

ARTIGO DE REVISÃO

Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária

Doroteia Silva^{a,*}, António Pais de Lacerda^b

^a Serviço de Cardiologia I, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Recebido a 23 de setembro de 2011; aceite a 21 de fevereiro de 2012

Disponível na Internet a 6 de outubro de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Proteína C reativa de alta sensibilidade;
Inflamação vascular;
Doença coronária

KEYWORDS

High-sensitivity
C-reactive protein;
Vascular
inflammation;
Coronary artery
disease

Resumo A inflamação vascular tem um papel crucial na patogénese da aterosclerose e medeia vários dos estádios de desenvolvimento da placa de ateroma, desde a formação da estria lipídica à destabilização e rotura da placa que precede as síndromes clínicas da doença cardiovascular. Os biomarcadores inflamatórios constituem uma ferramenta valiosa para acompanhar a evolução deste processo, permitindo mensurar o efeito das diversas atitudes terapêuticas implementadas. Neste contexto, a proteína C reativa (PCR), determinada por métodos de alta sensibilidade (PCR-as), é o biomarcador mais extensamente estudado. Os dados relativos à associação entre PCR-as e risco cardiovascular são amplamente consistentes, embora apresentem relevância clínica incerta. Este artigo fornece uma revisão abrangente da evidência existente sobre PCR-as e risco cardiovascular, no que respeita a prevenção primária e secundária, e conclui com uma análise baseada na evidência sobre o papel atual da PCR-as na avaliação do risco cardiovascular.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease

Abstract Vascular inflammation plays a crucial role in the pathogenesis of atherosclerosis and mediates various stages of atherosclerotic plaque development, from lipid streak formation to the plaque rupture and destabilization that precedes the clinical syndromes of cardiovascular disease. Inflammatory biomarkers constitute valuable tools to study this process, enabling the effects of different therapeutic interventions to be assessed. Currently, C-reactive protein (CRP) determined by high-sensitivity methods (hs-CRP) is the most extensively studied biomarker. Data regarding hs-CRP and cardiovascular risk, though largely consistent, are of unclear clinical relevance. This article provides a comprehensive review of current knowledge

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dojreis@hotmail.com (D. Silva).

concerning cardiovascular risk and hs-CRP, and concludes with an evidence-based analysis of the current role of hs-CRP in cardiovascular risk assessment.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Outrora considerada como resultante de um processo passivo de acumulação lipídica, sabe-se atualmente que a aterosclerose se desenvolve como um processo ativo de ativação celular, inflamação e trombose¹. A inflamação é o mecanismo chave na patogénese dos vários estadios da aterosclerose, incluindo o início, a progressão do ateroma, a instabilidade da placa e subsequente rotura e, após angioplastia, a reestenose²⁻⁴. O processo inflamatório é exacerbado por todos os fatores de risco cardiovasculares identificados em estudos epidemiológicos, particularmente pelos níveis elevados de colesterol-LDL¹. Evidências crescentes sugerem que a modificação destes fatores de risco, suporte clínico da prevenção dos eventos ateroscleróticos, suprime a inflamação⁵.

No entanto, o processo inflamatório aterosclerótico é difícil de ser diretamente mensurado. Não existem técnicas de imagem que possibilitem monitorizar as alterações inflamatórias e a biópsia arterial não é um método prático nem ético para o estudar ou para monitorizar as intervenções terapêuticas. Neste contexto, surgiu um interesse crescente pelos biomarcadores de inflamação, proteínas plasmáticas passíveis de serem quantificadas a partir do sangue periférico.

A explosão dos biomarcadores inflamatórios

Os biomarcadores inflamatórios providenciam informação útil acerca do processo inflamatório aterosclerótico, constituindo uma «janela» para o processo de ativação celular, recrutamento de células inflamatórias e proliferação⁶. Eles são potencialmente produzidos pelas células inflamatórias e vasculares da placa ou, indiretamente, em outros órgãos, tais como o fígado ou o baço. Contudo, sendo um processo não específico, a inflamação de outros tecidos ou órgãos conduz ao aumento destes biomarcadores, confundindo assim a relação plasmática destes com o processo inflamatório indolente das síndromes ateroscleróticas estáveis, tendo sido necessário desenvolver metodologias de «alta sensibilidade» para se detetarem pequenas variações na concentração plasmática destas moléculas, em indivíduos não infetados, relacionáveis com estes processos. O desenvolvimento dos biomarcadores de inflamação veio complementar o estudo dos marcadores de lesão tecidual (troponina), dos marcadores de trombose e trombólise (ativador do plasminogénio tecidual) ou dos marcadores de oxidação lipídica (LDL-oxidada). Em conjunto, estes biomarcadores fornecem informação essencial sobre o processo aterosclerótico. Apesar de a lista dos biomarcadores inflamatórios ser extensa e se encontrar em contínuo crescendo (Tabela 1), a proteína C reativa (PCR) constitui o biomarcador mais extensamente estudado, e será ela o objeto desta revisão.

Tabela 1 Marcadores de inflamação

Marcadores de inflamação	
<i>Citocinas</i>	
Citocinas proinflamatórias primárias	IL-1; TNF- α
Citocinas proinflamatórias secundárias	IL-6
Quimiocinas	IL-8; MCP-1
<i>Moléculas de adesão</i>	
Selectinas	P-, E-, L- Selectinas
Moléculas de adesão celular	ICAM-1; VCAM-1
<i>Proteínas de fase aguda</i>	
Produzidas em concentrações elevadas	PCR; amiloide sérico A
Produzidas em concentrações baixas	Fibrinogénio

Proteína C reativa

A PCR é o biomarcador inflamatório melhor estudado na doença coronária. Nas últimas décadas, mais de 30 estudos epidemiológicos demonstraram que a PCR está associada ao aumento do risco cardiovascular⁷. A molécula possui determinadas características que a tornam particularmente atrativa. É uma proteína de fase aguda positiva, marcador de inflamação sistémica, que aumenta em resposta a diversos tipos de lesão, muito em particular a infeções bacterianas, situações clínicas que constituem estímulos inflamatórios⁸. A sua produção hepática é principalmente estimulada pela IL-6 e, ao contrário de outros marcadores de fase aguda, os seus níveis permanecem relativamente estáveis, sem grande variação diurna, permitindo a sua correta quantificação⁹. O termo PCR de alta sensibilidade (PCR-as) é o termo aplicado ao método desenvolvido nos anos 90, que deteta concentrações séricas de PCR em níveis mais baixos que os métodos laboratoriais prévios. O seu limiar de deteção é muito baixo (de 0,3 mg/L), pelo que deve ser este o método laboratorial utilizado quando se pretende avaliar o risco cardiovascular associado à inflamação vascular sistémica crónica da aterosclerose.

Evidências crescentes sugerem que a PCR não é apenas um marcador inflamatório, mas também que a molécula participa ativamente no processo aterogénico (Fig. 1)^{10,11}. Ishikawa et al. concluíram, em 2003, que a PCR se localiza dentro da placa aterosclerótica, tendo um papel importante na vulnerabilidade desta, assim como na reestenose pós-angioplastia¹⁰. De forma semelhante, Inoue et al., em 2005, demonstraram que a PCR é produzida na placa aterosclerótica responsável pela síndrome coronária aguda (SCA), documentando a existência de um gradiente de PCR na circulação arterial coronária distal e proximal à placa¹¹.

