

Proteína C-reativa de alta sensibilidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio na emergência cardiológica*

High sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction on cardiologic emergency

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá¹, Rafael Alessandro Ferreira Gomes², Thais Oliveira Claizoni Santos³, Ana Célia Oliveira dos Santos⁴, Dilenia de Oliveira Cipriano⁵

*Recebido da Emergência Cardiológica do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) / Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) da Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Vários estudos mostram o valor da proteína C-reativa (PCR) na avaliação de pacientes com doença cardiovascular prévia ou fatores de risco, porém, não há um consenso das sociedades científicas quanto à aplicação deste marcador para avaliação destes pacientes no evento agudo. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de PCR e perfil lipídico em pacientes na fase aguda de infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODO: Foram avaliados 36 pacientes atendidos em emergência cardiológica entre maio e junho de 2007. Foram dosadas PCR de alta sensibilidade (PCR-as) por método imunoturbidimétrico e perfil lipídico.

RESULTADOS: Amostra composta de 83,4% de pacientes do sexo masculino e idade média de 62 anos. Aproximadamente 75% dos pacientes eram portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), 66,6% tabagistas, 33,3% com história prévia de doença coronariana (DAC) e 30,5% portadores de diabetes *mellitus* (DM). O IAM sem elevação do segmento ST (IAMSEST) representou 58,3% dos casos. Foram registrados 72,2% pacientes com valores de PCR-as > 3 mg/L. O IAMSEST esteve associado com maiores níveis de PCR-as em relação ao IAM com elevação do segmento ST. Tabagistas e pacientes com DAC prévia tiveram maiores médias de PCR-as, não sendo observada relação estatística entre HAS ou DM com este marcador inflamatório. Os níveis de PCR-as foram maiores nos grupos com colesterol total e LDL-colesterol aumentados.

CONCLUSÃO: Estes resultados indicam que os pacientes apresentam altos valores da PCR-as na fase aguda do IAM. Observou-se que o IAMSEST, história de tabagismo ou DAC prévia, colesterol total e LDL-colesterol aumentados relacionam-se com valores maiores da PCR-as, tendo estes grupos maior *status* inflamatório.

Descritores: infarto agudo do miocárdio, inflamação, proteína C-reativa.

1. Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE), Iniciação científica – Bolsista CNPq
2. Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE)
3. Graduada em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da UPE; Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Barão de Lucena
4. Doutora em Ciências Biológicas pela UFPE; Mestrado em Nutrição pela UFPE; Graduação em Nutrição pela UFPE; Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (ICB/UPE)
5. Doutoranda em Ciências Biológicas pela UFPE; Mestrado em Bioquímica pela UFPE; Graduação em Ciências Biomédicas pela UFPE; Professora da Disciplina de Bioquímica Clínica e Gestão e Controle de Qualidade do Curso de Especialização em Análises Clínicas da Faculdade Frassinetti do Recife (FAFIRE)

Apresentado em 04 de maio de 2009

Aceito para publicação em 20 de julho de 2009

Endereço para correspondência:

Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá

Av. Engenheiro Domingos Ferreira 4172/405 – Boa Viagem
51021-040 Recife, PE

Fone: (081) 8780-9473

E-mail: michel_pompeu@yahoo.com.br

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Many studies show the value of C-reactive protein (CRP) in assessment of patients with previous cardiovascular disease or risk factors, but, there is no agreement of scientific societies about the use of this marker to assess these patients on acute event. The objective of this study was assessing CRP levels and lipid profile in patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHOD: Have been appraised 36 patients attended on cardiologic emergency among May and June of 2007. We accessed clinical profile, dosages of high sensitivity CRP (hs-CRP) by immunoturbidimetric method and profile lipid.

RESULTS: Pattern was built up from 83.4% of patients of male gender and median-age about 62 years. Approximately 75% patients had arterial hypertension (SAH), 66.6% smokers, 33.3% with previous history of coronary disease (CAD) and 30.5% had diabetes *mellitus* (DM). Non-ST-segment elevation AMI (NSTSEAMI) was 58.3% of the cases. Have been registered 72.2% patients with hs-CRP levels higher than 3mg/L. NSTSEAMI was associate with higher levels of hs-CRP when compared with AMI with ST-segment elevation. Smokers and previous CAD patients had higher median of hs-CRP levels, no being observed statistics relation between SAH and DM with this inflammatory marker. The hs-CRP levels were higher in groups of higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol.

