

CHIU YUN YU BRAGA

**AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO PRODUTO PROTEICO DE
OXIDAÇÃO AVANÇADA (AOPP) E DA PROTEÍNA C-REATIVA DE ALTA
SENSIBILIDADE (hs-PCR) EM PACIENTES COM DOENÇA REUMÁTICA
VALVAR CRÔNICA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna. Pós graduação em Medicina Interna. Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Iara JT de Messias - Reason

**CURITIBA
2004**

À Deus por tudo que É e faz por mim a cada passo da minha vida.

Aos meus pais Chiu Cheng Yen e Chiu Wu Yu Hui (Tony e Maria),
pela educação e incentivos constantes...

Ao Meu Querido esposo Braga,
companheiro e compreensivo.

Ao Fernando, André, Esther Mei
meus preciosos filhos, bênçãos de Deus pra mim.

EPÍGRAFE

“ Eu te agradecerei, Senhor, de todo o meu coração!
Louvarei o teu nome com cânticos diante dos reis e autoridades da terra. Eu me curvarei, com o rosto em direção ao teu santo templo, e Te louvarei por causa do teu imenso amor e da tua fidelidade. Sim, as tuas promessas são garantidas pela honra de teu nome. Quando orei pedindo a tua ajuda, Tu me respondeste e deste novas forças ao meu coração. O Senhor cumprirá perfeitamente todos os seus planos a meu respeito! Ó Senhor! Teu amor cuidadoso e fiel dura para sempre; por isso eu Te peço , não me abandones por que Tu me criastes!”

Salmos 138;1,2,3,8.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes com Doença Reumática Valvar Crônica do Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, que voluntariamente contribuíram para este estudo.

A Professora Dra.^a Iara Messias – Reason, pela preciosa orientação, amizade e exemplo de fé que sempre me inspira.

A Dra. Shirley Yumi Hayashi, pelo incentivo para a realização desta tese.

Ao Dr. Marcelo Schafranski pela contribuição significativa na avaliação dos pacientes.

Ao Dr. Arnaldo Stier, pela compreensão e encaminhamento dos pacientes do Ambulatório de Cardiologia do HC.

A auxiliar de enfermagem Nice, pela colaboração na coleta dos pacientes do ambulatório de Cardiologia.

A acadêmica de medicina Aline Ferreira, que de maneira especial colaborou na coleta dos dados clínicos dos pacientes.

A Dra. Stella Sayuri Miyazawa pela amizade e força constante no estímulo a concretização desta tese.

Aos Instituto Karolinska da Suécia, aos Dr. Suliman ME e Dr Lindholm B pela importante colaboração no aspecto laboratorial das análises bioquímicas.

Ao Prof.º Geraldo Picheth pelas valiosas sugestões nesta tese.

A todos os Professores da Pós-Graduação da Medicina Interna que muito nos ensinaram sobre pesquisas científicas.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1 INTRODUÇÃO	01
2 REVISÃO DE LITERATURA	03
2.1 FEBRE REUMÁTICA.....	03
2.1.1 Patogênese.....	06
2.1.2 Epidemiologia.....	10
2.1.3 Diagnóstico.....	11
2.1.4 Tratamento.....	12
2.1.5 Doença Reumática Valvar Crônica.....	14
2.2 ESTRESSE OXIDATIVO.....	17
2.2.1 Histórico.....	17
2.2.2 Estresse oxidativo das proteínas.....	23
2.2.3 Produto proteico de oxidação avançada. (AOPP).....	25
2.3 PROTEÍNA C-REATIVA.....	26
2.3.1 Histórico.....	26
2.3.2. Estrutura molecular.....	26
2.3.3. Funções biológicas.....	27
2.3.4 Utilização clínica da hs-PCR.....	30
3 OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GERAL.....	32

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
4 MATERIAS E MÉTODOS.....	33
4.1. CASUÍSTICA.....	33
4.1.1 Pacientes.....	33
4.1.2 Controles sadios.....	35
4.1.3 Amostras de sangue.....	35
4.2 MÉTODOS.....	37
4.2.1 Quantificação de Produto Proteico de Oxidação Avançada (AOPP).....	37
4.2.2 Quantificação de Proteína C - Reativa de alta sensibilidade (hs-PCR).....	38
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
5 RESULTADOS.....	39
6 DISCUSSÃO.....	48
6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
7 CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXO.....	68
APÊNDICES.....	69

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DA FEBRE REUMÁTICA.....	12
QUADRO 2	ESQUEMA DE TRATAMENTO DA FR.....	13
QUADRO 3	TRATAMENTO ESPECÍFICO DA FR.....	13
QUADRO 4	ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA PCR.....	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	PERFIL CLÍNICO E DEMOGRÁFICO DOS PACIENTES COM DRVC.....	34
TABELA 2	DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES SÉRICOS DE AOPP E hs-PCR EM PACIENTES COM DRVC, SUBGRUPOS E CONTROLES SAUDÁVEIS.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DOS PACIENTES COM DRVC.....	35
GRÁFICO 2	VALORES DE AOPP EM PACIENTES COM DRVC E CONTROLES NORMAIS E PACIENTES SUBMETIDOS OU NÃO A CIRURGIA DE CORREÇÃO VALVAR.....	39
GRÁFICO 3	VALORES DE hs-PCR EM PACIENTES COM DRVC E CONTROLES NORMAIS E PACIENTES SUBMETIDOS OU NÃO A CIRURGIA DE CORREÇÃO VALVAR.....	40
GRÁFICO 4	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AOPP EM PACIENTES SUBMETIDOS A TROCA VALVAR E CONTROLES NORMAIS.....	41
GRÁFICO 5	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE hs-PCR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TROCA VALVAR E CONTROLES NORMAIS.....	41
GRÁFICO 6	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AOPP DE ACORDO COM OS GRAUS DE LESÃO VALVAR MITRAL OBSERVADAS ECOCARDIOGRAFICAMENTE NOS PACIENTES COM DRVC NÃO SUBMETIDOS À CIRURGIA.....	42

GRÁFICO 7	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE hs-PCR DE ACORDO COM OS GRAUS DE LESÃO VALVAR MITRAL OBSERVADAS ECOCARDIOGRAFICAMENTE NOS PACIENTES COM DRVC NÃO SUBMETIDOS À CIRURGIA.....	43
GRÁFICO 8	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AOPP EM PACIENTES COM DRVC COM RELAÇÃO AO SEXO.....	43
GRÁFICO 9	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE hs-PCR EM PACIENTES COM DRVC COM RELAÇÃO AO SEXO.....	44
GRÁFICO 10	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AOPP EM PACIENTES COM DRVC COM RELAÇÃO A IDADE.....	44
GRÁFICO 11	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE hs-PCR EM PACIENTES COM DRVC COM RELAÇÃO A IDADE.....	45
GRÁFICO 12	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AOPP EM RELAÇÃO AO TEMPO APÓS CIRURGIA DE CORREÇÃO VALVAR.....	46

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ESTRUTURA MOLECULAR DO ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO DO GRUPO A (EGA) http: www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm	4
FIGURA 2	DRA. REBECCA LANCEFIELD http: www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm	4

FIGURA 3	LESÃO DE PELE E OROFARINGE PELO ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO DO GRUPO A http://medicine.uscd.edu/NizetLab/streptococcipage/Translations/Spanish.html	5
FIGURA 4	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DO ESTREPTOCOCO BETA HEMOLÍTICO (<i>Streptococcus Piogenes</i>) DO GRUPO A http://medicine.uscd.edu/NizetLab/streptococcipage/Translations/Spanish.html	5
FIGURA 5	O DESEQUILÍBRIO FISIOLÓGICO EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS CAUSADAS POR ROS.....	18
FIGURA 6	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO INDUZINDO IINJÚRIA CELULAR.....	19
FIGURA 7	CONDIÇÕES PATOLÓGICAS QUE SOFREM AÇÃO DOS RADICAIS LIVRES E ROS.....	20
FIGURA 8	ALVOS FREQUENTES DAS ROS.....	21
FIGURA 9	CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	23
FIGURA 10	CONSEQUÊNCIAS DA OXIDAÇÃO PROTEICA.....	24
FIGURA 11	ESTRUTURA PENTAMÉRICA DA PCR (DETERMINADA POR CRISTALOGRAFIA DE RAIOS-X POR 3 Å DE RESOLUÇÃO).....	27

FIGURA 12	VISÃO ESQUEMÁTICAS DAS AÇÕES FISIOLÓGICAS DA PCR.....	30
FIGURA 13	PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DO MATERIAL DOS PACIENTES COM DRVC E CONTROLES SAUDÁVEIS.....	36
FIGURA 14	QUANTIFICAÇÃO PLASMÁTICA DE AOPP ATRAVÉS DE DENSITOMETRIA ÓTICA.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AOPP	Produto Proteico de Oxidação Avançada
AGES	Produtos finais de glicação.
ASO	Anticorpo anti-estreptolisina O
CHP	Complexo de Histocompatibilidade Principal
CRVD	Chronic Rheumatic Valvar Disease
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRVC	Doença Reumática Valvar Crônica
EGA	Estreptococo Beta hemolítico do grupo A
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
EM	Estenose Mitral
FR	Febre Reumática
hs-PCR	Proteína C- Reativa de Alta Sensibilidade
HC	Hospital de Clínicas
HLA	Antígenos linfocitários humanos
IgG	Imunoglobina G
IL	Interleucina
IM	Insuficiência Mitral
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MDA	malonaldeído
mg/l	miligramas por litro
PAI	Inibidor da ativador do plasminogênio
Pch	Fosfatidilcolina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SC5b-9	Complexo de Ataque de Membrana do Complemento
sem	erro padrão da média
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central

snRNP	ribonucleoproteínas
SUS	Sistema Único de Saúde
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBASR	Substâncias reativas do ácido barbitúrico
TNF	Fator de necrose tumoral
UFPR	Universidade Federal do Paraná
umol/l	micromol/l
VCAM-1	Molécula de adesão vascular
VHS	Velocidade de hemossedimentação
YAS	years after surgery

RESUMO

O Produto Proteico de Oxidação Avançada (AOPP) e a Proteína C Reativa de alta sensibilidade (hs-PCR) têm sido previamente descritos como marcadores relevantes de estresse oxidativo e inflamação sistêmica, respectivamente. No presente estudo foram determinadas as concentrações plasmáticas de AOPP e hs-PCR em pacientes com Doença Reumática Valvar Crônica (DRVC), com o objetivo de avaliar a presença do estresse oxidativo e de inflamação sistêmica nesses pacientes. Um total de 90 pacientes com DRVC (70 homens e 20 mulheres, com média de idade 46.01 ± 11.72 anos) e 46 controles saudáveis (27 mulheres, 19 homens, com média de idade 41.89 ± 9.02 anos) foram estudados. Pacientes com infecção aguda, febre reumática aguda, trauma, neoplasias e outras doenças inflamatórias foram excluídos do estudo. Ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os pacientes para confirmar e avaliar o grau de lesão valvar. A quantificação de AOPP foi determinada por densidade ótica (OD) a 340 nm sob condições ácidas e de hs-PCR através de imunonefelometria. Os resultados mostraram concentração significativamente aumentada de AOPP e hs-PCR nos pacientes quando comparados com os controles (AOPP pacientes 212.62 ± 34.14 $\mu\text{mol/l}$ e controles 126.97 ± 27.74 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.00006$ e hs-PCR pacientes 5.40 ± 1.98 mg/l e controles 2.66 ± 1.36 mg/l $p < 0.05$). Entre os pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca, os valores de AOPP foram maiores do que nos não operados (AOPP 233.17 ± 37.26 $\mu\text{mol/l}$ vs 156.11 ± 34.63 $\mu\text{mol/l}$ $p < 0.01$), e quando divididos pelo tempo após cirurgia (0-5 anos, >5-10 e >10 anos), observou-se diferença significativa para o grupo de até 5 anos após cirurgia ($p < 0.05$). Já os valores de hs-PCR não tiveram variação significativa em nenhum dos grupos ($p = 0.2$). Não houve correlação entre os valores de AOPP e hs-PCR com relação ao sexo, idade e graus de lesão valvar dos pacientes com DRVC. OS valores de AOPP e hs-PCR não se correlacionaram entre si ($r = 0.13$ $p = \text{ns}$). Os resultados obtidos no presente estudo sugerem o envolvimento do estresse oxidativo e inflamação sistêmica na patogênese da DRVC.

Palavras chave: Doença Reumática Valvar Crônica, AOPP, hs-PCR, inflamação, febre reumática

ABSTRACT

Advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) have been previously reported as reliable markers of oxidative stress and chronic inflammation, respectively. In the present study we measured AOPP and hs-CRP plasma levels in patients with chronic rheumatic valve disease (CRVD) from southern Brazil, in order to evaluate the role of oxidative stress and systemic inflammation in the disease. A total of 90 patients with CRVD, (70 female, 20 male, mean age 46.01 ± 11.72 years) and 46 healthy subjects (27 female, 19 male, mean age 41.89 ± 9.02 years) were studied. Patients with acute infection, acute rheumatic fever, malignancy and other inflammatory disease were excluded from the study. Transthoracic echocardiography was performed in all patients in order to confirm and evaluate the severity of valve disease. Levels of AOPP were measured by the determination of optical density (OD) at 340 nm under acidic conditions and hs-CRP by enhanced immunonephelometric assays. The results showed significantly higher levels of AOPP and hs-CRP in the patients when compared to the healthy subjects (AOPP; patients mean 212.62 ± 34.14 $\mu\text{mol/l}$, and controls mean 126.97 ± 27.74 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.00006$ and hs-CRP mean 5.40 ± 1.98 mg/l and controls 2.66 ± 1.36 mg/l $p < 0.05$). High levels of AOPP were observed in patients who undergone valve replacement when compared to those non operated. (AOPP 233.17 ± 37.26 $\mu\text{mol/l}$ vs 156.11 ± 34.63 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.01$), and were related to time after surgery, with statistically significant results for group 0-5 years after surgery ($p < 0.05$). hs-CRP did not show statistically significant for these comparisons ($p < 0.2$). No correlation was observed between the levels of hs-CRP and AOPP with age, sex and degree of mitral valve stenosis ($r = 0.13$, $p = \text{ns}$). These results suggest the involvement of oxidative stress and ongoing inflammation in the pathogenesis of CRVD.

Key Words: Chronic Rheumatic Valvar Disease, AOPP, hs-CRP, inflammation, Rheumatic fever

1. INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é uma doença inflamatória difusa, não supurativa, do tecido conectivo, que ocorre como complicação tardia pós-infecção das vias aéreas superiores pelo estreptococo do grupo A de Lancefield (EGA). Comporta-se como afecção crônica com surtos agudos recorrentes. Trata-se de uma doença sistêmica que acomete caracteristicamente as articulações, a pele, tecidos subcutâneos, sistema nervoso central (SNC) e o coração, podendo levar a cardites graves e até ao óbito (DAJANI,1996).

A fase aguda da FR é caracterizada por processo inflamatório agudo necessitando de internação clínica e, em alguns casos, de intervenções cirúrgicas. O manejo clínico dos pacientes na fase aguda está bem estabelecido, sendo o suporte para a vida e a redução da sintomatologia, medidas essenciais para controlar as manifestações tóxicas da doença. Durante a fase crônica pode-se desenvolver a Doença Reumática Valvar Crônica (DRVC), que se instala de 10-20 anos após o surto inicial, um processo que acomete preferencialmente as válvulas cardíacas, comprometendo suas funções. Na DRVC não há evidências para tratamento específico senão a prevenção primária após o surto inicial agudo a ser realizada com agentes antimicrobianos como a penicilina.

De acordo com o sistema de informação do SUS – Datasus- em 2003 houve gasto de aproximadamente 96 milhões de reais por ano, devido a cirurgias cardíacas por trocas valvares de causa reumática, demonstrando assim a importância sócio-econômica desta doença para o nosso país.

Além disso, sua incidência é mais observada em crianças, adolescentes e jovens em sua fase mais produtiva, levando a incapacitação para o trabalho, onerando assim o sistema previdenciário.

Alguns estudos têm demonstrado a presença de inflamação continuada nos pacientes com DRVC, porém a fisiopatogenia do processo ainda não foi bem elucidada. Vários são os mecanismos responsáveis por desencadear o processo inflamatório na doença, dentre os quais incluem-se: exacerbação da imunidade celular e humoral e ativação do sistema complemento. O estudo de todos estes

fatores é importante para que haja maior compreensão da doença, principalmente na sua fase crônica.

O estresse oxidativo vem sendo observado em diversas doenças que cursam com processos inflamatórios e imunológicos associados. A oxidação de diversas moléculas como proteínas, lipídios, açúcares e ácido desoxirribonucleico (DNA), têm sido associados a diferentes enfermidades como: insuficiência renal, doenças neurológicas, reumatológicas e cardíacas (SCHATER, 2003)

Um novo marcador de estresse oxidativo denominado de Produto Proteico de Oxidação Avançada (AOPP) gerado através da oxidação de aminoácidos e proteínas foi descrito por WITKO-SARSAT et al. em 1996. Vários estudos têm relacionado AOPP com diferentes doenças, como: Diabetes mellitus (KALOUSOVÁ et al., 2002), Doença de Alzheimer (MARKESBERRY, 1997) e em neonatos prematuros (BUONOCORE et al., 2002). Porém, não existe ainda nenhum estudo relacionando o estresse oxidativo, através da quantificação de AOPP e a DRVC.

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador de inflamação sistêmica muito utilizado na abordagem clínica das doenças inflamatórias. Sendo uma proteína de fase aguda sua quantificação é útil tanto no diagnóstico como acompanhamento das mais diversas situações clínicas que cursam com atividade inflamatória.

Recentemente, aprimorou-se uma técnica para mensurar quantidades séricas mínimas da PCR, a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-PCR), com o intuito de se tornar um marcador sensível na detecção de processos inflamatórios incipientes (DANESH et al., 2004).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a presença do estresse oxidativo e inflamação sistêmica em pacientes com DRVC.

A avaliação da presença de estresse oxidativo e inflamação através de marcadores específicos como AOPP e hs-PCR, podem contribuir na compreensão do processo inflamatório persistente na DRVC e para melhor adequação da abordagem clínica e tratamento desses pacientes.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FEBRE REUMÁTICA

A FR é uma doença inflamatória que envolve o tecido conjuntivo, cursando com inflamação de articulações, SNC e do coração, que pode levar a seqüelas valvares tardias ou ao óbito nas formas mais graves como a cardite (DAJANI, 1996). As manifestações clínicas afloram-se aproximadamente 3 semanas após infecções, normalmente faringoamigdalíacas, pelo EGA, figura 1. Este microorganismo foi descoberto e classificado pela Dra. Rebecca Lancefield em 1930 (figura 2). Além de estar envolvido nas lesões faringoamigdalíacas, o EGA pode estar associado com afecções diversas como a da pele que pode levar a glomerulonefrite (figura 3). O EGA pode ser melhor observado na microscopia eletrônica, na figura 4.

A FR comporta-se como afecção crônica com surtos agudos em indivíduos considerados geneticamente suscetíveis. Apresenta manifestações clínicas como cardite, coréia de Sydenham, poliartrite, eritema marginado, nódulo subcutâneo, febre, artralgia e achados laboratoriais, não sendo nenhum exame patognomônico da afecção. É o conjunto de achados que corrobora para o diagnóstico da FR. (STOLERMAN, 2001). A maior gravidade da FR se constitui no comprometimento cardíaco, levando a cardites e o desenvolvimento da doença reumática valvar crônica (DRVC) que leva a fibrose e deformidades valvares (GOLDSTEIN, 1976).

A DRVC evolui patologicamente com edema e infiltração do tecido valvar e das cordas tendíneas o que leva a degeneração hialina da válvula acometida e à formação de verrugas, isto é vegetação em suas margens, propiciando a não coaptação dos folhetos valvares (DAJANI, 1996). OKADA et al., 1996 observaram que a insuficiência valvar mitral é o comprometimento mais frequentemente observado, seguido de valva aórtica, tricúspide e pulmonar. Sendo que a persistência da reação inflamatória que leva a estenose valvar, sendo a estenose mitral a mais observada nos pacientes com DRVC (RAVISHA, 2003).

