

UNIT – CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JÉSSICA KAMILA FREITAS RODRIGUES
MARIA THAMARA DA SILVA XAVIER

NÍVEIS CRÍTICOS DE PCR-US EM PACIENTES PREDISPOSTOS A
CARDIOPATIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MACEIÓ – AL

2016

JÉSSICA KAMILA FREITAS RODRIGUES
MARIA THAMARA DA SILVA XAVIER

**NÍVEIS CRÍTICOS DE PCR-US EM PACIENTES PREDISPOSTOS A
CARDIOPATIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro
Universitário Tiradentes – UNIT,
como requisito parcial para
obtenção do título de Graduação
em Biomedicina, sob orientação
do Profº Cristhiano Sibaldo de
Almeida e co-orientação da Profª
Sabrina Gomes de Oliveira.

MACEIÓ – AL

2016

JÉSSICA KAMILA FREITAS RODRIGUES

MARIA THAMARA DA SILVA XAVIER

**NÍVEIS CRÍTICOS DE PCR-US EM PACIENTES PREDISPOSTOS A
CARDIOPATIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro
Universitário Tiradentes – UNIT,
como requisito parcial para
obtenção do título de Graduação
em Biomedicina, sob orientação
do Profº Cristhiano Sibaldo de
Almeida e co-orientação da Profª
Sabrina Gomes de Oliveira.

BANCA EXAMINADORA

PROFº. CRISTHIANO SIBALDO DE ALMEIDA (ORIENTADOR)

PROFª. SABRINA GOMES DE OLIVEIRA (CO-ORIENTADORA)

PROFª. RENATA DE ALMEIDA ROCHA MARIA

PROFº. RAFAEL VITAL DOS SANTOS

RESUMO

“As doenças cardiovasculares, como infartos agudos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, continuam sendo a primeira causa de morte no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)”. As doenças cardiovasculares (DCV) são doenças que afetam o sistema circulatório, ou seja, vasos sanguíneos e coração. As principais causas de morbidade e mortalidade do mundo se iniciam em idade precoce. Existem vários fatores de risco para doenças cardiovasculares como estilo de vida, obesidade, Síndrome Autoimune de Insulina (IAS), diabetes e dislipidemia. Os principais tipos de doenças cardiovasculares são: Ataque cardíaco, angina, aneurisma da aorta, arritmia, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca. A proteína C reativa, também conhecida pela sigla PCR, é uma proteína produzida no fígado após estímulos como lesões teciduais, inflamação e/ou infecção. Como os métodos tradicionais utilizados para sua dosagem não possuem uma boa sensibilidade para detectar alterações passaram a dosar a PCR com métodos chamados de Ultrassensíveis, pela sua grande capacidade em detectar níveis mínimos deste marcador inflamatório. O desenvolvimento de dosagens da PCR-us tem sido instrumento para a exploração do papel desse marcador na predição de um possível evento vascular.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Marcador inflamatório. Níveis. Proteína C-Reativa. PCR-Ultrassensível.

ABSTRACT

“Cardiovascular diseases, as well as acute myocardial infarction and stroke are the leading cause of death globally, according to World Health Organization (WHO)”. Cardiovascular diseases (CVD) are diseases that affect the functioning of the circulatory system, that is, blood vessels and heart. The main causes of morbidity and mortality in the world begin at an early age. There are several risk factors for cardiovascular diseases such as lifestyle, obesity, Insulin Autoimmune Syndrome (IAS), diabetes and dyslipidemia. The main types of cardiovascular diseases are: heart attack, angina, aortic aneurysm, arrhythmia, congenital heart disease and heart failure. The C-reactive protein, also known by the acronym CRP, is a protein produced in the liver after stimuli such as tissue lesions, inflammation and/or infection. As the traditional methods used for its dosage do not have a good sensitivity to detect changes, began to measure CRP with methods called high sensitive, because of their great ability to detect minimal levels of this inflammatory marker. The development of dosages of hs-CRP has been instrument in exploring the role of this marker in the prediction of a possible vascular event.

Keywords: Cardiovascular Diseases. Inflammatory Marker. Levels. C-reactive Protein. High Sensitive-CRP (hs-CRP).

1. INTRODUÇÃO

“As doenças cardiovasculares, como os infartos agudos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, continuam sendo a primeira causa de morte no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil uma a cada três mortes é causada por doenças cardíacas ou acidente vascular cerebral,” (DUQUESNE, 2015).

