sua utilização, em detrimento, por exemplo, da análise à velocidade de hemossedimentação (VHS), que consiste na determinação da velocidade com que os eritrócitos se sedimentam no plasma, que está dependente da concentração de fibrinogénio (PFA) (Aguiar *et al.*, 2013). A concentração plasmática da PCR aumenta ou diminui em 25% ou mais em resposta à inflamação induzida por exemplo por trauma, alterações metabólicas, imunológicas, infecciosas e dano tecidual (Pitthan *et al.*, 2014; Aguiar *et al.*, 2013).

Segundo Aguiar *et al* (2013), a PCR foi descoberta no ano de 1930 e recebeu este nome porque reagia com o polissacarídeo-C dos *Pneumococos* na fase aguda da pneumonia pneumocócica. Esta PFA pertence à família das pentraxinas (proteínas pentaméricas), cujo gene está localizado no braço longo do cromossoma 1 (1q23) e constituída por cinco

péptidos não glicosilados de 206 aminoácidos, pesando cada um 23 KDa. Cada subunidade tem um sítio de ligação para a fosfatidilcolina e, no lado oposto do pentâmero, um local de ligação para o C1q do sistema de complemento (Arosa *et al.*, 2012).

Embora antigamente se considerasse apenas a produção da PCR exclusivamente pelo fígado por estímulo de citocinas inflamatórias, segundo Pitthan *et al.* (2014), tem sido demonstrado que a PCR também é produzida noutros tecidos, tais como: placa de ateroma, células musculares da parede das artérias coronárias, células endoteliais e nos adipócitos. Desta forma é possível evidenciar que esta PFA, para além de ser um ótimo marcador inflamatório, também participa ativamente no processo aterogénico (Silva e Lacerda, 2012).

São diversos os fatores que podem estimular o aumento ou a diminuição da concentração plasmática da PCR, estando descritos seguidamente, na Tabela 6.

Tabela 6 – Fatores que estimulam o aumento e a diminuição da concentração plasmática da proteína C reativa.

Aumento da [PCR]	Hipertensão Arterial Sistémica	↓ HDL e ↑ triglicérideos (perfil lipídico)
	Índice de Massa Corporal Elevado	Estrogéneo e/ou progesterona
	Fumo do tabaco	Infeções crónicas
	Síndrome Metabólico	Inflamações crónicas
	Diabetes Mellitus	Sedentarismo
Diminuição da [PCR]	Atividade física elevada	Perda de peso
	Medicação (estatinas)	

Fonte: (adaptado de Silva e Lacerda, 2012; Pitthan *et al.*, 2014).

Relativamente à dinâmica da PCR, a sua produção predominantemente hepática, inicia-se 4 a 6 horas após o estímulo, duplica-se a cada 8 horas e atinge o pico máximo entre 36 e 50 horas (aproximadamente 2 dias). Apresenta uma semivida plasmática de 19 horas e mesmo após o estímulo, trauma ou cirurgia, podendo levar vários dias até retomar os seus níveis basais (Aguiar *et al.*, 2013; Silva e Moresco, 2010).

Esta proteína tem um importante papel na interação entre a resposta imunitária inata e a imunidade adquirida, pelo facto de ser capaz de se ligar a um elevado número de agentes

patogénicos (fungos, bactérias, leveduras), células lesadas, células apoptóticas, atuando na opsonização, interação com recetores específicos da fagocitose, síntese de citocinas e ativação do sistema do complemento, através da sua ligação a C1q, o primeiro sub-componente do complexo C1 da via clássica da ativação do complemento (Kishore e Reid, 2000), favorecendo o processo de fagocitose (Arosa *et al.*, 2012; Anziliero *et al.*, 2013). O sistema de complemento possui um papel importantíssimo na defesa do organismo humano, atuando de forma direta no processo inflamatório e sendo um elo de ligação entre a imunidade inata e a imunidade adquirida.

3.1.1 Papel da PCR na deteção da Aterosclerose

Na prática clínica existe um método de alta sensibilidade para dosear o nível sérico da PCR (proteína C reativa de alta sensibilidade - PCR-as), de forma a detetar concentrações muito menores desta proteína, sendo o seu limite de deteção 0.03 mg/L (Silva e Lacerda, 2012).

Na tabela seguinte serão apresentadas as concentrações plasmáticas da PCR-as de acordo com o seu grau de risco, ou seja capacidade de predizer eventos cardiovasculares.

Tabela 7 – Parâmetros de risco de desenvolvimento de problemas cardiovasculares mediante análise das concentrações de PCR-as séricas.

Classificação do Risco	Concentração de PCR-as (mg/L)
Baixo risco	< 1 mg/L
Risco intermédio	1-3 mg/L
Risco elevado	> 3 mg/L

<p>Níveis plasmáticos médios de PCR (em adultos jovens)</p>	0,8 mg/L
--	----------

Fonte: (adaptado de Silva e Lacerda, 2012; Pitthan *et al.*, 2014).

Segundo Silva e Lacerda (2012), a determinação da PCR-as deverá ser utilizada na estratificação do risco cardiovascular em adultos com risco intermédio de doença coronária, de forma a auxiliar na prevenção terapêutica com recurso a fármacos. Quando os níveis de PCR-as são superiores a 10 mg/L sugerem a presença de um processo de

resposta de fase aguda muito significativa, requerendo uma investigação etiológica da doença. Os valores plasmáticos de PCR apresentam também informações prognósticas de risco cardiovascular (Pitthan *et al.*, 2014).

3.2 Proteína C reativa na prevenção primária

Segundo Silva e Lacerda (2012), níveis elevados de PCR correlacionam-se positivamente com o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Como tal, é importante estabelecer uma linha de cuidados primários no combate às DCV, sendo importante avaliar os fatores de risco cardiovascular de forma a evitar a progressão da DCV.