Figura 1. Estrutura Molecular do Estreptococo Beta-hemolítico do Grupo A (EGA)
[http: www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm](http://www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm)

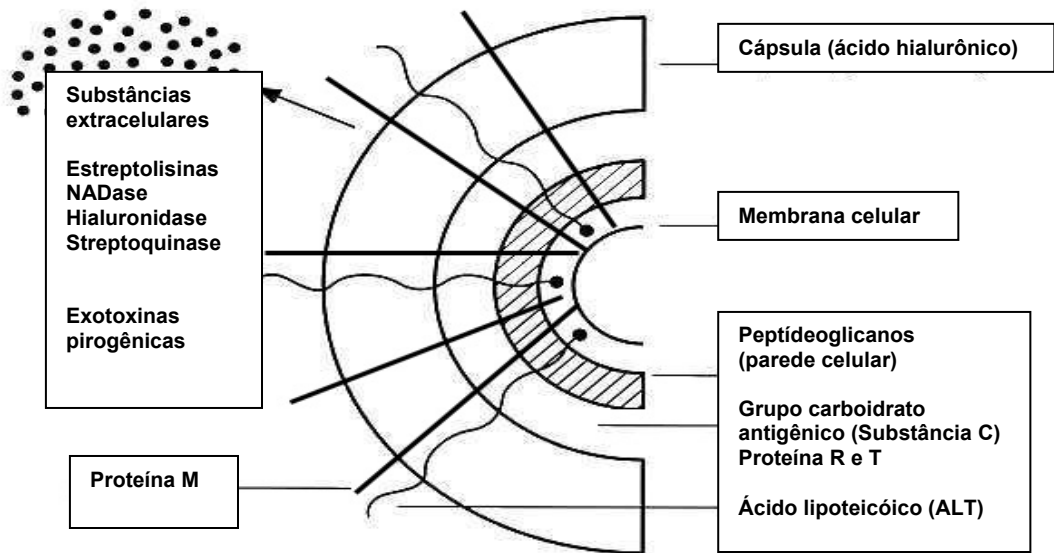


Figura 2. Dra. Rebecca Lancefield em suas pesquisas sobre o EGA (1930). <http://www.rockefeller.edu/vaf/rcl.htm>



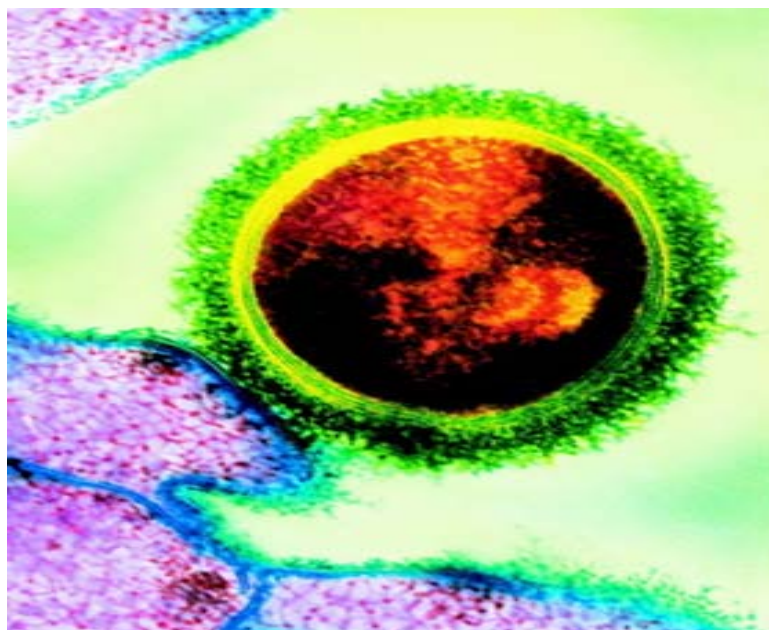
Figura 3. Lesão de pele e orofaringe causadas pelo Estreptococo Beta hemolítico do grupo A (EGA)

<http://medicine.uscd.edu/NizetLab/streptococcipage/Translations/Spanish.html>



Figura 4. Microscopia eletrônica do Estreptococo beta hemolítico do grupo A (EGA)

<http://medicine.uscd.edu/NizetLab/streptococcipage/Translations/Spanish.html>



2.1.1 Patogênese

A patogênese da FR ainda permanece incerta, mas advém da intensidade da infecção causada pelo EGA e da sua persistência no hospedeiro, além da magnitude da resposta ativa de anticorpos e imunidade celular (CUNNINGHAM, 2000).

Entre os fatores envolvidos na resposta imunológica ao EGA destacam-se as estruturas da célula bacteriana, tais como a cápsula, parede celular e produtos liberados pelo microorganismo, figura 1.

A cápsula é formada pelo hialuronato, polímero de alto peso molecular consistindo de resíduos de ácido glucurônico e n-acetilglucosamina (BINO, A.L.; BRITO, M.O.; COLLINS, C.M, 2003). As cepas estreptocócicas variam grandemente nos seus níveis de encapsulação, sendo esta característica associada à resistência a fagocitose, e já reconhecida há vários anos (STOLERMANN, 2001). Estudos recentes empregando técnicas de biologia molecular demonstram que as cepas de EGA fortemente encapsuladas, associadas à proteína M possuem uma resistência maior a fagocitose, enquanto que cepas mutantes isogênicos sem cápsula perdem a habilidade de resistir a destruição fagocitária (DALE et al, 1996).

A parede celular é composta pelas camadas externa, média e interna, sendo esta camada externa o local que contém as proteínas M, T e R, todas antigênicas, sendo a proteína M o fator de maior virulência do EGA. As cepas que contém grande quantidade de proteína M resistem a fagócitos, multiplicam-se rapidamente nos tecidos e iniciam a doença. Esta molécula contém epítopos específicos antifagocitários que facilitam a aderência do EGA à superfície celular. Além disso, a resistência a fagocitose está associada à inibição da ativação da via alternativa do sistema complemento, pela proteína M. Na camada externa está também o ácido lipoteicóico que demonstrou ser o responsável pela ligação às células epiteliais orais do hospedeiro, iniciando assim, a aderência e colonização bacteriana (COURTNEY, H.S; HASTY, D.L.; DALE, J.B. 2002), figura 1.

Os produtos liberados pelo microorganismo são denominados de: estreptolisina O, deoxiribonuclease B, hialuronidase, Dnases A, C e D, estreptolisina S, proteinase, nicotinamida adenina deaminase, estreptoquinase e exotoxinas pirogênicas que têm ação deletéria sobre células como eritrócitos, polimorfonucleares, leucócitos, plaquetas, tecidos e órgãos envolvidos.

A infecções causadas pelo EGA têm a capacidade de induzir resposta tipo imune específica à proteína M e a outros antígenos estreptocócicos. A quantificação de anticorpos anti-estreptolisina O (ASO) se constitui no parâmetro de avaliação de pacientes com infecção recentes pelo EGA (DALE et al., 1996).

As cepas reumatogênicas têm a proteína M em sua camada externa, que é o principal agente relacionado a patogênese da FR. A proteína M que se projeta além da superfície da bactéria, está ancorada na membrana celular, atravessando a parede celular e aparece com uma forma fibrilar dupla, impede a fagocitose e é altamente antigênica. Anticorpos contra esta proteína têm ação neutralizante e opsonizante (STOLLERMAN, 1991). A proteína M apresenta hipervariabilidade nos 11 primeiros resíduos de aminoácidos da porção terminal N (composta de aproximadamente 450 resíduos). As diferenças antigênicas nesta região de hipervariabilidade é que define diversos sorotipos reconhecidos, dentre as diversas cepas existentes as quais são aproximadamente em número de centenas atualmente, entre os quais incluem-se M1, M5, M6 e M19 observado por GUILHERME, L. KALIL, J. 1997; A porção terminal C localizada entre a parede e a membrana celular é altamente conservada entre as cepas do EGA (BISNO, A.L.; BRITO, M.O.; COLLINS, C.M. 2003).

As proteínas M contêm um domínio antigênico de terminal longo que contêm epítomos similares ao tecido cardíaco humano (miosina, tropomiosina, proteínas valvares e outras), sendo essa semelhança tanto na seqüência dos aminoácidos, como na conformação espacial. Esta similaridade pode então desencadear resposta imune celular e humoral cruzada, denominada de “mimetismo molecular” (GUILHERME, 1995, DALE, 1986, SARGEN, 1987 CUNNINGHAM, 1989 FISCHETTI, 1991).

RAIZADA et al 1983 demonstrou inicialmente o papel da resposta celular pela distribuição dos linfócitos T nas valvas cardíacas, ZABRISKIE et al. 1995 demonstrou clones de células T em valvulite reumática e GUILHERME et al. 1995, observou a resposta celular contra as proteínas valvares. CUNNINGHAM, M.W., 2003 descreve as etapas da patogênese da FR da seguinte maneira: primeiramente desenvolve-se uma reação cruzada entre anticorpos contra a proteína M, porção n-acetil do EGA e a miosina cardíaca. Os anticorpos reagem no endotélio valvar cardíaco que se torna inflamado e expressa moléculas de adesão vasculares

(VCAM-1). Células T, CD4+ e CD8+ infiltram através do endotélio e endocárdio até a valva que é uma estrutura avascular.

Ainda na fase aguda (miocardite ou valvulite), aparecem os nódulos de Aschoff e lesões granulomatosas que contêm aglomerados de células mono e polimorfonucleares, responsáveis pelo processo inflamatório local. A maioria destas células apresenta as moléculas HLA (antígenos linfocitários humanos) de classe II em sua superfície e atuam como células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T. Esses linfócitos, por sua vez recirculam e após a sensibilização periférica pelo EGA se alojam no tecido cardíaco, desencadeando uma resposta imunológica local com produção de citocinas, levando a destruição tecidual e necrose.

Esse processo é contínuo e progressivo, mesmo na ausência do estreptococo, a válvula se torna verrucosa com progressiva neovascularização, desenvolvendo-se assim a doença crônica valvar, que normalmente surge na observação dos pacientes com DRVC após 10-20 anos do primeiro surto agudo.

Outro fator importante é a suscetibilidade do hospedeiro, pois apenas 3 - 4% dos pacientes que são acometidos pela infecção estreptocócica desenvolvem a FR.

A predisposição genética, como a presença de aloantígenos de células B específicos e os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) ou HLA têm um papel importante no desenvolvimento da doença (WEIDEBACH et al, 1994). A associação de antígenos HLA de Classe II, HLA-DR e DQ 1,2,3,4 com FR têm sido descrita em vários grupos étnicos. GUILHERME, L.; KALIL, J., 2004 demonstraram numa amostra da população brasileira, a associação dos alelos HLA DR7 e DR53 com DRVC em mulatos claros e escuros. Por outro lado, HLA-DR4 e HLA-DR2 associaram-se com DRVC entre brancos e negros (STOLERMAN, 2001). Outros estudos demonstraram os antígenos DR1 e DRw6 como fatores de suscetibilidade para FR em pacientes negros sul africanos (CARRENO-MANJARREZ et al., 2000).

A DRVC é caracterizada como uma doença autoimune órgão-específica tipo 1. GUILHERME et al., 2004 demonstraram a significância do mimetismo molecular entre estruturas do EGA e tecido cardíaco, analisando as células T infiltrantes no tecido danificado da DRVC. Os autores demonstraram em pacientes com DRVC severa, a presença de 3 regiões imunodominantes da proteína M estreptocócica (M5, resíduos de aminoácidos compreendida de 1-25, M5 com resíduos de

aminoácidos de 81-103 e M5 com resíduos de aminoácidos de 163-177) que tiveram reação cruzada com diversas frações de proteínas cardíacas. Esses epítomos do EGA e proteínas valvares foram reconhecidos tanto por linfócitos T intralesionais como por células T periféricas.

Na continuidade do processo tanto da FR quanto da DRVC ativa, há a produção de quantidades elevadas de citocinas inflamatórias como TNF α , IL-2 e IL-1 no sangue periférico (MILLER et al., 1989). NARIN et al, 1995 demonstraram dentre as citocinas inflamatórias, maior aumento de TNF α tanto na FR, quanto DRVC.

FRASE et al, 1997 demonstraram que durante a fase aguda da DRVC, a produção de TNF α , IL-2 e IL-1 foi relacionada com a progressão dos nódulos de Aschoff nas lesões endocárdicas, subendocárdicas, regiões perivasculares do interstício miocárdico e valvares.

O papel relevante das células T na FR pode ser confirmado por diversos estudos; RAIZADA et al. 1983, observou a distribuição tissular da células T em valvas reumáticas, BATHIA et al., 1989 observaram um maior número de quantidade de células T CD4+ no sangue periférico e amígdalas de pacientes com FR. KOBT et al., 1989 sugeriram o envolvimento de células T citotóxicas nas lesões de células cardíacas de pacientes com FR e DRVC. GUILHERME et al. 1995, demonstrou clones de células T infiltrantes em doença reumática valvar. ROBERTS et al., 2001 demonstraram presença de células T CD4+ em lesões cardíacas de pacientes com DRVC. Demonstrando, desta maneira, uma importante participação da imunidade celular na patogênese da doença.

DALE et al., 1999, reportaram a possibilidade de uma vacina contra o EGA, a qual seria recombinante e multivalente dirigida contra epítomos específicos, que representariam os sorotipos M mais comuns considerados como cepas reumatogênicas.

GUILHERME et al, 1997, 2002, 2004, vem estudando a suscetibilidade genética e a resposta imune celular dos pacientes com DRVC, na tentativa de identificar os indivíduos de risco, os mecanismos imunopatogênicos que levam às lesões cardíacas e os segmentos patogênicos e protetores da proteína M, com vistas ao desenvolvimento de imunoproteção através de uma vacina eficaz.

A identificação molecular dos alvos da proteínas cardíacas bem como dos

epítomos de reação cruzada do EGA, é importante para a compreensão dos mecanismos de lesão do tecido cardíaco na FR e DRVC o que poderá levar ao desenvolvimento de uma vacina anti-estreptocócica segura.

2.1.2 Epidemiologia

Tanto a incidência como a prevalência da FR variam em diferentes países, com considerável declínio nos países de primeiro mundo. Nos EUA atualmente, a incidência anual é de menos de 2 casos por 100.000 habitantes. Porém a FR persiste em proporções epidêmicas em muitos países em desenvolvimento como o Brasil. O Brasil ocupa o 12º lugar em incidência no mundo. A FR se desencadeia em aproximadamente 3-4% das crianças (3 a 16 anos) que são acometidas por infecção pelo EGA (SNITCOWSKY, 1996).

Aproximadamente 30% dos pacientes com FR desenvolvem a doença valvar reumática crônica (FELDMAN 1996), que é caracterizada pela manifestação clínica mais importante da doença, com comprometimento grave das válvulas cardíacas. Geralmente há um longo intervalo entre o episódio inicial da cardite reumática e a apresentação de sinais clínicos de valvulopatia (10-20 anos). Os casos mais graves freqüentemente necessitam de intervenções cirúrgicas. Sendo que cerca de 30% das cirurgias cardíacas realizadas no Brasil (DATASUS 2003) são devidas a seqüelas da FR. Levando-se em conta as cirurgias cardíacas infantis, eleva-se para 90% das cirurgias cardíacas realizadas no país. Esses dados mostram a importância da doença no cenário da saúde pública brasileira. O baixo nível sócio-econômico, as péssimas condições de moradias, aglomerações em casas e escolas e difícil acesso a cuidados médicos são freqüentemente atribuídos a alta prevalência da doença em países não industrializados (MCLAREN et al, 1994).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da FR nem sempre é fácil e é baseado na história clínica dos pacientes e definido pelos critérios de T. Duckett Jones de 1940 (GUIDLINES AHA).

São os critérios maiores: poliartrite, cardite, coréia, nódulo subcutâneo e eritema marginado. E os critérios menores incluem: febre, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa, artralgia e outros achados laboratoriais que indiquem a presença de inflamação, sendo estes critérios indicados como guia ao diagnóstico. A presença de dois critérios maiores ou de um critério maior e dois menores, indicam alta probabilidade diagnóstica, se acompanhados da evidência de infecção estreptocócica prévia, quadro 1.

Em 1960, iniciou-se a titulação dos anticorpos antiestreptolisina O (ASO) e a cultura de amostras de EGA de orofaringe; o que contribuiu significativamente para o diagnóstico dos pacientes que possuíam antecedentes de infecção pelo EGA, quadro 1. Desta maneira o critério obrigatório adotado atualmente é a evidência de infecção recente pelo EGA com sorologia positiva (um anticorpo anti-enzima estreptocócica) ou cultura do 'swab' de orofaringe positiva para o EGA (DAJANI, 1996).

As manifestações clínicas mais freqüentes da FR são a poliartralgia e a febre, porém por serem menos específicas, são consideradas como critérios menores. A manifestação mais comum é a poliartrite; ocorrendo em 60 a 80% dos casos, seguido pela cardite, presente em cerca de 50% dos casos (FELDMAN 1996).

Na maioria das vezes a febre e as manifestações articulares são as mais precoces. A cardite geralmente aparece junto com a artrite ou poucos dias após. A coréia tende a ser mais tardia, ocorrendo após outras manifestações.

Quadro1. Critérios clínicos para o diagnóstico de FR.

FEBRE REUMÁTICA - CRITÉRIOS DE JONES (MODIFICADOS)

<u>Critérios Maiores</u>	<u>Critérios Menores</u>
1. Cardite 2. Poliartrite 3. Coréia* 4. Eritema marginado 5. Nódulos subcutâneos**	Clínicos 1. FR anterior ou doença cardíaca reumática 2. Artralgia 3. Febre Laboratório 1. Alterações das provas de fase aguda 2. Alongamento do intervalo PR no ECG
<u>Evidência de infecção estreptocócica anterior</u> Aumento dos títulos dos anticorpos estreptocócicos (ASO) Cultura orofaríngea positiva para estreptococos do grupo A Escarlatina recente	

****Paralelismo com a cardiopatia**

***Exceção dos critérios de Jones:** a coréia é o único sinal maior que isoladamente permite o diagnóstico de FR. O diagnóstico de Coréia de Sydenham não exige os critérios de Jones, já que esta manifestação frequentemente ocorre de forma isolada, sem sintomatologia e sem resposta laboratorial (GUIDELINES AHA).

2.1.4 Tratamento

O tratamento é baseado na erradicação do EGA através de uso de antibioticoterapia estabelecida há anos, a penicilina benzatina, sendo aplicado o uso de eritromicina nos casos de reação alérgica a penicilina (DAJANI, 1996), quadro 2.

Quadro 2. Esquemas de Tratamento para FR

Tratamento da FR - profilaxia primária

<u>Objetivo</u>	Erradicar o estreptococo β hemolítico do grupo A da orofaringe	
<u>Princípios</u>	Penicilina deve ser a droga de escolha. Penicilina reduz a freqüência de FR quando administrada até 9 dias após início da faringite	
<u>Drogas</u>	1º escolha	Penicilina benzatina - em dose única IM: Crianças até 25kg - 600.000 U Acima de 25 kg - 1.200.000 U
	2º escolha	Penicilina V - 50.000 U/kg/dia VO 6/6 s.
	Alergia a penicilina	Eritromicina - 30-40 mg/kg/dia VO 6/6 s. Por 10 dias

Na fase aguda da FR o tratamento consiste em estabilizar o processo de inflamação que está acometendo diversos tecidos e órgãos para a manutenção da vida. Esta medida deve se dar para tratamento principalmente da cardite, que é a manifestação mais grave. Medicamentos antiinflamatórios bastante potentes como os corticosteróides e drogas específicas para insuficiência cardíaca são necessárias quando há falência cardíaca instalada, quadro 3.

Quadro 3. Tratamento específico em FR

Tratamento das manifestações clínicas da FR

<u>Artrite</u>	Aspirina – 80 - 110 mg/kg/dia
<u>Cardite</u>	Prednisona
<u>Coréia</u>	<u>Haloperidol</u>
	<u>Ácido valpróico</u>

Após o diagnóstico de FR, em qualquer uma de suas formas clínicas, ou na presença de cardiopatia reumática crônica, está indicada a seguinte profilaxia secundária (para evitar novos episódios de atividade reumática):

Antibiótico:

- Penicilina/Benzatina – 1.200.000U IM acima de 25kg ou 600.000U se for abaixo de 25kg. De 21/21 dias
- FR sem cardite – as mesmas dosagens de benzetacil até 18 anos de idade ou tomar por um mínimo de 5 anos.
- FR com cardite, sem doença valvar residual (quando a cardite desaparece com o surto) – tomar até 25 anos de idade ou por 10 anos após o primeiro surto.
- FR com cardite e lesão valvar residual – tomar benzetacil por tempo indefinido.
- No caso de alergia à penicilina substituir por: eritromicina ou cefalosporina.

2.1.5 Doença Reumática Valvar Crônica

Após o primeiro surto agudo de FR, 30% dos indivíduos desenvolvem a DRVC. Os sintomas clínicos podem aparecer aproximadamente 10-20 anos após a crise inicial.

A variabilidade no curso da DRVC advém de inúmeros fatores, incluindo a duração e gravidade da inflamação reumática, a quantidade de fibrose observada nas válvulas e no miocárdio após a redução da fase aguda. Também influenciam a localização e a gravidade da lesão hemodinâmica devido à estenose ou insuficiência valvar, a frequência de surtos recorrentes de cardite e a progressão de esclerose e calcificação valvar (DAJANI, 1996).