No início do século XX, as doenças cardiovasculares eram responsáveis por menos de 10% das mortes em todo o mundo, enquanto no início do século XXI são responsáveis por quase 50% das mortes nos países desenvolvidos e 25% naqueles em desenvolvimento. Do total das mortes por doenças isquêmicas do coração, 53% ocorrem em homens e 47% ocorre em mulheres. A expectativa de incidência da mortalidade pela OMS para 2015 é de 64 milhões de pessoas no mundo, (DUQUESNE, 2015).

Com base em um estudo feito no ano de 2015 das taxas de mortalidade no Brasil e regiões de 1980 a 2012 por Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), no Brasil as DCNT foram responsáveis por 73,9% dos óbitos. Nesse contexto as quatro principais doenças são: cardiovasculares, câncer, doença respiratória crônica e diabetes. Segundo Guimarães, foi observado que as doenças cardiovasculares foram as principais causas desses óbitos. A maioria das regiões apresentaram reduções nas taxas de mortalidade, redução de 61,99% no Sudeste, 55,49% no Sul, 26,91% no Centro-Oeste e 20,78% no Norte do país. Apenas o Nordeste apresentou aumento de 13,77%, (GUIMARÃES *et.al.*, 2015).

As doenças cardiovasculares (DCV) ocorrem em consequência de uma série complexa de eventos que começam com desequilíbrio homeostático devido a interações anormais do ambiente com alterações genéticas. (CASELLA *et.al.*, 2003). Os principais tipos de doenças cardiovasculares são: ataque cardíaco, angina, aneurisma da aorta, arritmia, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, tumores no coração e doença vascular periférica, (MITCHELL *et.al.*, 2006).

A fisiopatologia das DCV, se inicia em idade precoce e fazem parte do grupo de doenças crônicas não transmissíveis, as quais compõe a síndrome plurimetabólica (obesidade, hipertensão diabetes e dislipidemia), causada por fatores de risco resultante de mudanças de hábitos de vida, (SANTOS *et.al.*, 2008).

A Proteína C Reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, e é sintetizada pelo fígado após uma ocorrência de estímulos como lesões teciduais, inflamação e/ou infecção. A produção da PCR também ocorre por meio de lesões ateroscleróticas por células musculares lisas e macrófagos, rins, neurônios, alvéolos pulmonares e tecido adiposo. Como os métodos tradicionais utilizados para a dosagem não possuem boa sensibilidade por utilizarem apenas a visualização da presença da aglutinação, é recomendado dosar a PCR-Ultrassensível (PCR-us) para uma avaliação mais precisa e objetiva das doenças cardiovasculares, (RAMOS *et.al.*, 2009).

A cardiologia usa a dosagem desta proteína em valores menores que eram detectáveis por métodos antigos qualitativos, como a PCR tradicional com a observação da aglutinação em látex. Passaram a dosar a PCR com métodos quantitativos chamados de Ultrassensíveis, pela grande capacidade em detectar níveis mínimos deste marcador inflamatório, (THOMASI

et.al., 2008). O desenvolvimento de dosagens da PCR-us tem sido instrumento para a exploração do papel desse marcador na predição de um possível evento vascular, pois sua habilidade para prever futuros eventos coronarianos em homens e mulheres aparentemente saudáveis tem sido demonstrada por pesquisas recentes, (LIMA *et.al.*, 2007).

O objetivo do presente estudo é identificar os níveis críticos de PCR-us em pacientes predispostos a desenvolver doenças cardiovasculares através de uma revisão de literatura.

1.1 Doenças cardíacas

As doenças cardíacas ocorrem como consequências de um (ou mais) dos seguintes mecanismos:

- Interrupção da continuidade do sistema circulatório (ruptura de um grande vaso) com hemorragia.
- Distúrbios da condução cardíaca (bloqueio cardíaco completo) ou outras arritmias cardíacas (fibrilação ventricular) levam a contrações não coordenadas do miocárdio.
- Obstrução ao fluxo sanguíneo (aterosclerose coronariana, trombose ou estenose aórtica valvular).
- Fluxo regurgitante (regurgitação mitral ou aórtica) faz com que uma parte do sangue liberado em cada contração flui para trás (causando sobrecarga de volume e diminuição do fluxo anterógrado).
- *Shunts* que permitem fluxo de sangue anormal da direita para a esquerda (desvio dos pulmões) ou da esquerda para a direita (causando sobrecarga do volume).
- Falência do próprio miocárdio (insuficiência cardíaca congestiva). (MITCHELL *et.al.*, 2006)

Uma parede endotelial íntegra é essencial para a saúde cardiovascular. A disfunção endotelial é um dos fatores de risco relacionados a processos inflamatórios e consequentemente a doenças cardiovasculares, que consiste em um desequilíbrio entre a vasodilatação e vasoconstrição. Além disso, é caracterizada por um desequilíbrio entre mediadores que regulam o tônus vascular e a hemostasia, (TEXEIRA *et.al.*, 2014).

