

Ana Clara Lemos Andrade Cunha¹ | João Vitor Porto Aragão¹ | Daniele Brustolim¹ | Lucélia Magalhães¹ | Bruno Bezerril¹

ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E A CAPACIDADE DE PREDIZER INFLAMAÇÃO CRÔNICA ASSOCIADA A DOENÇA CARDIOVASCULAR

ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATORY BIOMARKERS AND THE ABILITY TO PREDICT CHRONIC INFLAMMATION ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

ASOCIACIÓN ENTRE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y LA CAPACIDAD DE PREDECIR LA INFLAMACIÓN CRÓNICA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

RESUMO

Introdução: Doenças de origem cardiovascular (DCV) são as principais etiologias que levam ao óbito no Brasil. A inflamação está associada a alterações que resultam em rigidez arterial precoce, gerando disfunção endotelial. Então, altera-se o processo fisiológico cardiovascular, influenciando na mortalidade. **Objetivo:** Identificar associação entre DCV e inflamação crônica de baixa intensidade. **Métodos:** O presente trabalho é do tipo corte retrospectivo com base em dados secundários colhidos pela equipe VASCOR, na clínica escola FTC. A associação entre os grupos foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson e a diferença das variáveis quantitativas entre os grupos foi avaliada pelo teste não paramétrico U de Mann-Whitney. Foi adotado um valor de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Os resultados evidenciaram que o diagnóstico de DCV foi positivamente associado a maiores níveis de LDL, insulina, índice de HOMA, pressão arterial sistólica (PAS), ácido úrico (AU), IL-8 e menores níveis de IL-10. **Conclusão:** O reconhecimento dos fatores que possuem relação com o processo inflamatório que culmina na instalação de uma DCV é de suma importância, visto à relevância que tal grupo tem na mortalidade da população. Portanto, conclui-se que pacientes com elevação de LDL, insulina, índice de HOMA, PAS, AU e IL-8 e reduzidos de IL-10 cursaram com DCV.

PALAVRAS CHAVES

Doença Cardiovascular; Inflamação crônica; biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are the main etiologies that lead to death in Brazil. Inflammation is associated with changes that result in early arterial stiffness, generating endothelial dysfunction. Therefore, the physiological cardiovascular process is altered, influencing mortality. **Objective:** To identify the association between CVD and chronic low-intensity inflammation. **Methods:** The present study is a retrospective cut based on secondary data collected by the VASCOR team, at the FTC school clinic. The association between groups was assessed by Pearson's chi-square test and the difference in quantitative variables between groups was assessed by the nonparametric Mann-Whitney U test. A significance value of 5% ($p < 0.05$) was adopted. **Results:** The results showed that the diagnosis of CVD was positively associated with higher levels of LDL, insulin, HOMA index, systolic blood pressure (SBP), uric acid (AU), IL-8 and lower levels of IL-10. **Conclusion:** The recognition of factors that are related to the inflammatory process that culminates in the installation of a CVD is of paramount importance, given the relevance that this group has in the population's mortality. Therefore, it is concluded that patients with elevated LDL, insulin, HOMA index, SBP, AU and IL-8 and reduced IL-10 had CVD.

KEYWORDS

Cardiovascular disease; Chronic inflammation; biomarkers.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales etiologías que conducen a la muerte en Brasil. La inflamación se asocia con cambios que resultan en rigidez arterial temprana, generando disfunción endotelial. Por tanto, el proceso fisiológico cardiovascular se ve alterado, influyendo en la mortalidad. **Objetivo:** Identificar la asociación entre ECV e inflamación crónica de baja intensidad. **Métodos:** El presente estudio es un corte retrospectivo basado en datos secundarios recolectados por el equipo VASCOR, en la clínica escolar de la FTC. La asociación entre grupos se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la diferencia de variables cuantitativas entre grupos se evaluó mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se adoptó un valor de significancia del 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Los resultados mostraron que el diagnóstico de ECV se asoció positivamente con niveles más altos de LDL, insulina, índice HOMA, presión arterial sistólica (PAS), ácido úrico (AU), IL-8 y niveles más bajos de IL-10. **Conclusión:** El reconocimiento de factores que se relacionan con el proceso inflamatorio que culmina en la instalación de un ECV es de suma importancia, dada la relevancia que tiene este grupo en la mortalidad de la población. Por lo tanto, se concluye que los pacientes con LDL, insulina, índice HOMA, PAS, AU e IL-8 elevados e IL-10 reducidos tenían ECV.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular; Inflamación crónica; biomarcadores.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a OMS (2019), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) apresentam-se como a principal causa de óbito no Brasil. Esse grupo foi responsável por cerca de 56,9% das mortes no país no ano de 2017, sendo que deste grupo, as doenças de origem cardiovascular são as mais frequentes, sendo a doença isquêmica do coração e a doença cerebrovascular as principais etiologias, estando ambas associadas a um processo arteriosclerótico (SECRETARIA D VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017). Por conta disto, fez-se necessária a pesquisa de fatores de risco que explicassem essa elevada morbimortalidade cardiovascular. Logo, foi possível observar que a dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade abdominal constituem fatores de risco para a doença cardiovascular. (ROCHLAMI et al., 2017) (SRIKANTHAN et al., 2016).