Na tabela seguinte serão apresentados alguns estudos prospectivos focados na prevenção primária, apresentando como foco a PCR:

Tabela 8 – Estudos de prevenção primária de DCV, com enfoque no tratamento farmacológico com base nas estatinas e a concentração sérica de PCR-as.

Estudo	População	Principais Resultados
JUPITER (Duvernoy e Blumenthal, 2010 e Silva e Lacerda, 2012)	17 802 homens e mulheres com colesterol LDL < 130 mg/dL e PCR-as > 2 mg/L	A rosuvastatina reduziu o LDL em 50% e a PCR em 37%. Concluiu também a redução de incidência de eventos cardiovasculares e de mortalidade, independentemente de o indivíduo apresentar níveis normais de colesterol LDL.
AFCAPS/TexCAPS (Ridker <i>et al.</i> , 2001 e Silva e Lacerda, 2012)	5608 homens e 997 mulheres AS	Tratamento com lovastatina reduziu a incidência do primeiro evento coronário não apenas em indivíduos com níveis de colesterol elevados, mas também naqueles com níveis de de PCR-as elevados, mesmo com níveis lipídicos baixos.
PRINCE (Albert <i>et al.</i> , 2001 e Silva e Lacerda, 2012)	1702 homens e mulheres AS	A pravastatina reduziu os níveis de PCR-as em indivíduos sem história prévia de DCV, de forma independente dos valores de colesterol.
PHS (Ridker <i>et al.</i> , 1997 e Silva e Lacerda, 2012)	543 homens AS	Níveis de PCR-as em homens aparentemente saudáveis pode prever o risco de ocorrência de AVC _i e EAM.
MRFIT (Kuller <i>et al.</i> , 1996 e Silva e Lacerda, 2012)	491 homens AS	Níveis basais de PCR-as relacionam-se com um aumento estatisticamente significativo da mortalidade por doença coronária em homens fumadores.

Fonte: (adaptado de Silva e Lacerda, 2012).

Através destes estudos prospetivos é possível destacar que a utilização de estatinas na prevenção primária das DCV provou uma diminuição da mortalidade por este grupo de doenças, bem como a diminuição de eventos coronários em grupos de população em estudo com distintas características. Deste modo, é de salientar que a prevenção primária assume como objetivo a diminuição da ocorrência de DCV, removendo as suas causas, isto é, visa atuar na fase pré patológica sobre os agentes etiológicos e fatores de risco (Carneiro *et al.*, 2004).

É também importante uma deteção prévia dos pacientes suscetíveis ou em risco de desenvolverem eventos cardiovasculares, sendo desta forma facilitado aos clínicos a utilização de sistemas de estimativa de risco cardiovascular de forma a estratificá-lo, para um mais preciso e vantajoso acompanhamento ao doente. Desta forma, os principais sistemas de estimativa de risco cardiovascular disponíveis a serem utilizados pelos profissionais de saúde podem ser:

SCORE, estudo prospetivo que estima o risco a 10 anos de mortalidade por DCV, através de estudos de coorte efetuado a indivíduos de ambos os géneros, com idade compreendida entre os 40 e os 65 anos, apresentando como variáveis a idade, género, colesterol total ou relação colesterol HDL e colesterol total, tabagismo e pressão arterial (Cooney *et al.*, 2009).

Risco Global pela tabela de baixo Risco Cardiovascular, é um serviço de apoio ao médico, utilizado em alguns centros de saúde, disponibilizado pela Administração Regional de Saúde do Norte (ARS Norte). Nesta avaliação relaciona-se a idade do paciente, com o sexo, colesterol total, colesterol HDL, tensão arterial, hábitos tabágicos e diabetes. Um caso prático ao qual tive acesso, numa consulta de medicina geral e familiar, após compilação de todos estes fatores de risco, o resultado da paciente foi que a mesma apresentava um moderado risco cardiovascular (8%), tendo em conta que a mesma era hipertensa, diabética e com hipercolesterolemia, estando estes parâmetros controlados farmacologicamente. Em anexo (anexo IV) é possível observar o programa que se encontra disponível ao clínico geral para avaliação do risco cardiovascular.

Framingham Heart Study, estudo prospetivo que estima o risco a 10 anos de eventos cardiovasculares, baseado num estudo de coorte realizado nos Estados Unidos da

América e em Framingham a homens e mulheres com faixa etária compreendida entre os 30 e os 75 anos, apresentando como variáveis a idade, género, o hábito de fumar, tratamento da hipertensão arterial e colesterol (Cooney *et al.*, 2009).

Como a PCR é um fator de risco a longo prazo para eventos cardiovasculares, indivíduos com valores persistentemente elevados devem efetuar alterações ao seu estilo de vida, que incluam a perda de peso, exercício físico regular e abstenção tabágica (Silva e Lacerda, 2012).

Em suma, a determinação da PCR-as permite identificar melhor o subgrupo de indivíduos, aos quais se deverá iniciar terapêutica preventiva precocemente, de forma a reduzir a prevalência de DCV (Silva e Lacerda, 2012).

3.3 Proteína C reativa no desenvolvimento da Aterosclerose

A PCR é mais do que um marcador inflamatório do processo aterosclerótico (Silva e Lacerda, 2012). Esta PCR apresenta um papel ativo na patogénese da aterosclerose e desempenha um papel importante na resposta imunitária inata. Exibe uma grande participação no favorecimento do estado pró-inflamatório, quando em concentrações elevadas, atuando na regulação da enzima *óxido nítrico-sintase* (NOs) ao nível do endotélio e também na transcrição das próprias células endoteliais. Todo este processo resultará na redução da libertação de NO que, segundo David *et al.* (2013), é uma característica chave na disfunção endotelial. Tal acontece porque o NO assume como função manter o vaso sanguíneo num estado constante de vasodilatação, revelando também um efeito antiaterogénico, prevenindo assim a adesão e a agregação plaquetária. Segundo Denardi *et al.* (2008), após pré-incubação de PCR com eNOS, observou-se um aumento significativo das moléculas de adesão e redução direta da expressão de eNOS, sendo um ponto importante na aterogénese. A disfunção endotelial também é despoletada pelo facto de a PCR induzir a produção de endotelina-1 (ET-1), que age no sentido oposto ao NO, com ação vasoconstritora (Danardi *et al.*, 2008; Teixeira *et al.*, 2014).

