



10º Congresso de Pós-Graduação

ASSOCIAÇÃO DA PROTEÍNA C-REATIVA COM A MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Autor(es)

ROBERTA FERNANDA LOPES DE PAULA

Co-Autor(es)

NAYARA YAMADA TAMBURUS
VANDENI CLARICE KUNZ

Orientador(es)

ESTER DA SILVA

1. Introdução

O processo inflamatório está presente em todos os estágios do desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC), sendo mais acentuado na ruptura da placa aterosclerótica (LIBBY et al., 2005). Estudos baseados em meta-análises mostram que níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos, em particular a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), são preditores de risco cardiovasculares (KHUSEYINOVA et al., 2006). Em pacientes com DAC, o aumento dos níveis séricos da PCR-us, é preditor de angina instável e infarto do miocárdio não fatal recorrente (HAIM et al., 2007). Além disso, com a progressão da DAC os pacientes apresentam alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca (FC), que também estão associadas com o aumento do risco de eventos cardiovasculares (TSUJI et al., 1996). Estas alterações resultam na redução da modulação autonômica vagal e aumento da modulação autonômica simpática da FC, as quais podem ser avaliadas de forma não invasiva pela variabilidade da FC (VFC). A redução da VFC e a elevação dos níveis séricos da PCR-us, estão associadas com o aumento do risco da DAC (HUIKURI et al., 1999; NOVAIS et al., 2004). O sistema nervoso autonômico (SNA) exerce papel fundamental no processo inflamatório, através da inibição de citocinas pró-inflamatórias pela via vagal. Estudos prévios demonstram que a acetilcolina pode suprimir a produção das citocinas pró-inflamatórias in vitro, e através da estimulação do nervo vago in vivo, prevenindo a inflamação (BOROVIKOVA et al., 2000; WANG et al., 2003). Esta relação entre SNA e inflamação sistêmica tem sido denominada via colinérgica anti-inflamatória (TRACEY et al., 2002). Alguns estudos referem que os índices da VFC, analisados por métodos lineares no domínio do tempo, apresentam relação inversa com os níveis séricos dos marcadores inflamatórios como, PCR e IL6, em indivíduos com DAC (Haensel et al., 2008) e saudáveis (SAJADIEH et al., 2004; LAMPERT et al., 2008). Diante do exposto verifica-se a necessidade de avaliar os índices da VFC a partir de métodos não lineares, para obter informações mais precisas da contribuição da modulação autonômica simpática e da parassimpática da FC de indivíduos com DAC. Assim, temos como hipótese que o padrão 0V% que reflete a modulação autonômica simpática da FC está associado com os maiores níveis séricos da PCR-us.

2. Objetivos

Avaliar a relação entre os índices da VFC e a PCR-us de pacientes com DAC.