Apesar da ausência do microorganismo, há a continuidade de injúria no tecido cardíaco pela reação autoimune que envolve diversos mecanismos imunológicos, tanto celulares como humorais.

O acometimento cardíaco inicia-se normalmente com a insuficiência valvar, sendo a valva mitral a mais acometida, seguida de valva aórtica e as demais.

A avaliação das lesões valvares se faz através de exame físico cardiológico cuidadoso pela ausculta do sopro cardíaco, confirmado principalmente por método complementar de imagem utilizado rotineiramente, que é a ecocardiografia com Doppler colorido para avaliação do acometimento das valvas.

Nos casos de insuficiência mitral reumática (IM), estes pacientes podem ser assintomáticos com regurgitação mínima, permanecendo estáveis por muitos anos ou desenvolver em pequena proporção a regurgitação grave, podendo ser fatal se não abordado cirurgicamente. Clinicamente os pacientes graves ,apresentam-se com fraqueza crônica, fadiga secundárias a baixo débito cardíaco e insuficiência cardíaca direita com hepatomegalia, edema e ascite.

A estenose mitral (EM) se instala pela persistência da inflamação, sendo que as lesões patológicas são classificadas em quatro diferentes tipos de fusão do aparelho valvar, que são descritas como: comissural, das cúspides, cordas e combinada (SCHOEN et al.1991). A válvula mitral estenótica é tipicamente “em funil” e o “orifício” é em “boca de peixe” com depósitos de cálcio nos folhetos valvares (BRAUNWALD, 1996).

O principal sintoma da EM é a dispnéia provocada pelo aumento da pressão interna do átrio esquerdo, que eleva as pressões venosa e capilar pulmonar, provocando dispnéia aos esforços. Os primeiros episódios de dispnéia em pacientes com EM são geralmente precipitados por exercício físico, estresse emocional, infecção. Podem também apresentar ortopnéia; hemoptise que é resultante da ruptura de veias brônquicas dilatadas pela elevação súbita da pressão atrial esquerda. Em aproximadamente 15% dos pacientes pode-se observar a dor torácica.

Aproximadamente 80% desses pacientes com estenose mitral que desenvolveram êmbolos sistêmicos estavam com fibrilação atrial, arritmia bastante comum na EM pela distensão atrial, necessitando nestes casos do uso de anticoagulantes para prevenção de acidentes vasculares embólicos. (BRAUNWALD, 1996)

Além disso, são encontradas alterações eletrocardiográficas e radiológicas típicas pelas alterações cardíacas, as quais podem se desenvolver lentamente ou apresentar-se de forma súbita e grave.

A hipertensão pulmonar em pacientes com EM pode levar à insuficiência cardíaca direita. Esta se deve a transmissão retrógada passiva de pressão atrial elevada, constrição arteriolar pulmonar e alterações no leito vascular como complicação da EM (DAJANI, 1996).

O prognóstico desses pacientes que evoluem com IM ou EM graves, com disfunções severas valvares e cardíacas é bastante reservado.

A avaliação de parâmetros ecocardiográficos associada a sintomatologia dos pacientes são importantes na conduta clínica e decisão cirúrgica.

Considerado-se a evolução lenta da doença, há a necessidade de avaliar pacientes com DRVC com potencial de desenvolver lesões graves, através de algum critério, quer seja clínico ou laboratorial.

Portanto a investigação, de novos marcadores inflamatórios em pacientes com DRVC tem relevância para melhor elucidação da progressão da doença e desta maneira contribuir na melhora do prognóstico destes pacientes.

2.2 ESTRESSE OXIDATIVO

2.2.1 Histórico

Em 1775 JOSEPH PRIESTLEY descobriu o O_2 , observando também os seus efeitos tóxicos sobre o organismo. Até os meados de 1950 e 1960 pouca atenção foi dada para as ações biológicas dos radicais livres e Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), mas em 1973 GERSCHWAN et al reconheceram a existência de certas similaridades entre radiação e toxicidade do oxigênio.

Somente em 1969 MCCORD E FRIDOVICH descreveram a relação da produção de superóxidos e a atividade bactericida dos neutrófilos.

Em 1973 BABIOR et al. associaram a presença de radicais livres com diversos processos fisiopatológicos.

Em 1981 GRANGER et al. observaram a relação da produção das espécies reativas de oxigênio (ROS) com injúria produzida por isquemia e reperfusão induzida no intestino.

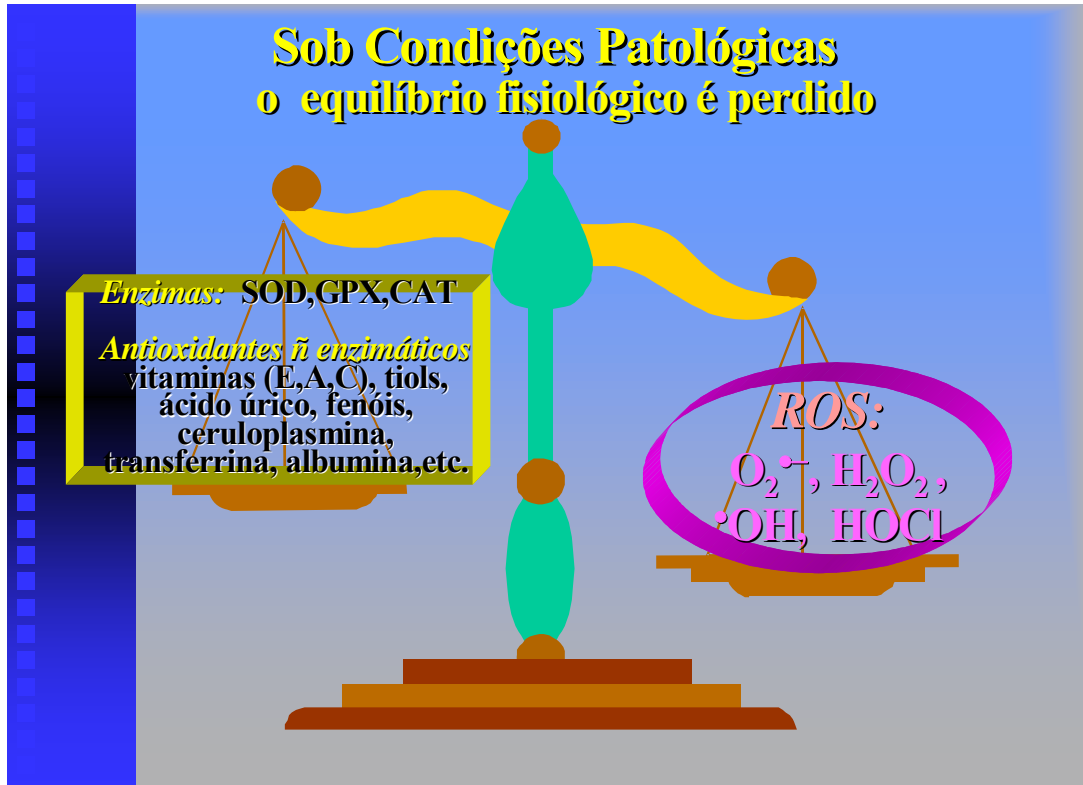
Os radicais livres possuem um ou mais elétrons não pareados em sua órbita, os quais têm maior reatividade com outras moléculas. Esta maior reatividade se dá pela facilidade de cada espécie doar ou receber elétrons. Aproximadamente 90% de todo oxigênio consumido nas células é reduzido através de reações bioquímicas, para produzir duas moléculas de água. O metabolismo aeróbico têm o oxigênio como uma molécula importante em todas reações enzimáticas.

O termo ROS ao invés de radicais de oxigênio, são assim denominados preferencialmente devido a grupos funcionais que contêm oxigênio reativos, não somente radicais, os quais são capazes de interagir com tecidos biológicos .

Produção excessiva de ânion superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxilas e ROS promovem o estresse oxidativo.

Quando os sistemas antioxidantes e enzimáticos fagocitários não conseguem desempenhar adequadamente suas funções devido a um excesso na produção de radicais livres ou defeito no sistema antioxidante, ocorre então, um desequilíbrio fisiológico, levando a danos celulares e órgãos relacionados o que pode se observar na figura 5.

Figura 5. O desequilíbrio fisiológico em condições patológicas causadas pelo ROS.



SOD= Superóxido dismutase, GPX= glutation peroxidase, CAT= catalase

$O_2^{\bullet-}$ =Superóxido H_2O_2 = Peróxido de oxigênio, $HOCl$ = ácido hipocloroso,

$\bullet OH$ = radical hidroxila

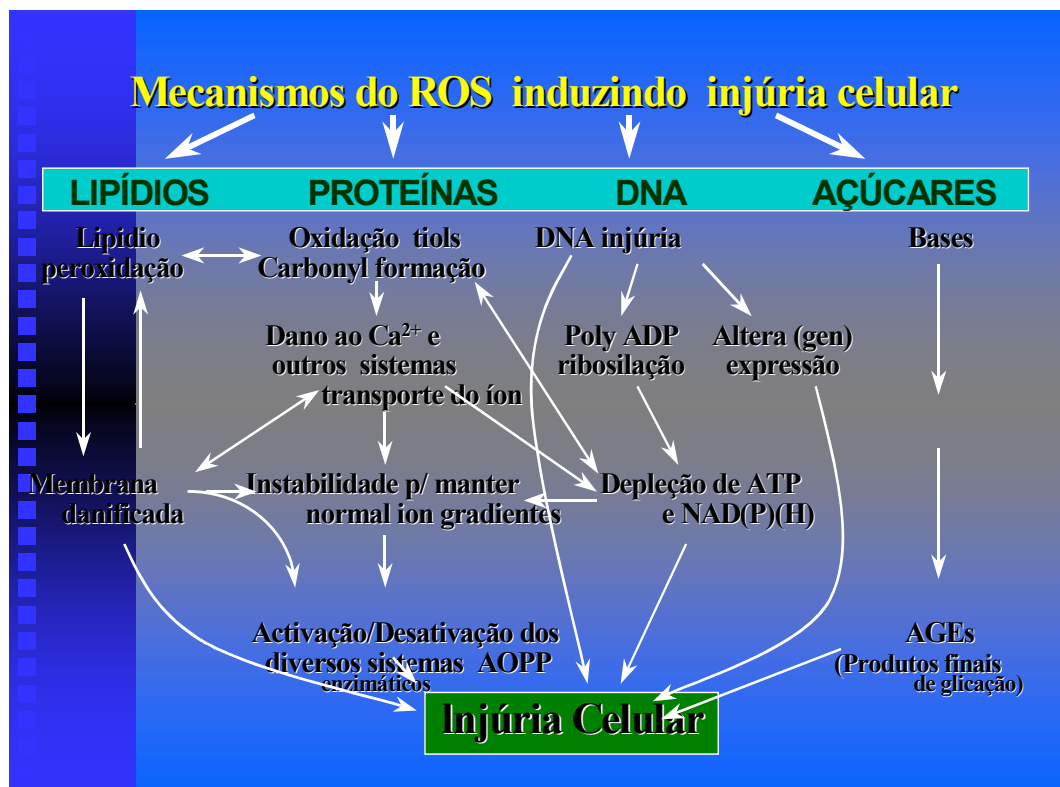
(Fonte: Bauer et al, 2003 Pathophysiology and pharmacology of Reactive Oxygen Species (ROS). Institute of Experimental Pharmacology, Slovak, Bratislava, SK)

Muitos estudos já foram sendo realizados sobre o estresse oxidativo, principalmente relacionando a disfunção endotelial com a participação importante do óxido nítrico nas doenças cardíacas (BERGER et al 2003, BYRNE et al 2003, TUTSUI et al 2003). Têm-se proposto que o aumento na produção de produtos oxidantes pelos fagócitos, devido a defeitos nos mecanismos de defesas antioxidantes, resulta em estresse oxidativo crônico que promove a intensificação do estado inflamatório.

O estresse oxidativo está relacionado à patogênese da aterosclerose (KANEDA et al, 2001), uremia (WITKO-SARSAT et al, 1996) e da insuficiência renal crônica (WITKO-SARSAT et al, 1998). A relevância da participação do estresse oxidativo na insuficiência cardíaca tem sido observado por BYRNE et al, 2003.

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, têm-se feito muitos estudos a respeito da oxidação de açúcares, através da determinação dos produtos de glicação avançada (AGES). Na peroxidação lipídica encontramos o malonaldeído (MDA) e substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico (TBASR), que são causadores de danos celulares. (WITKO-SARSAT et al 1996). O DNA também pode sofrer ação dos ROS, acarretando diversas alterações nos mecanismos bioquímicos que podem levar a injúria celular, figura 6.

Figura 6. Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) induzindo injúria celular



(Fonte: Bauer et al, 2003 Pathophysiology and pharmacology of Reactive Oxygen Species (ROS). Institute of Experimental Pharmacology, Slovak, Bratislava, SK)

Muitas condições insalubres prévias como tabagismo, progressão da idade, poluição aérea, toxicidade química e outras condições patológicas de processos intracelulares ou extracelulares estão associados a maior produção de radicais livres, podendo desencadear o processo de estresse oxidativo, como pode-se observar na figura 7.

Figura 7. Condições patológicas que sofrem ação de radicais livres.

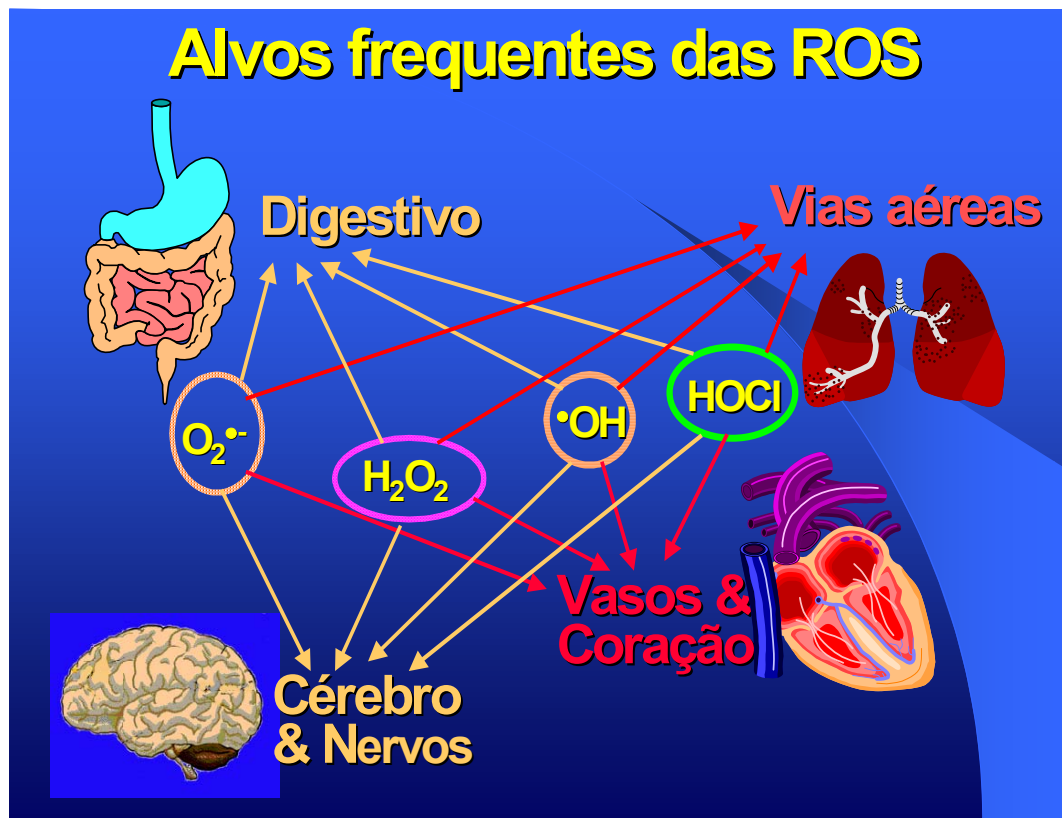


Fonte: Bauer et al, 2003 Pathophysiology and pharmacology of Reactive Oxygen Species (ROS). Institute of Experimental Pharmacology, Slovak, Bratislava, SK)

Diferentes estudos têm sido realizados com objetivo de estabelecer o papel do estresse oxidativo na patogênese das doenças.

Sendo que os alvos mais freqüentemente afetados pelo estresse oxidativo são o cérebro, nervos, sistema digestivo, sistema respiratório, coração e vasos, figura 8.

Figura 8. Alvos freqüentes das ROS.



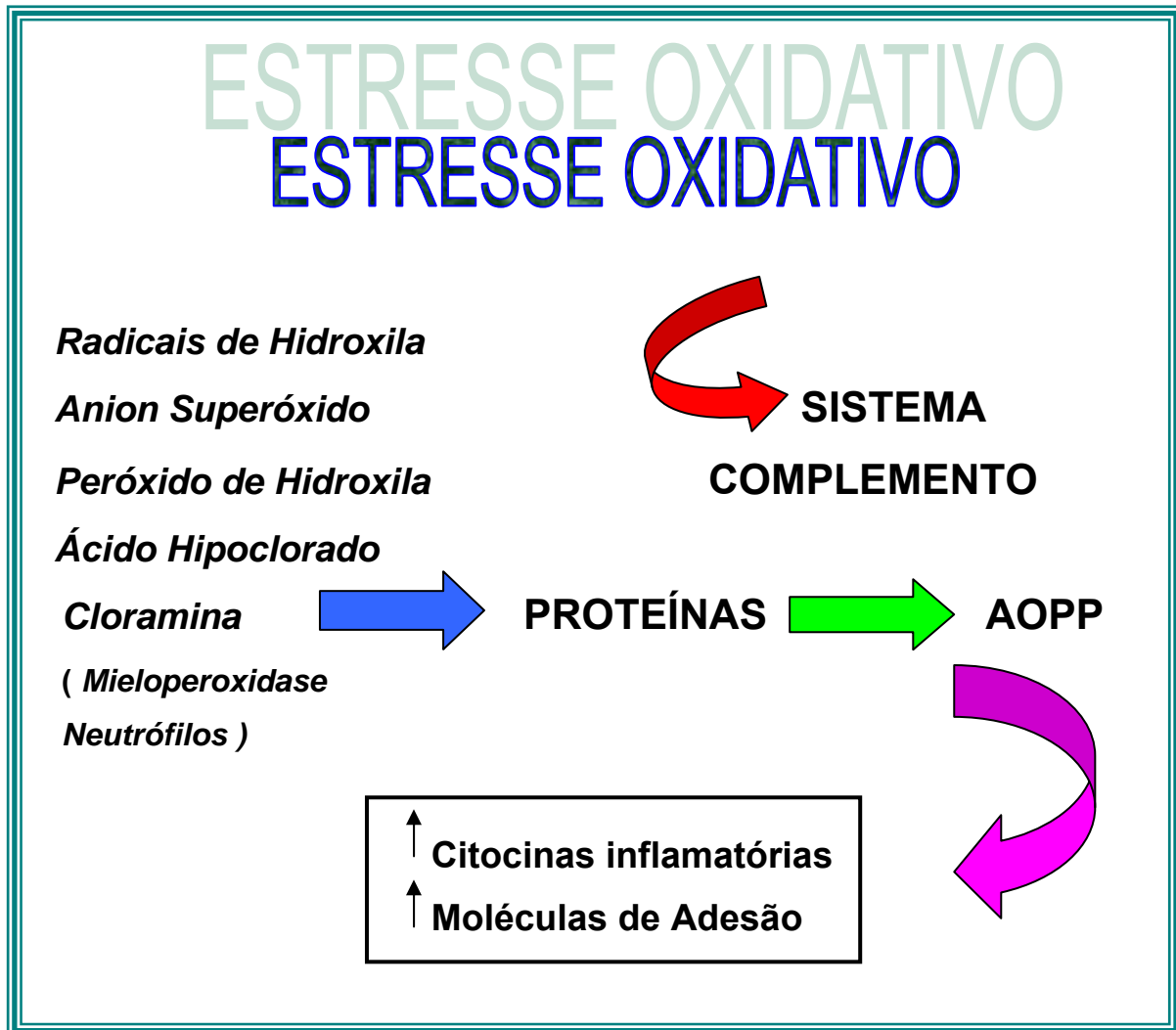
(Fonte: Bauer et al, 2003 Pathophysiology and pharmacology of Reactive Oxygen Species (ROS). Institute of Experimental Pharmacology, Slovak, Bratislava, SK)

SCHACTER, 2003 relata que a patogênese de diversas doenças como: aterosclerose, artrite reumatóide, injúria causada pela isquemia e reperfusão, pancreatite aguda, câncer, enfisema, doenças neurológicas como Mal de Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica, tem relação estreita com a presença de estresse oxidativo.