Induz a produção de moléculas de adesão celular, tais como a endotelina-1		Medeia a absorção de LDL pelos macrófagos
Localiza-se na íntima aterosclerótica		Induz a expressão do inibidor do activador do plasminogénio - 1
Atenua a produção de óxido nítrico		Induz a oxidação do colesterol LDL
Reduz a vasoreactividade endotelial		Induz a activação do complemento
Induz a produção de factor tecidual nos monócitos		Medeia o recrutamento de monócitos para a parede arterial

Figura 1 A proteína C reativa (PCR) é mais do que um marcador do processo inflamatório aterosclerótico, tendo um papel ativo na patogénese da aterosclerose.

No mesmo estudo, um gradiente transcárdico (seio coronário – sangue periférico) aumentou gradualmente após a realização de angioplastia, alcançando o máximo às 48h, sugerindo uma origem cardíaca da PCR¹¹. Os seus níveis correlacionam-se de forma direta com vários fatores de risco cardiovasculares, tais como: o índice de massa corporal, o tabagismo, a pressão arterial sistólica, os níveis de triglicéridos e de colesterol total, a frequência cardíaca, os níveis de glicemia em jejum e a história de doença coronária ou acidente vascular cerebral (AVC) e de forma inversa com os níveis de colesterol-HDL e de pressão arterial diastólica, tanto em crianças como em adultos¹²⁻¹⁴.

Proteína C reativa e prevenção primária

Vários estudos prospetivos, realizados em indivíduos aparentemente saudáveis, mostraram que níveis elevados de PCR-as se correlacionam positivamente com o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. O estudo MRFIT (*Multiple Risk Factor Interventional Trial*) concluiu que o aumento da PCR-as foi preditor do aumento do risco de doença cardiovascular em homens de meia-idade, mas esta relação foi estatisticamente significativa apenas para os fumadores¹⁵. O *Physician's Health Study* (PHS), um estudo prospetivo controlado de indivíduos sem doença cardiovascular e com percentagem reduzida de fumadores, revelou que os doentes com níveis basais de PCR-as mais elevados tinham duas vezes maior risco de sofrerem um acidente vascular cerebral (AVC), três vezes maior risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e quatro vezes maior risco de desenvolver doença arterial periférica grave. O risco cardiovascular não foi influenciado pelos hábitos tabágicos e foi independente dos níveis lipídicos¹⁶. Posteriormente, o estudo *MONICA-Augsburg*, um estudo prospetivo de 936 indivíduos saudáveis, de meia-idade, sem evidência clínica de doença coronária, demonstrou um aumento de 19% no risco de eventos coronários fatais e não fatais por cada aumento do desvio padrão da PCR-as, depois de ajustado para múltiplos fatores de risco cardiovasculares, incluindo os hábitos tabágicos¹⁷. Mais recentemente, no estudo prospetivo PREVEND, 8139 indivíduos sem doença coronária prévia documentada foram seguidos para a ocorrência de angiografia coronária e eventos coronários, de 1997 a 2003. Os níveis de PCR-as associaram-se às

características angiográficas e às consequências clínicas da instabilidade da placa, durante o seguimento¹⁸. No estudo *Womens's Health Study* (WHS), realizado em mulheres pós-menopáusicas, concluiu-se que a PCR-as foi o mais forte preditor de risco cardiovascular, quando comparado com outros fatores de risco, como os níveis lipídicos e de homocisteína. Uma análise do subgrupo de mulheres com níveis de colesterol-LDL < 130 mg/L, tradicionalmente considerado de baixo risco, mostrou que aquelas com níveis de PCR-as elevados tinham maior risco de desenvolverem eventos agudos futuros. O estudo de seguimento da população total mostrou que a PCR-as foi forte preditora de eventos cardiovasculares, mais do que os níveis de colesterol-LDL^{19,20}. Baseados nos estudos PHS e WHS, o risco relativo ajustado de eventos cardiovasculares futuros aumenta 26% nos homens e 33% nas mulheres, por cada aumento do quartil dos níveis de PCR-as²¹.

Mais recentemente, Ridker et al. avaliaram o poder preditivo de fatores de risco não tradicionais na predição dos eventos cardiovasculares, numa população também exclusivamente feminina, constituída por 24 558 mulheres saudáveis. Do estudo resultou um *score* de predição de risco cardiovascular, que reclassifica 40-50% das mulheres antes classificadas como de risco intermédio em categorias de risco alto ou baixo. O *score* simplificado incluiu: a idade, a pressão arterial sistólica, a hemoglobina A1c, os hábitos tabágicos, os níveis de colesterol-HDL e total, a PCR-as e história familiar de EAM em idade precoce (< 60 anos) – *Reynolds risk score*. Este *score* apresentou acuidade prognóstica superior aos modelos baseados nos *scores* preditivos tradicionais²². Um *score* semelhante, que incluiu a PCR-as e a história familiar de EAM, foi também avaliado em homens e, de forma semelhante, constatou-se possuir capacidade preditiva do risco cardiovascular global significativamente superior à dos modelos tradicionais²³.

Para avaliar o papel da PCR-as em contexto de síndrome metabólica, um estudo recente avaliou a relação entre os níveis de PCR-as, a presença de síndrome metabólica e eventos cardiovasculares (EAM, AVC, revascularização coronária e morte cardiovascular), em 14 719 mulheres aparentemente saudáveis, 24% das quais com síndrome metabólica, seguidas por um período de oito anos. De forma sumária, os níveis de PCR-as foram preditores de eventos cardiovasculares futuros, sobretudo naquelas com síndrome metabólica na admissão do estudo²⁴, conclusão