A PCR regula também a expressão de moléculas de adesão, tais como ICAM-1 e VCAM-1, através dos ligantes da quimiocina MCP-1, e também facilita a entrada, por opsonização, do LDL no macrófago (Danardi *et al.*, 2008; Teixeira *et al.*, 2014). Segundo Silva e Lacerda (2012), a PCR apresenta também a capacidade de induzir a oxidação desse colesterol, sendo este mais um fator desencadeante do processo da aterosclerose.

Possui também um importante papel na destabilização da camada fibrosa do ateroma, através do estímulo da metaloproteinase-1 de matriz (MMP-1), secretada pelos macrófagos. Esta MMP-1 e outras proteinases vão posteriormente atuar na degradação da matriz do ateroma, degradando o colagénio que a reveste. Esta destabilização também ocorre devido à diminuição do processo de fibrinólise e aumento da síntese do Inibidor do Ativador de Plasminogénio (PAI-1), provocado pela PCR (Danardi *et al.*, 2008; Teixeira *et al.*, 2014).

Este marcador inflamatório age também no sentido de formação da placa aterosclerótica através da ativação do sistema de complemento por ligação a C1q. Este consiste numa complexa cascata enzimática com proteínas reguladoras, que normalmente participam nos mecanismos de defesa do organismo, como atrás referido, através das vias de opsonização, quimioatração de leucócitos, lise e ativação celular.

Deste modo, é possível destacar que a PCR para além de marcador inflamatório da aterosclerose e eventos cardiovasculares é também um mediador da própria doença, pelo facto de contribuir na formação da lesão, rutura da placa e seus efeitos pró-aterogénicos.

3.3.1 Proteína C reativa na prevenção secundária

Indivíduos com DCV estabelecida (EAM, angina de peito, doença coronariana, eventos isquémicos, doença cerebrovascular ou doença vascular periférica ou após revascularização coronária) apresentam um risco elevado de desenvolver eventos cardiovasculares recorrentes. A prevenção secundária visa detetar precocemente a doença, se possível ainda quando é assintomática, tendo em vista melhorar o seu prognóstico ou reduzir a sua prevalência. Para tal, a sua ação foca-se no controlo dos fatores de risco em doentes com doença coronária diagnosticada (Carneiro *et al.*, 2004).

Como já foi referido, elevada concentração de PCR no plasma está associado a um risco cardiovascular aumentado e alguns estudos foram realizados no sentido de avaliar se esta estava diretamente relacionada com os eventos cardiovasculares na prevenção secundária e se a terapia direcionada à doença cardiovascular era eficaz na redução da concentração deste marcador (Ridker *et al.*, 1999).

Tabela 9 – Estudos de prevenção secundária de DCV, com enfoque no papel da PCR-as nos eventos cardiovasculares.

Estudo	População	Principais Resultados
LIPID (Massachusetts Medical Society, 1998)	Estudo randomizado 9014 doentes com história de EAM e angina instável.	Tratamento com pravastatina para redução dos níveis de colesterol, reduziu a mortalidade por doença coronária e mortalidade global.
FRISC (Lindahl <i>et al.</i> , 2000; Silva e Lacerda, 2012)	Estudo prospetivo 917 doentes com SCA	A PCR-as está fortemente relacionada com o risco a longo prazo de morte por causas cardíacas. É uma preditora independente do risco de morte cardiovascular.
CARE (Ridker <i>et al.</i> , 1999)	4159 doentes com história prévia de EAM	A utilização de pravastatina resultou em reduções significativas na concentração deste marcador inflamatório, que não foram relacionadas com a magnitude de alterações lipídicas.
MIRACL (Kinlay <i>et al.</i> , 2003)	2402 doentes portadores de síndrome coronário agudo	A utilização de atorvastatina potenciou uma redução significativa da atividade inflamatória revelada pela avaliação dos níveis de PCR-as.
REVERSAL (Schoenhagen <i>et al.</i> , 2006)	210 doentes com lesões coronárias	Demonstrou correlação entre a redução do tamanho do ateroma e dos níveis de PCR com o uso de estatinas, graças ao seu efeito anti-inflamatório.
REVERSAL (Arroyo-Espigueroa, 2008; Silva e Lacerda, 2012)	790 doentes com DCE	A PCR-as foi preditora independente de eventos cardíacos adversos, tais como SCA e morte CV, independentemente de lesões ateroscleróticas significativas.

Fonte: (adaptado de Silva e Lacerda, 2012).

Com base nos dados apresentados, é possível concluir que a PCR-as adiciona valor prognóstico, a curto e a longo prazo, nos eventos cardiovasculares.

3.4 Terapia preventiva para elevadas concentrações de PCR

A PCR não é apenas um marcador de inflamação, ela também contribui ativamente para o desenvolvimento de placa aterosclerótica, para a sua instabilidade e subsequente formação de trombos, levando a uma extensa investigação da sua relação com fármacos cardioprotetores, com o objetivo de reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (Silva e Lacerda, 2012).

As estatinas são fármacos dotados de grande interesse no tratamento da hipercolesterolemia e da dislipidemia mista (*aumento dos triglicerídeos e do colesterol*), que inibem a síntese de colesterol por meio de uma inibição competitiva da enzima hidroximetilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) redutase, que regula a produção de colesterol intracelular no hepatócito. Ao inibir a colesterogênese no fígado, ocorre um estímulo da síntese de receptores do colesterol LDL na membrana celular dos hepatócitos, aumentando assim a captação desta lipoproteína em circulação, o que reduz os seus níveis plasmáticos (Martins *et al.*, 2009). Desta forma vai condicionar uma redução do colesterol LDL e VLDL. Porém, a sua importância não é devida apenas à redução do colesterol, mas também às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, incluindo o efeito direto na função endotelial, que leva à redução das reações inflamatórias, levando por exemplo à queda dos níveis de PCR, à redução das alterações nas artérias, estabilização da placa e redução da formação de trombos (Handler, 2005).