Espécies reativas oxigênicas (ROS) como peróxidos de hidrogênio (H_2O_2), têm sido demonstradas por VOGT et al., 1989 e posteriormente por KILGORE et al., 1994, como substâncias diretamente ativadoras do componente C5 do sistema complemento via mecanismo não enzimático. COLLARD et al., 1998 demonstraram que a inibição da formação de ROS diminui a ativação do complemento e sua deposição nos tecidos. WEINHOUSE et al., 1993 demonstraram que os radicais livres de oxigênio podem alterar a expressão protéica na superfície do endotélio e glicosilação, levando ao aumento da deposição de MBL e ativação da via das lectinas do complemento. Outro mecanismo ainda envolve a ativação da via clássica por ativação de neo-epítopo e anticorpo, desencadeada pela presença de ROS (COLLARD et al., 1998)

O estresse oxidativo além de desencadear a ativação do sistema complemento, induz aumento na produção de citocinas inflamatórias e expressão de moléculas de adesão intensificando desta maneira o estado de inflamação e injúria tecidual, figura 9.

Figura 9. Conseqüências biológicas do estresse oxidativo



2.2.2 Estresse oxidativo das proteínas

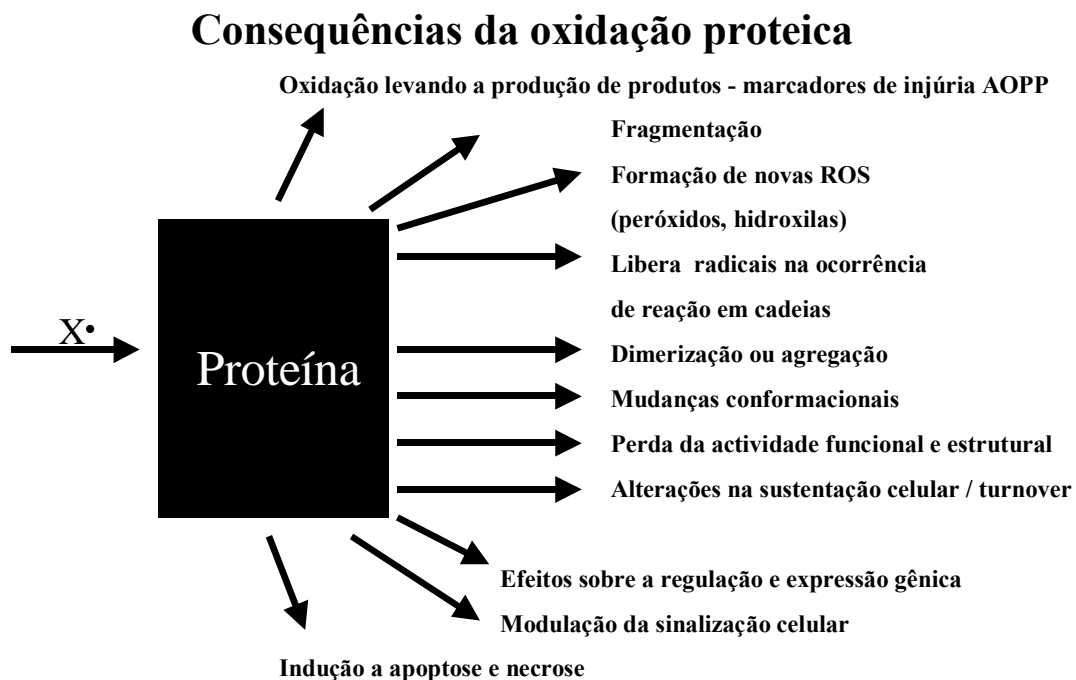
Assim como nos lipídios, têm-se estudado a vulnerabilidade dos aminoácidos e proteínas a uma variedade de ataques pelos radicais livres e oxidantes, como espécies reativas de oxigênio (ROS), entre eles radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio, ânion superóxido e outros que causam injúria celular através de diversos mecanismos bioquímicos.

A oxidação particularmente de resíduos de aminoácidos sensíveis leva a agregação, reação cruzada, fragmentação, bem como a perda das propriedades funcionais e enzimáticas das proteínas (SHACTER, 2003).

Diversos são os tipos de reações bioquímicas que geram radicais capazes de causar danos teciduais. A oxidação pode ser causada através das cloraminas e ácido hipocloroso, grupos sulfúricos, grupos carbonilas (cetonas, aldeídos), hidroxilação e cloração.

As conseqüências bioquímicas da oxidação protéica incluem perda das atividades estruturais e funcionais (ex. fibrinogênio e a rede de fibrina), indução da necrose e apoptose, diminuição da suscetibilidade a proteólise, modificação da transcrição gênica, entre outras, figura 10.

Figura 10. Conseqüências da oxidação proteica



Fonte: Biochim. Biophys. Acta, 2001, 1504, 196-219; J. Photochem. Photobiol. B, 2001, 63, 114-125.

$X\cdot$ = radical livre ou ROS

2.2.3 Produto Proteico de Oxidação Avançada

WITKO-SARSAT et al, 1996, descreveram pela primeira vez um produto proteico de oxidação avançada (AOPP), que é formado através da ação do estresse oxidativo sobre proteínas e aminoácidos, pela ação de oxidantes clorados, principalmente ácido hipocloroso e cloraminas. Esses oxidantes são produzidos pela mieloperoxidase liberada pelos neutrófilos ativados, através de desequilíbrio nos mecanismos antioxidantes como ações inadequadas de enzimas antioxidantes, autooxidação e acúmulo de metabólitos não eliminados pelos fagócitos. Como consequência esses radicais livres e ROS agem sobre as proteínas produzindo AOPP.

O AOPP é similar aos produtos finais de glicação avançada (AGE), que têm a habilidade de induzir secreção de citocinas pró-inflamatórias e expressão de moléculas de adesão. O AOPP é considerado um marcador fidedigno para estimar o grau de dano proteico mediado por oxidação. As consequências biológicas do estresse oxidativo podem ser observadas nas figuras 6 e 9.

Diferentes estudos avaliaram o estresse oxidativo proteico pela presença de AOPP, em diversas doenças, como Diabetes Mellitus (KALOUSHOVÁ et al., 2002), Doença de Alzheimer (MARKESBERRY, 1997), neonatos hipóxicos prematuros (BUONOCORE et al., 2002) e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (WITKO-SARSAT et al., 1998). Ainda valores elevados de AOPP, indicando estresse oxidativo, foram observados em situações específicas como a gravidez (FIALOVA et al., 2003) e sugerido como provável fator patogênico na aterosclerose (KANEDA et al., 2002).

Até o presente momento não existem relatos sobre o estresse oxidativo proteico (AOPP) em pacientes com DRVC. Considerando que o estresse oxidativo, desempenha um importante papel na indução do estado inflamatório, intensificando-o através da ativação do sistema complemento e das células inflamatórias, além de induzir, aumento das citocinas inflamatórias e expressão de moléculas de adesão, é de interesse o seu estudo nos pacientes com DRVC, que cursa com processo inflamatório crônico.

2.3 PROTEÍNA C-REATIVA

2.3.1 Histórico

Descoberta em 1930 na Universidade de Rockefeller (DU Clos 2000), foi denominada de proteína C-reativa (PCR) devido a uma reação com o polissacarídeo C da parede celular do pneumococo.

A PCR é sintetizada no fígado e liberada no sistema circulatório em resposta a estímulo pró-inflamatório, sendo que o mais potente deles é induzido pela Interleucina 6 (IL-6). A PCR é denominada de proteína de fase aguda, pois é liberada rapidamente no período de 24-48 horas após o estímulo desencadeado por condições inflamatórias adversas e diferentes doenças (DU CLOS, 2000).

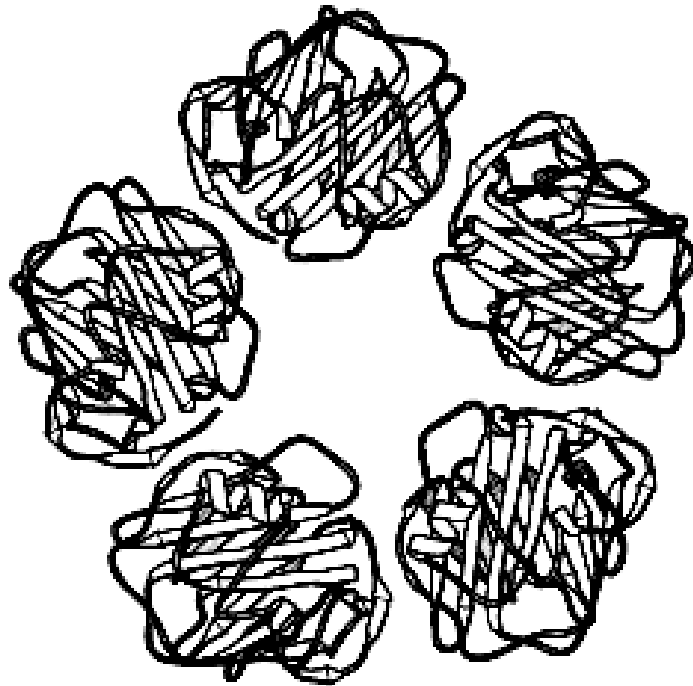
Enquanto que em pessoas saudáveis os valores circulantes de PCR são abaixo de 0,5 mg/l, em numerosas doenças esses valores podem chegar de 20 a 500 mg/dl, entre 4-8 horas após processo inflamatório agudo.

A concentração da PCR pode aumentar até 1000 vezes na circulação sanguínea frente a uma resposta inflamatória, trauma ou infecções decrescendo rapidamente assim que o organismo retorna a condições fisiológicas (VOLANAKIS, 2001). Estudos recentes sugerem que a PCR faz parte da resposta inata do sistema imunológico devido as suas inúmeras funções biológicas que serão discutidas a seguir.

2.3.2 Estrutura Molecular

A PCR possui uma estrutura de pentâmero com aproximado peso molecular de 118 kDa, composta de cinco subunidades simetricamente arranjadas (VOLANAKIS 2001) e uma ligação cálcio dependente com especificidade para fosfatidilcolina (PCh), um constituinte presente em várias bactérias e fungos, e encontrado na maioria das membranas celulares. Cada uma das subunidades compõe-se de 206 aminoácidos (VOLANAKIS E KAPLAN et al.,1971), figura11.

Figura 11. Estrutura pentamérica da PCR (determinada por cristalografia de raios-X por a 3 Å de resolução)



Fonte: SHRIVE et al, 1996.

2.3.3 Funções Biológicas

A PCR apresenta uma variedade de propriedades biológicas. A sua principal função biológica destaca-se em promover defesa contra patógenos, como bactérias e eliminação de células necróticas e apoptóticas, exercendo portanto, um importante papel na imunidade inata de defesa do hospedeiro frente a infecções fúngicas e bacterianas.

Sua função biológica reside na habilidade de reconhecer patógenos e células danificadas no hospedeiro. Atua desempenhando suas funções através de recrutamento dos diversos sistemas de defesa orgânica, como ativação do sistema

complemento, estímulo com sinais inflamatórios para a resposta imune celular e humoral (DU CLOS, 2000).

A PCR tem a capacidade de ativar a via clássica do sistema complemento através de C1q, mas diferentemente de IgG e de outros ativadores do complemento, a sua ativação é limitada aos componentes iniciais da cascata do complemento, havendo, portanto, menor formação do complexo de ataque de membrana (SC5b-9). (VOLANAKIS, 2001). Além disso, a PCR pode induzir expressão de moléculas de adesão como VCAM-1 (molécula de adesão -1) e selectina-E. Pode também aumentar a destruição de células endoteliais mediada pelos linfócitos T e estimular a fagocitose pelos macrófagos através das propriedades de opsonização.

A PCR pode interagir com antígenos próprios baseados em reconhecimento padrão através de ligantes específicos, pode ser ativamente transportada para o núcleo de célula que apresenta membrana nuclear danificada onde se liga avidamente a antígenos nucleares, exercendo uma função de eliminação dos antígenos nucleares e membranas danificadas (DU CLOS, 2000).

A PCR reconhece patógenos através de certos ligantes, inicialmente demonstrada pelo polissacarídeo C do pneumococo, sendo esta ligação cálcio dependente. Um outro ligante é a fosfatidilcolina (Phc) constituinte presente em diversas bactérias, fungos e membranas celulares danificadas. A cromatina do núcleo celular quando exposta ou desnaturada na apoptose e necrose celular também se torna ligante de PCR. Além disso, a PCR pode também se ligar a pequenas partículas nucleares como a ribonucleoproteína (snRNP), importante autoantígeno que gera reação autoimune intensa no lupus eritematoso sistêmico (DU CLOS, 1989).

A PCR interage com os receptores Fc das células levando ao aumento da secreção das citocinas próinflamatórias que por sua vez intensificam a resposta inflamatória (BIENVENU J et al 1996), figura 12.

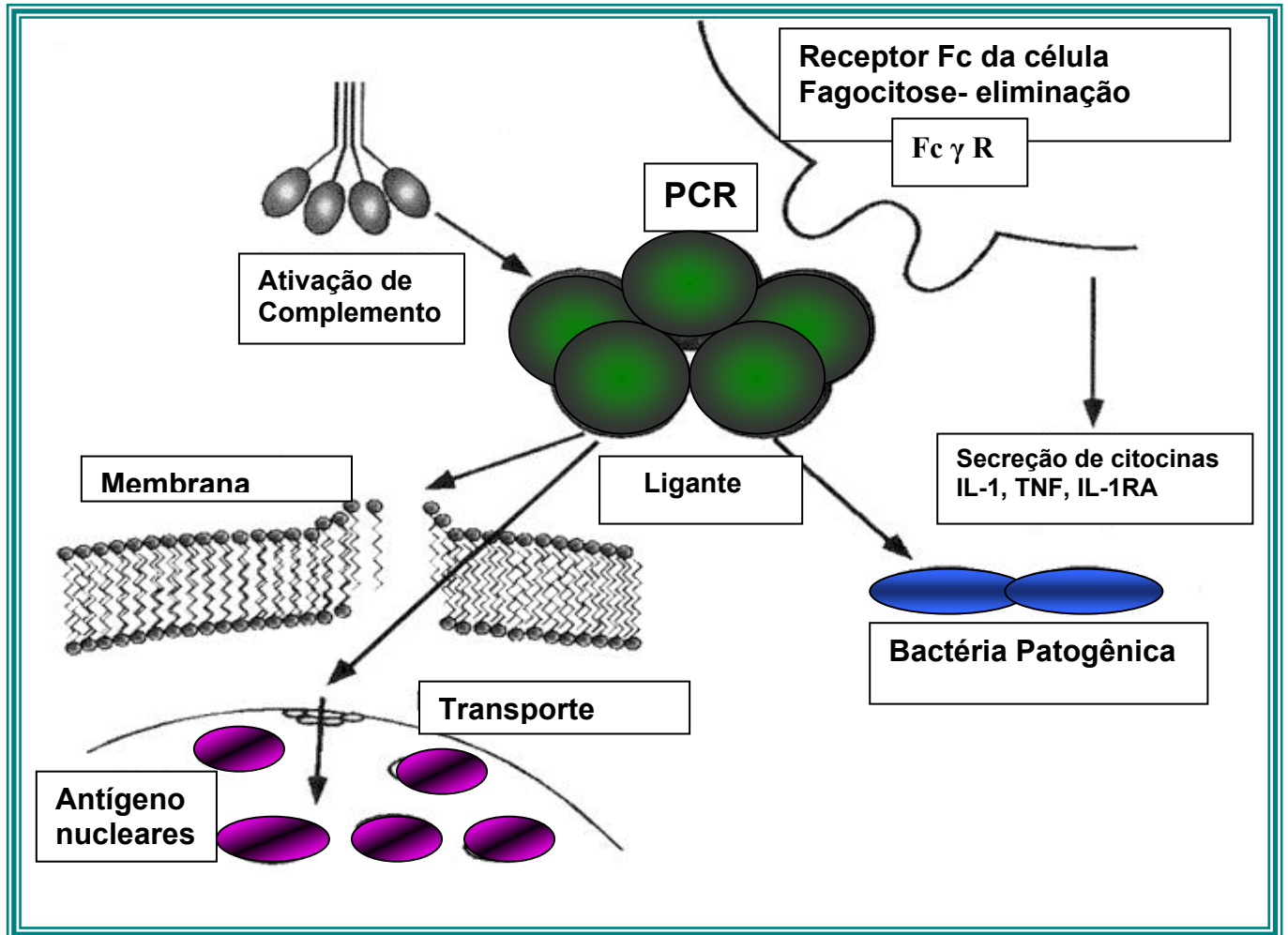
Além disso, demonstrou-se que a PCR tem importante papel na patogênese da doença arterial, agindo como mediador da aterotrombose através de suas ações como: atenuar a produção de óxido nítrico e inibir a angiogênese, aumentar a expressão e atividade do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI) em células endoteliais humanas (SHISHEHBOR et al 2003), quadro 4.

A importância do papel biológico da PCR permanece ainda um enigma, visto que até o momento não se tem encontrado deficiência da proteína *in vivo* (DU CLOS, 2000). É provável que a deficiência de PCR seja incompatível com a vida.

Quadro 4. Atividades biológicas da Proteína C-Reativa .

Propriedades biológicas da PCR	
<ul style="list-style-type: none"> • Ativa o complemento • Induz a expressão de (ICAM), E-selectina, (VCAM) • Intensifica a destruição de células endoteliais mediada pelas células T • Estimula a produção de citocinas como Interferon γ pelos macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Atenua a produção de Óxido Nítrico • Aumenta a expressão e atividade do Inibidor da Ativação do Plasminogênio-1 (PAI-1) em células endoteliais. • Inibe a angiogênese • Opsonização e fagocitose dos patógenos • Eliminação de células necróticas e apoptose

Figura 12. Visão esquemática das ações fisiológicas da PCR.



Fonte: Du Clos, T.W. 2000

2.3.4 Utilização Clínica da PCR e hs-PCR

A quantificação da PCR circulante se constitui numa das avaliações rotineiras e consagradas de processos inflamatórios. A medida da concentração sérica da PCR é portanto, usada para monitorar a inflamação em doenças, como

artrite reumatóide e vasculites (DU CLOS , 2000). Ainda, a quantificação da PCR tem sido utilizada para monitorar presença de infecção e sucesso no tratamento.

A quantificação de PCR ultra-sensível (hs-PCR) é a habilidade de se medir concentrações mínimas circulantes da PCR através de técnicas mais sensíveis como a nefelometria, introduzida na Alemanha em 1996 (LUHR, TA, MODI J, 2003).

A determinação da PCR de alta sensibilidade (hs-PCR) vem sendo utilizada por vários estudos multicêntricos, na predição de doença cardíaca coronária (RIDKER 2001, DANESH et al., 2004, ABLIJ, H. 2002). Os valores de hs-PCR podem ser considerados como fatores de risco para doença cardiovascular. Estudos demonstram que quando valores de PCR estão abaixo de 1,0 mg/l, os pacientes têm baixo risco de doenças cardiovasculares, de 1,00 mg/l a 3,00 mg/l têm moderado risco e valores superiores a 3,00 mg/l, considera-se um risco elevado para eventos cardíacos (SHISHEHBOR, BHATT, TOPOL 2003).

A concentração de hs-PCR pode predizer pacientes com maior risco de recorrências de eventos a curto e longo prazo pós-procedimento de angioplastia coronariana percutânea (SHAH, 2003). É possível, desta maneira, identificar a existência de subgrupos alvos para prevenção através de medicações como aspirina e estatinas. Alguns estudos demonstram a redução de hs-PCR com o uso de estatinas, demonstrando assim, uma ferramenta útil na abordagem clínica dos pacientes coronariopatas com maior risco de eventos cardiovasculares (NIESSEN et al., 2003).

Portanto, o uso clínico da quantificação da hs-PCR vem para auxiliar no diagnóstico mais preciso de processos incipientes de inflamação, bem como no acompanhamento dos pacientes que cursam com estados inflamatórios persistentes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a presença de estresse oxidativo e inflamação, através da quantificação de AOPP e hs-PCR em pacientes com Doença Valvar Reumática Crônica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Comparar a concentração circulante de AOPP e de hs-PCR entre pacientes e controles saudáveis.
- 2) Comparar os valores séricos de AOPP e hs-PCR entre os pacientes submetidos ou não a cirurgia de correção valvar.
- 3) Relacionar a concentração sérica de AOPP e hs-PCR com a gravidade de lesão mitral, determinada através de avaliação ecocardiográfica, entre os pacientes não submetidos à cirurgia.
- 4) Comparar as concentrações séricas de AOPP e hs-CRP entre pacientes com a presença de válvulas metálicas ou biológicas e controles saudáveis.
- 5) Relacionar os valores séricos de AOPP e hs-PCR com o tempo após cirurgia, nos pacientes submetidos à correção valvar.
- 6) Comparar os valores séricos de AOPP e hs-PCR com relação ao sexo e idade dos pacientes.
- 7) Avaliar se as concentrações séricas de AOPP e hs-PCR estão correlacionadas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (ANEXO).