Tabela 2 Principais estudos de prevenção primária

Estudo	Desenho	População	Resultados principais
Kuller LH et al., 1996 ¹⁵ (MRFIT)	Prospetivo	491 homens AS	A PCR-as foi preditora do risco de morte CV (relação estatisticamente significativa apenas para os fumadores)
Ridker et al., 1997 ¹⁶ (PHS)	Prospetivo	543 homens AS	Os níveis de PCR-as foram preditores da ocorrência de AVC, EAM e doença arterial periférica grave
Koenig et al., 1999 ¹⁷ (MONICA-Augsburg)	Prospetivo	936 homens AS	Aumento de 19% do risco de eventos coronários fatais e não fatais por cada aumento do desvio padrão da PCR-as
Geluk et al., 2008 ¹⁸ (PREVEND)	Prospetivo	8139 homens e mulheres AS	Os níveis de PCR-as associaram-se às características angiográficas e às consequências clínicas da instabilidade da placa aterosclerótica
Ridker et al., 2000 ¹⁹ (WHS)	Prospetivo	28 263 mulheres pós-menopausa AS	PCR-as foi a mais forte preditora do risco CV, mesmo no subgrupo de mulheres com níveis de colesterol-LDL < 130 mg/L
Ridker et al., 2002 ²⁰	Prospetivo	27 939 mulheres AS	A PCR-as foi melhor preditora de eventos CV que o colesterol-LDL e acrescenta informação prognóstica ao <i>score</i> de <i>Framingham</i>
Ridker et al., 2007 ²²	Prospetivo	24 558 mulheres AS	O novo <i>score</i> de predição de risco CV, <i>Reynolds risk score</i> , que incorpora a PCR-as, reclassifica 40-50% das mulheres antes classificadas como de risco intermédio em categorias de risco alto ou baixo e é superior aos <i>scores</i> de risco clássicos
Ridker et al., 2008 ²³	Prospetivo	10 724 homens AS	O modelo preditor <i>Reynolds risk score for men</i> , que incorpora a PCR-as, aumenta a previsão do risco CV global relativamente aos <i>scores</i> de risco clássicos
Ridker et al., 2003 ²⁴	Prospetivo	14 719 mulheres AS (24% das quais com síndrome metabólica)	PCR-as identifica os doentes com síndrome metabólica com risco de eventos CV superior
Danesh et al., 2004 ²⁹	Prospetivo	3969 homens e mulheres AS	A PCR-as tem capacidade preditora de eventos CV apenas moderada, não significativamente superior aos fatores de risco clássicos
Lloyd-Jones et al., 2006 ³⁰	Meta-análise de estudos prospetivos (de 1966 a 2005)	A PCR-as não tem capacidade preditora de eventos CV superior ao <i>score</i> de <i>Framingham</i> . Naqueles com risco CV intermédio (10% a 20% a 10 anos), níveis de PCR-as > 3,0 mg/L podem indicar risco acrescido.	
Wang et al., 2006 ³¹	Prospetivo	3209 homens e mulheres AS	A capacidade predictora adicional da PCR-as aos factores de risco CV clássicos é apenas moderada
Blankenberg et al., 2010 ³²	Prospetivo	7915 homens e mulheres AS	A PCR-as não adicionou valor prognóstico aos <i>scores</i> preditivos tradicionais
Ridker et al., 2001 ⁶⁴ (AFCAPS/TexCAPS)	Prospetivo aleatorizado	5742 homens e mulheres AS	Os indivíduos com níveis de PCR-as elevados, independentemente dos níveis de colesterol, apresentaram maior risco de eventos CV e beneficiaram da aleatorização no grupo lovastatina
Albert et al., 2001 ⁶⁵ (PRINCE)	Prospetivo aleatorizado	1702 homens e mulheres AS	A pravastatina reduziu os níveis de PCR-as em indivíduos sem história pregressa de doença CV, de forma independente do colesterol

Tabela 2 (Continuação)

Estudo	Desenho	População	Resultados principais
Ridker et al., 2008 ⁷⁰ (JUPITER)	Prospetivo aleatorizado	17 802 homens e mulheres AS (com colesterol LDL < 130 mg/DL e PCR-as > 2 mg/L)	A rosuvastatina (vs placebo) reduziu o <i>endpoint</i> primário de EAM, hospitalização por AI, revascularização arterial, AVC e morte CV
Mora et al., 2010 ⁷¹ (sub-estudo JUPITER)	Prospetivo aleatorizado	<i>Idem</i>	A redução do <i>endpoint</i> primário foi semelhante em homens (42%) e mulheres (46%), não existindo heterogeneidade significativa no efeito do tratamento por sexos

AI: angina instável; AS: aparentemente saudáveis; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

partilhada por um estudo posterior²⁵. Para além de preditivos de fenómenos trombóticos, os níveis de PCR-as foram também preditores de diabetes *mellitus* tipo 2²⁶, doença que partilha alguns dos mecanismos inflamatórios com a aterosclerose, podendo ter implicações no futuro, nomeadamente no que respeita aos alvos terapêuticos a atingir no controlo da diabetes. Finalmente, parece que a PCR-as pode ser um marcador útil de rastreio de crianças em risco de desenvolver doença coronária em idade adulta²⁷.

Em conclusão, estes dados sugerem que os níveis de PCR-as adicionam valor prognóstico aos fatores de risco clássicos, nomeadamente aos parâmetros lipídicos, e podem ser úteis na identificação dos doentes em risco de desenvolver eventos cardiovasculares futuros, mesmo naqueles que previamente seriam classificados como de risco baixo ou intermédio.

Todavia, estes resultados não são consensuais. Estudos diferentes concluíram que o valor preditor da PCR-as é relativamente baixo e que a sua capacidade preditiva adicional aos fatores de risco convencionais, no doente individualmente considerado, é reduzida²⁸⁻³¹. Assim, de acordo com estes autores, o enfoque na prática clínica diária deve manter-se na abordagem dos fatores de risco clássicos (pressão arterial, lípidos, hábitos tabágicos, etc.)²⁸⁻³¹. Em 2010, Stefan Blankenberg et al., no estudo *Contribution of 30 Biomarkers to 10-Year Cardiovascular Risk Estimation in 2 Population Cohorts*, concluíram que nenhum dos 30 biomarcadores avaliados (incluindo a PCR-as) adicionou valor prognóstico aos *scores* preditivos tradicionais. Contudo, uma estratégia baseada na adição de um *score* de três biomarcadores (PCR-as, troponina I e BNP) a um modelo de risco convencional melhorou a estimativa do risco de eventos cardiovasculares a 10 anos, em duas populações europeias de meia-idade³² (Tabela 2).

Em suma, não sendo consensual a utilização da PCR-as em prevenção primária e, não estando clarificado se a sua possível capacidade preditiva superior é clinicamente relevante, isto é, conduz a uma diminuição da morbimortalidade cardiovascular, a sua utilização rotineira na prática clínica diária exige validação em grande escala³³.

Proteína C reativa e prevenção secundária

Doença coronária estável

Tem sido consistentemente demonstrado que a PCR-as é um marcador de prognóstico de eventos adversos, nos doentes com doença coronária estável (DCE). No entanto, a sua

associação à extensão da doença coronária, avaliada quer por angiografia invasiva quer por tomografia computadorizada, não é consensual, existindo estudos que a defendem³⁴⁻³⁶ e outros que a refutam³⁷⁻³⁹. Ainda assim, foi demonstrado recentemente que os níveis de PCR-as se correlacionam inversamente com o grau de colateralização da circulação coronária^{40,41}.

Um estudo efetuado em 2007, por Sinning et al., avaliou o valor da PCR-as e do fibrinogénio no prognóstico da DCE, tendo sido concluído que os marcadores inflamatórios têm valor prognóstico, mas que o valor acrescido àquele obtido pelos fatores de risco tradicionais é reduzido⁴². Mais recentemente, uma subanálise do estudo *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*, um estudo aleatorizado controlado por placebo, que inclui 3771 doentes seguidos por um período de 4,8 anos, demonstrou que valores de PCR-as > 1 mg/L, mesmo quando ajustados às características basais dos doentes e às terapêuticas em curso, se associavam a um risco significativamente superior de morte cardiovascular, EAM ou AVC⁴³.

Estudos adicionais revelaram que a PCR-as se correlaciona de forma inversa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e que constitui um preditor independente de agravamento da classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), em doentes com DCE referenciados para angiografia coronária eletiva, independentemente da extensão da doença coronária⁴⁴. Os mesmos autores concluíram que a PCR-as foi preditora independente de eventos cardíacos adversos (SCA e morte cardiovascular), em doentes com DCE, independentemente da presença de lesões ateroscleróticas significativas⁴⁵. Este facto poderá ser justificado pela ocorrência do *remodelling* parietal, que se sabe estar associado à evolução da DCE. Neste contexto, foi já demonstrada uma correlação positiva entre PCR-as e o grau de *remodelling* coronário⁴⁶, assim como entre PCR-as e a composição da placa aterosclerótica (nomeadamente com a percentagem de tecido necrótico central)⁴⁷, avaliados por ultrassonografia coronária, em doentes com DCE referenciados para coronariografia eletiva.