3. Desenvolvimento

Foram avaliados quarenta voluntários, de meia idade (58,25 anos), gênero masculino, diagnosticados com DAC por cateterismo cardíaco, com estenose $\geq 50\%$. Todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, sendo a pesquisa conduzida de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Metodista de Piracicaba protocolo nº 34/12. Todos os procedimentos foram realizados no período da manhã, considerando as influências circadianas. Os experimentos foram realizados em ambiente com temperatura entre 21° e 23°C e umidade relativa do ar entre 40% e 60%. O registro da FC batimento a batimento e dos intervalos R-R (iR-R) foi feito por meio do frequencímetro Polar modelo S810i (Polar Electro Oy, Finland), em repouso na postura supina por 15 minutos. Os dados foram captados a partir de uma cinta com transmissor codificado, colocado na região do tórax, na altura do 5° espaço intercostal e transmitidos para o frequencímetro onde foram gravados e posteriormente transferidos por meio de uma interface para um computador compatível, para armazenamento e processamento dos sinais. Inicialmente, foi feita uma inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) no tacograma para a seleção dos trechos com maior estabilidade do sinal, considerando-se no mínimo 256 pontos, para a realização das análises. A VFC foi analisada pelo método não linear a partir da dinâmica simbólica e da ES, utilizando um software específico de análise não linear (PORTA et al., 2001). A análise simbólica foi calculada a partir dos seguintes passos: os iR-R foram uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5), sendo que cada nível foi identificado por um símbolo (no caso, um número), os quais foram agrupados de 3 em 3, formando padrões simbólicos. Para reduzir o número de padrões sem perda de informações, foi efetuado um processo de redução de redundância. Todos os padrões foram agrupados em quatro famílias, de acordo com número e tipos de variações de um símbolo para o próximo. As famílias foram as seguintes: 1) padrões, sem variação [0V], o qual reflete a modulação simpática e 2) padrões com duas variações diferentes [2VD], que reflete a modulação parassimpática. Foram avaliados os índices de ocorrência das famílias: 0V% e 2VD%. Outra análise utilizada foi o cálculo da entropia de Shannon (ES), a qual calcula o grau de complexidade da distribuição da série dos iR-R a partir da amostra das séries de dados; pelo número de níveis pelos quais as amostras são distribuídas (fixo em 6); e pela sequência de amostra (fixo em 3). A ES é alta se a distribuição é plana (todos os padrões são identicamente distribuídos e a série transporta o máximo de informações). Pelo contrário, a ES é baixa se um subconjunto de padrões é mais comum, enquanto outros estão ausentes ou são poucos frequentes (por exemplo, em uma distribuição de Gauss) (PORTA et al., 2001). Amostras de sangue venoso foram coletadas após um jejum de 12 horas para realização da dosagem da PCR-us, através do método de nefelometria, valor de referência 0,3 mg/dL (MYERS et al., 2004). Análise estatística: O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a normalidade dos dados, constatando que os dados apresentaram distribuição normal. Assim utilizou-se o teste de correlação de Pearson com nível de significância $\alpha=5\%$.

4. Resultado e Discussão

Na (Tabela 1) estão apresentadas em média e desvio padrão as variáveis: idade, características antropométricas, marcador inflamatório a PCR-us e os índices da VFC. Os voluntários estudados apresentaram valores médios de PCR-us acima de 0,3mg/dL, valor de referência para a classificação do risco para eventos cardiovasculares (MYERS et al., 2004). Além disso, apresentaram predomínio da modulação autonômica simpática da FC, evidenciado por maiores valores do padrão 0V% e menores valores do padrão 2VD%. Na (Tabela 2) verifica-se pela análise de correlação que não houve correlação entre a PCR-us com a ES, porém com o padrão 0V% apresentou correlação positiva e com o padrão 2VD% foi negativa e estatisticamente significativa. Os resultados do presente estudo mostram que os maiores níveis séricos da PCR-us estão relacionados com o índice da VFC que representa a modulação autonômica simpática. Porém com o índice da VFC que representa a modulação autonômica parassimpática a correlação foi inversa. Dados esses que corroboram com os de Kel et al. (2011) que verificaram correlação inversa entre os níveis séricos da PCR-us com os índices da VFC, avaliados a partir de métodos lineares no DT (rMSSD e SDNN) em pacientes com DAC e com os de Nolan et al. (2008) e Lampert et al. (2008) que verificaram pela análise no DF que o índice AF (ms) da VFC, apresentava correlação negativa com a PCR-us. Estes autores referem que o processo inflamatório e o sistema nervoso autonômico podem estar ligados e que muitos dos fatores de risco da DAC podem ser pro inflamatórios, em parte, devido à disfunção autonômica. Estudos experimentais em animais e em humanos, do potencial mecanismo biológico suportam que a associação entre os marcadores inflamatório e a VFC está relacionada à importante influência do SNA no controle endógeno da PCR-us através da via colinérgica anti-inflamatória (RIDKER et al., 2000; SLOAN et al. 2007; LAMPERT et al., 2008; HAENSEL et al., 2008). A acetilcolina, neurotransmissor do nervo vago, pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos como a IL6 e TNF α (BOROVIKOVA et al., 2000; KELL et al., 2011). Já a ativação simpática é uma via pró-inflamatória, as catecolaminas circulantes ativam os macrófagos estimulando a cascata de eventos que ocorrem na inflamação, resultando no aumento da PCR-us (BOROVIKOVA et al., 2000). SOSYNSKI et al. (1996) e MOHAMED et al. (2001). O estudo de Lampert et al. (2008), observou a associação entre a norepinefrina (uma medida indireta da atividade autonômica simpática) e níveis séricos da PCR-us. No entanto, não foram encontrados estudos que avaliassem a correlação entre índices da VFC que refletem a modulação autonômica simpática e níveis séricos da PCR-us. Neste estudo os índices da VFC, que refletem a predominância autonômica simpática da FC, apresentaram associação positiva com os níveis séricos elevados da PCR-us enquanto que com os índices da VFC que refletem a modulação autonômica da FC foi negativa. Esses resultados sugerem que a estimulação simpática contribui para a inibição da ação do vago, o que pode explicar na relação inversa entre VFC e inflamação, um