Alguns fatores de risco, tais como dislipidemia, obesidade, diabetes e hipertensão arterial, causam danos vasculares e gera perdas progressiva das funções protetoras do endotélio, acarretando assim em um estresse oxidativo e inflamação. (ALVIM et al., 2017) A inflamação está associada a alterações que levam a uma precoce rigidez arterial, que é caracterizada pela perda da elasticidade vascular devido a substituição das fibras elástica por fibras colágenas nas médias e grandes artérias, o que resulta em uma disfunção endotelial. Tal fato altera o processo fisiológico do sistema cardiovascular, favorecendo a mortalidade cardiovascular. (RAMOS et al., 2009) (NEVES et al., 2019) (CHIELLE et al., 2018) (TEIXEIRA et al., 2014)

Portanto, a inflamação parece ser um ponto chave em todos os estágios do processo da aterosclerose, desde o surgimento da lesão até o evento coronariano propriamente dito, pois o processo inflamatório vascular crônico está relacionado com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão. (ALVIM et al., 2017) (NEVES et al., 2019).

Em suma, um quadro inflamatório crônico favorece, por exemplo, o processo de arteriosclerose, sendo este um fator de risco para doença coronariana aguda (DAC). Como supracitado, as doenças de origem cardiovasculares compreendem a principal causa de morte no mundo moderno. Diante disso, os custos decorrentes dessa enfermidade ao Sistema de Saúde Público tornam-se consideráveis. Portanto, faz-se necessária a realização de estudos que visem estudar esses marcadores inflamatórios, a fim de identificar a instalação de uma inflamação crônica para que, desta forma, possa-se reduzir as taxas de mortalidade associada a essa condição. Destarte, o objetivo do trabalho é identificar se há uma associação entre doença cardiovascular e inflamação crônica de baixa intensidade e quantificar marcadores laboratoriais que indiquem a presença de inflamação crônica de baixa intensidade e se os mesmos prezem o desenvolvimento da doença cardiovascular.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para esta pesquisa, foi realizado um estudo do tipo corte transversal com caráter retrospectivo com base em dados secundários obtidos através de dados colhidos pela equipe VASCOR na clínica escola FTC situada no Ogunjá – Salvador, Bahia. Os artigos selecionados para revisão de literatura deste projeto foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed, INCA, periódicos de endocrinologia, cardiologia e clínica médica com as seguintes palavras-chave escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola: Inflamação crônica, Síndrome metabólica, biomarcadores, citocinas inflamaótrias. Ao todo, foram avaliadas 103 pessoas, no qual foram incluídos no estudo pacientes com mais de 18 anos atendidos na clínica FTC de dezembro de 2016 a julho de 2019 e excluídos os pacientes que não sabiam se eram portadores de alguma doença cardiovascular. Foi realizada a descrição das características da amostra estudada e também segundo a presença ou não de doença cardiovascular, utilizando-se as frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão de acordo com a natureza das variáveis. A associação entre

os grupos foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado de Pearson e a diferença das variáveis quantitativas entre os grupos foi avaliada pelo teste não paramétrico U de Mann-Whitney. Com a definição dos pontos de corte sugeridos pela literatura, foi feita a distribuição de frequência para cada biomarcador na população total e entre os grupos com e sem doença cardiovascular, comparando essas proporções pelo teste do Qui-quadrado de Pearson. Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e, para análise, foi utilizado IBM Statistical Package for the Social Sciences versão 20.0; foi adotado um valor de significância de 5% ($p < 0,05$).