Pós-EAM, os marcadores inflamatórios foram também preditores de recorrência de eventos. Já em 1998, Ridker et al. tinham concluído, a partir de um estudo efetuado em 391 doentes, que níveis de inflamação baixos, avaliados pelos níveis de PCR-as e de amiloide sérico A (ASA), eram preditores da recorrência de eventos adversos. Mais especificamente, os doentes com níveis de PCR-as pertencentes ao quartil mais elevado (4.º quartil) apresentavam um risco de recorrência de eventos 75% superior relativamente àqueles

cujos níveis de PCR-*as* se encontravam no quartil mais baixo ($p=0,02$ para a PCR e ASA). Curiosamente, os níveis lipídicos foram semelhantes entre aqueles com e sem evidência de inflamação⁴⁸. Adicionalmente, os níveis séricos de PCR-*as* foram também preditores independentes de rápida progressão da doença coronária. Esta associação foi sugerida em 2004 por Zouridakis et al., num estudo efetuado em 124 doentes com DCE, que aguardavam realização de coronariografia de forma eletiva (tempo médio de espera: 4,8 meses). A rápida progressão da doença coronária, que ocorreu em 35 doentes (28%) foi definida como: redução $\geq 10\%$ do diâmetro do lúmen numa estenose preexistente $\geq 50\%$, redução $\geq 30\%$ do diâmetro do lúmen numa estenose preexistente $< 50\%$, desenvolvimento de uma estenose de novo $\geq 30\%$ ou progressão de qualquer estenose para oclusão total⁴⁹.

Finalmente, os níveis de PCR-*as* correlacionaram-se com a presença de isquemia miocárdica induzida pelos testes de sobrecarga. Doentes com níveis de PCR-*as* no quintil mais elevado ($> 3,8$ mg/L) apresentaram maior probabilidade de indução de isquemia relativamente aos que tinham PCR-*as* no quintil mais baixo ($< 0,7$ mg/L; 75 versus 38%)⁵⁰. É interessante salientar que esta associação foi significativa apenas para os doentes que não estavam medicados com estatina ou beta-bloqueante.

Doença coronária instável

Sabe-se hoje que os níveis de PCR-*as* se correlacionam com a presença de placa instável, documentada por Doppler carotídeo⁵¹ e com o aumento da temperatura nestas placas, avaliada com cateter termogénico invasivo⁵². A sua relação com a extensão do EAM, avaliada pela subida enzimática ou pela fração de ejeção é, no entanto, mais controversa^{53,54}.

Em contexto de SCA, a PCR-*as* mostrou, de forma consistente, ser marcador prognóstico de eventos cardíacos adversos, tais como EAM, revascularização urgente, reestenose pós-intervenção coronária percutânea (ICP) ou morte cardiovascular. Morrow et al., no estudo randomizado *Thrombolysis in Myocardial Infarction 11* (TIMI-11), verificaram que, pós-SCA, os níveis de PCR-*as* foram significativamente mais elevados nos doentes que morreram durante o seguimento relativamente aos sobreviventes (0,72 mg/L vs 1,3 mg/L, $p < 0,001$). Além disso, a PCR-*as* foi preditora independente de mortalidade aos 14 dias, incluindo nos doentes com troponina negativa⁵⁵. No *Fragmin during instability in Coronary Artery Disease* (estudo FRISC), a PCR-*as* foi preditora independente de mortalidade cardiovascular. A mortalidade foi de 5,7% nos doentes com níveis de PCR-*as* < 2 mg/L, 7,8% nos doentes com níveis de PCR-*as* entre 2 e 10 mg/L e 16,5% entre os doentes com PCR-*as* > 10 mg/L⁵⁶. No *Global Use of Strategies To open Occluded arteries IV* (GUSTO-IV), apesar de a elevação da PCR-*as* durante a SCA estar associada ao aumento da mortalidade aos 30 dias, independentemente dos níveis de troponina, não houve associação ao risco de recorrência de eventos isquémicos não fatais⁵⁷, os seja, a PCR-*as* foi melhor preditora de mortalidade do que de eventos isquémicos não fatais. Foussas et al., em 2005, concluíram que os valores de PCR-*as* fornecem valor prognóstico adicional ao já bem validado *score* de risco TIMI para o EAM com e sem elevação de ST, de tal forma que deve ser preconizada uma estratégia

baseada na utilização dos dois para estratificação de risco dos doentes com EAM⁵⁸.

Já em 2002 se verificara que a PCR-*as* é preditora independente de mortalidade nos doentes com SCA, mesmo quando tratados de forma precoce com revascularização coronária. Num estudo prospetivo de doentes submetidos a ICP precoce pós-EAM sem elevação de ST, níveis de PCR-*as* > 10 mg/L por ocasião da admissão associaram-se ao aumento do risco de morte, no seguimento de 20 meses⁵⁹. Noutro estudo, que incluiu 319 doentes com EAM com elevação de ST tratados com terapêutica fibrinolítica, percebeu-se que os doentes com níveis de PCR-*as* elevados (pertencentes ao 3.º tercil) tinham menor incidência de reperfusão coronária e maior mortalidade intra-hospitalar⁶⁰. Mais recentemente, foram obtidos resultados semelhantes por Hoffman et al. (2008), ao estudarem as relações entre os níveis de PCR-*as* na admissão, o nível de reperfusão miocárdica (avaliada pelo grau de *blush* miocárdico após abertura do vaso responsável pelo EAM) e o prognóstico de 191 doentes com EAM sem supradesnivelamento ST, submetidos a ICP⁶¹. Os doentes com níveis de PCR-*as* elevados (> 5 mg/L) apresentaram maior frequência de não-reperfusão do vaso e, em análise multivariada, apenas os níveis de PCR-*as* e ausência de reperfusão do vaso constituíram preditores independentes de mortalidade durante o seguimento⁶¹.

No entanto, num estudo prospetivo que incluiu 1360 doentes com doença coronária estável e instável (AI e EAM), o *hazard ratio* (HR) ajustado para EAM/morte para níveis de PCR-*as* acima do 1.º tercil foi de 1,8 na angina estável; 2,7 na angina instável (AI) e de apenas 1,0 no EAM⁶². Mais recentemente, num estudo conduzido por Bogaty et al., em doentes com SCA seguidos durante um ano, os autores concluíram que os valores de PCR-*as* basais apresentaram capacidade preditora apenas moderada (para o *endpoint* primário combinado: morte, EAM não fatal e AI), a qual desapareceu quando ajustada às variáveis clínicas comuns⁶³ (Tabela 3).

Baseados nestes dados, podemos concluir que a PCR-*as* providencia valor prognóstico, a curto e longo prazo, na angina estável, AI e pós-EAM, e que os resultados são controversos na fase aguda do EAM, sugerindo que a medição da PCR-*as* deverá ser efetuada após ter terminado a reação inflamatória aguda do EAM, de forma a permitir que os seus níveis representem os valores basais.

