

Artigo de  
Atualização

## Marcadores Laboratoriais Não Tradicionais para Aterosclerose: revisão de literatura

Non-Traditional Laboratory Markers for Atherosclerosis: review of the literature

Marco Antônio Mota Gomes,<sup>1</sup> Irving Gabriel Araújo Bispo,<sup>2</sup> Nilton Cavalcanti Macêdo Neto<sup>2</sup>

### Resumo

As doenças cardiovasculares estão relacionadas com o processo aterosclerótico e o metabolismo lipídico. Apesar da importância dos lipídios sanguíneos na doença cardiovascular, 50% dos infartos do miocárdio ocorrem em indivíduos sem hiperlipidemia. Nos últimos anos, estudos demonstram fatores de risco emergentes como marcadores de aterosclerose. Lipoproteína-A consiste essencialmente de uma partícula de LDL, limitada pela apolipoproteína-a. Lipoproteína-A é associada à presença e extensão da doença coronariana. Proteína-C reativa desempenha um papel na aterosclerose e complicações cardiovasculares. Evidências experimentais sugerem que a homocisteína pode estar envolvida na aterogênese e trombogênese. A importância da hiperfibrinogenemia como um fator de risco de aterotrombose é confirmada por uma série de estudos. Níveis elevados do inibidor de ativador de plasminogênio1 na admissão também têm se mostrado elevados em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Espera-se, assim, que no futuro tais marcadores descritos sirvam para auxiliar no acompanhamento e prevenção desses pacientes.

**Palavras-chave:** Aterosclerose, Plasminogênio, Lipoproteína-A, Homocisteína

### Abstract

Cardiovascular diseases are associated with atherosclerosis and lipid metabolism. Despite the importance of blood lipids for cardiovascular disease, 50% of myocardial infarctions occur in individuals without hyperlipidemia. During the past few years studies have shown emerging risk factors as markers for atherosclerosis. Lipoprotein A consists essentially of a particle of LDL, limited by apolipoprotein-a. Lipoprotein A is associated with the presence and extent of coronary disease. C-reactive protein plays a role in atherosclerosis and cardiovascular complications. Experimental evidence suggests that homocysteine may be involved in atherogenesis and thrombogenesis. The importance of hyperfibrinogenemia as a risk factor for atherothrombosis is confirmed by several studies. High plasminogen activator-1 inhibitor levels on admission have also been demonstrated in patients with acute myocardial infarction. It is thus hoped that these markers may assist in monitoring and prevention for these patients in the future.

**Keywords:** Atherosclerosis, Plasminogen, Lipoprotein A, Homocysteine

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica - Serviço de Cardiologia - Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) - Maceió (AL), Brasil

<sup>2</sup> Curso de Graduação em Medicina - Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) - Maceió (AL), Brasil

## Introdução

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, as doenças cardiovasculares estão classificadas em cerca de 69 grupos, incluindo a cardiopatia isquêmica, a isquemia cerebral, o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular encefálico, a doença arterial obstrutiva periférica e várias outras relacionadas.<sup>1</sup>

As doenças cardiovasculares estão relacionadas com o processo aterosclerótico e o metabolismo dos lipídios. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre.<sup>2</sup>

A doença coronariana é a primeira causa de mortalidade nos países desenvolvidos. Estão sendo realizados esforços por parte desses países para determinar os fatores de risco que são mais importantes para desenvolver doença isquêmica, e assim, planejar estratégias de prevenção primária e identificar pessoas com risco de apresentar um novo episódio coronariano agudo.<sup>3</sup>

Na prevenção primária, pacientes são identificados de acordo com os clássicos fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL, diabetes mellitus, tabagismo e hipertrofia ventricular esquerda.<sup>4</sup>

Os níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides podem ser utilizados para a identificação de pacientes com elevado risco para desenvolver evento cardiovascular.<sup>1</sup>

Apesar da importância dos lipídios sanguíneos na doença cardiovascular, 50% dos infartos do miocárdio ocorrem em indivíduos sem hiperlipidemia e mais de 20% dos eventos coronarianos ocorrem na ausência de algum fator de risco cardiovascular estabelecido.<sup>5</sup>

Por exemplo, *the Women's Health Study* (28000 mulheres saudáveis acompanhadas por oito anos) demonstrou que 77% dos eventos de doença cardiovascular ocorrem com pacientes que apresentam níveis de LDL colesterol abaixo de 160mg/dl e 46% ocorrem com pacientes com níveis de LDL menores que 130mg/dl.<sup>5</sup>