A PCR vem sendo estudada em pacientes portadores de alguma DCV, inclusive naqueles que estão aparentemente saudáveis. Os níveis de PCR elevados têm sido relacionados a fatores de risco para a aterosclerose: histórico familiar de doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, tabagismo, obesidade e sedentarismo, (SANTOS *et.al.*, 2008).

1.2 Marcadores cardiovasculares

Os marcadores biológicos possuem como característica avaliar processos biológicos normais, patológicos ou farmacológicos em resposta a uma intervenção terapêutica, e também definir alterações de constituintes de fluidos corporais, podendo também avaliar o espectro das doenças através do diagnóstico, do prognóstico e da recorrência de doenças e do monitoramento terapêutico, (DENARDI; CASELLA FILHO; CHAGAS, 2008). Além disso,

os marcadores inflamatórios também são indicadores de queda no funcional cardíaco e de mortalidade celular, independentemente da presença de doença, (RAMOS *et al.*, 2009).

“A inflamação constitui um processo inespecífico de defesa do organismo em resposta a diversos tipos de agressões (química, física ou biológica), e tem como objetivo promover o reestabelecimento das condições de integridade tecidual. Diante da fase aguda da inflamação, algumas alterações vasculares, humorais, neurológicas e celulares são observadas. A síndrome da resposta aguda da inflamação, correspondente sistêmico da inflamação, é definida pelas alterações metabólicas, neuro-humorais e imunológicas, decorrentes da ativação de macrófagos e aumento da produção de citocinas, incluindo a IL-1beta, a IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e outros mediadores que promovem o aumento da síntese hepática e, conseqüentemente, dos níveis séricos das proteínas de fase aguda, como a PCR.” (BEZERRA *et.al.*, 2008). (Figura 1)

Figura 1. Etiologia do processo inflamatório

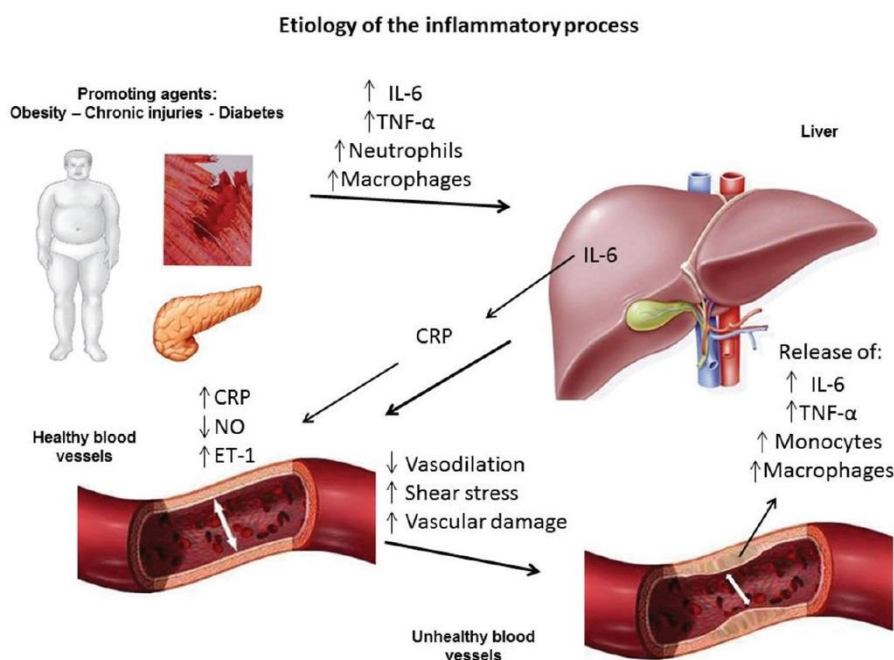


Figura1. A inflamação crônica de baixo grau, aumenta a concentração de marcadores e células inflamatórias, e isso leva ao aumento da produção da PCR no fígado, em resposta do estímulo da interleucina-6 (IL-6), o que provoca a diminuição da vasodilatação e aumenta o dano vascular. Fator de necrose tumoral alfa (TNF α); IL-6, PCR; óxido nítrico (NO); Endotelina -1 (ET-1); Estresse de cisalhamento *Shear Stress* – (Atrito maior do sangue contra as paredes dos vasos sanguíneos). Fonte: Adaptado de TEXEIRA *et.al.*, 2014.