Proteína C reativa e terapêutica preventiva (primária e secundária)

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a PCR-*as* não é apenas marcador de inflamação, mas que também contribui ativamente para o desenvolvimento da placa aterosclerótica, para a sua instabilidade e subsequente formação de trombos, de tal forma que tem sido extensamente investigada a sua relação com fármacos cardioprotetores. Uma análise do *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) mostrou que a terapêutica com estatina, como prevenção primária, diminuiu diretamente os níveis de PCR-*as*. Os indivíduos com níveis elevados de colesterol-LDL (independentemente dos níveis de PCR-*as*) e aqueles com baixos níveis de colesterol-LDL

Tabela 3 Principais estudos de prevenção secundária

Autores	Desenho	População	Resultados principais
Sinning et al., 2006 ⁴² (<i>Athero Gene</i>)	Prospetivo	1806 doentes com DCE	A PCR- <i>as</i> têm valor prognóstico mas o valor acrescido àquele obtido pelos fatores de risco tradicionais é reduzido
Sabatine et al., 2007 ⁴³	Prospetivo	3771 doentes com DCE	Valores de PCR- <i>as</i> > 1 mg/L, mesmo quando ajustados às características basais dos doentes e às terapêuticas em curso, associaram-se a um risco significativamente superior de morte CV, EAM ou AVC
Arroyo-Espliguero et al., 2009 ⁴⁵	Prospetivo	790 doentes com DCE	A PCR- <i>as</i> foi preditora independente de eventos cardíacos adversos (SCA e morte CV), independentemente da presença de lesões ateroscleróticas significativas
Zouridakis et al., 2004 ⁴⁹	Prospetivo	124 doentes com DCE	A PCR- <i>as</i> foi preditora independente de rápida progressão da doença coronária
Morrow et al., 1998 ⁵⁵ (sub-estudo TIMI11A)	Prospetivo	445 doentes pós-SCA	Os níveis de PCR- <i>as</i> foram significativamente mais elevados nos doentes que morreram durante o seguimento
Lindahl et al., 2000 ⁵⁶ (FRISC)	Prospetivo	917 doentes com SCA	A PCR- <i>as</i> foi preditora independente de mortalidade cardiovascular
James et al., 2003 ⁵⁷ (GUSTO-IV)	Prospetivo	7108 doentes com SCA	A elevação da PCR- <i>as</i> durante a SCA esteve associada ao aumento da mortalidade aos 30 dias, independentemente dos níveis de troponina, mas não houve associação ao risco de recorrência de eventos isquêmicos não fatais
Foussas et al., 2005 ⁵⁸	Prospetivo	1846 doentes com SCA	A PCR- <i>as</i> fornece valor prognóstico adicional ao já bem validado score de risco TIMI para o EAM com e sem elevação de ST
Mueller et al., 2002 ⁵⁹	Prospetivo	1042 doentes com EAM sem supra de ST	Níveis de PCR- <i>as</i> > 10 mg/L na admissão associaram-se ao aumento do risco de morte no seguimento
Zairis et al., 2002 ⁶⁰	Prospetivo	319 doentes com EAM com elevação de ST tratados com terapêutica fibrinolítica	Níveis de PCR- <i>as</i> elevados (3.º tercil) associam-se a menor incidência de reperfusão coronária e maior mortalidade intra-hospitalar
Nakachi et al., 2008 ⁶¹	Prospetivo	191 doentes com EAM sem supra de ST submetidos a ICP	Os níveis de PCR- <i>as</i> e ausência de reperfusão do vaso constituíram preditores independentes de mortalidade durante o seguimento
Bogaty et al., 2008 ⁶³ (RISCA)	Prospetivo	1210 doentes com SCA	A PCR- <i>as</i> apresentou capacidade preditora apenas moderada (<i>endpoint</i> primário combinado: morte, EAM não fatal e AI), a qual desapareceu quando ajustada às variáveis clínicas comuns
Zebrack et al., 2002 ⁶²	Prospetivo	1360 doentes com doença coronária estável e instável	A PCR foi preditora do <i>endpoint</i> EAM/morte nos doentes com angina estável instável mas não nos doentes com EAM
Ridker et al., 1998 ⁴⁸ (CARE)	Prospetivo aleatorizado	391 doentes com EAM não fatal/fatal	Em doentes sob terapêutica com pravastatina, a redução do risco de eventos coronários foi maior para aqueles com evidência de inflamação, avaliada pela PCR- <i>as</i> , independentemente dos níveis lipídicos
Ridker et al., 2005 ⁷⁷ (PROVE-IT)	Prospetivo aleatorizado	3745 doentes com SCA	Terapêutica intensiva com estatina reduz os níveis de PCR- <i>as</i> para níveis < 2 mg/L, resultando na redução do risco de EAM ou de eventos coronários fatais, independentemente do grau de redução dos níveis de colesterol-LDL
Morrow et al., 2006 ⁷⁸ (Aggrastat to Zocor)	Prospetivo aleatorizado	3813 doentes com SCA	Os níveis de PCR- <i>as</i> aos 30 dias e 4 meses após EAM estão independentemente associados às taxas de sobrevivência a longo prazo. Os doentes tratados com regimes mais agressivos de estatina têm maior probabilidade de terem níveis mais baixos de PCR- <i>as</i>

AI: angor instável; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; DCE: doença coronária estável; EAM: enfarte agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda.