Segundo Handler (2005), as estatinas reduzem em 30% os acidentes coronários, assim como a mortalidade cardíaca, eventos de trombose, mortalidade total e reduzem também a necessidade de procedimentos coronários. Quanto aos níveis de colesterol LDL, as estatinas reduzem-nos em 30% e os níveis de triglicerídeos em 20%. No mercado atual é possível encontrar variados tipos de estatinas, nomeadamente as referidas na Tabela 10.

Tabela 10 – Exemplo de medicamentos genéricos e medicamentos com nome comercial existentes no mercado, pertencentes ao grupo de fármacos das estatinas.

Medicamento Genérico Princípio Ativo	Nome comercial
Atorvastatina	Zarator
Fluvastatina	Lescol
Pitavastatina	Livazo, Alipza
Rosuvastatina	Crestor, Visacor
Sinvastatina	Zocor

Fonte: (adaptado de Infarmed, 2012).

Segundo Ridker *et al.* (1997), a utilização de ácido acetilsalicílico (AAS), mais especificamente a Aspirina, é também uma importante terapêutica preventiva associada a uma redução significativamente maior da incidência de eventos cardiovasculares, bem como à redução dos níveis de PCR-as. Ainda Ikonomidis *et al.* (2004), a partir de um

estudo cujo objetivo era avaliar se a Aspirina reduziria a incidência e frequência de episódios de isquemia diários, num grupo de 60 doentes portadores de doença arterial coronária estável, demonstrou que este anti-inflamatório não esteroide realmente reduzia a incidência e a frequência destes episódios, bem como as concentrações sistémicas dos marcadores inflamatórios, como por exemplo a PRC-as.

A Aspirina para além das suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, também é utilizada como antiagregante plaquetário (por exemplo, Aspirina GR 100 mg). Os antiagregantes plaquetários previnem oclusões tromboembolíticas agudas da circulação arterial, por reduzirem a agregação das plaquetas e inibirem a formação de trombos na sequência de uma disfunção do endotélio. Desta forma, o AAS é um fármaco indicado para profilaxia do tromboembolismo arterial (EAM, AVC, isquemia transitória) e angina instável. É também utilizada na profilaxia secundária de acidentes cardio e cerebrovasculares isquémicos (Infarmed, 2012).

3.5 Limitações do uso da PCR

Existem algumas limitação da utilização da PCR importantes a citar, como por exemplo, o facto desta PFA só começar a ser produzida pelos hepatócitos 4h a 6h após o estímulo, o que dificulta uma deteção célere de DCV. Um outro ponto importante a focar deve-se ao facto da PCR apresentar um tempo de semi-vida elevado, como citado anteriormente, podendo demorar vários dias até voltar aos seus níveis basais. Será um aspeto negativo numa fase inicial de recuperação e de tratamento farmacológico, pois não irá permitir um correto valor de prognóstico e evolução do tratamento (Aguar, 2013).

Segundo Sun (2015), um outro aspeto importante relaciona-se com os níveis de distribuição da PCR variar significativamente em diversos grupos étnicos, como patente na figura 6, cuja explicação ainda se considera controversa mas, segundo este autor, poderá estar relacionado com o índice de massa muscular e obesidade.

Tabela 11 – Distribuição da PCR em diferentes grupos étnicos.

Reference	Median of CRP	Ethnic Group	Number of Subjects
Albert MA, <i>et al</i>	2.96	African women	475
	2.02	Caucasian women	24,455
	2.06	Hispanic women	254
	1.12	Asian women	357
Forouhi NG, <i>et al</i>	1.35	Europe	57
	0.70	South Asians	56
Sun JY, <i>et al</i>	1.00	Chinese	1544
Oda E, <i>et al</i>	0.28	Japanese men	1062
	0.20	Japanese women	647
Present study	0.99	Chinese	1834

Fonte: (adaptado de Sun, 2015).

Por fim será importante salientar que será importante realizar mais do que uma medição da concentração plasmática da PCR, pelo facto de outras situações poderem modificar os valores plasmáticos desta PFA. Desta forma, um conjunto de resultados será um parâmetro importante para os tornar num valor preditivo mais preciso (Rocha *et al.*, 2015).

IV. Conclusão

As manifestações mais comuns das DCV, como já citado o EAM, angina de peito e AVC_i, apresentam como mecanismo fisiopatológico desencadeador, o processo aterosclerótico. Este processo é caracterizado pelo desenvolvimento de uma resposta inflamatória, sendo extremamente importante o recurso aos biomarcadores inflamatórios, para uma mais precisa estratificação do risco de desenvolver uma doença cardiovascular ou então como método auxiliar de prognóstico da doença já desenvolvida.

O processo aterosclerótico por vezes não apresenta sinais da sua evolução, sendo caracterizado por um período silencioso. Desta forma, é extremamente importante que sejam feitos regularmente exames de rotina e que as atividades diárias sejam realizadas tendo em conta a promoção de saúde e bem estar, não descuidando os cuidados com a nutrição e a prática de exercício físico em detrimento do sedentarismo.

A identificação precoce de indivíduos com elevado risco de DCV é um passo importante para o desenvolvimento de cuidados primários, caso ainda seja possível controlar os fatores de risco cardiovascular no sentido de evitar o desenvolvimento de uma patologia. Se a doença já se encontrar numa fase desenvolvida, a aplicação de cuidados secundários é perentória no sentido de evitar a sua progressão.