Figura 2. Relação e comparação entre vários marcadores no processo inflamatório agudo

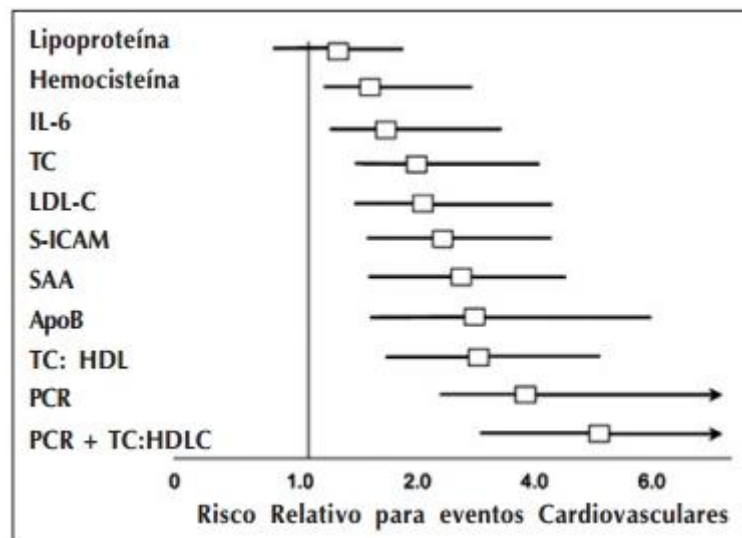


Figura 2. Comparação direta do risco relativo dos eventos cardiovasculares futuros associados aos níveis lipídicos e dos fatores de risco inflamatórios, onde se observa maior especificidade da PCR em relação aos demais, baseado no estudo Women's Health Study (WHS). Os riscos e os intervalos relativos de confiança são de 95%. IL-6: interleucina-6; TC: colesterol total; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; S-ICAM-1: moléculas de adesão intercelular soluto-1; SAA: soro amilóide A sérico; Apo B: apolipoproteína B-100; HDLC: colesterol lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa. Fonte: Adaptado de CASELLA *et.al.*,2003.

1.3 Proteína C Reativa – PCR

A PCR é uma das proteínas plasmáticas da fase aguda da inflamação, sendo utilizada rotineiramente na avaliação de pacientes com desordens inflamatórias de qualquer natureza. Esta pode ser utilizada como auxiliar no diagnóstico, controle terapêutico e acompanhamento de diversas patologias, uma vez que é um sensível e precoce indicador de processos inflamatórios resultantes de infecções, carcinomas, necrose tecidual e cirurgias cardiovascular. A PCR faz parte da resposta imunológica inata e desempenha diversas funções como opsonizar partículas estranhas, ativar a via clássica do sistema de complemento e se ligar a cromatina de células necróticas. Ainda possui a capacidade de potencializar a produção de interleucinas como a IL-2, a IL-1 β , o TNF-alfa e a IL-6 por macrófagos periféricos e monócitos sanguíneos, (BEZERRA *et.al.*,2008).

O gene que regula a produção de PCR no hepatócito está no braço curto do cromossomo 1. Sua transcrição é regulada pela IL-6 e IL-1 β . Ambas as citocinas também induzem a transcrição de genes de outras proteínas de fase aguda. Há relatos de fontes extra-hepáticas de produção de PCR como neurônios, placas ateroscleróticas, monócitos e linfócitos, sendo desconhecidas as formas de mecanismos de regulação desta síntese e sua influência no valor plasmático total, (THOMASI *et.al.*, 2008).