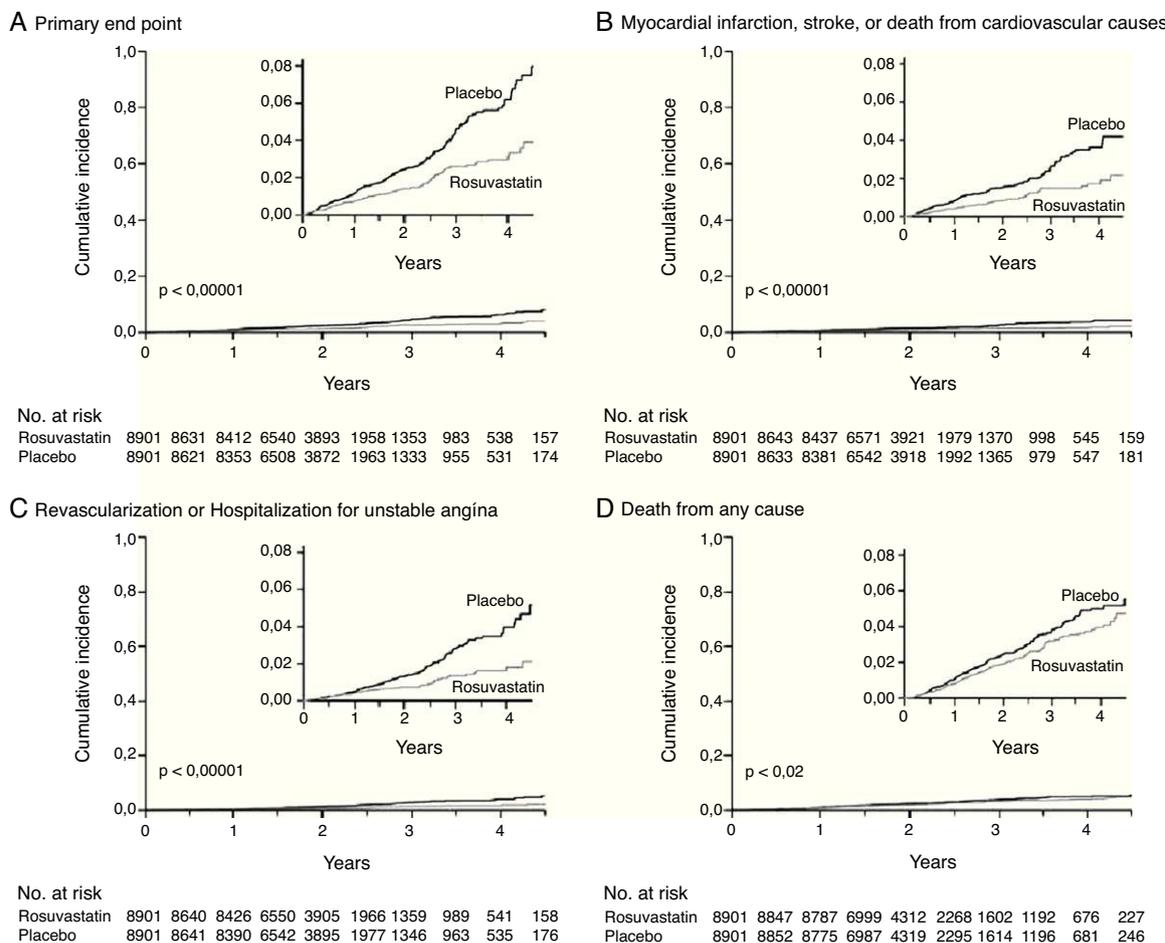


Figura 2 A rosuvastatina reduziu de forma significativa a incidência de eventos cardiovasculares *major* em indivíduos aparentemente saudáveis, sem hiperlipidemia (LDL < 130 mg/dL) mas com níveis de PCR de alta sensibilidade (PCR-*as*) elevados (> 2 mg/L). Adaptado de Ridker et al.⁷⁰.

mas com níveis elevados de PCR-*as* apresentaram maior risco de eventos cardiovasculares no seu seguimento, verificando-se ainda um benefício substancial no grupo aleatorizado para a lovastatina⁶⁴. No estudo PRINCE, *PRavastatin INflammation CRP Evaluation*, a pravastatina reduziu os níveis de PCR-*as* em indivíduos sem história pregressa de doença cardiovascular⁶⁵.

No entanto, três meta-análises de estudos iniciais de prevenção primária com estatinas concluíram que esta terapêutica não se associou à redução da mortalidade total ou coronária, tanto em indivíduos do sexo feminino como masculino⁶⁶⁻⁶⁸. Além disso, no estudo *Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese* (MEGA), estudo que envolveu muito mais mulheres do que homens, a redução dos eventos foi significativa apenas para os homens⁶⁹.

O estudo JUPITER – *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, que incluiu 17 802 indivíduos aparentemente saudáveis, com níveis de colesterol LDL < 130 mg/dL mas com níveis de PCR-*as* >2 mg/L, tendo sido divididos em dois grupos: rosuvastatina 20 mg/dia ou placebo. Os indivíduos foram seguidos por um período médio de 1,9 anos (máximo

5,0). A rosuvastatina reduziu os níveis de colesterol-LDL em 50% e de PCR-*as* em 37% e, conseqüentemente, reduziu de forma significativa a incidência de eventos cardiovasculares *major* em indivíduos aparentemente saudáveis, sem hiperlipidemia (LDL < 130 mg/dL) mas com níveis elevados de PCR-*as*. A taxa do *endpoint* combinado primário (AVC, EAM, AI, revascularização coronária ou morte cardiovascular) foi de 0,77 e 1,36 por cada 100 pessoas/ano de seguimento, nos grupos rosuvastatina e placebo respectivamente (HR para o grupo rosuvastatina: 0,56; IC 95% 0,46-0,69; $p < 0,00001$) (Fig. 2)⁷⁰. A redução do *endpoint* primário foi semelhante nos homens (42%) e nas mulheres (46%), não existindo heterogeneidade significativa no efeito do tratamento por sexos⁷¹.

Dois metanálises posteriores ao estudo JUPITER (nas quais o estudo foi incluído), concluíram que este tratamento se associou à redução do risco relativo de eventos cardiovasculares e ao aumento da sobrevida, semelhante em ambos os sexos^{71,72}.

Assim, alguns autores defendem que o tratamento preventivo com estatinas dos doentes com níveis de PCR-*as* elevados e níveis de colesterol-LDL normais é custo-eficaz naqueles com *Framingham risk score* $\geq 10\%$ ^{73,74}. Contudo, outros defendem que iniciar terapêutica com estatina sem

dosear PCR-as é mais custo-eficaz, assumindo que o fármaco é seguro e que é benéfico mesmo nos doentes com níveis de PCR-as normais⁷⁵.

É importante salientar que, no estudo JUPITER, apesar de a população ser constituída por indivíduos aparentemente saudáveis, a maioria dos indivíduos incluídos tinha pelo menos uma condição clínica subjacente que elevava o risco cardiovascular, isto é, obesidade e/ou hábitos tabágicos. Assim, de acordo com Rashid S.⁷⁶, os resultados do JUPITER indicam apenas que a redução adicional do colesterol-LDL em prevenção primária de indivíduos que tenham uma condição preexistente que aumente o risco cardiovascular, mas não apresentem risco elevado de acordo com os modelos de predição atuais, deve ser considerada. As alterações do estilo de vida (cessação tabágica, normalização do peso e alterações na dieta) devem ser prioritárias e anteceder a terapêutica com estatina. Assim, a determinação da PCR-as permite identificar melhor este subgrupo de indivíduos, aos quais se deverá iniciar terapêutica preventiva precocemente, de forma a reduzir a prevalência de doença cardiovascular⁷⁶.

No âmbito da prevenção secundária, os dados do *Cholesterol And Recurrent Events* (CARE), estudo aleatorizado que avaliou o efeito da pravastatina em doentes pós-EAM, mostraram que, apesar de o risco de eventos coronários adversos ter sido substancialmente reduzido com a terapêutica com estatina entre os doentes com e sem evidência de inflamação, a redução do risco relativo foi maior para aqueles com evidência de inflamação, avaliada pela PCR-as (54 versus 25%), apesar de os níveis lipídicos serem semelhantes nos dois grupos⁴⁸, o que sugere que a estatina pode ser particularmente eficaz nos doentes com níveis de PCR-as elevados. O estudo *PROVE-IT (PRavastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)* demonstrou que a terapêutica intensiva com estatina em doentes com SCA reduz os níveis de PCR-as para níveis inferiores a 2 mg/L, resultando na redução do risco de EAM ou de eventos coronários fatais, independentemente do grau de redução dos níveis de colesterol-LDL (Fig. 3)⁷⁷. Mais recentemente, uma subanálise do estudo *Aggrastat to Zocor* mostrou que os níveis de PCR-as aos 30 dias e 4 meses após EAM estão independentemente relacionados com as taxas de sobrevivência a longo prazo, e que os doentes tratados com regimes mais agressivos de estatina têm maior probabilidade de terem níveis mais baixos de PCR-as⁷⁸. Estes estudos forneceram suporte científico para os efeitos pleotrópicos das estatinas e sugerem que a determinação da PCR-as pode identificar os indivíduos que, não tendo níveis de colesterol-LDL elevados, beneficiam desta terapêutica para redução dos eventos cardiovasculares (Tabela 3).