CONCLUSION: These results indicate that patient present elevated hs-CRP levels in AMI. Also, NSTSEAMI, smokers, previous CAD, high levels of total cholesterol and LDL-cholesterol are related to higher hs-CRP levels, being these groups under major inflammatory status.

Keywords: myocardial infarction acute, inflammation, C-reactive protein.

INTRODUÇÃO

O reconhecimento dos fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) foi introduzido há mais de 50 anos pelo *Framingham Heart Study*, e ainda hoje é utilizado como padrão em sua estratificação de risco¹. A associação entre DAC e fatores de risco, tais como dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM), já está bem estabelecida.

Entretanto nem todos os eventos coronarianos ocorrem em indivíduos portadores dos fatores de risco tradicionais. Por exemplo, cerca da metade dos pacientes com IAM apresentam níveis sanguíneos de colesterol normais²⁻⁴, o que reflete a patogênese multifatorial da DAC. As evidências clínicas, laboratoriais e epidemiológicas têm demonstrado que a aterosclerose não é simplesmente uma doença de lipídios, mas um processo que é basicamente de caráter inflamatório. Do ponto de vista fisiopatológico, todos os estágios de desenvolvimento e de complicação da placa aterosclerótica podem ser considerados como uma resposta inflamatória à lesão endotelial^{5,6}. Vários mecanismos fisiopatológicos estão implicados no desenvolvimento da placa aterosclerótica, entre eles, a disfunção endotelial, os fatores hemodinâmicos, o *stress* oxidativo e, recentemente avaliado, o processo inflamatório^{5,6}.

Diante das atuais evidências, do desenvolvimento da inflamação no processo aterosclerótico, diversos estudos têm avaliado a associação entre marcadores inflamatórios circulantes e o risco de eventos cardiovasculares⁷⁻¹².

Dentre os marcadores inflamatórios circulantes avaliados está a proteína C-reativa (PCR), uma proteína de fase aguda

e que tem sido utilizada durante décadas na monitorização de diversas doenças, uma vez que seus níveis elevam-se no sangue em resposta a processos inflamatórios inespecíficos. A nova indicação da dosagem desta proteína foi proposta a partir dos resultados de estudos epidemiológicos prospectivos, os quais mostraram que níveis de PCR podem prever o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença cardiovascular. Com a possibilidade de quantificar pequenas variações dos níveis de PCR, o método de alta sensibilidade (PCRas) abriu um campo de aplicabilidade clínica para seu uso¹³.

Esta indicação do uso da proteína C-reativa como marcador de risco é baseado nas recentes descobertas que a mostraram como detentora de propriedade pró-aterogênica. A PCR estimula as células endoteliais a expressarem moléculas de adesão, ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1), VCAM (molécula de adesão vascular 1), selectinas, citocinas e MCP-1 (proteína quimiotática de monócito 1), moléculas estas que facilitam a penetração de macrófagos, linfócitos e monócitos na íntima, etapa inicial da aterosclerose^{14,15}. A PCR também induz a secreção de IL-6 (interleucina-6), ET-1 (endotelina-1) e diminui a expressão do óxido nítrico sintase nas células endoteliais, contribuindo para o fenômeno da disfunção endotelial¹⁶.

Além disso, a PCR estimula os macrófagos a expressarem citocinas (quimioatratadores de glóbulos brancos) e fator tissular (efeito pró-trombótico) e aumentar a captação de LDL¹⁷. A PCR tem sido encontrada em placas ateroscleróticas humanas, principalmente naquelas complexas, e suas concentrações locais, presentes numa quantidade suficiente para promover o desenvolvimento da aterosclerose¹⁸.

Ridker e col.¹⁹ utilizaram os dados do *Women's Health Study* (WHS), em estudo de prevenção primária para demonstrar que quanto maior o número de características da síndrome metabólica (SM), mais elevados eram os níveis de PCR. Mostraram ainda que pacientes com SM e PCR menor que 3 mg/L apresentaram incidência de eventos cardiovasculares em 3,4/1000 pessoas/ano, enquanto aqueles com SM e PCR > 3 mg/L apresentaram incidência de 5,9/1000 pessoas/ano. Esses dados demonstram que a dosagem dos níveis de PCR adicionou informação prognóstica importante e independente em termos de risco cardiovascular. Danesh e col.²⁰ avaliaram a dosagem da PCR em estudo realizado em 18 cidades britânicas e constataram que os pacientes com níveis de PCR acima de 2,4 mg/L apresentaram risco eventos coronários 3,46 vezes maior que aqueles com níveis abaixo de 0,9 mg/L. Uma metanálise agregando uma série de estudos prospectivos^{9,21-31} demonstrou risco combinado de 1,9 para doença cardiovascular nos pacientes com PCR elevada, sugerindo forte associação entre seus níveis e eventos coronários.

