Proteína C-reativa de alta sensibilidade ≥1 mg/L se correlaciona com o índice de aterogenicidade plasmática e pode identificar pacientes hipertensos sob maior risco cardiovascular

Nilton Rosini[1], Marcos José Machado[1], Edson Luiz da Silva[1], Hermes Toros Xavier[2]

[1] Universidade Federal de Santa Catarina
[2] Universidade Santa Cecília – Unisanta

Resumo:

Fundamento: A proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) é um marcador inflamatório amplamente validado na estratificação do risco cardiovascular. O índice de aterogenicidade plasmática (AIP), calculado como o logaritmo da razão triglicerídeos/HDL-colesterol, reflete alterações qualitativas das lipoproteínas e o potencial aterogênico do plasma.
Objetivo: Investigar a associação entre os níveis de PCRas e o AIP em pacientes adultos com hipertensão arterial em tratamento.
Métodos: Estudo transversal envolvendo 330 adultos com hipertensão arterial em acompanhamento regular. Após jejum de 12–14 horas, foram determinados os níveis plasmáticos de PCRas, triglicerídeos e HDL-colesterol, e o AIP foi calculado como log (TG/HDL-C) em mmol/L. Os participantes foram estratificados de acordo com os níveis de PCRas (<1 mg/L, 1–3 mg/L e >3 mg/L) e classificados quanto ao AIP (≤0,10 ou >0,10). As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste t de Student, considerando-se $p<0,05$ como estatisticamente significativo.
Resultados: Apenas 13% da amostra apresentou AIP normal associado a PCRas <1 mg/L. Valores mais elevados de AIP foram observados nos grupos com PCRas ≥1 mg/L, sendo 36% com PCRas entre 1–3 mg/L e 51% com PCRas >3 mg/L ($p<0,05$), indicando associação significativa entre inflamação sistêmica e perfil lipídico aterogênico.
Conclusão: Níveis de PCRas ≥1 mg/L estiveram associados a AIP alterado, sugerindo que a inflamação subclínica se correlaciona com maior aterogenicidade plasmática em pacientes hipertensos. A avaliação conjunta desses marcadores pode contribuir para melhor estratificação do risco cardiovascular nessa população.

Palavras-chave: Proteína C-reativa; Índice de Aterogenicidade Plasmática; Hipertensão Arterial; Inflamação; Risco Cardiovascular.

High-sensitivity C-reactive protein ≥1mg/L correlates with the plasma atherogenic index and can identify hypertensive patients at increased cardiovascular risk

Abstract:

Background: High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a well-established inflammatory marker in cardiovascular risk stratification. The atherogenic index of plasma (AIP), calculated as the logarithm of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio, reflects qualitative lipoprotein alterations and plasma atherogenicity.

Objective: To investigate the association between hs-CRP levels and AIP in adult patients with arterial hypertension under regular treatment.
Methods: This cross-sectional study included 330 adults with arterial hypertension. After a 12–14-hour fasting period, plasma hs-CRP, triglycerides, and HDL-cholesterol were measured, and AIP was calculated as log (TG/HDL-C) in mmol/L. Participants were stratified according to hs-CRP levels (<1 mg/L, 1–3 mg/L, and >3 mg/L) and classified by AIP (≤0.10 or >0.10). Differences between groups were assessed using Student's t-test, with $p<0.05$ considered statistically significant.
Results: Only 13% of participants presented normal AIP associated with hs-CRP <1 mg/L. Higher AIP values were observed in patients with hs-CRP ≥1 mg/L, with 36% showing hs-CRP levels between 1–3 mg/L and 51% >3 mg/L ($p<0.05$), indicating a significant association between systemic inflammation and atherogenic lipid profile.
Conclusion: hs-CRP levels ≥1 mg/L were associated with altered AIP, suggesting that subclinical inflammation correlates with increased plasma atherogenicity in hypertensive patients. The combined assessment of these markers may improve cardiovascular risk stratification.

Keywords: C-reactive Protein; Atherogenic Index of Plasma; Hypertension; Inflammation; Cardiovascular Risk.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais determinantes do risco cardiovascular global, associando-se a elevada morbimortalidade por doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (1,2). Apesar do controle pressórico reduzir significativamente a incidência de eventos, persiste um "*risco cardiovascular residual"* importante em muitos pacientes hipertensos, frequentemente relacionado a inflamação subclínica e distúrbios metabólicos concomitantes (3,4).