4.1 CASUÍSTICA

4.1.1 Pacientes

Foram selecionados 90 pacientes do Ambulatório de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (70 mulheres e 20 homens com média da idade de 46.01 ± 11.72 anos e intervalo de 24-69 anos). Através de consentimento informado escrito e assinado, os pacientes ambulatoriais se submeteram voluntariamente à participação na pesquisa.

Como critérios de inclusão considerou-se a existência de doença reumática crônica através da presença de estenose mitral de origem reumática ou história de cirurgias de correção valvar (comissurotomia, valvuloplastia por balão ou troca valvar) com comprovação ecocardiográfica em período não superior a 6 meses. Foram excluídos do estudo pacientes com infecção recente (<3 meses) ou história de surto de febre reumática nos últimos 6 meses, endocardite bacteriana, trauma, neoplasias, doenças inflamatórias, colagenoses e infarto agudo do miocárdio.

Os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com as intervenções cirúrgicas a que foram submetidos: Vinte e quatro pacientes submeteram-se a comissurotomia, nove pacientes a valvuloplastia com balão, dezoito pacientes a troca valvar mitral biológica e cinco pacientes a troca valvar metálica mitral. Trinta e quatro pacientes não se submeteram a nenhuma intervenção cirúrgica (Gráfico 1).

Os pacientes foram também subdivididos em subgrupos conforme os graus de lesão mitral que apresentavam no ecocardiograma (Tabela 1). A análise da área

valvar foi feita de acordo com os critérios adaptados de FEINGENBAUM, 1996, como a seguir:

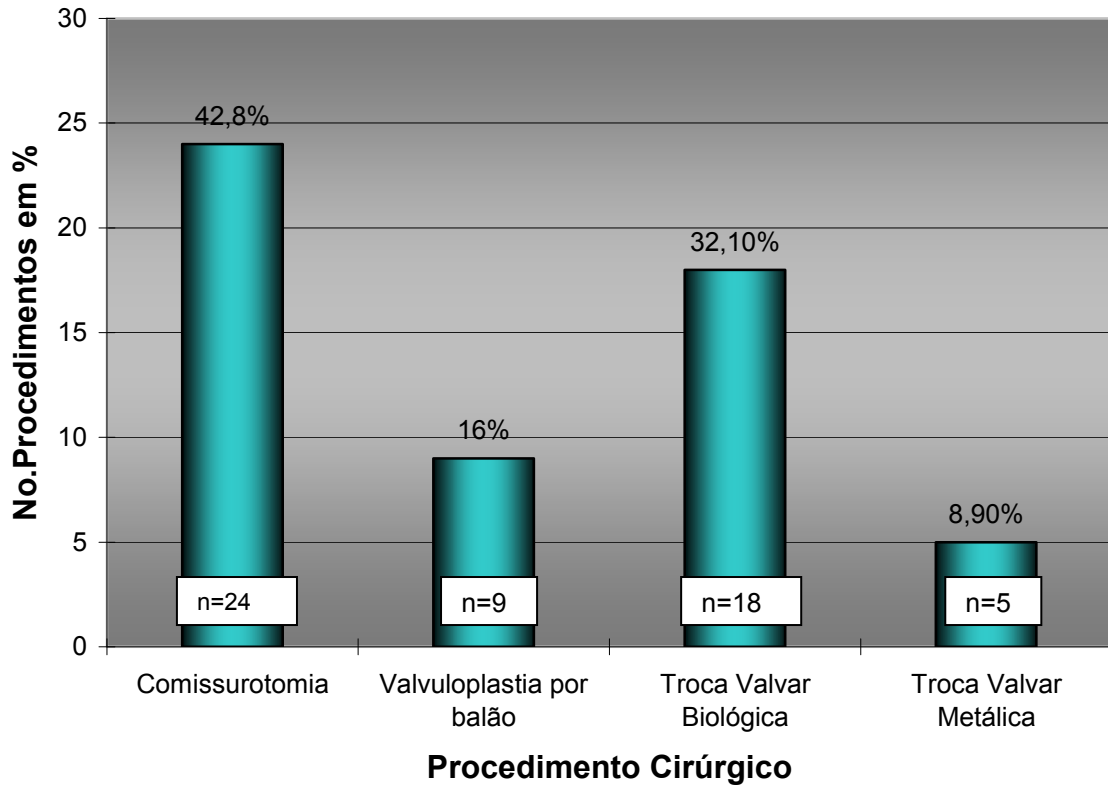
- (0) - Normal: Área acima de 2,0 cm²
- (1) - Leve: 1,5-2,0 cm²
- (2) - Moderada: 1,0-1,5 cm²
- (3) - Grave: abaixo de 1,0 cm².

Conforme o grupo de origem étnica, os pacientes foram classificados em: Caucasianos (74 pacientes), Mulatos (11 pacientes), Negros (4 pacientes) e apenas 1 paciente era de origem indígena (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil clínico e demográfico dos pacientes com DRVC

Fatores analisados	Pacientes (Nº)
▪ Masculinos	20
▪ Femininos	70
▪ Média de idade (anos)	46,01±11,72 (24-69 anos)
Procedimentos cirúrgicos	
▪ Comissurotomia	24
▪ Valvuloplastia por balão	09
▪ Troca valva biológica	18
▪ Troca valva metálica	05
Origem étnica	
▪ Caucasianos	74
▪ Mulatos	11
▪ Negros	04
▪ Índios	01
Graus de lesão valvar	
▪ Área valvar Normal 0	29
▪ Área valvar leve 1	34
▪ Área valvar moderada 2	21
▪ Área valvar grave 3	06

Gráfico 1. Procedimentos cirúrgicos entre os pacientes com DRVC



4.1.2 Controles Sadios

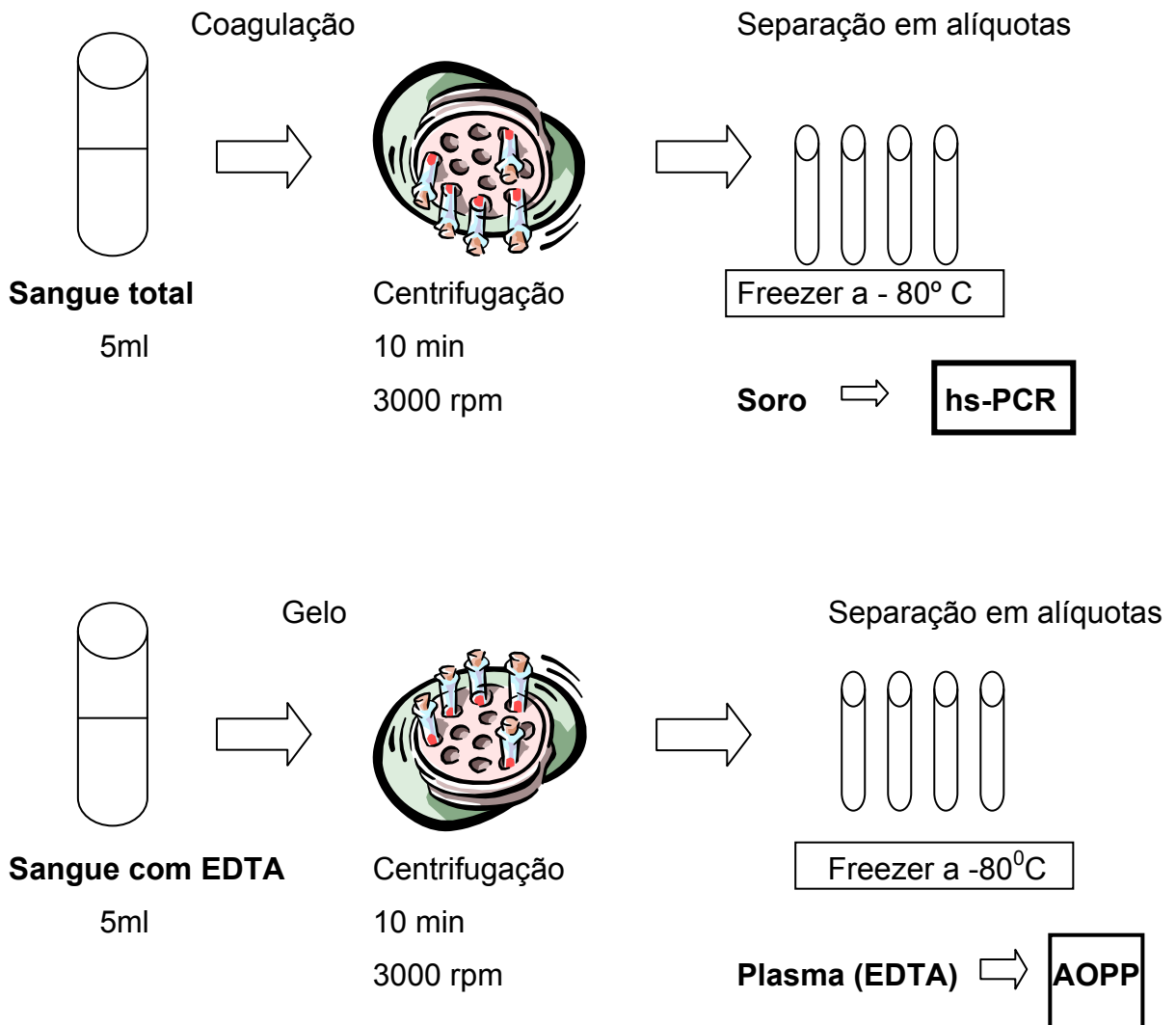
Um grupo de 46 indivíduos voluntários saudáveis, sendo 27 mulheres e 19 homens, com média de idade de 41.89 ± 9.02 anos, entre 20-58 anos, foi incluído no estudo como controles.

4.1.3 Amostras de sangue

Após consentimento escrito, foram coletados 10 ml de sangue venoso dos pacientes e controles. A amostra foi dividida em 2 tubos: 5ml de sangue em tubo sem anticoagulante e 5 ml de sangue com EDTA (0.2 M pH:7.4). Após a coleta, as amostras com EDTA foram conservadas imediatamente em recipiente com gelo e levadas ao laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da UFPR onde

foram processadas. As amostras de sangue foram centrifugadas em centrífuga refrigerada a $+10^{\circ}\text{C}$, a 3000 rpm, o plasma e soro após devida coagulação foram separados, aliquotados em tubos eppendorf. As alíquotas devidamente identificadas foram armazenadas a -80°C até o momento das análises laboratoriais.

Figura 13. Processamento e armazenamento das amostras de sangue dos pacientes com DRVC e controles saudáveis.

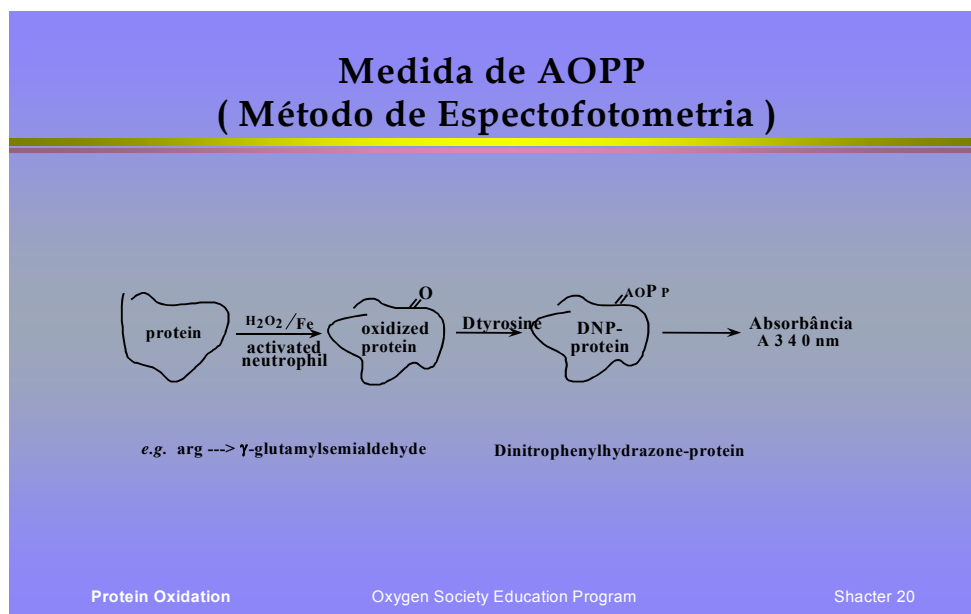


4.2 MÉTODOS

4.2.1. Quantificação do Produto Proteico de Oxidação Avançada (AOPP)

Os valores plasmáticos de AOPP foram determinados por espectrofotometria em leitora de microplacas (modelo MR 500, Dynatech, Paris, França) de acordo com WITKO-SARSAT et al 1996. A reação foi calibrada com cloramina-T (Sigma, ST Louis, MO, USA) na presença de iodeto de potássio a 340 nm. 200 microlitros de plasma /EDTA diluídos 1/5 em PBS foram colocados na placa de 96 poços (Becton Dickison Labware, Lincoln Park, NJ, USA) seguidos de 20 microlitros de ácido acético. Em poços padrões, foram adicionados 10 microlitros de 1.16 M de iodeto de potássio (Sigma) e 200 microlitros de solução cloramina-T (0-100umol/litro) seguido de 20µ de ácido acético. A densidade óptica da mistura reativa foi imediatamente lida em 340 nm contra um controle contendo 200µl de PBS, 10µl de iodeto de potássio e 20µl de ácido acético. As concentrações de AOPP foram expressas como micromoles por litro de cloramina-T. Fig. 14

Figura.14 Quantificação plasmática de AOPP através de Densitometria ótica



Fonte: Shacter 2003 from Laboratory of Biochemistry, Bethesda

4.2.2 Quantificação da Proteína C-Reativa de alta sensibilidade (hs-PCR)

A concentração sérica de hs-PCR foi medida através de Nefelometria padrão de acordo com Rifai et al, 1999, utilizando-se kits comerciais (Behring Diagnostic, Marburgh, Alemanha).

A quantificação de PCR pelo método de Nefelometria consiste em medir o movimento das partículas numa solução (turbidez) causada pela formação de complexos antígeno-anticorpo (PCR-anticorpo monoclonal anti-PCR) na presença de um feixe de luz incidente passa pela cuveta onde está ocorrendo a reação antígeno-anticorpo; este sofre dispersão que é determinada pela concentração dos complexos imunes formados no tubo. O feixe de luz que sofre dispersão é detectado por sensores que o transformam em um sinal, que quando plotado na curva de calibração determinará a concentração da amostra na unidade desejada. A concentração de PCR é diretamente proporcional ao sinal.

As concentrações de PCR foram determinadas através de comparação com padrões fornecidos pelo fabricante e são detectadas a partir de 0.175 a 1100 mg/l (LUHR TA, MODI J 2003).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes estatísticos não paramétricos de Mann - Whitney, Kruskal Wallis e Correlação de Pearson foram utilizados na comparação de subgrupos de pacientes e controles. Os valores de AOPP e hs-PCR são expressos em média e erro padrão da média (sem). Os valores foram considerados significantes quando $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

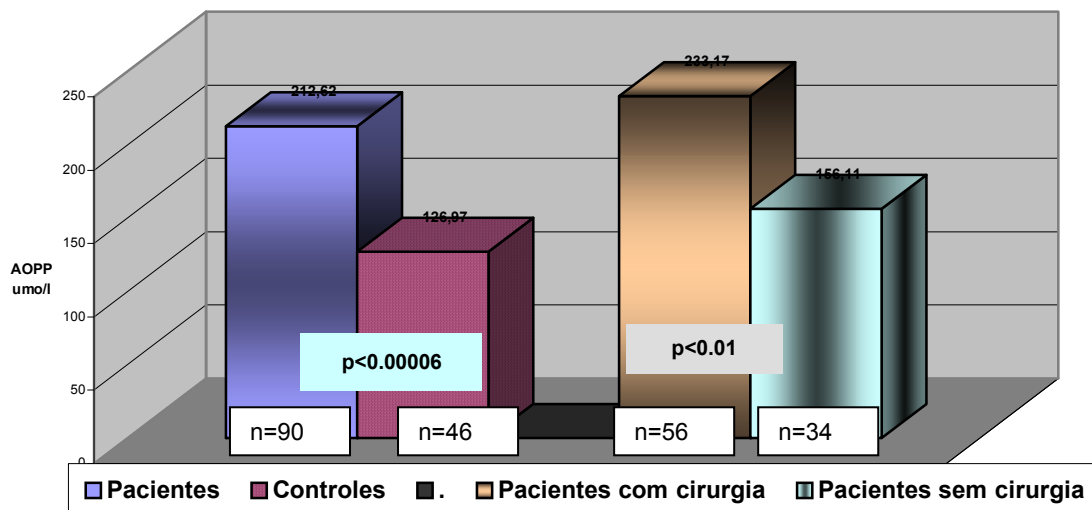
Os resultados encontrados demonstraram valores séricos de AOPP significativamente maiores nos pacientes com DRVC do que nos controles normais (média \pm sem, pacientes = 212.62 ± 34.14 μ moles/l, controles = 126.97 ± 27.74 μ moles / l $p < 0.00006$), gráfico 2.

Os valores de hs-PCR também apresentaram-se significativamente aumentados nos pacientes quando comparados com os controles normais (média \pm sem, pacientes = 5.40 ± 1.98 e controles = 2.66 ± 1.36 mg/l $p < 0.05$), gráfico 3.

Quanto à análise dos diferentes subgrupos de pacientes observou-se os seguintes resultados:

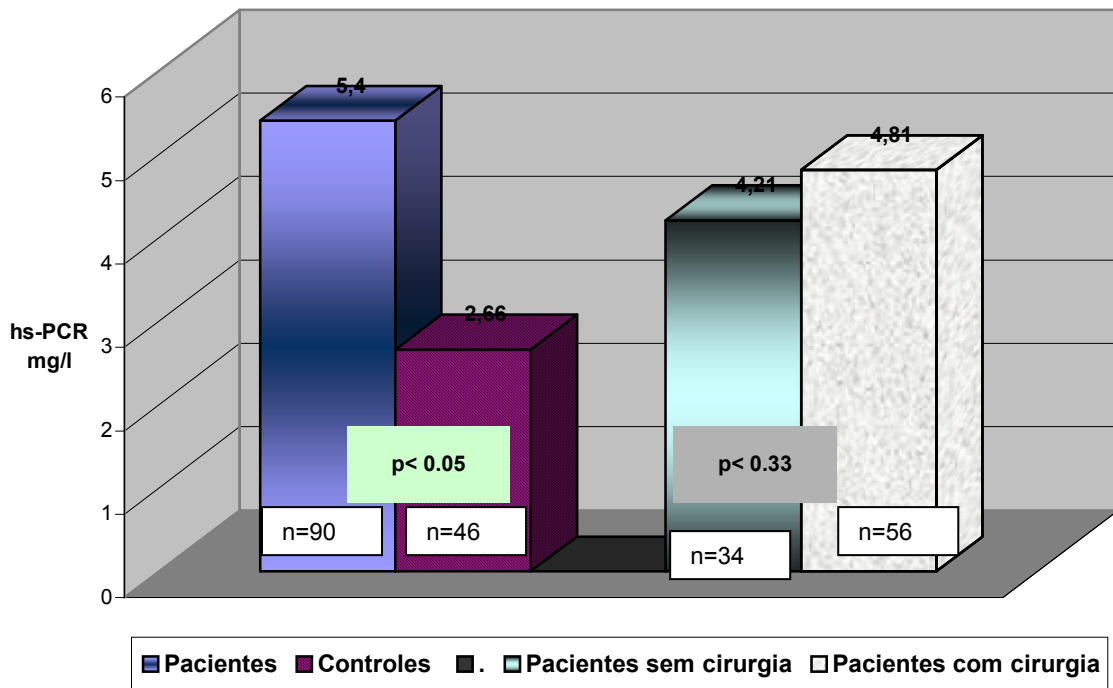
A concentração circulante de AOPP foi significativamente maior no subgrupo de pacientes submetidos à cirurgia (incluindo todos os tipos de intervenções: comissurotomia, valvuloplastia por balão, troca valvar biológica e troca valvar metálica) quando comparados com os pacientes não operados (média \pm sem, pacientes com cirurgia 233.17 ± 37.26 μ mol/l, pacientes não operados 156.11 ± 34.63 μ mol/l $p < 0.01$) gráfico 2.

Gráfico 2. Valores de AOPP em pacientes com DRVC e controles normais e pacientes submetidos ou não a cirurgia de correção valvar.



Não se observou, entretanto resultados significantes para as concentrações séricas de hs-PCR quando comparados os pacientes submetidos à cirurgia com os não operados (pacientes com cirurgia 4.81 mg/l \pm 1.71, pacientes não operados 4.21 mg/l \pm 2.84 mg/l p=0.33) gráfico 3.