Existem dois tipos de fatores de risco, os não modificáveis, sob os quais não podemos agir, sendo eles a idade, o género e a herança genética; e os fatores de risco modificáveis, que podem ser controlados de forma a evitar o desenvolvimento de diversas patologias. Neste sentido salientam-se a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, a diabetes, o hábito tabágico, o sedentarismo, os maus hábitos alimentares e a PCR. A análise destes fatores de risco em conjunto predirá com maior relevância e precisão o risco cardiovascular de um indivíduo, como é possível observar no anexo V.

Com enfoque na PCR e após esta revisão bibliográfica, confirma-se que esta PFA é caracterizada como um importantíssimo marcador e mediador inflamatório. A sua produção é sem dúvida marcada pelo início do processo inflamatório característico da aterosclerose, mais especificamente provocada pelo aumento da libertação de citocinas pro-inflamatórias pelos macrófagos (células fagocíticas do sistema imunitário inato). Contudo, esta proteína é também capaz de induzir a progressão deste processo inflamatório. Esta provoca instabilidade no endotélio vascular ao afetar a produção de

NO e ao potenciar a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade que por sua vez despoletarão uma maior reação inflamatória e maior absorção destas pelo endotélio fragilizado. Vai ativar o sistema de complemento por ligação a C1q da via clássica e pode ainda levar à rutura de um ateroma desenvolvido. Uma concentração aumentada desta proteína vai estimular os macrófagos a libertar metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs) e outras enzimas proteolíticas. Estas vão posteriormente degradar a matriz do ateroma, resultando assim na formação de trombos e oclusão arterial.

Desta forma, é possível concluir que esta PFA, determinada por métodos de alta sensibilidade em indivíduos com aparente risco cardiovascular (PCR-as), é sem dúvida um importante marcador de risco com relevante valor no prognóstico da patologia. Por outro lado, está associada à formação, desenvolvimento e fragilização ou até mesmo rutura do ateroma.

Em suma, como profissional de saúde apela-se ao desenvolvimento de programas de apoio e esclarecimento ao utente, com foco na deteção precoce dos fatores de risco cardiovasculares, incentivo na adesão à terapêutica e contínuo controlo tanto dos fatores de risco, como da progressão da doença, caso esteja desenvolvida. Como foi referido, as DCV continuam a ser a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo, como apresentado pela Organização Mundial de Saúde, sendo deste modo prioritário uma intervenção na sociedade com vista a reverter estes dados estatísticos, auxiliar no aumento da esperança média de vida e na promoção da saúde e bem estar de todos os cidadãos.

V. Bibliografia

Actor, J.K. (2007). *Imunologia e Microbiologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.

ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde. (2012). Referenciais de Competências e de Formação para o domínio das Doenças Cardiovasculares – Formação contínua. Ministério da Saúde, Lisboa.

Aguiar, F., Júnior, M., Sales, M. *et al.* (2013). Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59, pp. 85-92.

Albert, M., Danielson, E. e Rifai, N. (2001). Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/ CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *The Journal of the American Medical Association*, 281, pp. 64-70.

American Heart Association. (2015). Angina Pectoris. (Stable Angina). [Em linha]. Disponível em http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/SymptomsDiagnosisofHeartAttack/Angina-Pectoris-Stable-Angina_UCM_437515_Article.jsp. [Consultado em 24/09/2015].

Anziliero, D., Bassi, E., Pain, K. M., *et al.* (2013). Determinação dos níveis séricos de Proteína C Rreativa (CRP) em cães com alterações dos parâmetros hematológicos. *Ciência Animal Brasileira*, 14, pp. 265-272.

Arosa, F.A., Cardoso, E.M. e Pacheco, F.C. (2012). *Fundamentos de Imunologia*. 2ª edição, Lisboa, Lidel.

Badimon, L., Padró, T. e Vilahur, G. (2012). Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 1, pp. 60-74.

BioMérieux. (2009). *Biomarcadores en la valoración de las urgências cardíacas*. Espanha.

Bourbon, M. (2008). Fatores Genéticos e a Doença Cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27, pp. 1559-1563.

Carneiro, A. V., Costa, J. e Borges, M. (2004). A terapêutica com estatinas na prevenção primária e secundária da doença coronária. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 23, pp. 95-122.

Carvalho, L. (2012). Marcadores Inflamatórios de Instabilidade da Placa Aterosclerótica Coronária: Caracterização e Potencial Utilização Clínica. *Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa*.

Cooney, M. T., Dudina, A. L. e Graham, I. M. (2009). Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinician. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, pp. 1209-1227.

Dallmeier, D. e Koenig, W. (2014). Strategies for vascular disease prevention: The role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28, pp. 281-294.

David, J., Robb, G. B., Tai, S. C., *et al.* (2013). Active stabilization of human endothelial nitric oxide synthase mRNA by hnRNP E1 protects against antisense RNA and microRNAs. *Molecular and cellular biology*, 33, pp. 2029-2046.

Direção-Geral da Saúde. (2013). Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Número 005/2013. Lisboa.

Direção-Geral da Saúde. (2013). Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números. ISSN: 2183-0681. Lisboa.

Duvernoy, C. e Blumenthal, R. (2010). The numbers are in statins for the primary prevention of cardiovascular disease in women. *Circulation*, 121, pp. 1063-1065.

Fauci, A.S., Longo, D.L., Kasper, D.L., *et al.* (2008). *Harrison – Princípios de Medicina Interna*. Mcgraw-Hill.

Fernández, E., García, C., Espriella, R., *et al.* (2012). Biomarcadores cardíacos: presente y futuro. *Revista Colombiana de Cardiologia*, 19, pp. 300-311.

Gavina, C., e Pinho, T. (2007). Enfarte agudo do miocárdio. *O essencial da Saúde, Matosinhos: Edição e Conteúdos*.

Gomes, M. C. (2002). Proteína C Reactiva: Um novo marcador «dourado» de risco cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 21, pp. 1329-1346.

Gottlieb, M.G.V., Bonardi, G. e Moriguchi, E.H. (2005). Fisiopatologia e aspetos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*, 15.