A síntese da PCR ocorre nos hepatócitos sob estímulo primário da IL-6, apresentando traços normalmente detectados no sangue. Porém, em condição inflamatória aguda, há elevação de seus níveis nas 6 a 8 horas iniciais, podendo atingir valores de até 300mg/dl em 48 horas, (DENARDI; CASELLA FILHO; CHAGAS; 2008). A PCR tem sido encontrada em placas ateroscleróticas humanas, principalmente naquelas complexas, e suas concentrações locais, presentes numa quantidade suficiente para promover o desenvolvimento da aterosclerose, (SÁ *et al.*, 2009).

1.4 Proteína C Reativa Ultrassensível – PCR-us

Preconiza-se que medir a PCR-us basal com duas amostras, sendo a segunda coletada duas semanas após a primeira, sem necessidade de jejum por parte do paciente, a PCR-us é estável, podendo ser medida em plasma fresco ou congelado, sem regime especial de coleta, e possui uma meia vida plasmática de 18 a 20 horas, além disso, seu aumento é específico para doença vascular, não tendo nenhuma relação com câncer, além de outras causas de mortes não cardíacas, (THOMASI *et.al.*, 2008).

“Um ponto importante observado é a estabilidade da PCR em amostras corretamente armazenadas. Um estudo recente que analisou os níveis de PCR-us ao longo de 11 anos de armazenamento a -80 ° C, foi encontrado um coeficiente de correlação de 0,98, o que sugere que, sob condições de armazenamento adequadas, a medição da PCR-us não é afetada ao longo do tempo,” (FONSECA; IZAR, 2016).

A PCR-us tem sido consistentemente associada a risco cardiovascular, e sua determinação parece ser de utilidade na estratificação do risco de eventos coronarianos, porém essa determinação para estimativa do risco cardiovascular não se aplica a indivíduos fumantes, obesos, diabéticos, ou em uso de estrógenos ou anti-inflamatórios, ou à presença de infecções, (LIMA *et.al.*, 2007).

1.5 Níveis relacionados a cardiopatias e técnicas de PCR-us

Quanto à distribuição populacional dos níveis de PCR-us, observa-se que não há diferenças étnicas e de gênero. Utiliza-se o valor de PCR-us em testes de risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares como inferior a 1mg/l para baixo risco, de 1 a 3mg/l para médio risco e acima de 3 mg/l para alto risco. Em estudos populacionais, realizados em pessoas saudáveis foram encontradas as concentrações médias de 0,6mg/l, porém, o valor considerado dentro da normalidade é de inferior a 0,1mg/l, (THOMASI *et.al.*, 2008).

THOMASI e colaboradores (2008), afirmam que há uma alta quantidade de eventos cardíacos que acontecem sem alterações nos níveis de colesterol, e nesses casos os marcadores como PCR-us são de grande importância. Pacientes com LDL abaixo de 130 mg/dl, mas com a PCR superior a 3 mg/l fazem parte do grupo de alto risco para cardiopatias, que muitas vezes passam despercebidos na prática clínica.

Níveis elevados de HDL diminuem relativamente o risco para DCV. A explicação dessa afirmativa é que o HDL possui sua função de transportar o colesterol, removendo-o da circulação e levando-o para o fígado para degradação e excreção posteriormente. O HDL também previne a oxidação e agregação do LDL na parede arterial, fazendo com que diminua o potencial aterogênico dessa lipoproteína, (SANTOS *et.al.*,2007).

Pacientes com LDL de 130 a 160 mg/dl e PCR-us elevada, devem ser diagnosticados, avaliados e tratados da mesma forma. Pacientes com LDL menos que 130 mg/dl, mas com PCR-us acima de 3 mg/l deve-se verificar sua glicemia pelo fato de grandes chances desse paciente desenvolver uma síndrome metabólica, (THOMASI *et.al.*,2008).

Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, níveis mais elevados de PCR- titulada correlacionam-se com maior extensão da área de necrose miocárdica. A PCR-t correlaciona-se também com maior mortalidade nos primeiros 6 meses, em seguida ao infarto agudo do miocárdio tratado com trombolítico, mesmo após correção para extensão da área de necrose, (SANTOS *et.al.*,2003).

A dosagem de PCR-us que é utilizada para a detecção de processos inflamatórios ligados à doença aterosclerótica, constitui uma técnica mais sensível para avaliação do quadro inflamatório. Nos métodos de análises de rotina o limite de detecção da PCR é de 0,4 a 0,5 mg/dl, enquanto que nos métodos ultrasensíveis é possível detectar os níveis de PCR a partir de 0,09 mg/dl, (BEZERRA *et.al.*,2008).