efeito do reflexo da atividade simpática.

5. Considerações Finais

Os resultados mostram o nível sérico da PCR-us estão associados à menor modulação vagal e ao predomínio da modulação simpática. Além disso, tanto a concentração sérica da PCR-us como o predomínio da modulação simpática representam fortes preditores para eventos coronarianos.

Referências Bibliográficas

- BOROVIKOVA, LV. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, v. 405, p.458-62, 2000.
- HAENSEL, A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*, v. 33, p.1305-1312, 2008.
- HAIM, M. et al. C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Am Heart J*, v.154, p.1095-1011, 2007.
- HUIKURI, HV. et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 19, n. 8, p.1979-85, 1999.
- KEL, et al. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol*, v. 100, p. 241247, 2011.
- KHUSEYINOVA, N. et al. Biomarkers of outcome from cardiovascular disease. *Curr Opin Crit Care*, v. 12, p. 412-419. 2006.
- LAMPERT, R. et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J*, v. 156, p. 759 -7, 2008.
- LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, v. 420, p. 868-74, 2002.
- MOHAMED-ALI, V. Flower L, Sethi J, et al. Beta-adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, p. 5864-9, 2001.
- MYERS, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice: Report From the Laboratory Science Discussion Group. *Circulation*. v. 110, p. 545-549, 2004.
- NOLAN, RP. et al. C-reactive protein modulates vagal heart rate control in patients with coronary artery disease. *Clin Sci*, v. 112, p. 449456, 2007.
- NOVAIS, et al. avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev. bras. fisioter*, v. 8, n. 3, p. 207-213, 2004.
- PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*, v. 48, n. 11, p. 1282-91, 2001.
- RIDKER, PM. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, v. 101, p. 1767-72, 2000.
- SAJADIEH, A. et al. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med*, v. 260, p. 377387, 2006.
- SLOAN, RP et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med*, v. 13, p. 178184, 2007.
- TRACEY, KJ. et al. The inflammatory reflex. *Nature*, v. 420, p. 853859, 2002.
- TSUJI, H. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 94, n. 11, p. 2850-5, 1996.
- WANG, H. et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med*,v. 10, p. 12161221, 2004.

Anexos

Tabela 2. Correlação entre PCR-us e índices da VFC (ES e padrões 0V% e 2VD%)

	Grupo DAC =50% (n=40)	
	Pearson r	p
Entropia de Shannon	0,20	0,60
Análise Simbólica		
0V% (modulação simpática)	0,35	0,02
2VD% (modulação parassimpática)	-0,32	0,04

r= coeficiente de determinação; 0V%= percentual do padrão sem variação; 2VD%= percentual do padrão com duas variações diferentes. Teste de correlação de Pearson com nível de significância = α de 5%.

Tabela 1. Idade, características antropométricas, marcador inflamatório e índices da VFC.

Variáveis	DAC=50% (n=40)
Idade (anos)	58± 6,87
Massa corporal (kg)	82,5±16,24
Estatua (cm)	170±6,54
IMC (kg/m ²)	28,46±5,80
Marcador inflamatório	
PCR-us (mg/dL)	0,70±0,84
Variabilidade da Frequência Cardíaca	
ES	3,22±0,35
Análise Simbólica	
0V%	32,26± 12, 13
2VD%	14,68±7,21

Média±desvio padrão; IMC=índice da massa corporal; PCR-us= proteína C-reativa ultrasensível; ES= entropia de Shannon; 0V%= percentual do padrão sem variação; 2VD%= percentual do padrão com duas variações diferentes.