Gráfico 3. Valores séricos de hs-PCR em pacientes com DRVC e controles normais e pacientes submetidos ou não a cirurgia de correção valvar.



Ambos os valores de AOPP e de hs-PCR encontraram-se significativamente aumentados nos pacientes que se submeteram à cirurgia de troca valvar (biológica ou metálica) quando comparados com os controles (AOPP pacientes 215.93 \pm 56.54 μ moles/l, controles 126.971 \pm 27.74 μ moles/l p<0.0008; hs-PCR pacientes 4.56 \pm 3.32 mg/l, controles 2.66 \pm 1.36 mg/l p< 0.05), gráficos 4 e 5 .

Gráfico 4. Concentrações séricas de AOPP em pacientes submetidos à troca valvar e controles normais.

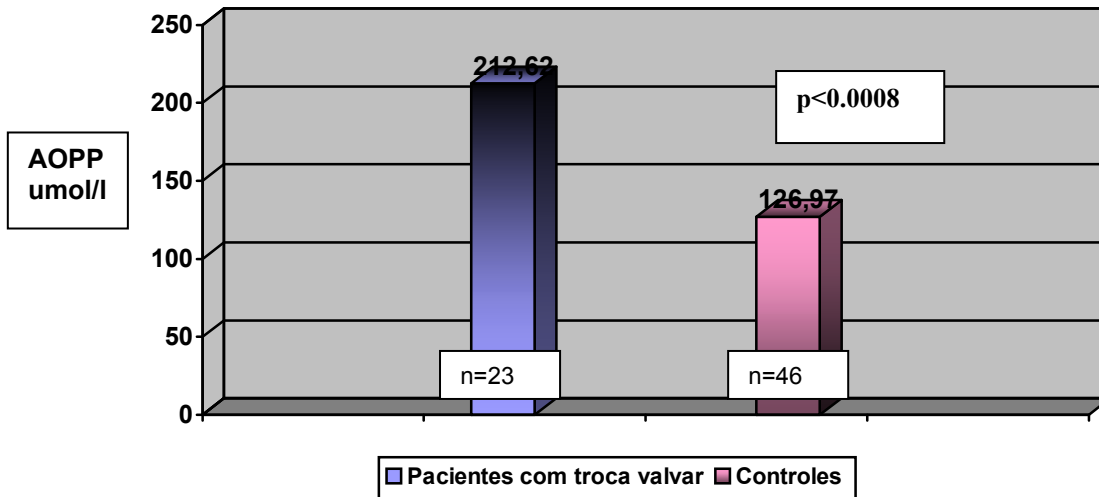
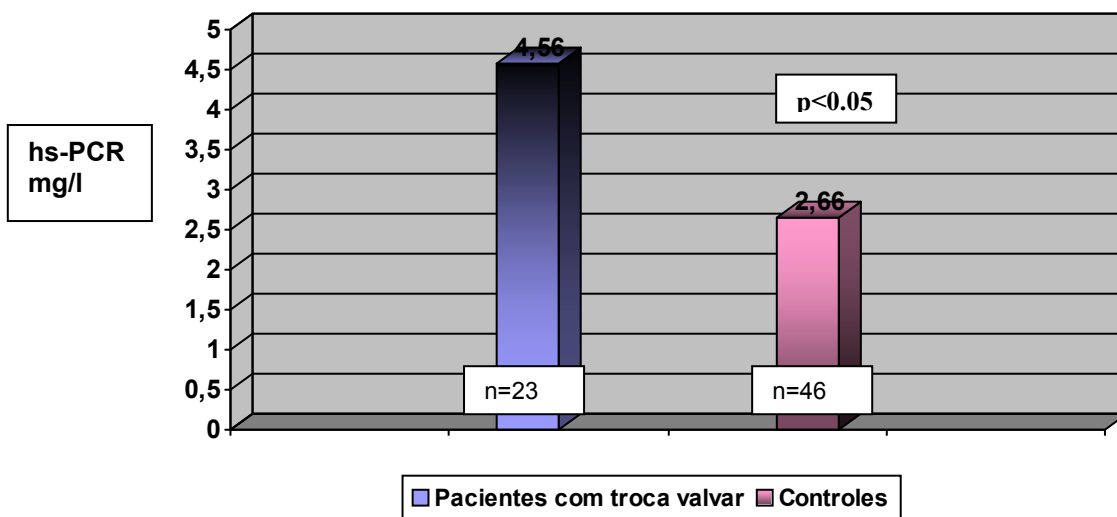


Gráfico 5. Concentrações séricas de hs-PCR em pacientes submetidos à troca valvar e controles normais.



Dos dezoito pacientes que fizeram procedimento cirúrgico de troca valvar mitral, quatro também fizeram concomitantemente troca valvar aórtica, esses pacientes apresentaram os valores de AOPP e hs-PCR mais elevados que os

controles (AOPP-troca valvar aórtica média 221,4 $\mu\text{mol/l}$ e hs-PCR 3,66 mg/l). Entretanto, não se pôde analisar estatisticamente as concentrações séricas de AOPP e hs-PCR nesses pacientes de tratamento cirúrgico devido ao pequeno número de casos.

Quando se comparou a concentração sérica de AOPP e de hs-PCR com os graus de lesão mitral 0, 1, 2 e 3, determinadas ecocardiograficamente, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os diferentes graus de lesão valvar (média \pm sem, AOPP grau 0 = $272.81 \pm 67.22 \mu\text{moles/l}$, grau 1 = $184.06 \pm 39.60 \mu\text{moles/l}$, grau 2 = $189.63 \pm 53.21 \mu\text{moles/l}$, grau 3 = $207.1 \pm 98.40 \mu\text{moles/l}$ $p < 0.13$; hs-PCR, grau 0 = $5.12 \pm 3.50 \text{mg/l}$, grau 1 = $6.16 \pm 3.68, \text{mg/l}$, grau 2 = $5.05 \pm 3.93 \text{mg/l}$, grau 3 = $2.63 \pm 3.47 \text{mg/l}$ $p < 0.27$), gráficos 6 e 7 .

Gráfico 6. Concentrações séricas de AOPP de acordo com os graus de lesão valvar mitral observadas ecocardiograficamente nos pacientes com DRVC não submetidos à cirurgia .

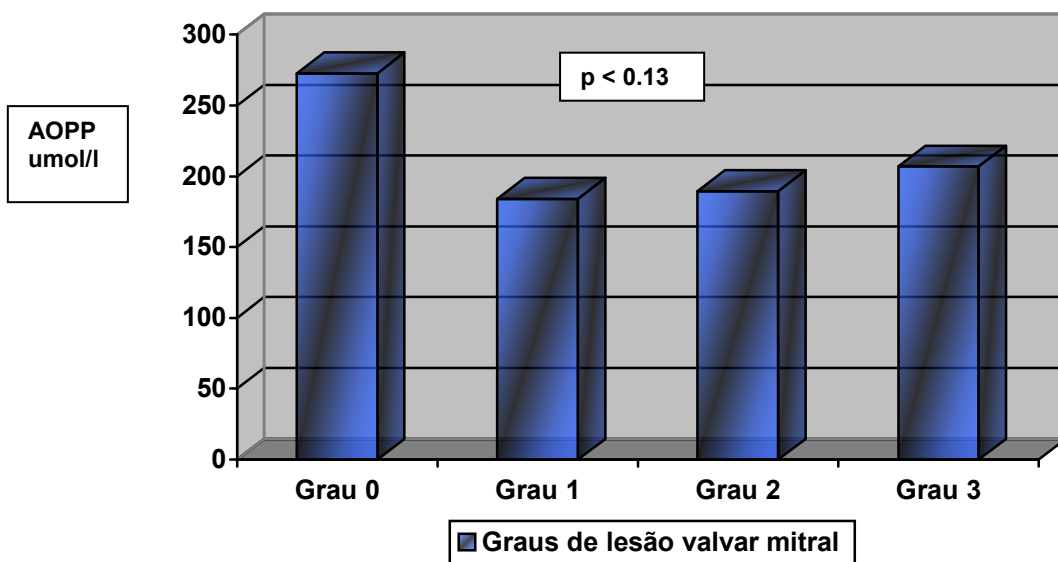
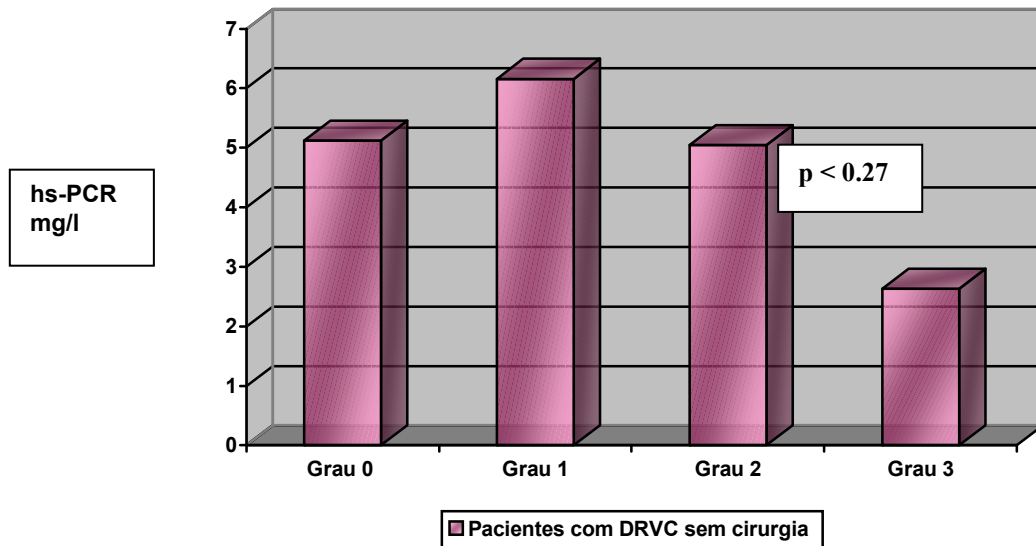


Gráfico 7. Concentrações séricas de hs-PCR de acordo com os graus de lesão valvar mitral observadas ecocardiograficamente nos pacientes com DRVC não submetidos à cirurgia.



Não se observou diferença estatisticamente significativa quando se comparou os valores de AOPP e hs-PCR dos pacientes com relação ao sexo (AOPP masculino $229.48 \pm 64.39 \mu\text{moles/l}$, feminino $207.96 \pm 31.20 \mu\text{moles/l}$ $p < 0.8$; hs-PCR masculino $4.52 \pm 3.52 \text{ mg/l}$, feminino $4.22 \pm 1.76 \text{ mg/l}$ $p < 0.74$), gráficos 8 e 9.

Gráfico 8. Concentrações séricas de AOPP em pacientes com DRVC com relação ao sexo.

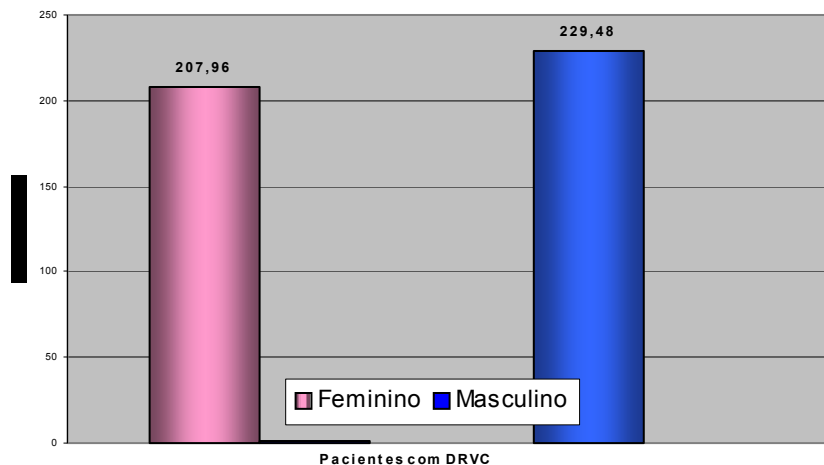
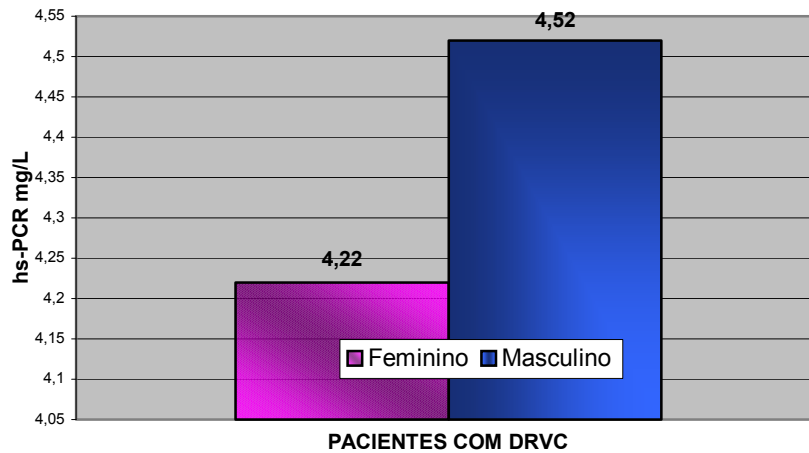


Gráfico 9. Concentrações séricas de hs-PCR em pacientes com DRVC com relação ao sexo.



Não se observou diferença estatisticamente significativa quando se comparou os valores de AOPP e hs-PCR dos pacientes com relação a idade, sendo esta subdividida para melhor análise em três subgrupos: 0-30 anos, 30-50 anos e acima de 50 anos (AOPP 0-30 anos 205.76 μ moles/l, 30-50 anos 215.26 μ moles/l, acima de 50 anos 214.85 μ moles/l $p < 0.92$; hs-PCR 0-30 anos 5.38 mg/l, 30-50 anos 6.92 mg/l, acima de 50 anos 5,20 mg/l, $p < 0.37$), gráficos 10 e 11.

Gráfico 10. Concentrações séricas de AOPP em pacientes com DRVC com relação a idade.

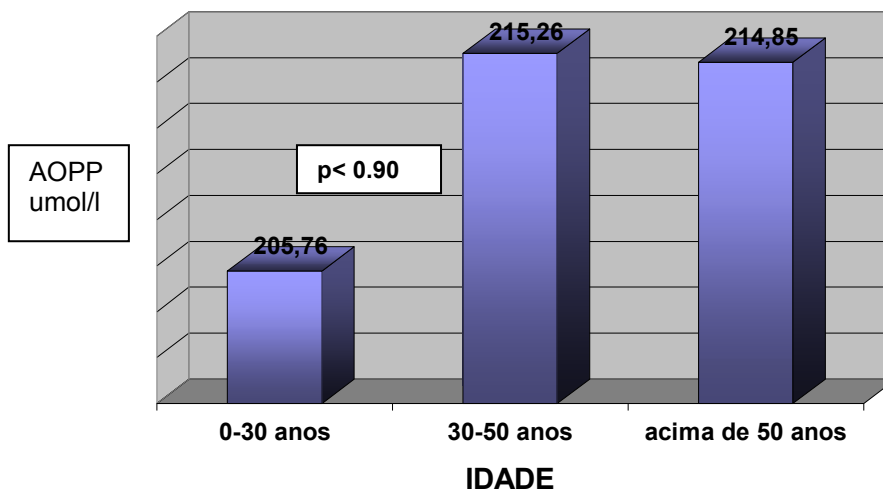
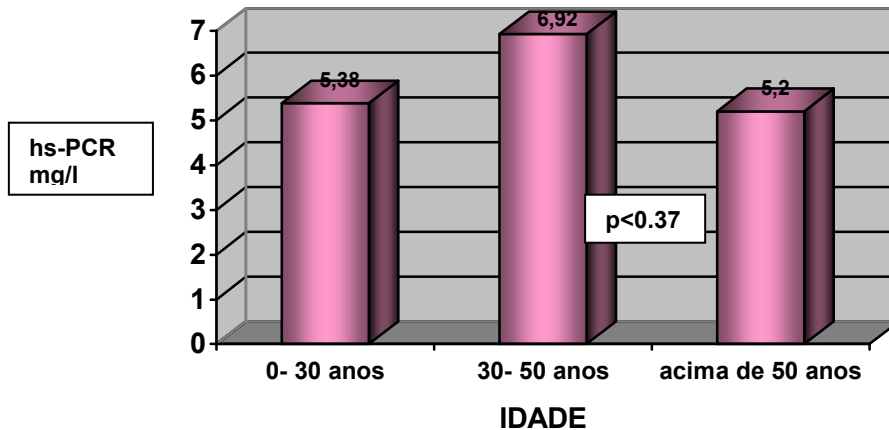


Gráfico 11. Concentrações séricas de hs-PCR em pacientes com DRVC com relação a idade.



Observou-se que os valores de AOPP variaram de acordo com o tempo após a cirurgia. Os pacientes foram divididos em 3 subgrupos de acordo com o tempo após a intervenção cirúrgica:

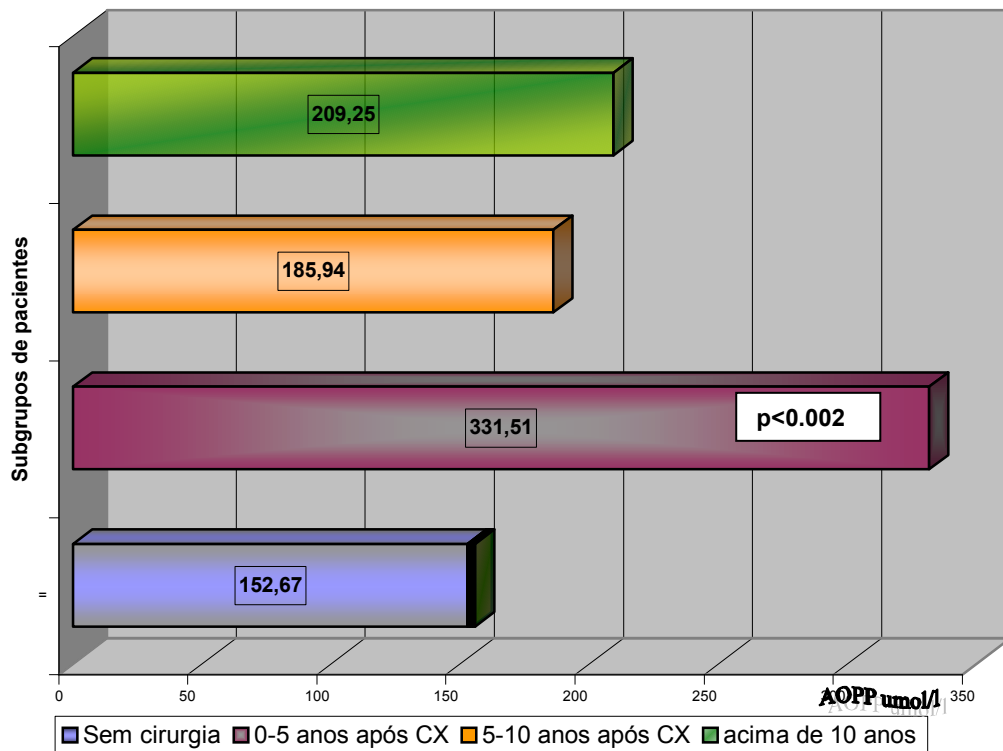
- 0-5 anos após a cirurgia
- 5 -10 anos após a cirurgia
- e após 10 anos de cirurgia.

Sendo que nessa análise foram incluídos todos os tipos de cirurgia (comissurotomia, valvuloplastia por balão, troca valvar biológica ou metálica). Observou-se aumento significativo dos valores de AOPP no subgrupo (0-5 anos) dos pacientes comparando-se com os valores obtidos dos pacientes sem intervenção cirúrgica, (AOPP 0-5 anos 331.51 ± 62.06 $\mu\text{moles/l}$ e $152,67 \pm 32.84$ $\mu\text{moles/l}$ para os pacientes sem cirurgia $p < 0.002$), gráfico 12.

Para os demais subgrupos, 5-10 anos e após 10 anos de cirurgia, não se observou resultados estatisticamente significantes na distribuição dos valores de AOPP (5-10 anos 185.94 ± 60.26 $\mu\text{moles/l}$, >10 anos 209.25 ± 54.79 $\mu\text{moles/l}$). Embora as concentrações de AOPP foram mais elevadas nesses pacientes quando comparados com os pacientes não submetidos a cirurgia (pacientes não operados 156.11 ± 34.63 $\mu\text{mol/l}$).

Não houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações de hs-PCR entre os subgrupos de pacientes analisados com o tempo após cirurgia.

Gráfico 12. Concentrações séricas de AOPP em relação ao tempo após cirurgia de correção valvar.