Apesar de todos estes estudos mostrando o valor da PCR na avaliação de pacientes com doença cardiovascular prévia ou

fatores de risco para doença cardiovascular, não há um consenso das sociedades científicas de profissionais ou agências governamentais, quanto à aplicação da dosagem da PCR para avaliação de eventos nesses pacientes, principalmente no momento da chegada destes pacientes na emergência cardiológica quando do evento agudo.

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de PCR e perfil lipídico em pacientes na fase aguda de IAM.

MÉTODO

Após aprovação de Ética da Instituição, processo nº 080/2006 realizou-se este estudo na Emergência Cardiológica do Complexo Hospitalar Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)/Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), localizado no *campus* da Universidade de Pernambuco. É um hospital-escola referência em Cardiologia e abrange atendimento à região metropolitana do Recife e municípios do interior do estado de Pernambuco.

A população do estudo foi composta por pacientes com critérios diagnósticos de IAM, de acordo com a III Diretriz Brasileira de Infarto Agudo do Miocárdio³², entre maio e julho de 2007.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com as seguintes características: alteração da CK-MB atividade; alteração da mioglobina (como marcador de infarto recente); sintomas isquêmicos; e alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST).

Os pacientes que apresentaram quadro clínico compatível com IAM foram convidados a participar da pesquisa. Após seleção consecutiva e alistamento com o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes tiveram sangue venoso punccionado para medidas de proteína C reativa ultra-sensível e marcadores de necrose miocárdica. O sangue também foi utilizado para medidas de perfil lipídico e este foi avaliado, segundo critérios estabelecidos pelas III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose³³. Nenhuma punção venosa extra foi realizada para quaisquer pacientes, já que a punção é realizada como procedimento de rotina diagnóstica. Todos os pacientes receberam tratamento usual e nenhuma medicação foi adicionada ou retirada por interferência do estudo. Os pacientes instáveis foram monitorizados de perto no pronto-socorro ou UCO (unidade coronariana) pelo médico assistente. Os pacientes puderam escolher deixar o estudo a qualquer momento, de acordo com seu desejo. As amostras foram centrifugadas e guardadas a -20° C para posterior análise.

A determinação quantitativa da PCRas foi realizada no soro através do uso do conjunto diagnóstico Tina-quant® Proteína C-reativa Turbidimetria, cujo princípio analítico é o método turbidimétrico com látex aprimorado, seguindo

as instruções fornecidas pelo fabricante, com metodologia de alta sensibilidade. A presença da PCR na amostra causa aglutinação das partículas de látex cobertas com anticorpos anti-PCR. O grau de aglutinação é proporcional à concentração de PCR na amostra e pode ser medido por turbidimetria. Esse processo baseia-se na detecção ótica de partículas muito pequenas suspensas em meio líquido. Quando o anticorpo anti-PCR e a amostra são misturados, formam-se imunocomplexos. A diluição adquire turbidez, que é proporcional à quantidade de antígeno. O ensaio foi realizado utilizando-se o aparelho Cobas® em sistema automatizado, através do procedimento técnico recomendado pelo fabricante. Tomaram-se como pontos de corte de anormalidade, já apontado em trabalhos na literatura³¹, valores maiores que 3 mg/L.

Foram analisadas também as seguintes variáveis: sexo, idade, presença ou ausência de fatores de risco para doença arterial coronariana (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, história de doença coronariana prévia documentada por angiografia coronariana); síndrome clínica por critério eletrocardiográfico (IAM com elevação do segmento ST - IAMCEST ou sem este - IAMSEST).

Os dados foram coletados a partir da ficha de atendimento da emergência cardiológica do HUOC/PROCAPE.