O estudo FORTIAM demonstrou que a prevalência de pacientes com infarto agudo do miocárdio, mas sem os clássicos fatores de risco comumente encontrados, foi exatamente 8%. *Interheart Study* encontrou um valor de 15% em pacientes com infarto agudo do miocárdio que não apresentavam os clássicos fatores de risco. O estudo Ibérica mostrou que 15% dos pacientes entre

25 anos e 74 anos não tinham tais fatores e, além disso, tinham pior prognóstico.<sup>6</sup>

O escore de risco de Framingham, que inclui os clássicos fatores de risco cardiovascular, foi originalmente utilizado com pessoas até 75 anos, sendo, no entanto, muito utilizado em populações mais idosas, devido à ausência de uma apropriada alternativa. Entretanto, o poder dos clássicos fatores de risco para prever o risco de doença cardiovascular parece diminuir com o avanço da idade, como citado por Kannel.<sup>7</sup> Estudos observacionais em pessoas mais idosas (>85 anos) têm mostrado que alguns desses fatores de risco clássicos tornam-se nebulosos ou atuam no sentido contrário de valor preditivo nessa idade, como citado por Bemmell.<sup>4,8</sup>

A necessidade em identificar fatores causais adicionais e novos parâmetros para tratamento profilático de infarto do miocárdio é aparente.<sup>9</sup> Nos últimos anos, grandes estudos demonstram fatores de risco emergentes como marcadores de aterosclerose e preditor de eventos clínicos, como proteína-C reativa, lipoproteína-A, fibrinogênio, homocisteína, entre outros, geralmente apresentando resultados controversos.<sup>6</sup>

Nesta publicação, serão revisados de modo sucinto, aspectos básicos e relevantes referentes aos novos marcadores laboratoriais de aterosclerose como indicadores de prognóstico de doença cardiovascular.

## 1. Lipoproteína-A

Lipoproteína-A consiste essencialmente de uma partícula de LDL, limitada por uma glicoproteína semelhante ao plasminogênio, a apolipoproteína-a. Níveis de lipoproteína-A podem variar entre as amostras individuais, sendo determinados por polimorfismo genético do gene LPA que codifica a apolipoproteína-a para a composição da lipoproteína-A.<sup>9</sup>

A apolipoproteína-a possui um alto grau de homologia com o plasminogênio, o precursor inativo da plasmina, proteína responsável pela quebra da fibrina produzida no processo de coagulação, devido ao variado número de repetições de sequência de aminoácidos. Essa estrutura permite a ligação da lipoproteína-A à fibrina e às proteínas da superfície celular de células endoteliais e monócitos, bem como a inibição competitiva do ativador do plasminogênio tecidual, diminuindo a geração de plasmina e a fibrinólise.<sup>1</sup>

A lipoproteína-A representa uma interseção entre a aterosclerose e a trombose, tendo um papel importante, porém não definido, na aterogênese.<sup>3</sup>

A concentração de lipoproteína-A está fortemente relacionada com o fenótipo da apolipoproteína-a, tendo antecedentes genéticos afins. Assim, níveis obtidos em jovens mulheres com relação à lipoproteína-A são semelhantes aos encontrados em adultos, devido a esse mecanismo genético.<sup>10</sup>

Lipoproteína-A, devido a sua atividade quimiotática e atividade inibitória de trombólise em zonas vasculares, é associada à presença e extensão da doença coronariana e pode ser indicada como um forte preditor de eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes diabéticos, como citado por Saely et al.<sup>6</sup> A aterogenicidade da lipoproteína-A foi relacionada aos fosfolipídios oxidados pró-inflamatórios que preferencialmente circulam compondo as partículas de lipoproteína-A.<sup>10</sup>

Um grande número de estudos epidemiológicos e meta-análises têm sugerido *status* de fator de risco da lipoproteína-A para aterosclerose e doença cardiovascular, como revisado por Smolders et al.,<sup>11</sup> apesar de que estudos de autópsia baseados no *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study* não conseguiu demonstrar uma associação significativa entre a lipoproteína-A e aterosclerose coronariana e aórtica, em indivíduos com idade entre 15 anos e 34 anos.<sup>10,11</sup>