De uma maneira geral, os resultados mais significantes foram relacionados aos valores séricos de AOPP em todas as análises feitas tanto dos pacientes em relação aos controles, como nos subgrupos dos pacientes com DRVC analisados.

Não houve correlação entre os valores observados de AOPP e de hs-PCR nos pacientes com DRVC ($r=0.13$, $p=ns$).

Todos os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição de AOPP e hs-PCR nos pacientes com DRVC e controles saudáveis.

Subgrupos de pacientes e controles	AOPP (média ± sem) umol/l	p	hs-PCR (média ± sem) mg/l	p
Controles	126.97 ± 27.74		2.66 ± 1.36	
Pacientes	212.62 ± 34.14	0.00006	5.40 ± 1.98	0.05
Não operados	156.11 ± 34.63	0.01	4.21 ± 2.84	0.33
Operados†	233.17 ± 37.26		4.81 ± 1.71	
Tipos de Cirurgia				
Troca valvar	215.93 ± 56.54	0.0008	4.56 ± 3.31	0.05
Tempo após cirurgia ‡				
0-5 anos	331.51 ± 62.06	0.005	5.99 ± 3.11	0.8
5-10 anos	185.94 ± 60.26		4.06 ± 3.65	
10 anos	209.25 ± 54.79		4.51 ± 3.28	
Graus de estenose mitral				
Grau 0	272.81 ± 67.22	0.13	5.12 ± 3.50	0.27
Grau 1	184.06 ± 39.60		6.16 ± 3.68	
Grau 2	189.63 ± 53.21		5.05 ± 3.93	
Grau 3	207.10 ± 98.40		2.63 ± 3.47	

† Incluem-se nas cirurgias: comissurotomias, valvuloplastia por balão, troca valvar biológica e metálica

‡ teste de Kurskal-Wallis

6 DISCUSSÃO

A FR é uma doença de significativa importância para a saúde pública, pois além da fase aguda inicial, pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes que evoluem cronicamente, apresentando grande incidência de complicações tardias que se desenvolvem dentro de 10 a 20 anos do primeiro surto agudo, como é o caso da DRVC. Essas complicações causam muito sofrimento para os pacientes e seus familiares, pois essas doenças são incapacitantes na fase mais produtiva de suas vidas. Além disso, determinam muitos gastos governamentais para o Sistema Único de Saúde (SUS) e Previdência Social, devido ao alto custo das cirurgias cardiovasculares realizadas para correção desses defeitos e o auxílio-doença pago a esses pacientes.

O objetivo do presente estudo foi evidenciar a presença de estresse oxidativo e inflamação continuada em pacientes com DRVC, com o propósito de demonstrar a importância da atividade inflamatória nesta doença crônica.

A compreensão do estresse oxidativo na DRVC levanta novas evidências sobre a patogênese dessa doença, que envolve tanto a resposta imunológica como diferentes reações bioquímicas que ocorrem nos tecidos e órgãos do organismo. Trata-se de novos conhecimentos que aplicados a investigações clínicas e laboratoriais podem trazer melhor compreensão da patogênese da doença.

A possibilidade de uma melhor monitoração da inflamação continuada, auxiliará no tratamento desses pacientes com um acompanhamento clínico mais efetivo, permitindo uma ação terapêutica mais presente, com o objetivo de prevenir surtos e evitar a progressão da doença.

O produto de oxidação protéica avançada (AOPP) descrito pela primeira vez por WITKO-SARSAT et al., 1996, através do qual pode se avaliar a presença de estresse oxidativo, é um marcador útil de injúria de aminoácidos e proteínas.

AOPP são produtos de oxidação de aminoácidos e proteínas induzida pelas cloraminas. Também se pode avaliar através da quantificação de AOPP, a atividade da enzima mieloperoxidase dos neutrófilos e monócitos que pode causar oxidação das proteínas. Shacter E. 2003 descreve outros mecanismos de oxidação através de

grupos sulfúricos e grupos carbonilas, que podem ser importantes na compreensão de outros processos bioquímicos presentes nas mais diversas doenças.

Após a oxidação, as proteínas perdem suas funções biológicas, como a produção de fibrinogênio e fibrina que pode ser interrompida; além disso, sofrem reações bioquímicas como agregação; a oxidação das proteínas pode exercer efeitos na regulação e expressão gênica e induzir a necrose tecidual e apoptose (BAUER et al. 2003). A oxidação leva a perda da atividade estrutural e funcional das proteínas, interferindo na modulação de sinais celulares com formação de novas espécies de radicais de oxigênio, como peróxidos, dentre outros (SHACTER, 2003)

O estresse oxidativo relacionado à disfunção endotelial tem sido estudado extensivamente em doenças cardiovasculares (TUSTSUI et al., 2003). Segundo BYRNE et al 2003, independente da etiologia, o acúmulo de ROS desempenha um papel importante na progressão da insuficiência cardíaca, levando ao desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, apoptose dos cardiomiócitos e remodelação do miocárdio em falência.

Na DRVC os pacientes que são acometidos por lesões valvares graves, em algum momento da progressão da doença desenvolveram algum grau de insuficiência cardíaca devido à gravidade das estenoses ou insuficiência valvares, evoluindo com necessidade de correções cirúrgicas. Tal evolução sugere o envolvimento do estresse oxidativo na DRVC.

BERGES et al., 2003, demonstraram o papel do óxido nítrico (ON) e do estresse oxidativo nas doenças cardiovasculares, mostrando que os ROS atuam de forma contrária aos efeitos do ON sobre o miocárdio. O ON tem uma ação cardioprotetora, possui uma forte atração e interação com superóxidos, interrompendo as reações dos radicais livres e oxidações mediadas por fatores exógenos e endógenos.

Apesar dos diferentes estudos multicêntricos sobre estresse oxidativo em diferentes doenças, não se encontrou ainda na literatura nenhum estudo relacionando-se o estresse oxidativo e a DRVC, sendo este o pioneiro nesta área.

Neste estudo, a presença de estresse oxidativo e inflamação sistêmica foi observada nos pacientes com DRVC através dos valores séricos aumentados dos marcadores AOPP e hs-PCR, respectivamente. Os resultados obtidos indicam que além da fase aguda da FR que leva ao processo inflamatório agudo e lesões

teciduais, persiste um processo contínuo de injúria celular na fase crônica da doença.

O aumento significativo de AOPP foi descrito em algumas síndromes imunoinflamatórias, como a uremia, onde há desequilíbrios entre antioxidantes e sistemas geradores de oxidantes, resultando em estresse oxidativo.

Também valores aumentados de AOPP foram observados em pacientes submetidos à hemodiálise seguidos de diálise peritoneal e pacientes não dializados com insuficiência renal crônica (WITKO-SARSAT et al., 1996,1998). Uma relação estreita foi encontrada entre AOPP e valores de neopterinina, sugerindo que o AOPP pode ter participação em doenças inflamatórias mediadas por monócitos (WITKO-SARSAT et al.1996).

WITKO-SARSAT et al., 1996 demonstraram correlação entre os valores de AOPP e a oxidação de LDL, podendo esse marcador ser importante participante na patogênese do processo da aterosclerose. KALOUSOVÁ et al., 2002 mostraram significativa associação entre os valores séricos de AOPP e Diabetes Mellitus tipo I e II, demonstrando concentrações aumentadas de AOPP em DM II e em subgrupos de pacientes com hipertrigliceridemia. Já em pacientes com doença coronariana, KANEDA et al., 2002 mostraram que quanto maior a gravidade de lesões cineangiográficas, maiores são os valores de AOPP, o que é concordante com os estudos sobre inflamação e estresse oxidativo em aterosclerose.

Em doenças infecciosas e imunológicas como a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), pode ocorrer estresse oxidativo pela ativação de monócitos, fato que foi observado por WITKO-SARSAT et al., 1998. KALOUSOVA et al., 2002 observaram a presença de concentrações elevadas de AOPP como marcador de estresse oxidativo em gestantes normais, demonstrando processo oxidativo presente na gestação.

Neste estudo, as concentrações de AOPP apresentaram um aumento mais significativo do que o observado para hs-PCR na avaliação dos pacientes com DRVC. Esses resultados corroboram o fato de que o estresse oxidativo intensifica a inflamação, e sugerem que os mecanismos celulares antioxidantes nos pacientes com DRVC podem ser insuficientes para eliminar os radicais livres, levando a oxidação proteica, e conseqüentemente dano celular.

Portanto, os dados aqui obtidos sugerem que o processo fisiopatológico da DRVC envolve o estresse oxidativo como uma via de intensificação do processo inflamatório que pode existir continuamente nestes pacientes.

Além disso, observamos que os valores de AOPP foram significativamente aumentados nos pacientes submetidos à correção cirúrgica, em relação aos não operados, demonstrando maior estresse oxidativo nos pacientes operados. Na nossa casuística, permanece ainda um número maior de pacientes submetidos a comissurotomia, ao invés de valvuloplastia, o que pode ser explicado devido aos avanços tecnológicos menos acessíveis em nosso meio.

ERBEN, W.; ERBERT, H., 1977, demonstraram que os pacientes submetidos a comissurotomia evoluíam com complicações pulmonares mais freqüentes, como atelectasias pleurais. Entre os 204 pacientes estudados pelos autores, 59% desenvolveram na primeira semana após comissurotomia, atelectasia e nas 2-3 semanas seguintes um número mais reduzido de complicações. Observaram-se também derrames pleurais e atrito pericárdico nas avaliações clínicas e radiológicas num grupo menor dos pacientes (35%), mostrando a necessidade de tratamento com prednisolona devido à persistência de inflamação. Os autores também demonstraram que o processo inflamatório era muito maior nos indivíduos mais idosos.

Essas observações corroboram os nossos achados, pois os pacientes com DRVC submetidos à cirurgia de correção valvar mostraram valores mais elevados de AOPP quando comparados aos não operados, sugerindo que o estresse oxidativo está presente devido a uma reatividade maior dos processos inflamatórios.

Com relação a hs-PCR, observou-se valores significativamente maiores nos pacientes com DRVC do que no grupo controle, demonstrando a presença de inflamação continuada nesses pacientes, corroborando com os achados de diversos autores (GOLBASI et al., 2002, YETKIN et al., 2001).

Já os valores de hs-PCR, não apresentaram diferença significante entre os pacientes com DRVC submetidos à cirurgia (trocas valvares, comissurotomia, valvuloplastia por balão) e os não operados, diferindo de GOLBASI et al., 2002. Esses autores demonstraram que os pacientes crônicos sem cirurgia de correção valvar apresentaram valores maiores de hs-PCR do que os pacientes cirúrgicos, apenas pacientes submetidos a troca valvar e não outros tipos de cirurgia de

correção valvar como no presente estudo. Os autores sugeriram que após a remoção da valva lesionada há redução do processo inflamatório e reação auto imune pela diminuição dos anticorpos circulantes contra o carboidrato do grupo A do EGA (AYOUB et al., 1974).

Na análise somente do subgrupo de pacientes com DRVC submetidos a trocas valvares (próteses valvares biológicas ou metálicas), os valores de AOPP e hs-PCR foram significativamente maiores do que nos controles. Sendo que os resultados mais significantes foram para o AOPP. Corroborando a hipótese da ocorrência de maior oxidação proteica pela presença de elemento “estranho”, no caso prótese valvar metálica ou biológica. Devido ao número pequeno dessas intervenções no nosso estudo, não foi possível analisar estatisticamente as diferenças observadas entre valvas biológicas e metálicas, porém valores maiores de AOPP foram observados nas intervenções com valvas metálicas. Shacter E. 2003 descreve alguns agentes que promovem a oxidação protéica, dentre eles, radicais livres, ferro, cobre, ozônio, raio UV, enzima oxiredutase, peróxidos de lipídios, fagócitos ativados, drogas e seus metabólitos. Este fato fortalece a hipótese de que as próteses metálicas e em menor grau, as biológicas sejam promotoras de estresse oxidativo nos pacientes com DRVC.

Assim, os resultados obtidos no presente estudo com relação ao AOPP e hs-PCR sugerem que a presença da prótese valvar biológica ou metálica, através de fatores antigênicos próprios da composição valvar, induza a resposta inflamatória e produção de ROS e radicais livres que causam injúria celular, desencadeando estímulo inflamatório persistente através de mecanismos celulares, humorais, entre os quais o sistema complemento (BATTARCHAVA et al., 1987).

Portanto, necessita-se de mais estudos nesta área com um maior número de pacientes, analisando-se as diferentes vias de inflamação conjuntamente, com o objetivo de esclarecer os mecanismos inflamatórios de resposta celular e humoral envolvidos na doença, bem como a ativação do sistema complemento que pode ser desencadeado pelo estresse oxidativo (COLLARD et al., 1999).

BAUER et al 2003 demonstraram através de um estudo sobre a fisiopatologia e farmacologia dos ROS, que ocorre desequilíbrio entre produção e eliminação dos ROS devido a processos inflamatórios em diferentes situações como: isquemia e reperfusão, metabolismo alterado, injúria tecidual de células cerebrais, cardíacas,

endoteliais, musculares e de vias aéreas, além de outros tecidos e da ação de poluentes. A exposição de diferentes tecidos aos ROS tem sido demonstrado por diversos autores nas mais variadas doenças, como nas doenças neurodegenerativas - Doença de Alzheimer (MARKESBERY, 1997) e na Síndrome Respiratória Aguda (SHACTER, 2003). OS ROS podem causar injúrias em diferentes moléculas como os lipídios, as proteínas e DNA. A resultante deste dano é potencializada pelo aumento de cálcio livre intracelular levando a ativação e inativação de vários sistemas enzimáticos, bioquímicos de injúria e morte celular (BAUER et al., 2003).

Atualmente o conhecimento de que os radicais livres são substâncias que definitivamente participam na patogênese de diversas doenças já está amplamente aceito na comunidade científica.

Os ROS agem aumentando a peroxidação lipídica, produção de prostaglandinas, alteram a condutividade dos canais iônicos e atividades enzimáticas, modulam as ações de neurotransmissores e reduzem a meia-vida das substâncias biologicamente ativas. Seus mecanismos de ação diferem conforme o tecido danificado, dependem do epitélio, endotélio, inervações e irrigação sanguínea (BAUER et al., 2003). Desta maneira, a presença de estresse oxidativo na DRVC, pode se constituir num dos mecanismos envolvidos no dano celular e conseqüentemente progressão da doença.

Diversos autores têm investigado e demonstrado a presença de inflamação na DRVC. YETKIN et al., 2001 demonstraram aumento significativo de moléculas de adesão circulantes, como (VCAM) e moléculas de adesão intercelulares (ICAM-1) e E-selectina em pacientes com estenose mitral reumática. Essas moléculas são normalmente expressas no endotélio vascular, células imunes e inflamatórias e têm um papel importante na migração das células aos locais de inflamação, transmigração de linfócitos e função imune efetora, (ROIT, 1995). A inflamação pode ser intensificada pelo estresse oxidativo; o AOPP induz à expressão de moléculas de adesão como discutido anteriormente, demonstrando assim, a interação entre o estresse oxidativo, inflamação e DRVC.

O aumento de hs-PCR nos pacientes com DRVC sugere um papel dessa proteína na doença. A PCR pode ativar o sistema complemento que pode ser intensificado pelo estresse oxidativo, além de induzir a expressão das moléculas de

adesão, ocorrendo assim, um circuito de interrelação continuada e persistente inflamação.

Pelo fato da doença valvar ser de caráter crônico, analisou-se os valores de AOPP e hs-PCR de acordo com o tempo após os procedimentos cirúrgicos realizados. Os pacientes foram divididos em subgrupos de acordo com o tempo após a cirurgia, (0-5 anos após cirurgia, 5-10 anos após cirurgia e mais que 10 anos após a cirurgia). Em todos os subgrupos estudados os valores de AOPP foram maiores do que nos pacientes não operados. No entanto, apenas para o grupo de 0-5 anos houve significância estatística ($p < 0.05$). Por outro lado, os valores de hs-PCR não apresentaram resultados significantes em nenhum dos subgrupos, porém os pacientes submetidos a cirurgia apresentaram valores maiores que o grupo controle.

Provavelmente devido o número pequeno de pacientes cirúrgicos na nossa casuística, não obtivemos dados significantes para os demais grupos estudados. No entanto, pode-se observar que as médias dos valores de AOPP e de PCR em todos os subgrupos (com exceção do grupo 5 -10 anos pra hs-PCR) foram maiores do que os observados nos pacientes sem intervenção cirúrgica e controles.

ERBEN, W.; ERBERT, H., 1977, demonstraram uma tendência de persistência inflamatória nos pacientes submetidos a comissurotomia logo após a cirurgia, a qual diminui com o decorrer do tempo após a cirurgia. Isto sugere que logo após o procedimento cirúrgico, devido a grande situação de estresse cirúrgico, pode haver maior oxidação protéica e inflamação, corroborando nossos achados significantes para AOPP nos primeiros 5 anos. Nossa casuística de pacientes pós-procedimentos cirúrgicos é menor do que os não operados, portanto, a análise de um número maior de pacientes nos ajudará a esclarecer estas hipóteses.

Assim, deve-se considerar que além da presença da válvula artificial, o estímulo inflamatório pode intensificar-se com o tempo após cirurgia.

Apesar da incidência de FR e posteriormente da DRVC ser mais frequente em mulheres, não encontramos nenhuma diferença significativa dos valores séricos de AOPP e hs-PCR com sexo e idade dos pacientes. Embora alguns autores demonstraram que AOPP pode se elevar com o aumento da idade (BAUER et al, 2003)

A falta de correlação entre AOPP e hs-PCR pode ser devida as suas diferentes vias de ação, apesar das constantes interações.

De acordo com BAUER et al., 2003 os efeitos das espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser prevenidos ou estacionados por vários mecanismos dentre eles :

1) Redução de sua produção e formação: eliminando-se as influências químicas e físicas indesejáveis, protegendo os tecidos da inflamação crônica e da isquemia.

2) Eliminação dos ROS: utilizando-se enzimas antioxidantes, antioxidantes não-enzimáticos e “scavengers” (substâncias que inativam ou removem impurezas).

3) Interação com seus efeitos: proteção das células do cálcio intracelular livre e seus efeitos deletérios.

O sucesso terapêutico com o uso de antioxidantes tem sido descrito por BAUER et al., 2003, apontando três aspectos importantes: a) Resultados clínicos promissores; nas intoxicações por paracetamol e hemocromatose, b) Resultados clínicos controversos; como na isquemia e reperfusão, hemorragia subaracnóidea e síndrome respiratória aguda e c) Mínimos efeitos terapêuticos; como no câncer e na asma.

Ainda há necessidade de maiores ensaios clínicos e terapêuticos para comprovação efetiva do uso de antioxidantes, a fim de que seja segura a sua indicação no tratamento das diversas doenças que cursam com o estresse oxidativo.

Quanto à questão da terapêutica na DRVC, é consagrado clinicamente o uso de antibioticoterapia na prevenção de surtos de recorrência de FR. Mas não há ainda oficialmente estabelecido como prevenir o desenvolvimento das lesões valvares ao longo do tempo. A presença de inflamação na DRVC já foi demonstrada por diversos estudos, além da presente investigação que também demonstrou, além da inflamação o estresse oxidativo como nova questão a ser discutida.

Muitos novos medicamentos que estabilizam a disfunção endotelial, como o ramipril, tem sido utilizados na insuficiência cardíaca por sua ação neurohormonal e na prevenção da progressão da disfunção ventricular. O ramipril inibe a enzima conversora da angiotensina (IECA), atua no bloqueio das diversas atividades hormonais e estímulos do sistema nervoso simpático, os quais são deletérios ao sistema cardiovascular.

O ramipril atua bloqueando a ação da angiotensina II, que por sua vez têm diferentes ações como: promover a vasoconstrição, crescimento de células do

miocárdio e células musculares lisas, retenção de sódio e líquidos, ativação simpática e atua na bradicinina que estimula produção de prostaciclina e óxido nítrico, que causam a vasodilatação.

SEBEKOVA et al., 2003, relataram que os IECA possuem mecanismo de ação antioxidante. Os autores analisaram o efeito antioxidante de ramipril em pacientes com nefropatia não diabética, incluindo um subgrupo de pacientes submetidos a tratamento convencional (uso de diuréticos e betabloqueadores) e um subgrupo que utilizou o ramipril (2,5-5 mg/dia). O efeito do ramipril foi avaliado de acordo com os parâmetros de avaliação de estresse oxidativo como AOPP, produtos finais de glicação (AGEs), homocisteína e produtos de oxidação lipídica. Demonstrou-se evidência de melhora clínica nos pacientes que utilizaram ramipril, os quais apresentaram diminuição do estresse oxidativo, avaliado pelo declínio dos marcadores acima citados.