O presente projeto de pesquisa está vinculado a um projeto mãe intitulado 'Associação entre síndrome da obesidade visceral, inflamação crônica de baixa intensidade e rigidez arterial.' Tal projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Faculdade de Tecnologia e Ciências (UniFTC) de Salvador, possuindo 1.827.621 como o número do parecer. Antes da entrevista foi explicado ao entrevistado todo o processo e no caso das pessoas que aceitaram participar foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os mesmos assinaram-no. Os dados foram coletados sobre a promessa de sigilo assegurando assim a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados fornecidos. Após a coleta dos dados, foi entregue a cada participante um cartão com todos os resultados, tanto do exame físico quanto dos exames laboratoriais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 111 pacientes atendidos na clínica UniFTC- Ogunjá e convidados a participarem do banco de dados da VASCOR, 103 (92,74%) se adequavam aos critérios de inclusão desse trabalho. Desses, 54 (52,42%) apresentavam doença cardiovascular conhecida.

A Tabela 1 mostra a distribuição das características da população estudada e a associação entre essas variáveis e a presença de síndrome metabólica. A média de idade dos participantes foi igual a 48,17 anos (desvio padrão = 16,6 anos), a maioria era do sexo feminino (66,01%).

3.1 PERFIL LIPÍDICO

O aumento da liberação de ácidos graxos na circulação leva a uma menor supressão na síntese de VLDL no fígado, o que acarreta em um excesso de partículas grandes de VLDL, culminando em uma redução no HDL colesterol. Há, também, uma redução da ação da lipoproteína-lipase¹¹ e o aumento da ação da lipase hepática¹² que contribuem para a transformação da LDL em partículas de menor diâmetro e maior densidade. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020) (TEIXEIRA et al., 2014). Sabe-se que a lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) é o mais relevante fator de risco modificável para o estabelecimento da Doença Arterial Coronariana e formação da placa de ateroma, que leva a um processo inflamatório no corpo. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017) (POZZAN et al., 2004)

Na análise em relação ao nível de LDL, visto na tabela 2, foram avaliadas 106 pessoas, das quais 20 estavam com o seu valor aumentado, sendo que a maior parte não tinha uma DCV (12). Os pacientes com doença cardiovascular cursaram com uma média nos valores de colesterol de 184,84 contra 175,38 dos pacientes que não possuíam uma patologia conhecida.

Já em relação ao HDLc, de 75 mulheres avaliadas, 26 possuíam uma alteração no seu valor, sendo que dessas, metade tinham conhecimento de uma doença. Ao analisar-se o sexo masculino, avaliou-se 35 pessoas, visto que 1 pessoa não possuía o resultado do exame. Dos homens avaliados, 12 cursavam com uma alteração, sendo que 50% (6) tinham conhecimento de uma enfermidade. Ademais, em relação à média dos valores correspondentes à dosagem de HDL, foi visto que os pacientes que não cursavam com uma doença conhecida possuíam uma média de 39,78 contra 41,79 dos portadores de alguma comorbidade cardiovascular. No tocante triglicérides, 32 pessoas apresentaram-se com o valor aumentado (maior que 150 mg/dL), sendo que foram avaliados 110 resultados de exame. Do total de pacientes com TG aumentando, 34% tinham DCV presente (11 pessoas). Por conseguinte, a maior parte (20) não

era portador de DCV conhecida. O valor médio dos resultados foi maior nos pacientes sem uma doença cardiovascular (310,86).

3.2 GLICEMIA, INSULINA E ÍNDICE DE HOMA

O aumento de glicose no sangue, conhecido como hiperglicemia, promove um aumento de mediadores inflamatórios. Ademais, em decorrência do excesso de glicose, tem-se o processo de glicação de proteínas, o que acarreta na inativação funcional das proteínas, além de levar a uma maior formação de radicais livres, gerando uma alteração significativa a nível sistêmico que não consegue ser contrabalançada pelo sistema antioxidante, resultando em um estado de estresse oxidativo, ou seja, gerando um estado pró-inflamatório. (GOMES & ACCARDO., 2019) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES., 2020).

No que tange o hormônio insulina, sabe-se que a inflamação crônica de baixo grau gerada pelo tecido adiposo causa um processo de resistência insulínica, tal fato faz com que se tenha um aumento do hormônio na circulação, hiperinsulinemia, visto que, uma maior quantidade do hormônio é requisitada para que ocorra a correta regulação da glicose na circulação. (VOLP et al., 2008). Já para se realizar o cálculo de resistência insulínica, renuncia-se ao índice de HOMA, que é obtido através do cálculo matemático: $[(\text{glicemia em mg/dl}) \times (\text{insulinemia em uU/mL})] / 405$. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES., 2020).