Embora haja variações nos estudos prospectivos sobre lipoproteína-A como fator de risco para doença coronariana, tais resultados discrepantes podem ser em parte atribuídos a metodologias diferentes nos grandes estudos, incluindo uma recente meta-análise - *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* - que demonstrou que o risco de doença coronariana aumenta com maior concentração de lipoproteína-A.<sup>12</sup>

Lipoproteína-A é a única entre os fatores de risco em que sua concentração varia entre <0,1nmol/L e >180nmol/L. Diferentemente de outros fatores de risco para aterosclerose, o risco da lipoproteína-A em prever como fator de risco não é linear, mas de qualquer forma aumenta em concentrações elevadas, acima de 25%.<sup>12</sup>

Além disso, grandes estudos indicam que a concentração de lipoproteína-A contribui como fator de risco apenas quando a concentração de LDL aumenta concomitantemente, como citam *The Bruneck Study* e *The Prime Study*.<sup>11</sup> Outros estudos afirmam que não há tal interação, como por exemplo. *Stanford Five-City Project* e *Caerphilly Study*.<sup>3</sup>

Para Hearn et al.,<sup>13</sup> história familiar, apolipoproteína-b e a lipoproteína-A são preditores independentes para doença coronariana com estenose superior a 50%.

Dangas et al. observaram diferenças nas concentrações de lipoproteína-A entre o grupo-controle e os pacientes com obstrução coronariana superior ou igual a 50%. Também não encontraram diferenças entre pacientes com afecção multivascular em relação àqueles que tinham apenas uma lesão. Para Lima et al.<sup>14</sup> e Peltier et al.,<sup>15</sup> em estudos que incluíram fatores de risco cardiovasculares convencionais e lipoproteína-A, esta é um marcador independente de gravidade da lesão de artéria coronária.<sup>3,13-15</sup>

Dahlen et al.,<sup>16</sup> ao contrário dos estudos de Lima et al.<sup>14</sup> e Peltier et al.,<sup>15</sup> não encontraram nenhuma relação da lipoproteína-A com doença cardiovascular, tampouco encontraram uma correlação entre idade, colesterol total e HDL-colesterol). Horimoto et al.<sup>17</sup> mostraram que preditores independentes da gravidade da doença aterosclerótica coronariana são a idade, o sexo, a proporção de apolipoproteína-b e apolipoproteína-a1, diabetes mellitus, hipertensão arterial; enquanto que o colesterol total, colesterol, triglicérides, apolipoproteína-b, lipoproteína-A e índice de massa corpórea (IMC) não foram correlacionados.<sup>3,14,17</sup>

Finalmente, isoforma pequena de apolipoproteína-a pode também ser associada com o aumento do risco de doença coronariana. Entretanto, discordantes estudos têm relatado que o tamanho da molécula de apolipoproteína-a é independente da lipoproteína-A como fator de risco para doença coronariana, como apresentam *ECTIM Study* e *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*.<sup>10</sup>

*The Physicians' Health Study* concluiu em recente publicação que a lipoproteína-A e apolipoproteína-a são fatores preditores para angina. Indicou que pessoas com altas concentrações de lipoproteína-A, especialmente com altas concentrações de LDL-colesterol, têm 4 a 12 vezes mais risco do que aqueles com baixas concentrações de ambos, indicando uma relação de sinergismo. Entretanto apolipoproteína-a foi mais preditor de angina que lipoproteína-A.<sup>12</sup>

## 2. Proteína-C Reativa

Inflamação caracteriza todas as fases da aterosclerose e fornece a correlação fisiopatológica entre a lesão inicial e a ruptura da placa com a consequente vaso-oclusão. O marcador inflamatório com uma alta sensibilidade como a proteína-C reativa pode representar ferramenta útil como fator de risco cardiovascular em pessoas aparentemente saudáveis.<sup>18</sup> Tal marcador de inflamação sistêmica desempenha um papel na aterosclerose e complicações cardiovasculares que ainda permanecem obscuras.<sup>19</sup>

A síndrome coronariana aguda está sendo vista como uma desordem tromboinflamatória. Tem sido demonstrado que pacientes com infarto agudo do miocárdio são admitidos em nível hospitalar com altos níveis plasmáticos de proteína-C reativa, que é um sensível marcador inflamatório, cujos níveis elevados também estão associados com insuficiência cardíaca durante o período de internação hospitalar.<sup>19</sup>