Gregghi, C. M. (2012). Aterosclerose: Mecanismo da aterogênese. [Em linha]. Disponível em <<http://www.gregghi.com.br/atero/atmecanism.php>>. [Consultado em 11/09/2015].

Guetta, V. e Cannon, R. (1996). Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation*, 93, pp. 1928-1937.

Guyton e Hall. (2012). *Fundamentos de Fisiologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.

Handler, C. (2005). *Cardiologia nos cuidados primários – Guia prático de medicina*, Lisboa, Climepsi Editores.

Henriques, S., Lélis, M., Jesus, H. *et al.* (2006). Biomarcadores cardíacos nas síndromes coronárias agudas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 13, pp. 113-125.

Hottz, É., Clapauch, S., Siqueira, M., *et al.* (2010). O papel do inibidor do ativador do plasminogénio na relação da periodontite com a doença cardiovascular. *Revista de Periodontia*, 20, pp. 14-21.

Ikonomidis, I., Andreotti, F. e Nihoyannopoulos, P. (2004). Reduction of daily life ischaemia by aspirin in patients with angina: underlying link between thromboxane A2 and macrophage colony stimulating factor. *Heart*, 90, pp. 389-393.

IMI - Imagens Médicas Integradas. (2015). TAC (Tomografia Axial Computorizada). [Em linha]. Disponível em <<http://www.imi.pt/pt/content/17-servicos/86-o-que-o-contraste-endovenoso-e-quando-utilizado?main=18¤t=69>>. [Consultado em 24/09/2015].

Infarmed. (1998). Formulário Europeu de Medicamentos.

Infarmed. (2012). *Prontuário Terapêutico 2013*. Ministério da Saúde, Governo de Portugal.

Kinlay, S., Schwarts, G., Olsson, A., *et al.* (2003). High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*, 108, pp. 1560-1566.

Kuller, L., Tracy, R., Shaten, J., *et al.* (1996). Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT. *American Journal of Epidemiology*, 144, pp. 537-542.

Kumar, V., Abbas, A.K. e Aster, J.C. (2013). *Robbins – Patologia Básica*. 9ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier.

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., *et al.* (2010). *Robbins – Patologia Básica*. 8ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier.

Librandi, A. P. e Pandochi, A. I. (2008). O envolvimento do sistema de complemento nos processos de aterogénese. *Medicina*, 41, pp. 312-326.

Lim, S. e Park, S. (2014). Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *Biochemistry and Molecular Biology Reports*, 47, pp. 1-7.

Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., *et al.* (2000). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 343, pp. 1139-1147.

Mandal, A. (2012). Diagnóstico da Doença Cardiovascular. [Em linha]. Disponível em <[http://www.news-medical.net/health/Cardiovascular-Disease-Diagnosis-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Cardiovascular-Disease-Diagnosis-(Portuguese).aspx)>. [Consultado em 24/09/2015].

Martins, A. C., Soares, D. P., Lyra, M. C., *et al.* (2009). Estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares. *Boletim brasileiro de avaliação de tecnologias em saúde*, 09, ISSN 1983 – 7003.

MSD Portugal. (2009). Manual Merk – Saúde para a família [Em linha]. Disponível em <<http://www.manualmerck.net/>>. [Consultado em 25/09/2015].

Massachusetts Medical Society. (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 339, pp. 1349-1357.

Murphy, K., Travers, P. E Walport, M. (2010). *Imunobiologia de Janeway*. 7ª edição, Porto Alegre, Artmed.

Nakazawa, G. (2010). Pathological Findings at Bifurcation Lesions – The Impact of Flow Distribution on Atherosclerosis and Arterial Healing After Stent Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 55, pp. 1679-1687.

Neto, N. S. R. e Carvalho, J. F. (2009). O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 49, pp. 413-430.

News Medical. (2007). QRISK pontuação mais preciso do que Framingham ou ASSIGN para ataques cardíacos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.news-medical.net/news/2007/07/09/27/Portuguese.aspx>>. [Consultado em 15/09/2015].

Nordqvist, J. (2015). Atherosclerosis: Causes, Symptoms and Treatments. [Em linha]. Disponível em <<http://www.medicalnewstoday.com/articles/247837.php>>. [Consultado em 24/09/2015].

Pimentel, I. (2010). *Doenças Cardiovasculares*. Apifarma, Lisboa.

Paoletti, R., Gotto, A.M. e Hajjar, D.P. (2004). Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation*, 109, pp. 20-26.

Perdigão, C. (2011). Risco Cardiovascular Global. *Revista fatores de risco*, 20, pp. 58-61.

Pitthan, E., Martins, O. M. O. e Barbisan, J. N. (2014). Novos biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: predição de risco cardiovascular. *Revista da AMRIGS*, 58, pp. 69-77.

Ribeiro, F., Alves, A., Teixeira, M., *et al.* (2009). Funcionalidade endotelial e aterosclerose: marcadores sanguíneos com utilidade clínica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28, pp. 1121-1151.

Ridker, P. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.

Ridker, P., Cushman, M., Stampfer, M., *et al.* (1997). Inflammation, Aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine*, 336, pp. 973-979.

Ridker, P., Rifai, N., Clearfield, M., *et al.* (2001). Measurement of c-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *The New England Journal of Medicine*, 344, pp. 1959-1965.

Ridker, P., Rifai, N., Pfeffer, M., *et al.* (1999). Long-term Effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 100, pp. 230-235.

Robbins, S., Cotan, R. e Kumar, V. (1996). *Fundamentos de Robbins – Patologia Estrutural e Funcional*. 2.^a Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Rocha, T., Silva, A., Fortier, S., *et al.* (2015). Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37, pp. 242-246.

Rosário, H. (2010). Forças hemodinâmicas em aterosclerose – repercussões sobre as características e atividade endotelial. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação*, 25, pp. 6-13.

Santos, M., Pegoraro, M., Sandrini, F., *et al.* (2008). Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 90, pp. 301-308.