Sobre os parâmetros glicêmicos, pode-se ver na tabela 03 que 18 pacientes tiveram um valor elevado (maior ou igual a 110 mg/dL) do total de 110 pessoas. Do total de pessoas com alteração, a metade (9) tinha conhecimento de ser portador de alguma doença cardiovascular. Porém, ao levar-se em conta a média dos valores da glicemia, foi visto que o grupo sem doença cardiovascular existente cursou com valores maiores (168,11). Já em relação aos valores do hormônio insulina, de 100 pessoas 41 apresentaram-se com o valor aumentado (maior que 10 mU/MI). Porquanto, 51,21% (21) pacientes eram portadores de alguma DCV. Neste grupo, a média dos valores obtidos foi 20,02 contra 17,68 dos não portadores de alguma patologia cardiovascular. No quesito índice de HOMA 27 pessoas do total de 100 apresentaram uma alteração no seu valor (valor de referência menor ou igual a 3,4), sendo que 51,8% (14) das pessoas afirmaram não ser acometido por alguma DCV, ademais, dentre essas 14 pessoas, a média do índice de HOMA foi de 5,28, ou seja, menor do que a dos pacientes que cursaram com uma doença cardiovascular conhecida (6,64).

3.3 PRESSÃO ARTERIAL E VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO

Em decorrência da elevação da pressão arterial, tem-se uma deformação mecânica nas células endoteliais dos vasos sanguíneos o que acarreta uma cascata de sinalização e eventos que estimulam a liberação e expressão de moléculas de adesão, além de mediadores inflamatórios que culminam no recrutamento de células inflamatórias e no estabelecimento de um processo inflamatório crônico. (BAPTISTA et al., 2014).

Tendo em vista os parâmetros de pressão arterial, a tabela 04 mostra que 60 pessoas se apresentaram com PA sistólica maior ou igual a 130 mmHg e 38 pessoas com PA diastólica maior ou igual a 85 mmHg. Das que apresentaram valor de PAS aumentada, a maior parte 51,6% (31) negou qualquer acometimento cardiovascular, além de apresentar uma média de valores maior (152,94) do que ao se comparar com o grupo não portador de DCV. Em relação ao grupo que se apresentou com uma alteração de PAD, 47% (16 pessoas) cursou com DCV conhecida. Embora mais pacientes sem doença cardiovascular conhecida tenham cursado com valores alterados de PAD quando observada a média desses valores, percebe-se que ela foi maior (96,06) no grupo portador de alguma doença cardíaca. Vale salientar que apenas 2 pessoas que apresentaram PAD alteradas cursaram com PAS dentro da normalidade, sendo que essas 2 pessoas possuem DCV conhecida.

Estudos tem demonstrado que a rigidez arterial é um parâmetro importante da avaliação de risco cardiovascular. A velocidade da onda de pulso (VOP) é um parâmetro para se fazer a avaliação da rigidez arterial. Sabe-se que a redução da complacência da arterial acarreta uma onda de pressão maior na aorta do que no ventrículo esquerdo. (BAPTISTA et al., 2014) (PIZZI et al., 2006). Ademais, causa um aumento

na velocidade de propagação da onda de pulso pela aorta que conseqüentemente resulta em retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia para a aorta ascendente e para o VE, causando um aumento adicional na pressão na parte final da sístole que, por conseguinte, aumenta a pressão aórtica e no ventrículo esquerdo. (BAPTISTA et al., 2014) (PIZZI et al., 2006). No que tange os valores da velocidade da onda de pulso (VOP ajustado), seguindo o valor de referência para cada faixa etária foram estudados 108 pacientes. Deste total, 79 pessoas apresentaram-se com o seu valor aumentado. (Valor de referência: 0 a 19 anos de idade: 5,04 metros por segundo; 20 a 29 anos de idade: 5,86 metros por segundo; 30 a 39 anos: 6,32 metros por segundo; 40 a 49 anos: 6,86 metros por segundo; 50 a 59 anos de idade: 8,15 metros por segundo; 60 a 69 anos: 8,47 metros por segundo e de 70 anos em diante: 9,02 metros por segundo). (PIZZI et al., 2006).