A inflamação crônica de baixo grau desempenha papel central na aterogênese. A proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) é um dos biomarcadores inflamatórios mais robustos e reprodutíveis na predição de eventos cardiovasculares, estando associada de forma independente à progressão da aterosclerose e à instabilidade de placa (5–7).

Paralelamente, o índice de aterogenicidade plasmática (AIP), definido como o logaritmo da razão triglicerídeos/HDL-colesterol, tem emergido como marcador integrado da aterogenicidade plasmática. O AIP reflete alterações qualitativas das lipoproteínas, incluindo maior prevalência de partículas pequenas e densas de LDL e disfunção da HDL, associando-se à progressão da aterosclerose subclínica e a eventos cardiovasculares (8–11).

Embora a PCRas e o AIP sejam individualmente reconhecidos como marcadores relevantes de risco cardiovascular, ainda são escassos os estudos que avaliam de forma sistemática a associação entre inflamação sistêmica e aterogenicidade plasmática em populações específicas, como pacientes hipertensos em acompanhamento ambulatorial.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação

entre os níveis de PCRas e o AIP em pacientes adultos com hipertensão arterial, avaliando se a inflamação subclínica se correlaciona com maior aterogenicidade plasmática nessa população.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e população

Estudo observacional, transversal, envolvendo uma amostra com 330 adultos com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, em acompanhamento ambulatorial regular. Os participantes foram recrutados de forma consecutiva durante consultas de rotina. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, em uso regular de terapia anti-hipertensiva.

Avaliação clínica e coleta de dados

A pressão arterial foi aferida conforme recomendações das diretrizes, com manguito adequado ao braço, após pelo menos 5 minutos de repouso, em posição sentada, sendo considerada a média de duas medidas. As amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 12–14 horas.

Análises laboratoriais

Foram determinados os níveis plasmáticos de PCRas, triglicerídeos (TG) e HDL-colesterol (HDL-C) em analisador automatizado COBAS® (Roche Diagnostics), utilizando métodos imunoturbidimétricos (PCRas) e enzimáticos colorimétricos (TG e HDL-C).
O AIP foi calculado pela fórmula AIP = log (TG/HDL-C), com valores expressos em mmol/L.

Classificação dos participantes

Os participantes foram estratificados por PCRas em:

- <1 mg/L (baixo risco)
- 1–3 mg/L (risco intermediário)
- >3 mg/L (alto risco)

Quanto ao AIP:

- AIP normal (≤0,10)
- AIP alterado (>0,10)

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio-padrão. As diferenças entre as médias do AIP entre os grupos de PCRas foram avaliadas pelo teste t de Student para amostras independentes, adotando-se $p < 0,05$ como significativo.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram avaliados 330 pacientes com hipertensão arterial. De acordo com a estratificação por PCRas, 43 (13%) apresentaram PCRas <1 mg/L, 119 (36%) PCRas entre 1–3 mg/L e 168 (51%) PCRas >3 mg/L, evidenciando elevada prevalência de inflamação sistêmica.

Apenas 13% da amostra apresentou simultaneamente PCRas <1 mg/L e AIP normal (≤0,10). Em contraste, a grande maioria dos pacientes com PCRas ≥1

mg/L apresentou AIP alterado (>0,10), indicando associação consistente entre inflamação e perfil lipídico aterogênico.

Os valores médios do AIP foram significativamente mais elevados nos grupos com PCRas ≥1 mg/L: 0,157 ± 0,27 no grupo 1–3 mg/L e 0,146 ± 0,29 no grupo >3 mg/L, ambos superiores ao grupo <1 mg/L (0,078 ± 0,30; $p < 0,05$).

Tabela 1. Índice de aterogenicidade plasmática (AIP) de acordo com os níveis de PCRas

PCRas (mg/L)	n (%)	AIP (média ± DP)
< 1	43 (13%)	0,078 ± 0,30
1 – 3	119 (36%)	0,157 ± 0,27*
> 3	168 (51%)	0,146 ± 0,29*

*Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo PCRas <1 mg/L ($p < 0,05$).