Santos, W. B., Mesquita, E. T., Vieira, R. M. R., *et al.* (2003). Proteína C reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 80, pp. 452-456.

Schoenhagen, P., Tuzcu, M., Hansen, C. A., *et al.* (2006). Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (reversal) trial. *Circulation*, 113, pp. 2826-2834.

Silva, A.O. (2007). *O essencial da Saúde - AVC*.

Silva, D. e Lacerda, A. (2012). Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31, pp. 733-745.

Silva, S. H. e Moresco, R. N. (2010). Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. *Scientia Medica*, 21, pp. 132-142.

Silva, J.M. e Saldanha, C. (2006). Endotélio Arterial e Aterotrombogênese: I – Intervenção do endotélio intacto na homeostasia vascular e sanguínea. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25, pp. 1061-1083.

Singh, R., Mengi, S., Xu, Y., *et al.* (2002). Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Experimental & Clinical Cardiology*, 7, pp. 40-53.

Sun, M., Zhang, L., Chen, S., *et al.* (2015). Association of C-Reactive Protein and Metabolic Disorder in a Chinese Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, pp. 8228-8242.

Teixeira, B. C., Lopes, A. L., Macedo, R., *et al.* (2014). Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *Jornal vascular brasileiro*, 13, pp. 108-115.

Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., *et al.* (2012). *3ª Definição Universal de AM*. European Society of Cardiology.

VanderLaan, P., Reardon, C. e Getz, G. (2004). Site specificity of atherosclerosis site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 24, pp. 12-22.

Varella, P. P. V. e Neves, W. C. (2001). Citocinas: revisão. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 24, pp. 146-154.

Vaz, A., Takei, K. e Bueno, E. (2007). *Ciências Farmacêuticas. Imunoensaios - Fundamentos e Aplicações*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

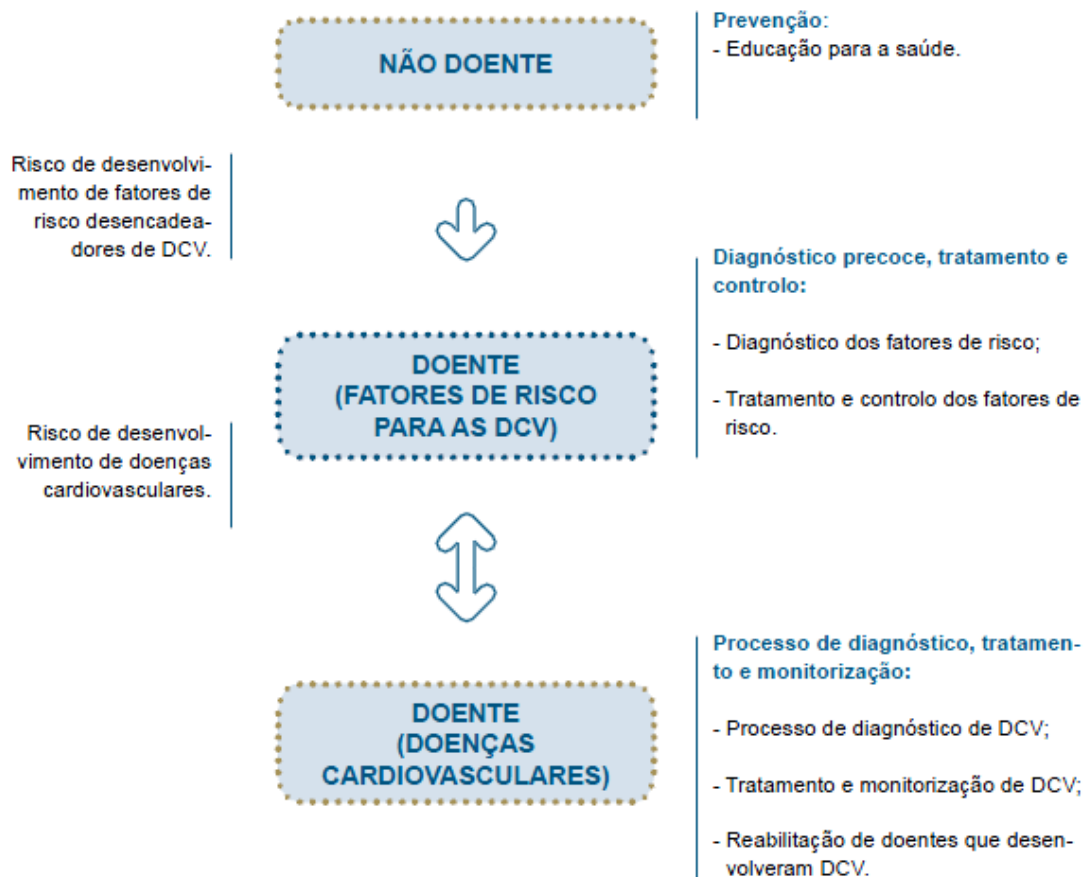
World Health Organization. (2011). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva.

World Health Organization. (2015). *As doenças cardiovasculares (DCV)*. Ficha técnica n.º317.