Em relação aos pacientes de 0-19 anos, apenas 1 pessoa foi analisada, essa tinha o valor de VOP ajustado alterado e não informou DCV. Na segunda faixa etária estudada, houve ao todo 15 pessoas, dessas, 11 estavam com o valor alterado, sendo que 63,3% (7) não cursavam com doença conhecida. No terceiro grupo, 25 pessoas foram analisadas, em que 92% (23) encontravam-se com os valores de VOP ajustado alterados, dessas 17,39% (4) tinham conhecimento de uma doença. Na faixa etária de 40-49 anos, 11 pessoas das 16 observadas apresentaram-se com o valor alterado, sendo que 72% (8) eram portadores de alguma DCV. No grupo seguinte, 17 pessoas foram estudadas sendo que 58% (10) cursavam com alteração no valor de VOP ajustado, das que souberam informar 60% (6) eram portadores de alguma cardiopatia. No penúltimo grupo, foram estudadas 14 pessoas, sendo que 11 tinham alteração no valor de referência, 58% (7) não eram portadores de doença cardiovascular. Por fim, acima de 70 anos tinham 11 pessoas, dessas, 72% apresentavam-se com alteração na VOP ajustado, sendo que a maior parte das pessoas com a alteração tinha um antecedente de DCV (8). Ademais, foi visto que a média dos valores da VOP foi maior nas pessoas que não cursaram com uma patologia pré-existente. Tais informações podem ser encontradas na tabela 04.

3.4 ÁCIDO ÚRICO

Como produto do metabolismo das purinas, tem-se a formação do ácido úrico. Este é considerado um marcador de risco cardiovascular, sendo o seu aumento relacionado ao aumento do nível de colesterol total. Redução do HDL-c, elevação da PCR. Ademais, estudos mostraram que os níveis de ácido úrico eram mais elevados em pacientes portadores de Síndrome Metabólica ao se comparar com o grupo controle. Sabe-se que o ácido úrico exerce função pró-inflamatória, pois ele estimula a síntese de fatores inflamatórios como a IL-6, IL-1 β , TNF- α . (VOLP et al., 2008)

Foram avaliadas 108 pessoas, porém, como exemplificado na tabela 05, apenas uma parte cursava com valores alterados (6), todavia do grupo que apresentava alteração 85,7% (6) eram portadoras de alguma doença cardiovascular. Ao comparar a média dos valores obtidos foi visto que o grupo com DCV apresentava valores maiores (8,20) do que os não portadores.

3.5 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) é um marcador de inflamação sintetizado pelos hepatócitos sob o estímulo das citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α), sendo essas derivadas de adipócitos. (VOLP et al., 2008)

Foram avaliadas 96 pessoas no que tange a PCR, pois 11 pacientes não possuíam o seu valor. Deste grupo, 6 pessoas apresentaram um valor acima do valor de referência (3mg/L). Sendo que 50,6% (5) sabidamente afirmavam que não havia uma DCV conhecida. No que tange à média dos valores, foi visto que valores mais altos (17,97) foram observados nos portadores de DCV. (tabela 05).

3.6 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

3.6.1 INTERLEUCINA 10 (IL-10)

O linfócito T *helper* produz a Interleucina-10. Esta detém de habilidades anti-inflamatórias importantes como, por exemplo, a capacidade de inibir consideravelmente a síntese e expressão de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, que contribuem para o processo inflamatório. Tal mecanismo, potencialmente, ocorre devido a um processo de *feedback* negativo. Portanto, sabiamente sabe-se que níveis elevados de IL-10 contribuem benéficamente para uma regulação de um processo inflamatório. Em paralelo, níveis reduzidos contribuem para a instauração de um processo inflamatório. (VOLP et al., 2008)

O padrão da Interleucina 10 (IL-10) pode ser observado na tabela 06. No que tange a esse biomarcador, 73 pacientes foram estudados, visto que 32 pessoas não tinham esse exame disponível. Do total estudado, a IL-10 apresentou-se reduzida em 92,24% das pessoas (67) ao comparar-se com o valor de referência (10,72 pg/ml), sendo que no primeiro quartil tinham 9 pessoas (maior que 4,01 e menor ou igual a 10,72) onde 5 pessoas tinham DCV. Além disso, 47 pessoas estavam no segundo quartil (maior que 1,017 e menor ou igual a 4,01), sendo que 51% (24) eram portadoras de DCV. No terceiro quartil, continham 11 pacientes (menor ou igual a 1,017), sendo 63% (7) portadores de alguma enfermidade cardiovascular. Em relação à média dos valores obtidos em cada grupo, foi visto que o grupo com DCV apresentou o menor valor (1,73).

3.6.2 INTERLEUCINA 4 (IL-4)

A IL-4 é uma citocina sintetizada pelo linfócito TH2, sendo essa uma importante citocina imunomoduladora sendo capaz de regular a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-8, IL-6 e TNF-alfa. (VOLP et al., 2008) (ANOVAZZI et al., 2017). Por ter propriedades anti-inflamatórias, a IL-4 consegue contrabalancear o processo inflamatório. Portanto, os seus valores abaixo do limite da normalidade contribuem para o processo inflamatório. (ANOVAZZI et al., 2017).