As técnicas de dosagem da PCR-us podem variar, geralmente são usados os testes por turbidimetria e nefelometria para a análise quantitativa, apresentando seus resultados em mg/dl. Recentemente, vem sendo feita a dosagem da PCR através da técnica de imunonefelometria e/ou imunoturbidimetria que apresentam maior sensibilidade e são conhecidas como técnicas ultrasensíveis, (BEZERRA *et.al.*,2008).

A determinação da PCR-us por turbidimetria, é basicamente a análise da aglutinação das partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR humana quando misturadas com o soro dos pacientes. A concentração de PCR na amostra é diretamente proporcional à aglutinação obtida, que é medida pelo turbidímetro. Não se deve usar amostra hemolisada ou lipêmica, (OTSUJI *et.al.*, 1982).

ROBERTS e colaboradores (2001), observaram que não existem diferenças consideráveis na metodologia da técnica de turbidimetria e de imunoturbidimetria, mas o mesmo afirma que a técnica por imunoturbidimetria é especificamente para automação e se mostra ter mais sensibilidade e precisão melhoradas a baixas concentrações de PCR.

2. METODOLOGIA

As buscas das publicações utilizadas como referência desse estudo foram obtidas de forma online em sites como Scielo, PUBMED, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Revista de Saúde Pública Pan americana dos EUA, Sociedade Brasileira de Clínica Médica e livros, no período do mês de junho a novembro de 2016. A seleção dos artigos foi de acordo com o objetivo da revisão do tema. Foram encontrados 23 artigos e 2 livros, dos quais 6 artigos e 1 livro não atendiam de forma coerente por não apresentarem correlações da PCR-us com alguma doença cardiovascular, e 17 artigos e 1 livro faziam parte dos critérios de escolha para a seleção baseado na leitura dos mesmos. As publicações encontradas variam do ano de 1982 a 2016.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

“Os marcadores inflamatórios estão bem estabelecidos no desenvolvimento da doença aterosclerótica, sendo úteis na predição de risco cardiovascular entre os indivíduos de meia idade. Alguns estudos mostram os níveis de PCR como um importante fator de risco cardiovascular em indivíduos saudáveis. Entretanto, alguns autores contestam essa associação.” (TEXEIRA *et.al.*, 2014).

Segundo SANTOS e colaboradores (2007), quando o paciente não tem a necrose miocárdica, os níveis elevados que surgirem de PCR correlacionam-se com um aumento da doença aterosclerótica, mesmo que haja correção de outros fatores de risco e que pessoas aparentemente saudáveis com níveis altos, mesmo que sejam considerados dentro do padrão do “normal alto”, apresentam riscos maiores para um futuro desenvolvimento de doença arterial periférica.

THOMASI e colaboradores (2008), afirma que um dos muitos pontos positivos da PCR-us é sua alta sensibilidade de alcançar uma predição do risco cardiovascular. Ainda completa que um estudo associou eventos cardíacos após dosagens aumentadas 20 anos antes de seu desenvolvimento. Entretanto, concorda que existem situações em que a PCR-us não deve ser usada como um parâmetro de risco, porque também é natural um aumento dos níveis em casos de traumas e cirurgias por duas e até três semanas.

MONTEIRO e colaboradores (2014), verificaram a associação entre a razão de triglicerídeos com colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e os níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade ou ultrasensível (PCR-as) na avaliação clínica e laboratorial do risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial. De acordo com a população estudada, observaram que a PCR-us e o HDL-C apresentaram características selecionáveis no gênero feminino como preditores de um risco a cardiopatias em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

DENARDI e colaboradores (2008), constataram que na avaliação de pacientes que foram recebidos com dor torácica na emergência, os níveis de PCR não foram considerados bons marcadores de IAM porém, um valor superior a 1/3 de seu limite foi considerado um preditor de eventos cardíacos ainda no período intra-hospitalar.

Em contraposição, THOMASI *et al* (2008) explica que para os pacientes que foram vítimas de isquemia coronariana aguda a PCR-us prediz a mortalidade cardíaca precoce ou tardia e se une à predição da troponina cardíaca. Esclarece também a utilização de PCR-us nas salas de emergência, que ocorre nas situações de dor inicial em que a troponina não se encontra elevada, se caso a PCR-us estiver dentro da normalidade, indica que não há limitação ao fluxo coronariano.