Relativamente ao ácido acetilsalicílico, no PHS o uso de aspirina[®] foi associado a uma redução significativamente maior do risco de EAM entre os homens com níveis de PCR-as pertencentes ao quarto quartil relativamente àqueles no quartil mais baixo (55,7 versus 13,9%)¹⁶. Contudo, existem atualmente poucos estudos que avaliem o efeito direto do ácido acetilsalicílico nos níveis de PCR-as. Um estudo pequeno, aleatorizado, avaliou o efeito de uma dose baixa de aspirina[®] em voluntários saudáveis, e não encontrou efeito detetável nos níveis de PCR-as⁷⁹.

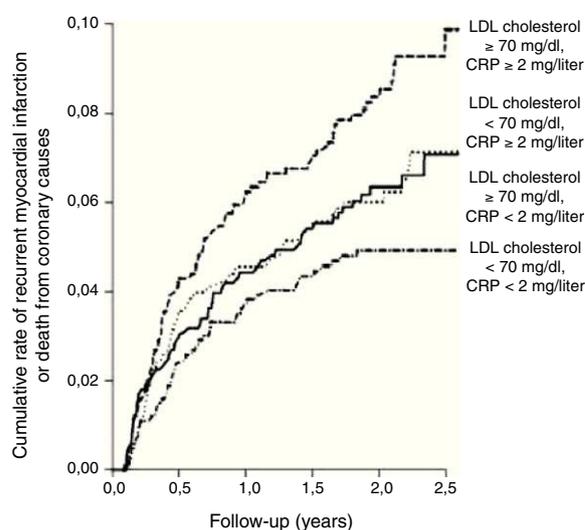


Figura 3 A terapêutica intensiva com pravastatina, em doentes com síndrome coronária aguda, reduziu os níveis de PCR-as para níveis inferiores a 2 mg/L, resultando na redução do risco de enfarte agudo do miocárdio ou de eventos coronários fatais, independentemente do grau de redução dos níveis de colesterol-LDL. Adaptado de Ridker et al.⁷⁷.

Variabilidade dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade

Diversas questões têm sido levantadas, por diferentes grupos, relativamente à flutuação individual dos níveis de PCR-as a curto-prazo (15 dias a 6 meses), em períodos de estabilidade clínica. Os estudos que se debruçaram sobre a variabilidade individual da PCR-as foram realizados em doentes com doença coronária estável^{80,81}, sob tratamento intensivo com estatina⁸¹ e ainda em voluntários saudáveis⁸²⁻⁸⁵. Concluíram que a variabilidade dos níveis de PCR-as é independente da ocorrência de eventos clínicos, da medicação efetuada, do índice de massa corporal e dos hábitos tabágicos, foi igual entre homens e mulheres e relacionou-se com a idade^{67,80,86}. A variabilidade intraindividual foi de 42-63% em voluntários saudáveis⁸⁴ e 1,79 mg/L (95% IC 1,60-2,00) entre doentes com cardiopatia isquémica estável⁸¹. Além disso, a sua variação não foi corroborada pela variação de outros marcadores de inflamação⁸¹.

Estes resultados vieram colocar algumas questões sobre as limitações práticas da utilização deste biomarcador, nomeadamente na predição do risco cardiovascular. Por esta razão, alguns autores recomendam que a determinação do risco de doença coronária se deva efetuar apenas com base nos fatores de risco convencionais²⁸.

Recomendações atuais

Em 2003, a *American Heart Association* e o *Centres for Disease Control and Prevention* publicaram um documento em que recomendam de que forma os marcadores inflamatórios devem ser utilizados na avaliação preditiva do risco cardiovascular⁸⁷. Mais recentemente, em 2009, foram publicadas as orientações sobre «Biomarcadores emergentes para

prevenção primária na doença cardiovascular» da *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory*⁸⁸.

De acordo com as 2 normas orientadoras, a PCR-*as* não deve ser determinada na população em geral como forma de determinar o risco cardiovascular, mas poderá ser usada como parte da estratificação do risco cardiovascular em adultos com risco intermédio de doença coronária (10-20% de risco a 10 anos), para suportar a decisão de iniciar ou não estatina como forma de prevenção primária. Os seus valores devem ser expressos em mg/L e os doentes serem classificados de acordo com os seus níveis de PCR-*as* em: baixo risco (< 1 mg/L), risco intermédio (1-3 mg/L) e risco elevado (> 3 mg/L). Se a concentração de PCR-*as* for < 3 mg/L, não será necessário repetir a medição. Se a concentração for > 3 mg/L, é aconselhado repeti-la com um intervalo de tempo de 2 semanas, em períodos em que não haja evidência de outros processos inflamatórios sistémicos ativos. O mais baixo dos 2 valores deve ser considerado. Níveis de PCR-*as* > 10 mg/L sugerem a presença de resposta de fase aguda muito significativa, habitualmente não cardiovascular, requerendo investigação etiológica adicional.

A terapêutica prescrita com base nas concentrações de PCR-*as* (estatina, aspirina) deve ser baseada apenas no julgamento clínico do médico, porque os seus benefícios são ainda incertos. Além disso, não existem dados suficientes que apoiem a monitorização da terapêutica, em contexto de prevenção primária, utilizando os níveis de PCR-*as*. Indivíduos com valores persistentemente elevados devem efetuar alterações ao seu estilo de vida, que incluam a perda de peso, exercício físico regular, alimentação saudável e abstenção tabágica, independentemente dos níveis de colesterol-LDL.

Em 2009, a Sociedade Canadina de Cardiologia também publicou novas orientações sobre Prevenção Cardiovascular Primária⁸⁹. De acordo com este documento, naqueles com risco cardiovascular intermédio (de acordo com os modelos preditores clássicos), a concentração PCR-*as* deve ser determinada, adicionalmente aos níveis de colesterol-LDL e HDL, como forma de melhorar a estratificação do risco cardiovascular. A Sociedade Europeia de Aterosclerose permanece silenciosa quanto à sua posição sobre a PCR-*as*. Pelo contrário, a Sociedade Europeia de Cardiologia, nas suas Orientações sobre Prevenção Cardiovascular, de 2007, considerou que a incorporação da PCR-*as* e de outros fatores de risco emergentes na predição do risco cardiovascular seria prematura, sendo, portanto, desaconselhada⁹⁰.

Em fevereiro de 2010, a *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a rosuvastatina para prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres com idade superior a 60 anos e homens com idade superior a 50 anos, com níveis de PCR-*as* > 2 mg/L e um fator de risco convencional adicional, mesmo sem hiperlipidémia⁹¹.

De acordo com as orientações europeias e americanas, em doentes com doença coronária documentada, a PCR-*as* poderá ser útil como marcador independente de prognóstico (morte, EAM, reestenose pós ICP)^{87,92}. Todavia, a aplicação de medidas em prevenção secundária ou a utilização das *guidelines* de SCA não devem estar dependentes dos níveis de PCR-*as*.

Importa recordar que, recentemente, em 2010, foi publicado um estudo por Hemingway et al., cujo objetivo

foi o de avaliar a qualidade dos estudos que se debruçaram sobre o valor prognóstico da PCR-*as* na doença coronária estável. Os autores concluíram que os 83 estudos avaliados apresentaram vieses (de vários tipos), que fazem com que a importância de qualquer associação independente entre PCR-*as* e prognóstico na doença coronária estável se torne suficientemente pouco segura para permitir efetuar quaisquer recomendações clínicas⁹³.