No que tange à Interleucina 4 (IL-4), 36 de 95 pessoas apresentaram o seu valor diminuído (menor que 38,7 pg/mL). Deste grupo, 50% (18) sabiam que eram portadoras. Do grupo que não tinha alteração, a maior parte (29) era portadora de DCV. Tendo em vista a média dos valores calculados, foi visto que os valores foram parecidos, sendo 20,43 e 20,41 os valores de portadores e não portadores de DCV, respectivamente. (Tabela 06).

3.7 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

3.7.1 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

A exemplo de uma citocina inflamatória, temos a IL-6, envolvida no processo de hiperinsulinemia e dislipidemia. Inúmeras funções relacionadas aos efeitos imunes celulares e humorais na inflamação são decorrentes da ação da IL-6, tida como mediadora central da resposta de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante. (VOLP et al., 2008) Portanto, torna-se claro que os níveis elevados de IL-6 contribuem para a instauração de um processo inflamatório.

Apenas 13 pacientes puderam ser avaliadas neste quesito, pois 98 pessoas não apresentaram o resultado deste exame. Deste grupo, apenas 15% (2) apresentaram o seu valor alterado (maior que 5,6 pg/mL). Sendo que 100% (2) não cursaram com uma DCV conhecida como mostra a tabela 06.

3.7.2: INTERLEUCINA 8 (IL-8)

Uma outra citocina inflamatória que merece destaque é a IL-18. Ela está envolvida com importantes funções regulatórias na resposta imune, sendo considerada um marcador inflamatório. A IL-8 exerce função quimiotática dos linfócitos T. Ademais é capaz de induzir a expressão de metaloproteinases que, por conseguinte, estão relacionadas ao processo aterogênico. Valores acima do valor de referência devem ser investigados, pois podem representar uma inflamação subclínica. (VOLP et al., 2008) (BERRAHMOUNE et al., 2006).

Na tabela 06 pode-se observar que do total de 97 pacientes, 68 eram do sexo feminino, sendo que 90% (61) possuíam uma alteração no valor de IL-8, no qual 49% (33) afirmam ter alguma DCV. Do grupo que não apresentou alteração nos níveis de IL-8, a maior parte (4) tinha uma doença conhecida. Em relação ao sexo masculino, foram avaliados 35 indivíduos, sendo que deste grupo 29 apresentavam alteração no valor de IL-8. Deste, 53% (16) sabia que era portador de alguma DCV. Do grupo que não tinha os níveis elevados, 4 negavam possuir uma doença cardiovascular conhecida. No que tange a média dos resultados obtidos pelo exame, pode-se observar que essa foi maior (13,67) no grupo com DCV existente.

3.7.3: MCP-1

A função dos monócitos pode ser controlada pela MCP-1 através do seu receptor, o que ocasiona no recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima da artéria. Portanto, a MCP1 gera alterações inflamatórias na parede arterial, que acaba por prejudicar a vasodilatação arterial, portanto configura-se como um fator de risco para aterosclerose. Seus valores de referência situam-se na faixa de 95,7 ng/L (43,4 a 156,4) para adultos do sexo masculino (18 a 55 anos) e 77,5 ng/L (29,2 a 138,5) para adultos do sexo feminino (18 a 55 anos). (VOLP et al., 2008) (BERRAHMOUNE et al., 2006) (RITTER et al., 2017).

No presente estudo, 66 pessoas foram avaliadas em relação ao MCP-1, visto que algumas não possuíam o seu resultado e outras não estavam na faixa etária do valor de referência. Deste total, todas as pessoas apresentaram-se com o valor de MCP-1 alterado, sendo que, a maior parte (60%) cursava com DCV. Ademais, a média dos valores dos pacientes com DCV era maior do que a média dos valores dos pacientes que não informaram possuir DCV. No que diz respeito ao grupo portador de alguma patologia cardiovascular presente, foi visto que a média dos valores obtidos foi menor (607,43) do que no grupo sem DCV.

Os resultados descritos evidenciaram a existência de alguns marcadores inflamatórios associados à presença de doença cardiovascular na população estudada. De maneira geral, o diagnóstico de doença cardiovascular foi positivamente associado a maiores níveis LDL, insulina, índice de HOMA, pressão arterial sistólica, ácido úrico e IL-8. Além de ser associado a menores níveis de IL-10, que como supracitado, é uma interleucina anti-inflamatória, ou seja, em níveis mais elevados, auxilia no controle do processo inflamatório.