Em 2002, a *American Heart Association* e o Centro Americano de Controle de Doenças recomendaram a solicitação de marcadores inflamatórios, especialmente a proteína-C reativa, por possuir maior disponibilidade de métodos de dosagem, para melhorar a predição de eventos coronarianos entre pacientes com risco intermediário pelo escore de risco de Framingham.<sup>20</sup>

Há estudos que demonstram que altos níveis de proteína-C reativa em pacientes com choque cardiogênico complicam tais pacientes com infarto agudo do miocárdio, como citado por Lim et al.<sup>21</sup> Indicam também que altos níveis de proteína-C reativa estão associados à menor sobrevida em pacientes com choque cardiogênico.<sup>21-23</sup>

O estudo JUPITER mostrou que pacientes com níveis de proteína-C reativa maiores que 2mg/dl, independentemente dos seus níveis de LDL colesterol, apresentam aumento de risco cardiovascular, e esse risco é substancialmente diminuído (44% contra o placebo) com o uso da rosuvastatina. O benefício é evidente entre homens e mulheres.<sup>5</sup> O estudo JUPITER ratifica, assim, o papel dos níveis de proteína-C reativa como um importante fator de risco cardiovascular em população saudável.<sup>24</sup>

Grandes estudos observacionais mostram que altos níveis de proteína-C reativa estão associados ao maior risco de doença coronariana e ao aumento da espessura da camada média da artéria carótida, um marcador subclínico de aterosclerose, como citado pelo *British Women's Heart and Health Study*. Entretanto tais associações podem ter explicações não como um resultado causal (por exemplo, os níveis de proteína-C reativa podem ser alterados como resultado da aterosclerose em vez de ser uma causa da mesma) ou confuso (por exemplo, a associação de proteína-C reativa com aterosclerose pode surgir correlacionada com a presença de outros dois fatores de riscos comuns) como citado por *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*.<sup>18</sup>

Entretanto, há estudos que questionam o valor da proteína-C reativa como fator de risco. Em seus estudos, Gómez et al.<sup>6</sup> demonstraram que as concentrações de proteína-C reativa foram similares em pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio

com ou sem os clássicos fatores de risco. Além disso, *FORTIAM Study* não observou valor prognóstico para a proteína-C reativa em relação aos clássicos fatores de risco. Outros estudos apontam que a proteína-C reativa é um moderado ou nulo preditor para doenças cardiovasculares, como citado por Huelmos et al.<sup>25</sup>

### **3. Homocisteína**

Homocisteína é um metabólito intermediário na conversão de metionina a cisteína. Hiperhomocisteinemia pode ocorrer por defeitos enzimáticos (como a metionina sintetase) ou deficiência de vitaminas nas vias de metabolização de homocisteína. McCully<sup>26</sup>, em 1969, foi o primeiro a sugerir que altos níveis de homocisteína estão relacionados com a aterosclerose. Desde então vários estudos tentam explicar a relação da hiperhomocisteinemia com as doenças ateroscleróticas, inclusive a doença cerebrovascular.<sup>27</sup>

Choy et al.<sup>28</sup> sugerem que a relação entre hiperhomocisteinemia e aterosclerose depende do nível de HDL-colesterol produzido pelo organismo, pois tal molécula serve como um "varredor" de colesterol do plasma.<sup>28,29</sup> Define-se hiperhomocisteinemia como níveis de homocisteína acima de 15µmol/l.<sup>30</sup>

Alguns estudos, como citado por Friedman<sup>31</sup> e Cingozbay et al.,<sup>32</sup> mostraram a relação de moderada hiperhomocisteinemia com a ocorrência de acidente vascular encefálico em pacientes portadores de fibrilação atrial. Apesar disso há outros estudos, como conduzido por Eikelboom et al.,<sup>33</sup> que não mostram essa relação. Tais resultados conflitantes podem ser atribuídos a diferentes classificações sobre acidente vascular encefálico, critério de exclusão em cada um dos trabalhos e critérios diferentes para a seleção de pacientes.<sup>27,30</sup>

Sun et al.<sup>34</sup>, em estudo de coorte em pacientes chineses, demonstraram que não há uma correlação definida entre hiperhomocisteinemia e acidente vascular encefálico. Porém demonstraram que há associação entre hiperhomocisteinemia e o risco de doença arterial coronariana e morte, como também foi demonstrado por estudos realizados com mulheres saudáveis e mulheres na pós-menopausa, como citados respectivamente por Zylberstein et al.<sup>35</sup> e Rossi et al.<sup>36</sup>