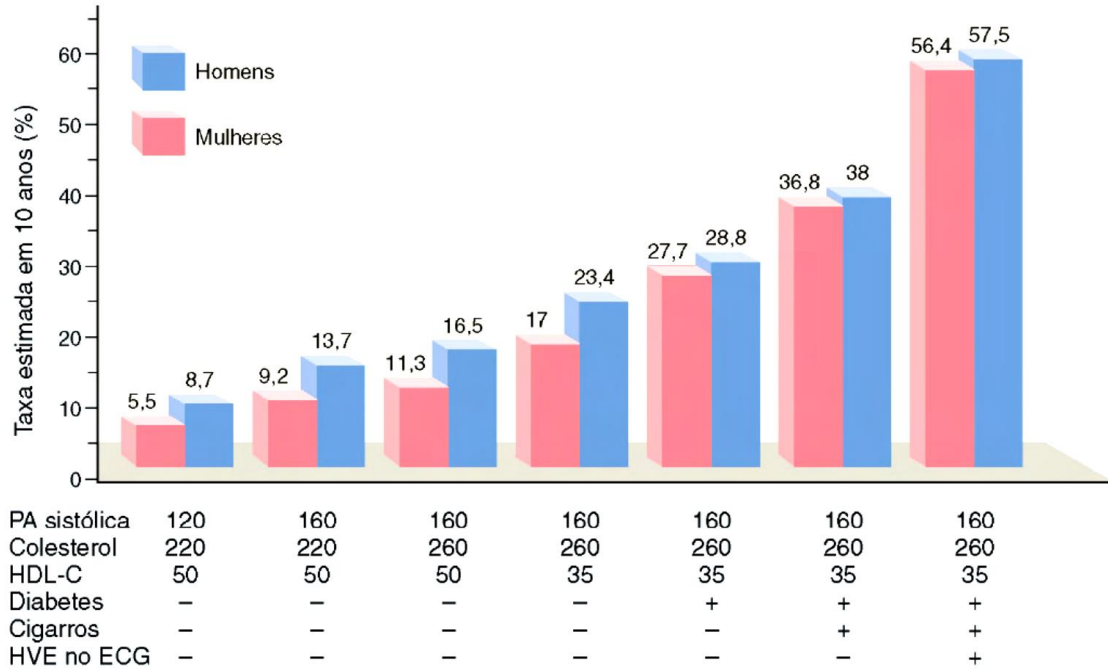
Yang, X. P. e Reckelhoff, J. F. (2011). Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20, pp. 133-138.

VI. Anexos

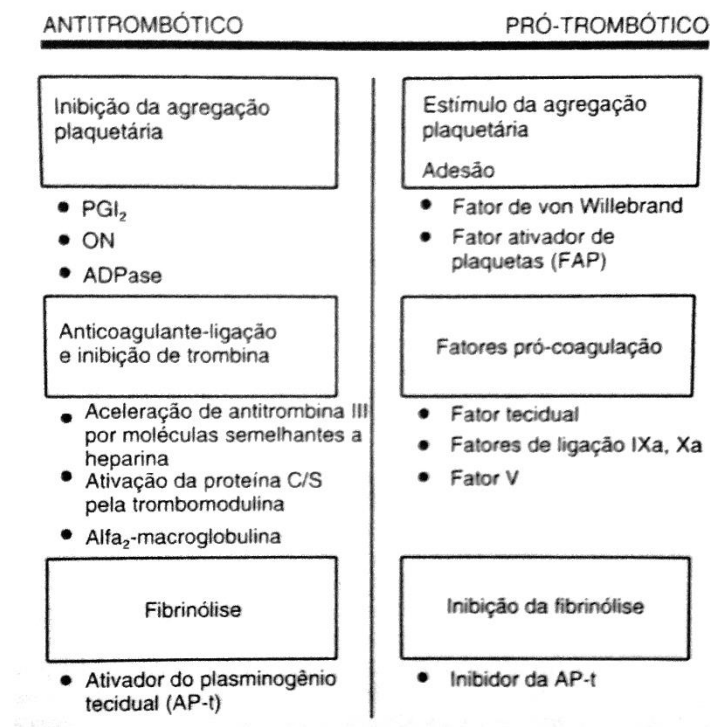
Anexo I – Categorias epidemiológicas das Doenças Cardiovasculares (Adaptado de ACSS, 2012).



Anexo II – Estimativa do risco de homens e mulheres de igual idade contraírem uma doença coronária, associada a outros fatores de risco para além da idade (ACSS, 2012).



Anexo III – Atuação do endotélio aquando condição normal cuja ação se apresenta antitrombótica (à esquerda) e numa situação de lesão, com ação pró-trombótica (à direita) (adaptado de Robbins *et al.*, 1996).



Anexo IV – Método de prevenção primária numa consulta de medicina geral e familiar
 – Determinação do Risco Global pela tabela de baixo Risco Cardiovascular.

The screenshot shows a medical software interface with several sections:

- Identificação:** Includes fields for Tipo (Essencial), HTA desde (2011), Anti-hip. desde (2011), Tétano (22-01-2013), Tipo, RH, and Altura (155 cm).
- Vacinações:** Section for tracking vaccinations.
- Bio:** Section for biological data.
- Hábitos:** Includes Alcohol (Não), Med. Abuso (Não), Tabaco (Não), and Drogas (Não).
- Lesões Orgãos Alvo:** Includes checkboxes for AVC/AIT, HVE, Ateroma, Ins. Cardíaca, Rim, Retinopatia, Nefropatia, Vascular, D. Coronária, EAM, DM, DG, and Dislipidemia.
- Patologias Associadas:** Section for associated pathologies.
- Outras Patologias:** Section for other pathologies.
- Consultas:** A table with columns for Date, Weight (kg), BMI, Blood Pressure (SAs, DAs), MAIb, Alcohol, Tobacco, Carga Tabágica, RCV, Risco Diabetes, FC, TFGe, D, B, AC, IECA, ARA, Outra, and Notas.

A pop-up window titled "Risco Global pela tabela de Baixo Risco Cardiovascular" is overlaid on the table. It contains the following data:

- Idade: 80
- Sexo: Feminino
- Colesterol(mg/dL): Total 200, HDL 70
- TA: Sistólica 140, Diastólica 70
- Fumador: Não
- Diabetes: Sim
- Risco Global: Moderado
- Probabilidade: 6%
- Botão: Calcular RC Global

Anexo V – Comparação da magnitude do risco relativo de futuros eventos cardiovasculares associando a PCR-as, níveis de colesterol total, colesterol LDL e homocisteína, entre mulheres aparentemente saudáveis. Após análise do gráfico, é de realçar a elevada magnitude do risco relativo quando se juntam dois importantes fatores de risco cardiovascular (PCR-as e a relação colesterol total/colesterol HDL (Adaptado de Ridker, 2001).