A principal limitação deste estudo é a utilização de dados secundários, que não permite pesquisar outras variáveis que pudessem complementar o trabalho. Ademais, algumas das variáveis que poderiam ser estudadas não tem o seu valor de referência descrito na literatura. No entanto, trata-se de um estudo de base populacional, com informações coletadas por instrumentos padronizados e examinadores treinados, garantindo a qualidade dos dados apresentados. Além disso, a análise incluiu uma ampla gama de biomarcadores, permitindo avançar no conhecimento já produzido sobre a associação entre doença cardiovascular e perfil inflamatório.

CONCLUSÃO

O reconhecimento dos fatores que possuem relação com o processo inflamatório que culmina na instalação de uma DCV é de suma importância, visto a relevância que tal grupo tem na mortalidade da população. Portanto, esse trabalho conclui que os níveis de LDL, insulina, índice de HOMA, pressão arterial sistólica, ácido úrico, IL-10 e IL-8 foram associados a presença de doença cardiovascular na população estudada. Nossos resultados são limitados para permitir inferências acerca do valor prognóstico desses marcadores para a ocorrência de doença cardiovascular. Análises longitudinais devem ser realizadas para um melhor entendimento dessas relações, com o intuito de determinar se o aumento nos níveis séricos desses marcadores antecede ou é consequência da doença cardiovascular.

Os autores negam conflitos de interesse.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ALVIM. R, et al. Rigidez Arterial: Aspectos fisiopatológicos e genéticos. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. 2017;30(5)433-441. DOI: 10.5935/2359-4802.20170053.

ANOVAZZI. G, et al. **Functionality and opposite roles of two interleukin 4 haplotypes in immune cells**. *Genes and Immunity* (2017) 18, 33–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/gene.2016.47>

BAPTISTA. M, et al. **Importância da inflamação na hipertensão arterial: revisão**. *Nucleus Animalium*, v.6, n.1, maio 2014. DOI: 10.3738/1982.2278.1012

BERRAHMOUNE. H, et al. Biological Determinants of and Reference Values for Plasma Interleukin-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1, Epidermal Growth Factor, and Vascular Endothelial Growth Factor: Results from the STANISLAS Cohort. **Clinical Chemistry** 52, No. 3, 2006. DOI: 10.1373/clinchem.2005.055798.

CHIELLE. E, et al, Oxidative, inflammatory and cardiometabolic biomarkers of clinical relevance in patients with metabolic syndrome. **J Bras Patol Med Lab**. 2018. 54(4):213-219. DOI: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180037>

Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. 2019; 50(40). Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/16/Boletim-epidemiologicoSVS-40-v2.pdf>. Acessado em: 21 de julho de 2020.

POZZAN. R, et al. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Revista da SOCERJ**. Vol 17 No 2, 2004. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004_02/a2004_v17_n02_art04.pdf

PIZZI. O, et al. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens** vol.13(1): 59-62, 2006. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/13-1/14-velocidade-onda.pdf>.

RAMOS. A, et al. **Marcadores Inflamatórios da Doença Cardiovascular em Idosos**. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3): 233-240. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300012>.

RITTER. A, et al. **Níveis de MCP-1 estão Associados com Remodelamento Cardíaco, mas não com Hipertensão Resistente**. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(4):331-338. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170033>

Secretaria de vigilância em saúde. **Principais causas de morte**. SVS.AIDS.GOV. 2017. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/gbd-brasil/principais-causas/>. Acessado em: 21 de julho de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017**. Volume 109, N° 2, Supl. 1, Agosto 2017. DOI: 10.5935/abc.20170121

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes**. 2019-2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

TEIXEIRA. B, et al. **Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares**. *J Vasc Bras*. 2014; 13(2): 108-115. <https://doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.

VOLP. A, et al. **Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a Síndrome Metabólica**. *Arq Bras Endroninol Metab*. 2008; 52/3: 537-549. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>

TABELAS

Tabela 1. Características da população de estudo, segundo presença de doença cardiovascular, atendida na clínica UniFTC de Salvador, 2021.

| Variáveis | Com DCV* | | Sem DCV* | | p-valor |
|-------------------|----------|--------|----------|--------|---------|
| | N | % | n | % | |
| Menos de 60 anos. | 43 | (56,6) | 33 | (43,4) | 0,234 |
| Mais de 60 anos. | 11 | (40,7) | 16 | (59,2) | |
| Sexo feminino. | 37 | (54,4) | 31 | (45,5) | 0,723 |
| Sexo masculino. | 17 | (45,6) | 18 | (54,5) | |

DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste ui-quadrado.