As estatinas têm sido descritas como drogas potencialmente redutoras de colesterol. NISSEN et al., 2003 demonstraram diminuição da hs-PCR nos pacientes com lesões coronarianas submetidos à utilização de Atorvastatina 80 mg comparados à utilização de Pravastatina 40 mg. Os autores analisaram também a diminuição da placa de ateroma através de ultrassonografia intracoronariana.

Considerando-se a ação antiinflamatória das estatinas, a realização de ensaios clínicos com o uso destas drogas nos pacientes com DRVC seria de relevância clínica, tendo como objetivo a diminuição das concentrações séricas de hs-PCR nestes pacientes, além de acompanhamento da melhora clínica através de marcadores inflamatórios.

O que certamente poderia ser avaliado e pesquisado é o manejo terapêutico desses pacientes, pois após a fase aguda, os pacientes recebem apenas antibiótico profilaxia ou uso de alguns antiinflamatórios conhecidos. É de conhecimento da literatura que as estatinas, drogas redutoras de colesterol têm ação antiinflamatória como já discutido anteriormente. Diversos estudos comprovam sua eficiência (NISSEN et al., 2003, SPARROW et al., 2001). Além disso o uso de antioxidantes, como vitaminas poderão se tornar um arsenal possível na terapêutica dos pacientes com DRVC. OSGANIAN et al., 2003 demonstraram risco menor de doença coronariana nas mulheres que utilizavam vitamina C regularmente.

Neste estudo pode-se observar a presença de estresse oxidativo e inflamação nos pacientes com DRVC, pelos valores aumentados de AOPP e hs-PCR. Novas pesquisas que acompanhem mais a longo prazo estes pacientes, utilizando-se ensaios clínicos randomizados com drogas antioxidantes, estatinas, ácido acetil salicílico (AAS) e IECA, avaliando os seus efeitos clínicos e laboratoriais poderão contribuir significativamente para melhor abordagem terapêutica dos pacientes com DRVC.

6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos mecanismos patogênicos da FR não estarem completamente elucidados, deve-se considerar que os pacientes assintomáticos na fase crônica da doença persistem com ativação do processo inflamatório sistêmico. Dessa forma é necessário se reavaliar a abordagem clínica que atualmente se dá para esses pacientes.

Além da prevenção primária que preconiza uso adequado e contínuo de antibioticoterapia em pacientes com infecções agudas pelo EGA, é preciso considerar a possibilidade do uso continuado e monitorado de antiinflamatórios na fase crônica assintomática da FR.

Além do mais, políticas governamentais de ações mais amplas, além da área de saúde pública, para a melhoria da qualidade de vida, do nível sócio-econômico, das condições sanitárias e de moradias da população, podem contribuir significativamente para diminuir a incidência da DRVC, por contemplarem a questão social como determinante do processo saúde-doença.

7. CONCLUSÕES

- 1) Os valores séricos de AOPP e de hs PCR se acharam significativamente aumentados nos pacientes com DRVC, demonstrando a presença de estresse oxidativo e inflamação continuada nesses pacientes. Observou-se concentrações significativamente elevadas de AOPP e não de hs-PCR nos pacientes que se submeteram a cirurgias e concentrações significativamente elevadas de AOPP e não de hs-PCR se relacionaram com tempo após cirurgia de correção valvar, sugerindo que o tempo após cirurgia influencia no processo do estresse oxidativo.
- 2) Concentrações aumentadas de AOPP e hs-PCR foram associadas à presença de prótese valvar biológica ou metálica, sugerindo que esses elementos estranhos podem induzir o estresse oxidativo e processo inflamatório sistêmico nesses pacientes.
- 3) Não houve correlação entre as concentrações séricas de AOPP e hs-PCR, indicando que ambos os marcadores atuam de maneira independente na indução do processo inflamatório.

REFERÊNCIAS

ABLIJ H.; MEINDER. C-reactive protein: history revival. **Eur J Intern Med.** 13, (7), 412, 2002.

AYOUB, E.M.; BARRETT, D.J.; MACLAREN, N.K. et al. Association of class II histocompatibility leucocyte antigens with rheumatic fever. **J Clin Invest**, 77, p.2019-26, 1986.

BATHIA, R.; NARULA, J. REDDY, K.S. et al. Lymphocyte subsets in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Clin Cardiol**, 12, p.34-8, 1989.

BATTHACHARVA, S. et al. Differentiation of patients with rheumatic fever from those with inactive rheumatic heart disease using the artificial subcutaneous nodule test, myocardial reactive antibodies, serum immunoglobulin and serum complement levels. **Int J Cardiol.**14 (1), p.71-8, 1987.

BAUER, V.; MÁTYÁS, S.; STOLC, S. et al 2003.Pathophysiology and pharmacology of reactive oxygen species (ROS). Institute of Experimental Pharmacology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, SK, 2003.

BERGES, A.; NASSAUW, V.L.; BOSMANS, J. et al. Role of oxide and oxidative stress in ischaemic myocardial injury and preconditioning. **Acta Cardiol.** 58, (2),p. 119-32, 2003.

BISNO, A.L.; BRITO, M.O.; COLLINS, C.M. Molecular basis of group A streptococcal virulence. **Lancet**, 3, p.191-200, 2003.

BRAUNWALD, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Editora Roca.São Paulo-SP.5ª edição, p.1075-1096, 1999.

BUONOCORE, G.; PERRONE, G.; PERRONE, S. et al. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. **Pediatr Res** 52, (1),p. 46-9, 2002.

BYRNE, J.A.; GRIEVE, D.J.; CAVE, A.C. et al.Oxidative stress and heart failure. **Arch Mal Coeu Vaiss.** 96(3), p.214-21, 2003.

COLLARD, C.D.; AGAH, A.; STAHL, G.L. et al. Complement activation following reoxygenation of hypoxic human endothelial cells: role of intracellular reactive oxygen species.NF-kB and new protein synthesis. **Immunopharmacol** 39,39-50, 1998.

COLLARD, C.D.; LEKOWSKI, J.E.; JORDAN, A. et al. Complement following oxidative stress. **Mol Immunol** 36, p. 941-948, 1999.

CUNNINGHAM, M.W. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. **Front Biosci.** 1;8, p.533-43, 2003 (a)

CUNNINGHAM, M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. **Clin Microbiol Rev**, 13, p.470-511, 2000. (b)

DAJANI, A.S. Febre Reumática.In: Braunwald, E. **Tratado de Medicina Cardiovascular.** Editora Roca.São Paulo-SP.5ª edição, p.1897-1904, 1999.

DALE, J.B.; SIMPSON, W.A.; OFEK, I. et al. Blastogenic responses of human lymphocytes to structurally defined polypeptide fragments of streptococcal M protein. **J Immunol**, 126, p. 1499-505, 1981.

DALE, J.B.; BEACHEY, E.H. Sequence of myosin-crossreactive with streptococcal M protein. **J. Exp. Med.**, 164,p.1785-1790, 1986.

DANESH, J.; WHEELER, J.G.; HIRSCHFIEL, G.M. et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of Coronary Heart Disease. **N Engl J Med** 350 ,14, p. 1387-1397, 2004.

DAVIES, M.J. Rheumatic fever: pathogenesis revealed. **Heart**, 75, 194, 1996.

DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.org.br>, 2003

DRUEKE, T.; WITKO-SARSAT, V.; MASSY, Z. et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. **Circulation** 106 (17), p.2212-7, 2002.

DU CLOS, T.W. Function of C-reactive Protein. **Ann Med** 32 (4), p. 274-278, 2000. (a)

DU CLOS, T. W. C-reactive protein reacts either U1 small nuclear ribonucleoprotein. **J Immunol**, 143, p.2553-9, 1989. (b)

DU CLOS, T.W. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid p component with nuclear antigens. **Mol Biol Rep**, 23, p.253-60, 1996 (c)

FELDMAN, T. Rheumatic heart disease. **Curr.Op. Cardiol**. 11:126-30, 1996

FEIGENBAUM, H. **Echocardiography**. 5 th edition. Malvern, PA Lea ad Febiger, 1994.

FIALOVA, L.; KALOUSOVÁ, M.; SOUKUPOVA, J. et al. Levels of Advanced oxidation products (AOPP) in the first trimester of pregnancy. **Sb Lek**. 104(1), p.95-102, 2003.

FISCHETTI, W. Streptococcal M protein. **Sci Ami** 26 4(6), p.32-39, 1991.

FRASER, W.J.; HAFJEJEE, Z.; JANKELOW, D. et al. Rheumatic Aschoff nodules revisited.II. Cytokine expression corroborates recently proposed sequential stages. **Histopathol**, 31, p.460-464, 1997.

GALANTE, A.; PIETROIUSTI, A.; VELLINI, M. et al. C-Reactive protein is increased in patients with Degenerative Aortic Valvar Stenosis. **J Am Coll Cardiol** 381, p.78-82, 2001.

GINSBURG.I. Mechanisms of cell and tissue injury induced by group A streptococci: relation to poststreptococcal sequelae. **J Infect Dis** 126, p. 294-301,1972.

GOLBASI, Z.; UÇAR, O.; KERES, T. et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. **Eur J Heart Fail** (4), p. 593-595, 2002.

GOLDSTEIN, I.; HALPERN, B.; ROBERT, L. Immunologic relationship between Streptococcus A polysaccharide and the structural glycoprotein of heart valve. **Nature** 213, p. 44-7, 1976.

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS OF RHEUMATIC FEVER - Jones criteria , 1992 Update. **JAMA**, v.268, n.15, p.2069-73, 1992.

GUILHERME, L.; KALIL, J. Doença Reumática Cardíaca: Lesão na garganta.
[http: www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm](http://www.hcnet.usp.br/otorrino/arg7/reuma.htm)

GUILHERME, L.; CUNHA-NETO, E.; COELHO, V. et al. Human infiltrating T cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. **Circulation** 92:415-420, 1995.

GUILHERME, L.; KALIL, J. Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. **Int Arch Allergy Immunol.** 134 (1), p.56-64, 2004.

GUILHERME, L.; WEIDEBACH, W.; KISS, M.H. et al. Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazillian population. **Circulation** 83, p.1995-1998, 1991.

GUILHERME, L.; KALIL, J. Rheumatic fever: The T cell response leading to autoimmune aggression in the heart. **Autoimm Rev** 1, p. 261-266, 2002.

GUPTA, R.C.; BADHWAR, A.K.; BISNO, A.L. et al. Detection of C-reactive protein, streptolysin O, anti-streptolysin O antibodies in immune complexes isolated from the sera of patients with acute rheumatic fever. **J Immunol** 137 (7), p.2173-9, 1986.

JENSEN, H.S. C-Reactive protein. **Ugeskr Laeger** 162(17), p.2453-6, 2000.

KALOUSOVÁ, M.; FIALOVA, L.; ZIMA et al. Advanced oxidation protein products in pregnancy. **Ceska Gynekol** 67(4) p.194-7, 2002.

KALOUSOVÁ, M.; SKRHA, J.; ZIMA, T. Advanced glycation end – products and advanced oxidation protein products in Patients with Diabetes mellitus. **Physiol Res** 51, p.597-604, 2002.

KANEDA, H.; TAGUCHI, J.; OGASAWARA, K. et al. Increased level of advanced protein products in patients with coronary artery diseases. **Atheroscler** 162, p.221-225, 2002.

KILGORE, K.S.; SHEN, J.P.; MILLER, B.F. et al. Enhancement by the complement attack complex of tumor necrosis factor- α -induced endothelial cell expression of E-selectin and ICAM-1. **J Immunol** 155, p.1434-1441, 1995.

KOBT, M.; COURTNEY, H.S.; DALE, J.B et al. Cellular and biochemical responses of human T lymphocytes stimulated with streptococcal M proteins. **J Immunol**, 142, p. 966-70, 1989.

LUHR, T.; MODI, J. Development of a high-sensitivity C-reactive protein assay. <http://www.devicelink.com/ivdt/archive/00/03/003/html>

MANYEMBA, J.; MAYOSI, B.M. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever- a systemic review. **S Afr Med J**. 93 (3), p.212-8, 2003.

MARKESBERY, W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer disease. **Free Radic Biol Med**, 23 ,(1),p. 134-47, 1997.

MCLAREN, M.J.; MARKOWITZ, M.; GERBER, M.A. Rheumatic heart disease in developing countries: consequence of inadequate prevention. **Ann Intern Med**, 120, p.243-5, 1994.

MILLER, L.C.; GRAY, E.D.; MANSOUR, M et al. Cytokines and immunoglobulin in rheumatic heart disease: Production by blood and tonsillar mononuclear cells. **J Rheumatol** 16, p.1436-1442, 1989.

NARIN, F.; NARIN, N.; PASAOGLU, H. et al. Nitric oxide metabolites in acute rheumatic fever. **Tohoku J Exp Med**. 199(3), p.135-9, 2002.

NARIN, N.; KUTUKÇULER, N.; OZYUREK, R. et al. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 , IL-2 and TNF concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. **Clin Immunol Immunopathol**, 77, p. 172-176, 1995.

NARULA, J.; CHOPRA, J.; CHOPRA, P. et al. Endomyocardial biopsies in acute rheumatic fever. Proceedings of the third world Congress on Pediatric Cardiology, Bangkok,Thailand, November 1989.Abstract no.F226.

NISSEN, S.E.; TUZCU, E.M.; SCHOENHAGEN, P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis, **JAMA**, 291,(9), p.1071-1080, 2004.

OSGANIAN, S.K.; STAMPFER, M.J.; RIMM, E. Et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. **J Am Coll Cardiol**, 16, 42(2), p.253-5, 2003.

OKADA, R. Clinicopathological analysis of rheumatic heart disease. **J Cardiol.** 27 Suppl 2:3-11; discussion 12-3, 1996.

RAIZADA, V.; WILLIAMS, R.C.J.; CHOPRA, P. et al. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cells antibodies. **Am J Med** 74: 225-237, 1983.

REDDY, K.S. et al. Immunologic and immunogenetic studies in rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Indian J Pediatr.** 57(5), p.693-700, 1990.

RIDKER, P.M.; RIFAI, N.; CLEARFIELD, M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N Engl J Med** 244, p.1959-65, 2001.

RIDKER, P.M. High sensitivity C-reactive protein. **Circulation** april 3, 2001.

RIFAI, N.; TRACY, R.P.; RIDKER, P.M. Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. **Clin Chem** 45, p.2136-41, 1999.

ROIT, I. BROSTOFF, J. MALE, D. **Immunology.** Mosby, London, Third edition, 1993.

ROBERTS, S.; KOSSANKE, S.; DUNN, T.S. Pathogenic mechanism in rheumatic carditis: focus on valvar endothelium. **J Infect Dis**, 183, p.501-511, 2001.

SEBEKOVA, K.; GAZDIKOVA, K.; SYROVA, D. et al. Effects of ramipril in nondiabetic nephropathy: improved parameters of oxidative stress and potential modulation of advanced glycation end products. **J Hum Hypert** 17 (4), p.265-70, 2003.

SCHOEN, F.J.; SUTTON, M.L. Contemporary pathologic considerations in valvar disease. In: **Cardio Pathol.** WB. Saunders CO, Philadelphia, p.334, 1991.

SHACTER, E. Protein Oxidation. Laboratory of Biochemistry Bethesda.Center of Biologics Evaluation and Research. Division of Therapeutics proteins, 2003.

SHAH, S.H.; NEWBY, L.K. C-reactive Protein: A novel marker of Cardiovascular Risk. **Cardiol Rev** 11 (4), p. 169-179, 2003.

SHRIVE, A.K.; CHEETHAM, G.M.T.; HOLDEN, M. et al. Three dimensional structure of human C- reactive protein. **Nature Struct Biol**. 3, p.346-354, 1996.

SHISHERBOR, M.H.; BHATT, D.L.; TOPOL, E.J. Using C-reactive protein to assess cardiovascular risk. **Clevel Clin J Med** v.70 n.7 , 2003.

SPARROW, C.P.; BURTON, C.P.; BURTON, C.A. et al. Sinvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. **Arter Trom Vas Biol**, 21, p.115-21, 2001.

STOLLERMAN, G.H. Rheumatic fever in the 21 st Century. **Clin Infect Dis** 3, p.806-14, 2001 (a).

STOLLERMAN, G.H. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. **Clin Immunol Immunopathol** 61, p. 131-142, 1991 (b).

TANEGUCHI, N.; KANEDO, H.; ASAHI, M. et al. Involvement of glycation and oxidative stress in diabetic macroangiopathy. **Diabetes** 45, p.81-3,1996.

TUTSUI, H. Role of Oxidative Stress in heart failure. **Nippon Rinsho** 61(5) p.756-60, 2003.

VISENTAINER, J.E.; PEREIRA, F.C.; DALALIO, M.M. et al. Association of HLA-DR7 with rheumatic fever in the brazillian population. **J Rheumatol** 27, p.1518-1520, 2000.

VOLANAKIS, J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Mol Immunol** 38, p.189-197, 2001.

WEIDEBACH, W.; GOLDBERG, A.C.; CHIARELLA, J. et al. HLA class II antigens in Rheumatic fever: analysis of the DR locus by RLFP and Oligotyping. **Hum Immunol** 40:253-258, 1994.

WEINHOUSE, G.L.; BELLONI, P.N.; FARBER, H.W. et al. Effect of hypoxia on endothelial cell surface glycoprotein IIIa and the other specific surface glycoproteins. **Exp Cell Res** 208, p.465-478, 1993.

WITKO-SARSAT, V.; FRIEDLANDER, M.; CHAPEILLÈRE-BLANDIN, C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress uremia. **Kidney Intern**, v. 49, p.1304-1313,1996.

WITKO-SARSAT, V.; FRIEDLANDER, M.;KHOA, T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte Activation in Chronic Renal Failure. **J Immunol**, 161, p.2524-2532, 1998.

WITZTUM, J.L.The oxidation hypothesis of atherosclerosis. **Lancet** 344, p.793-795,1994.

YETKIN, E.; ERBAY, A.R.; ILERI, M. et al. Levels of Circulating Adhesion Molecules in Rheumatic Mitral Stenosis. **Am J Cardiol** 88, p.1209-1211, 2001.

ZABRISKIE, J.B. T cells and t cells clones in rheumatic fever valvulitis. Getting to the heart of the matter. **Circulation** 92: 281-282 ,1995.

ANEXO

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você é portador de Valvulopatia Mitral e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: “Avaliação da Atividade Inflamatória em pacientes portadores de Estenose Mitral Reumática”, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é estudar a resposta inflamatória em pacientes portadores de estenose mitral reumática.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário responder questionários sobre a sua doença e doar uma amostra de 10 ml de sangue, para estudo.
- d) Você poderá experimentar algum desconforto, principalmente relacionados com a coleta de sangue
- e) O médico Dr. Marcelo Derbli Schafranski e a Dra. Chiu Yun Yu Braga, que poderão ser contatado de manhã e de tarde, de segunda à sexta, serão os responsáveis pelo estudo e farão acompanhamento através de visitas ambulatoriais, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- f) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

- h) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc.) não são da responsabilidade do paciente.
- i) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.
- j) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.
- k) Durante o estudo, não há restrição quanto ao uso de medicamentos.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data: ___/___/___.

Investigador: _____.

Testemunha: _____.

Assinatura: _____.

Assinatura do Responsável (se necessário): _____.

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES
COM DRVC

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM PACIENTES PORTADORES DE
DOENÇA REUMÁTICA VALVAR MITRAL

PACIENTE N° _____

1.Nome

2.Idade

3.Sexo

4.Origem étnica

Caucasiano

Mulato

Negro

Índio

Oriental

5.Registro

6Telefone

7.Critérios de inclusão

Presença de estenose mitral reumática confirmada por ecocardiografia, sendo excluídas outras patologia valvares(.prolapso de valva mitral e aórtica, estenose aórtica calcificada)

História de comissurotomia, valvuloplastia ou troca de válvula mitral por estenose mitral, associada ou não à insuficiência mitral

8.Critérios de exclusão

Presença de outra doença imunológica

Infecção recente (últimos 3 meses)

Endocardite infecciosa anterior

Episódio de Febre reumática aguada nos últimos 6 meses

Trauma

Neoplasias

9.Pacientes não-submetidos a correção cirúrgica:

Estenose mitral

Leve

Moderada

Severa

Área valvar: _____ cm²

-Insuficiência mitral

Leve

Moderada

Severa

Presença de valvulopatia aórtica associada (estenose Insuficiência

Presença de outra valvulopatia (Tricúspide/pulmonara)

Tipo: _____

10.Pacientes submetidos a correção cirúrgica

Comissurotomia

Valvuloplastia por balão

Troca valvar

Estenose e ou insuficiência aórtica associadas

Correção cirúrgica da válvula aórtica

Realização de outro procedimento cirúrgico valvar

Tipo

Tempo decorrido entre a última correção cirúrgica e a avaliação clínica. _____
meses

11.Dosagens laboratoriais

hs-PCR

AOPP