O mecanismo através do qual a hiperhomocisteinemia induz o desenvolvimento de lesões vasculares ainda é pouco conhecido. Evidências experimentais sugerem que a homocisteína pode estar envolvida na aterogênese e trombogênese, levando à hiperplasia da célula muscular e fibrose. Concentrações anormais de

homocisteína podem resultar da interação de fatores genéticos e nutricionais. A enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), que tem um papel importante no metabolismo da homocisteína, apresenta diminuição da atividade como resultado do polimorfismo na posição 677 do gene MTHFR e leva ao aumento das concentrações de homocisteína. A variante alélica MTHFR 677T tem sido encontrada com alta frequência em pacientes com doenças vasculares.<sup>27,30</sup>

O alelo polimórfico MTHFR 677T já foi associado com doenças vasculares, aterosclerose de carótida, doença arterial obstrutiva e infarto do miocárdio, como citado por Jee et al.<sup>37</sup> Na doença arterial coronariana, o alelo polimórfico foi observado significativamente mais frequente nos pacientes em relação aos controles. Em estudo brasileiro, o polimorfismo foi associado à gravidade da doença, mas não apresentou distribuição significativamente diferente entre pacientes com e sem doença arterial coronariana, como citado por Biselli et al.<sup>30</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos referentes ao papel pró-aterogênico da hiper-homocisteinemia ainda não são totalmente esclarecidos. Evidências sugerem que níveis elevados de homocisteína induzem à disfunção e lesão endotelial, proliferação de células musculares lisas, ativação de plaquetas e formação de trombos, levando à formação de placas ateroscleróticas.<sup>30</sup>

Biselli et al.<sup>30</sup> em seu estudo, demonstraram que 49,7% dos pacientes com doença arterial coronariana e 45,2% dos pacientes-controle apresentavam concentrações de homocisteína  $>15\mu\text{mol/l}$ , e essa diferença não foi significativa. Outro estudo brasileiro conduzido por Lima et al.<sup>38</sup> mostrou uma diferença significativa em concentrações de homocisteína entre o grupo-controle e o grupo com aterosclerose grave. Esses autores também observaram uma correlação positiva entre níveis mais altos de homocisteína e doença arterial coronariana.<sup>30</sup>

A associação entre homocisteína e lesão na camada média foi perfeitamente encontrada em uma grande meta-análise, indicando uma correlação entre homocisteína e doença coronariana e acidente vascular encefálico, com efeitos mais pronunciados em indivíduos jovens especialmente e em mulheres, citado por *Homocysteine Studies Collaboration*.<sup>10</sup>

Estudos clínicos, como os de Lonn et al.<sup>39</sup> e Bona et al.,<sup>40</sup> envolvendo tratamentos para reduzir os níveis de homocisteína, têm demonstrado que a suplementação com folato não reduziu o risco de complicações e morte por causas cardiovasculares, apesar de uma redução substancial nos níveis plasmáticos totais de

homocisteína. Embora estudos observacionais tenham demonstrado que o nível plasmático total de homocisteína é um preditor de eventos cardiovasculares, nenhum papel causativo da homocisteína foi substanciado pelos resultados de estudos de intervenção envolvendo tratamento para redução de níveis de homocisteína.<sup>27</sup>

#### 4. Fibrinogênio

Dos fatores hemostáticos, o fibrinogênio, uma proteína de reação da fase aguda, representa maior probabilidade como marcador de coagulação e inflamação, assim como fator que contribui para a fibrinólise. Uma série de estudos prospectivos demonstrou associação de valores basais de fibrinogênio com episódios futuros de doença coronariana.<sup>3</sup>

A importância da hiperfibrinogenemia como um fator de risco de aterotrombose é confirmada por uma série de estudos que mostram associação entre altos níveis de fibrinogênio e outros fatores de risco de doenças cardiovasculares: idade, tabagismo, colesterol, sedentarismo, hipertensão arterial, diabetes, angiograficamente determinando número e gravidade de estenose coronariana como citados por Gil et al.<sup>41</sup> e Baller et al.<sup>42,43</sup>