Conclusão

Evidências crescentes sugerem que a PCR-*as* constitui um importante marcador de risco cardiovascular e está fisiopatologicamente associada ao processo aterosclerótico, apresentando valor adicional em prevenção primária e secundária. Apesar das limitações subjacentes à sua utilização clínica diária, nomeadamente no que respeita à sua variabilidade intraindividual e de acordo com os dados atualmente disponíveis, parece útil a determinação seletiva da PCR-*as* em indivíduos com risco cardiovascular intermédio (10-20% de risco a 10 anos) como forma de otimizar a estratificação do risco e subseqüente abordagem clínica.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsinki.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesses.

Bibliografia

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
2. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247:349-58.
3. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86:5-18.
4. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, et al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*. 2003;107:1757-63.
5. Kinlay S, Egidio J. Inflammatory biomarkers in stable atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2006;98(11A).
6. Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:9-13.
7. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009;31:79-94.

8. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med*. 1989;56:126–30.
9. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiologic applications. *Clin Chem*. 1997;43:52–8.
10. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003;91:287–92.
11. Inoue T, Kato T, Uchida T, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:239–45.
12. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139–50.
13. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Br Med J*. 1996;312:1061–5.
14. Wu SL, Li JF, Li Y, et al. The distribution and influential factors of serum high sensitivity C-reactive protein in general population. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49:1010–4.
15. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537–47.
16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–9.
17. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*. 1999;99:237–42.
18. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis*. 2008;196:372–82.
19. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836–43.
20. Ridker P, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557–65.
21. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813–8.
22. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA*. 2007;297:611–9.
23. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243–51.
24. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391–7.
25. Oh EG, Kim SH, Bang SY, et al. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with arterial stiffness in women with metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs*. 2012;27:61–7.
26. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J*. 2002;23:831–4.
27. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, et al. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr*. 2007;96:1214–9.
28. Sattar N, Lowe GD. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: an association built on unstable foundations? *Ann Clin Biochem*. 2006;43:252–6.
29. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387–97.
30. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L. Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35–42.
31. Wang TJ, Gona P, Larson MG. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631–9.
32. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388–97.
33. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J*. 2010;31:777–83.
34. Masood A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score. *J Pak Med Assoc*. 2011;61:325–7.
35. Bamberg F, Truong QA, Koenig W, et al. Differential associations between blood biomarkers of inflammation, oxidation, and lipid metabolism with varying forms of coronary atherosclerotic plaque as quantified by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:183–92.
36. He P, Xie XH, Ding YP, et al. Correlation between high sensitive C-reactive protein, lipoprotein(a), blood uric acid and severity of coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90:1989–91.
37. Peer A, Falkensammer G, Alber H, et al. Limited utilities of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and other newer risk markers compared with traditional risk factors for prediction of significant angiographic lesions in stable coronary artery disease. *Heart*. 2009;95:297–303.
38. Hosseinsabet A, Mohebbi A, Almasi A. Association between C-reactive protein and coronary calcium score in coronary artery disease. *Cardiovasc J Afr*. 2009;20:107–11.
39. Lin T, Liu JC, Chang LY, et al. Association of C-reactive protein and homocysteine with subclinical coronary plaque subtype and stenosis using low-dose MDCT coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2010;212:501–6.
40. Kadı H, Ceyhan K, Karayakalı M, et al. The relationship between coronary collateral circulation and blood high-sensitivity C-reactive protein levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39:23–8.
41. Kerner A, Gruberg L, Goldberg A, et al. Relation of C-reactive protein to coronary collaterals in patients with stable angina pectoris and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:509–12.
42. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the Athero Gene study. *Eur Heart J*. 2006;27:2962–8.
43. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1528.
44. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. C-reactive protein predicts functional status and correlates with left ventricular ejection fraction in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2009;205:319–24.
45. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Quiles J, et al. Predictive value of coronary artery stenoses and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;204:239–43.

46. Worthley SG, Farouque HM, Cameron JD, et al. Arterial remodeling correlates positively with serological evidence of inflammation in patients with chronic stable angina pectoris. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:28–31.
47. Kubo T, Matsuo Y, Hayashi Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and plaque composition in patients with stable angina pectoris: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Coron Artery Dis.* 2009;20:531–5.
48. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98:839–44.
49. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2004;110:1747–53.
50. Beattie MS, Shlipak MG, Liu H, et al. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2003;107:245.
51. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:282–5.
52. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J, et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:43–52.
53. Smit JJ, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al., On-TIME Study Group. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101:446–51.
54. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006;109:248–56.
55. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460–5.
56. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139–47.
57. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:916–24.
58. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:533–7.
59. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412–5.
60. Zairis M, Manousakis S, Stefanidis A, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002;144:782–9.
61. Nakachi T, Kosuge M, Hibi K, et al. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J.* 2008;72:1953–9.
62. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al., The Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:145–9.
63. Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2339–46.
64. Ridker PM, 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.* 2001;344:1959–65.
65. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *J Am Med Assoc.* 2001;286:64–70.
66. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA.* 2004;291:2243–52.
67. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010;138:25–31.
68. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:2307–13.
69. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation.* 2008;117:494–502.
70. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207.
71. Mora S, Glynn RJ, Hsia J. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation.* 2010;121:1069–77.
72. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:2376.
73. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, et al. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:784–91.
74. MacDonald GP. Cost-effectiveness of rosuvastatin for primary prevention of cardiovascular events according to Framingham Risk Score in patients with elevated C-reactive protein. *J Am Osteopath Assoc.* 2010;110:427–36.
75. Lee KK, Cipriano LE, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of using high-sensitivity C-reactive protein to identify intermediate- and low-cardiovascular-risk individuals for statin therapy. *Circulation.* 2010;122:1478–87.
76. Rashid S. Key questions resulting from the JUPITER trial assessing cardiovascular disease intervention with rosuvastatin. *World J Cardiol.* 2009;1:41–5.
77. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20–8.
78. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation.* 2006;114:281–8.
79. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, et al. Effects of low dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2

- concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2036-41.
80. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:221-6.
81. Blum A, Costello R, Samsel L, et al. Variability of C-reactive protein levels among patients with stable coronary artery disease and on statin therapy. *Isr Med Assoc J*. 2009;11:602-5.
82. Sakkinen PA, Macy EM, Callas PW, et al. Analytical and biologic variability in measures of hemostasis, fibrinolysis, and inflammation: assessment and implications for epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1999;149:261-7.
83. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2002;162:867-9.
84. de Maat MP, de Bart AC, Hennis BC, et al. Interindividual and intraindividual variability in plasma fibrinogen, TPA antigen, PAI activity, and CRP in healthy, young volunteers and patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1156-62.
85. Sennels HP, Jacobsen S, Jensen T, et al. Biological variation and reference intervals for circulating osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67:821-35.
86. Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Intra-individual variability of high-sensitivity C-reactive protein: age-related variations over time in Japanese subjects. *Circ J*. 2006;70:559-63.
87. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
88. NACB LMPG Committee Members Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55:378-88.
89. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25:567-79.
90. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*. 2007;194:1-45.
91. FDA approves new indication for Crestor [press release]. Washington, DC: US Food and Drug Administration; February 9, 2010. [consultado 17 Jul 2010]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm200128.htm>
92. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:2902-3.
93. Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med*. 2010;7:e1000286.