Na revisão de SANTOS e colaboradores (2003), o mesmo informa que a interpretação do resultado da PCR-us requer uma cuidadosa correlação com o histórico clínico e do exame físico do paciente, uma vez que processos inflamatórios ou estados gripais também elevam os níveis basais de PCR e poderá ser necessária mais de uma determinação para que haja uma avaliação correta do risco relativo do paciente.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos apontam que a PCR-us pode ser considerada como um biomarcador sensível por suas técnicas, mas de baixa especificidade, considerando seu uso tanto para interpretar processos inflamatórios, como uma preditora de doenças cardiovasculares. Observamos também nos estudos dos artigos fatores de qualidade de vida, como a prática da atividade física frequente em conjunto com uma alimentação saudável, que contribuíram para melhorias de forma significativa na queda dos riscos cardiovasculares e consequentemente na redução dos níveis de PCR-us nos pacientes.

Em suma, os níveis críticos de PCR-us em pacientes aparentemente saudáveis, mas com predição a cardiopatias variam entre 1 a 3 mg/l ou até maior que esses valores, pois apresentam baixo; médio e alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Visto que, a interpretação dos valores considerados para doenças cardiovasculares só pode ser considerada se o indivíduo não possuir nenhum tipo de processo inflamatório sistêmico, pois a PCR-us também é utilizada para definir quadros de inflamação. Sua utilização pela população se torna limitada por ser de alto custo e ter uma certa dificuldade de realização técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEZERRA, C.F.R. et al. O papel da proteína c reativa na relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares. **Revista de periodontia**. Rio Grande Do Norte, v.18, n.1, p:7-13, 2008.

CASELLA FILHO, A. et al. Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**. São Paulo, SP, v.11, n.3, p:14-19, 2003.

DENARDI, C.A.S.; CASELLA FILHO, A.; CHAGAS, A.C.P. A Proteína C Reativa na Atualidade. **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, RJ, v.21, n.5, p:329-334, 2008.

DUQUESNE, R. E. **Proposta de projeto de intervenção para redução de Riscos cardiovasculares na ESF Madre Paulina**, Matutina- Minas Gerais, 2015.

FONSECA, F.A.H.; IZAR, M.C.O. High-Sensitivity C - reactive protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. **Journal Clinics**. São Paulo, SP, v.71, n.4, p:.235-242, 2016.

GUIMARÃES, R.M. et al. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. **Revista Pan Americana de Saúde Pública**. Washington, EUA, v. 37, n.2, p: 83-9, 2015.

LIMA, L.M. et al. Proteína C reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **Jornal brasileiro de patologia clínica e medicina laboratorial**. Rio de Janeiro, RJ, v.43, n.2, 2007.

MITCHELL, R.N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins & Cotran: Fundamentos de Patologia. **Editora Elsevier**, Rio de Janeiro, RJ. ed.8, 2006.

MONTEIRO, S.C.M. et.al. Verificação do risco cardiovascular com a utilização da razão triglicerídeos/HDL-C e proteína C reativa ultrasensível. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, RJ, v.50, p:46-47, 2014.

OTSUJI, S.; SHIBATA, H.; UMEDA, M. Turbidimetric immunoassay of serum C- reactive protein. **Clinical Chemistry**. v.28, p: 2121-2124, 1982.

RAMOS, A.M. et al. Marcadores Inflamatórios da Doença Cardiovascular em Idosos. **Revista Brasileira de Cardiologia**. São Paulo, SP, v.92, n.8, 2009.

ROBERTS, W.L. et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. **Clinical Chemistry**. v.47, p:418-425, 2001.

SÁ, M.P.B.O. et al. Proteína C reativa de alta sensibilidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio na emergência cardiológica. **Revista brasileira de clínica médica**. Recife, PE, v.7, p:219-224, 2009.

SANTOS, M.G. et al. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. Curitiba, PR, v.90, n.4, 2008.

SANTOS, W.B. et al. Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica. **Arquivo brasileiro de cardiologia**. São Paulo, SP, v.80, n.4, 2003.

TEIXEIRA, B.C. et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**. Porto Alegre, RS, v.13, n.2, p: 108-115, 2014.

THOMASI, D.I.; BATISTELLA, B.; FABRO DE BEM, A. Proteína C reativa- ultrassensível (PCR-US) e Aterosclerose: O papel inflamatório das doenças cardíacas. **Jornal Saúde**. Santa Maria, v. 34, n.2: p14-20,2008.