Meade et al.<sup>43</sup> foram os primeiros a demonstrar que parâmetros hemostáticos têm relação com morte cardiovascular. Em seu estudo prospectivo, mostraram que pessoas que morreram de doença arterial coronariana apresentavam altos níveis de fibrinogênio comparados aos pacientes que sobreviveram. Também mostraram que a associação de mortalidade cardiovascular com fibrinogênio foi independente com o risco cardiovascular estabelecido e mais forte que a associação com o colesterol sérico.<sup>44,45</sup>

Lowe et al.<sup>46</sup> relataram que altos níveis de fibrinogênio são mais elevados em pacientes com duas ou três artérias coronárias estenosadas do que com uma artéria com estenose ou sem estenose. Wilhelmsen et al.<sup>47</sup> relataram o sinergismo entre níveis de fibrinogênio e pressão arterial, e sugeriram que altos níveis plasmáticos de fibrinogênio representam fator de risco para acidente vascular encefálico e para infarto do miocárdio.<sup>43,45</sup>

Dupont et al. recentemente demonstraram que altos níveis de fibrinogênio são associados com maior quantidade de calcificação das artérias coronárias, um marcador pré-clínico de aterosclerose.<sup>48</sup>

Yano et al.<sup>49</sup> avaliaram a relação entre fibrinogênio e mortalidade por diferentes causas em uma coorte de

japoneses-americanos (71-93 anos), acompanhados por 4,4 anos. Das 728 mortes, 37% foram por doença cardiovascular e 27%, por câncer. Durante o primeiro ano de seguimento, o RR ajustado pela idade para mortalidade geral foi de 4,3 ( $p < 0,0001$ ), comparando-se o quintil mais elevado ( $> 3,51 \text{g/dL}$ ) com o quintil mais baixo ( $< 2,57 \text{g/dL}$ ). O RR foi reduzido para 1,7 no segundo ano, mas permaneceu aumentado nos anos subsequentes. Após o ajuste para idade e fatores de confusão, o RR (IC de 95%) associado com o aumento de um desvio-padrão do fibrinogênio ( $0,64 \text{g/dL}$ ) para mortalidade geral, doença cardiovascular, câncer e outras causas de mortalidade foi de 1,3; 1,2; 1,3; 1,3, respectivamente. A presença de doenças prévias não influenciou a associação entre fibrinogênio e mortalidade.<sup>20</sup>

## 5. Inibidor de ativador de plasminogênio1

Inibidor de ativador de plasminogênio1 é um rápido e específico inibidor das proteases tipo uroquinase ativador (uPA) e do tipo plasminogênio tissular (tPA).<sup>43</sup> Níveis elevados de inibidor de ativador de plasminogênio1 na admissão têm se mostrado elevados em pacientes com infarto agudo do miocárdio.<sup>19</sup> É também um dos principais inibidores do sistema fibrinolítico.<sup>50</sup>

Inibidor de ativador de plasminogênio1 (PAI-1) inibe o processo fisiológico de fibrinólise. Maiores níveis PAI-1 são observados em indivíduos obesos com síndrome metabólica, bem como em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Demonstrou-se anteriormente que a terapia com sinvastatina ( $40 \text{mg / dia}$  durante 8 semanas) reduz os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol e inflamação em pacientes com síndrome metabólica em comparação ao placebo, evidenciando também concomitante diminuição de marcadores inflamatórios, tais como a proteína-C reativa, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monócitos e interleucina 6 (IL-6).<sup>50</sup>

A diminuição significativa no inibidor de ativador de plasminogênio1 no grupo sinvastatina acrescenta mais um elemento de prova para o efeito protetor da sinvastatina em pessoas com síndrome metabólica.<sup>50</sup>

Jax et al.<sup>51</sup> mostraram que o inibidor de ativador de plasminogênio1 estava aumentado em pacientes diabéticos, o que concorda com os estudos de Nordt et al.,<sup>52</sup> e Vague et al.<sup>53</sup>

A importância do inibidor de ativador de plasminogênio1 é sublinhado por um estudo de acompanhamento dos homens depois de um evento primário do infarto do miocárdio. Aqueles pacientes que apresentaram elevadas concentrações do inibidor

de ativador de plasminogênio1 como um sinal de fibrinólise reduziram o maior risco de reinfarto.<sup>47</sup>

## Conclusões

A vasta literatura, apesar de ainda controversa, indica como altamente relevante o emprego de marcadores não tradicionais para aterosclerose na avaliação do risco cardiovascular do paciente.