Fonte: VASCOR

Tabela 2. Distribuição do perfil lipídico com relação a presença de doença cardiovascular dos pacientes atendidos na clínica UniFTC de Salvador, 2021.

| Variáveis | Com DCV | | Sem DCV | | p-valor |
|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------------|---------|
| | n (%) | Média ± DP | n (%) | Média ± DP | |
| LDL | 8 (40,0) | 184,82 ± 24,51 | 12 (60,0) | 175,38 ± 12,30 | 0,589 |
| HDL | 19 (50,0) | 41,79 ± 5,59 | 19 (50,0) | 39,78 ± 6,72 | 0,316 |
| TG | 11 (35,4) | 207,03 ± 58,40 | 20 (64,5) | 310,86 ± 222,69 | 0,191 |

DP = Desvio padrão; DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste U de Mann-Whitney.

Fonte: VASCOR

Tabela 3. Distribuição do perfil glicêmico com relação a presença de doença cardiovascular dos pacientes atendidos na clínica UniFTC de Salvador, 2021.

| Variáveis | Com DCV | | Sem DCV | | p-valor |
|-----------|-----------|----------------|-----------|----------------|--------------|
| | n (%) | Média ± DP | n (%) | Média ± DP | |
| Glicemia | 9 (50,0) | 125,18 ± 17,95 | 9 (50,0) | 168,11 ± 42,80 | 0,012 |
| Insulina | 21 (50,0) | 20,02 ± 12,39 | 20 (50,0) | 17,68 ± 9,72 | 0,706 |
| Homa | 12 (48,1) | 6,64 ± 3,96 | 14 (51,9) | 5,28 ± 2,50 | 0,264 |

DP = Desvio padrão; DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste U de Mann-Whitney.

Fonte: VASCOR

Tabela 4. Distribuição da pressão arterial e velocidade da onda de pulso com relação a presença de doença cardiovascular dos pacientes atendidos na clínica UniFTC de Salvador, 2021.

| Variável | Com DCV* | | Sem DCV | | p-valor |
|----------|-----------|----------------|-----------|----------------|---------|
| | n (%) | Média ± DP | n (%) | Média ± DP | |
| PAS | 29 (48,3) | 150,48 ± 20,76 | 31 (51,7) | 152,94 ± 20,72 | 0,487 |
| PAD | 16 (47,1) | 96,06 ± 10,60 | 18 (52,9) | 92,67 ± 5,53 | 0,678 |
| VOP | 39 (51,3) | 9,36 ± 2,10 | 37 (48,7) | 11,83 ± 14,38 | 0,644 |

DP = Desvio padrão; DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste U de Mann-Whitney.

Fonte: VASCOR

Tabela 5. Distribuição do ácido úrico e da Proteína C reativa com relação a presença de doença cardiovascular dos pacientes atendidos na clínica UniFTC de Salvador, 2021

| Variável | Com DCV* | | Sem DCV | | p-valor |
|-------------|----------|--------------|----------|---------------|---------|
| | n (%) | Média ± DP | n (%) | Média ± DP | |
| Ácido úrico | 6 (85,7) | 8,20 ± 0,57 | 1 (14,3) | 8,10 | 0,614 |
| PCR | 4 (44,4) | 17,97 ± 7,57 | 5 (55,6) | 15,64 ± 10,67 | 0,624 |

DP = Desvio padrão; DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste U de Mann-Whitney.

Fonte: VASCOR

Tabela 6. Distribuição das citocinas com relação a presença de doença cardiovascular dos pacientes atendidos na clínica UniFTC de Salvador, 2021

| Variável | Com DCV* | | Sem DCV | | p-valor |
|----------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|---------|
| | n (%) | Média ± DP | n (%) | Média ± DP | |
| IL-10 | 30 (55,6) | 1,73 ± 0,81 | 24 (44,4) | 1,87 ± 0,87 | 0,528 |
| IL-4 | 18 (50,0) | 20,43 ± 10,98 | 18 (50,0) | 20,41 ± 11,32 | 0,974 |
| IL-6 | - | - | 2 | 6,38 ± 0,18 | - |
| IL-8 | 49 (54,4) | 13,67 ± 20,26 | 41 (45,6) | 11,38 ± 10,89 | 0,399 |
| MCP-1 | 35 (57,4) | 607,43 ± 307,11 | 26 (42,6) | 613,29 ± 381,77 | 0,540 |

*DCV = Doença Cardiovascular. p-valor = teste U de Mann-Whitney.

Fonte: VASCOR

1. Centro Universitario UniFTC, Salvador, Bahia, Brazil

Recebido em: 11 de Julho de 2021
Avaliado em: 5 de Fevereiro de 2022
Aceito em: 10 de Julho de 2022



www.periodicos.uniftc.edu.br



Periódico licenciado com Creative Commons
Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.