Discussão

O presente estudo demonstrou associação significativa entre níveis elevados de PCRas e AIP alterado em pacientes hipertensos, sugerindo inter-relação consistente entre inflamação sistêmica e perfil lipídico qualitativamente aterogênico. A elevada prevalência de PCRas ≥1 mg/L associada a AIP >0,10 reforça o papel da inflamação subclínica como componente do risco cardiovascular residual nessa população.

A PCRas é reconhecida como marcador inflamatório robusto e independente de risco cardiovascular (5,6). Evidências contemporâneas indicam que a inflamação participa ativamente da aterogênese, da disfunção endotelial e da instabilidade de placa (7,12). O AIP, por sua vez, reflete alterações qualitativas das lipoproteínas, associando-se à presença de partículas pequenas e densas de LDL e à disfunção da HDL (8–11).

A associação observada entre PCRas elevada e AIP alterado sugere que inflamação e dislipidemia aterogênica compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns. A inflamação crônica pode promover aumento da produção de VLDL, redução da atividade da lipoproteína lipase e remodelamento da HDL, favorecendo um perfil lipídico mais aterogênico (13,14). Por outro lado, lipoproteínas ricas em triglicerídeos e LDL pequenas e densas amplificam a resposta inflamatória vascular (15).

Em hipertensos, essa interação é particularmente relevante, uma vez que a hipertensão está associada a estado pró-inflamatório crônico, ativação imune e estresse oxidativo, contribuindo para a progressão da aterosclerose independentemente dos níveis pressóricos (16–18). Assim, a concomitância de PCRas elevada e AIP alterado pode identificar subgrupos com maior carga inflamatória e aterogênica.

Do ponto de vista clínico, nossos achados reforçam as limitações da estratificação baseada apenas em LDL-colesterol e pressão arterial. Estudos

mostram que muitos eventos ocorrem apesar de LDL dentro da meta, na presença de inflamação residual e perfil lipoproteico qualitativamente desfavorável (19,20). Nesse cenário, a combinação de PCRas e AIP pode oferecer abordagem mais refinada para identificação do risco residual.

As limitações incluem delineamento transversal e ausência de desfechos clínicos. Ainda assim, a amostra numerosa, a padronização das dosagens e a plausibilidade biológica das associações conferem robustez aos resultados.

Conclusão

Níveis de PCRas ≥1 mg/L estiveram associados a AIP alterado em pacientes com hipertensão arterial, sugerindo que a inflamação subclínica se correlaciona com maior aterogenicidade plasmática nessa população. A avaliação conjunta de PCRas e AIP pode aprimorar a estratificação do risco cardiovascular e contribuir para uma abordagem mais personalizada da prevenção em pacientes hipertensos.

Referências

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension. *Lancet*. 2021;398:957–980.
2. Mills KT, et al. Global disparities of hypertension. *Circulation*. 2020;141:933–947.
3. Böhm M, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:4013–4025.
4. Yusuf S, et al. Modifiable risk factors and residual risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1704–1715.
5. Ridker PM. hs-CRP and cardiovascular risk. *Circulation*. 2023;147:673–685.
6. Emerging Risk Factors Collaboration. CRP and coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1113–1123.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2021;592:44–55.
8. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma. *Clin Chem*. 2021;67:303–311.
9. Berneis KK, Krauss RM. Small dense LDL. *J Lipid Res*. 2021;62:100052.
10. Kontush A, Chapman MJ. HDL functionality. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:338–354.
11. Niroumand S, et al. AIP and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2022;349:49–55.
12. Hansson GK, Hermansson A. Immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2022;23:973–983.
13. Feingold KR, Grunfeld C. Inflammation and lipid metabolism. *Endotext*. 2023.
14. Simental-Mendía LE, et al. Inflammation and lipid ratios. *Nutrients*. 2022;14:512.
15. Tsimikas S. Oxidized LDL and inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1730–1743.
16. Harrison DG, et al. Inflammation and hypertension. *Hypertension*. 2021;78:192–204.
17. Wenzel P, et al. Immune mechanisms in hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:135–152.
18. Guzik TJ, et al. Oxidative stress in hypertension. *Circ Res*. 2021;128:993–1020.
19. Ridker PM, et al. Residual inflammatory risk. *Lancet*. 2022;400:1207–1218.
20. Ray KK, et al. Residual cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2022;43:321–331.