Entretanto, ainda não foi sedimentado como tais marcadores podem ser utilizados na prática clínica para a estratificação de risco para doença cardiovascular.

A lipoproteína-A pode se comportar como excelente preditor para aterosclerose, principalmente relacionando-se a doença arterial coronariana naqueles indivíduos que se apresentam normocolesterolêmicos na bioquímica lipídica tradicional. Observa-se a necessidade de grandes estudos sobre tal marcador para que ratifiquem essa tendência, ressaltando também o acompanhamento de suas isoformas que possuem maior aterogenicidade.

A proteína-C reativa também surge como um grande marcador para aterosclerose, inclusive como alvo terapêutico para redução de risco cardiovascular e risco de insuficiência cardíaca em esfera hospitalar, como demonstrado por alguns trabalhos. Torna-se necessária melhor padronização com relação à análise laboratorial, para que seja utilizada de maneira apropriada no contexto clínico.

A homocisteína em diversos trabalhos possui correlação com risco cardiovascular, com destaque para risco de acidente vascular encefálico; porém sua associação é controversa em diversos estudos. Necessita de grandes ensaios clínicos para definir sua real utilização para marcador de risco, bem como seu papel na fisiopatogenia da aterosclerose.

Enfatizando o caráter tromboinflamatório do processo aterosclerótico, indica-se que avaliação do perfil hemostático do paciente, como fibrinogênio e inibidor de ativador de plasminogênio1, é de suma importância para avaliação de risco. Busca-se, da mesma forma, adequar as normas técnicas de avaliação laboratorial e custos de tais análises.

Apesar de ser mais vantajoso economicamente a dosagem de lipídios e métodos tradicionais de fatores de risco, os estudos apontam que a íntima relação com outros marcadores de aterosclerose possibilita uma melhor análise da severidade da placa aterosclerótica.

Espera-se assim que no futuro os marcadores descritos neste artigo sirvam como meios para auxiliar no acompanhamento e prevenção desses pacientes.

#### **Conflito de Interesses:**

Não há conflito de interesses.

#### **Fontes de Financiamento:**

Não há fontes de financiamento.

#### **Vinculação Acadêmica:**

Este artigo representa o Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina de Irving Gabriel Araújo Bispo, pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

## **Referências**

- Mota APL, Carvalho MG, Lima ML, et al. Lipoproteína (a) em pacientes portadores de doença arterial obstrutiva periférica e/ou diabetes mellitus tipo 2. *J Bras Patol Med Lab.* 2008;44:79-85.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):2-18.
- Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, et al. A lipoproteína (a), dímero-D y apolipoproteína-a-1 como indicadores de la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria. *Medicina Clínica (Barcelona).* 2009;132(18):689-94.
- Ruijter W, Rudi GJ, Willem J, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *Br Med J.* 2009;338:219-22.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hs-CRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: time for new guidelines? *Hell J Cardiol.* 2009;50:89-91.
- Gómez M, Valle V, Arós F, et al. FORTIAM Group of Researchers. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emergent risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM study). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(4):373-82.
- Kannel WB. Cardiovascular disease preventive measures for the older patient: an epidemiologic perspective. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15:382-88.
- Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens.* 2006;24:287-92.
- Kamstrup PR, Hansen AT, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc.* 2009;301(22):2331-339.
- Knoflach M, Kiechl S, Penz D, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARFY study). *Stroke.* 2009;40:1063-1069.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke.* 2007;38:1959-966.
- Rifai N, Sacks FM, Ridker PM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' health study. *Clin Chem.* 2004;50(8):1364-371.
- Hearn JA, De Maio SJ, Roubin GS, et al. Predictive value of lipoprotein (a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;66:1176-180.
- Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, et al. Increased serum levels of lipoprotein (a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:225-31.
- Peltier M, Peltier IMC, Sarano ME, et al. Elevated serum lipoprotein (a) levels in an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest.* 2002;121:1589-594.
- Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipid and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation.* 1986;74:758-65.
- Horimoto M, Hasegawa A, Ozaki T, et al. Independent predictors of severity of angiographic coronary atherosclerosis: the lack of association between impaired glucose tolerance and stenosis severity. *Atherosclerosis.* 2005;182:113-19.
- Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, et al. Does high C-reactive protein concentration increase atherosclerosis? The Whitehall II study. *PLoS One.* 2008;3(8):e3013.
- Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. *Int Heart J.* 2009;50(1):33-45.
- Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):233-40.
- Lim SY, Jeong MH, Bae EH, et al. Long-term predictive factors of major adverse cardiac events in patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2005;69(2):154-58.
- Lawlor DA, Harbord RM, Timpson NJ, et al. The association of c-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4,610 cases amongst 18,637 participants. *PLoS One.* 2008;3(8):e3011.
- Rosvall M, Engstrom G, Berglund G, et al. C-reactive protein, established risk factors and social inequalities in cardiovascular disease – the significance of absolute versus relative measures of disease. *BMC Public Health.* 2008;8:189.

24. JUPITER Study. Low-risk older patients (50 years and older) with raised high sensitivity CRP (hs-CRP) benefit from rosuvastatin therapy. *Cardiovasc J Africa*. 2008;19(6):1-3.
25. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y padrón diferencial de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-410.
26. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1969;56:111-28.
27. Guerzoni AR, Biselli PM, Godoy MF, et al. Homocisteína e polimorfismos dos genes MTHFR e VEGF: impacto na doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):263-68.
28. Choy PC, Mymim D, Zhu Q, et al. Atherosclerosis risk factors: the possible role of homocysteine. *Moll Cell Biochem*. 2000;207:143-48.
29. Tascilar N, Ekem S, Aciman E, et al. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for cardioembolic stroke in the Turkish population. *Tohoku J Exp Med*. 2009;218(4):293-300.
30. Biselli PM, Guerzoni AR, Bertollo EMG, et al. Variabilidade genética MTHFR no desenvolvimento da doença arterial coronária. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(3):274-78.
31. Friedman HS. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2001;134:253-54.
32. Cingozbay BY, Yiginer O, Cebeci BS, et al. Role of homocysteine for thromboembolic complication in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13:609-13.
33. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large – and small artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:1069-1075.
34. Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese 12-year prospective cohort study. *Circulation*. 2009;73:1423-430.
35. Zylberstein DS, Bengtsson C, Bjorkelund C, et al. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease: A 24 year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Circulation*. 2004;109:601-606.
36. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM, et al. Hyperhomocysteinemia predicts total and cardiovascular mortality in high-risk women. *J Hypertens*. 2006;24:851-59.
37. Jee SH, Song KS, Shim WH, et al. Major gene evidence after MTHFR-segregation analysis of serum homocysteine in families of patients undergoing coronary arteriography. *Hum Genet*. 2002;111:128-35.
38. Lima LM, Carvalho MG, Fernandes AP, et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase in subjects undergoing coronary angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(2):167-72.
39. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-577.
40. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578-588.
41. Gil M, Zarebinski M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol*. 2002;83:43-46.
42. Baller D, Miche A, Prohaska W. Fibrinogen and leucocyte counts as a function of the angiographic and clinical degree of coronary artery disease. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GD, et al. (eds). *Fibrinogen: a new cardiovascular risk factor*. Wien: Blackwell; 1992:207-13.
43. Tatli E, Ozcelik F, Aktöz M. Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction. *Cardiology*. 2009;16(4):317-20.
44. Meade TW, North WR, Chakrabarti R. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980;1:1050-1054.
45. Aleksic N, Wang YAW, Ahn C, et al. Assessment of coronary heart disease risk by combined analysis of coagulations factors. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):294-300.
46. Lowe GDO, Drummond MM, Lorimer AR. Relationship between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J*. 1980;1:673-74.
47. Wilhelmsen K, Svardsudd K, Koraa-Bengaten K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501-505.
48. Dupont DM, Madsen JB, Kristensen T, et al. Biochemical properties of plasminogen activator inhibitor-1. *Front Biosci*. 2009;14:1337-361.
49. Yano K, Grove JS, Chen R, et al. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1065-1070.
50. Wang L, Rockwood J, Zak D, et al. Simvastatin reduces circulating plasminogen activator inhibitor 1 activity in volunteers with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(2):149-52.
51. Jax TW, Peters AJ, Plehn G, et al. Relevance of hemostatic risk factors on coronary morphology in patients with diabetes mellitus type. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;6(8):24.
52. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, et al. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*. 1995;91:764-70.
53. Juhan VI, Roul C, Alessi MC, et al. Increased plasminogen activator inhibitor activity in noninsulin dependent diabetic patients – relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost*. 1989;61:370-73.