Os dados categóricos foram analisados através de frequência absoluta e relativa, analisados através de teste *t* de Student, sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características clínicas da população estudada. Foram avaliados 36 pacientes, sendo 83,4% do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 62 ± 10 anos.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes envolvidos no estudo

Variáveis	N	%
Hipertensão arterial		
Sim	27	75
Não	9	25
Diabetes <i>mellitus</i>		
Sim	11	30,5
Não	25	69,5
Tabagismo		
Sim	24	66,6
Não	12	33,3
História prévia de DAC		
Sim	12	33,3
Não	24	66,6
IAM sem supra ST		
Sim	21	58,3
Não	15	41,7

DAC = doença coronariana, IAM = infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Comparação da média de PCRas quanto à ausência ou presença dos fatores de risco cardiovascular

PCRas (mg/L)	HAS p = 0,9601		DM p = 0,8481		DAC prévia p = 0,7892		Tabagismo p = 0,4452		Tipo de IAM p = 0,6397	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Supra	Sem supra
	9,0	9,0	10,0	10,0	21,7	8,0	10,0	7,0	8,1	14,3

PCRas = Proteína C-reativa de alta sensibilidade; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes *mellitus*; DAC = doença coronariana

Tabela 3 – Comparação da média de PCRas com o perfil lipídico

PCRas (mg/L)	Colesterol Total p = 0,1301		HDL-C p = 0,4573		LDL-C p = 0,8359		Triglicérides p = 0,6952	
	Normal	Alto	Normal	Baixo	Normal	Alto	Normal	Alto
	8,0	10,0	10,0	10,0	10,0	14,3	10,0	10,0

PCRas = Proteína C-reativa de alta sensibilidade; Colesterol alto > 240 mg/dL; HDL-C baixo < 40 mg/dL; LDL-C alto > 160 mg/dL; Triglicérides alto > 200 mg/dL

A média de PCRas durante o evento agudo foi de 10,0 mg/L (intervalo de 0,2 – 11,6; desvio padrão – 2,78). Do total, 26 pacientes (72,2%) tinham PCR > 3 mg/dL. Os grupos com DAC prévia, tabagismo e IAM sem supra desnivelamento do segmento ST demonstraram médias maiores de PCRas em comparação com os grupos sem estes fatores de risco cardiovascular (Tabela 2).

A média do colesterol total da população estudada foi de 223,3 mg/dL (150-609) e, de 45,8 (31-107) mg/dL para o HDL-C. Foram encontradas médias maiores dos níveis de PCR-as em pacientes com níveis aumentados de colesterol total e LDL-colesterol (valores não estatisticamente significativos), porém, não foi encontrado diferença nas médias dos níveis de PCR-as entre os grupos com HDL-C normal ou baixo (valores não estatisticamente significativos) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A relação entre o perfil lipídico e o risco de doenças cardiovasculares já foi bem demonstrada por meio de estudos clínicos e observacionais^{31,33-36}. Esses estudos mostraram que a redução do colesterol e, mais especificamente, do LDL-C promoveu benefícios na prevenção da doença arterial coronariana e na redução de eventos coronarianos, tanto em prevenção primária (WOSCOPS, AFCAPS/TextCAPS), como na prevenção secundária (4S, CARE, LIPID e HPS)³⁷⁻⁴². Embora neste estudo os níveis séricos médios do colesterol total (223,3 mg/dL), do LDL-C (129,3 mg/dL), do HDL-C (45,8 mg/dL) e dos triglicérides (157 mg/dL) não sejam considerados elevados, chama-se a atenção para o fato de que 58,3% dos pacientes apresentavam alguma alteração dos níveis lipídicos (25% tinham aumento do colesterol total, 25% tinham hipertrigliceridemia, 36,1% tinham HDL-C baixo). Além disso, trata-se de uma população de alto risco cardiovascular pela presença de vários fatores de risco: 75% eram hipertensos, 66,6% eram fumantes, 33,3% tinham história prévia de doença coro-

nariana e 30,5% eram diabéticos. Estes dados reforçam o que tem sido apresentado, na literatura, da importância da associação dos fatores de risco na determinação do risco de um indivíduo sofrer um evento coronariano e não somente da avaliação de um fator, isoladamente⁴².

Estudos clínicos têm demonstrado que marcadores de inflamação sistêmica são fortes preditores de eventos clínicos na doença arterial coronariana⁴³. Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, níveis mais elevados de PCR-as correlacionaram-se com maior extensão da área de necrose miocárdica^{44,45}. Em nossa amostra, encontramos o inverso. O grupo com IAMSEST, com infarto subendocárdico (menor extensão da área da necrose), tinha níveis maiores de PCR-as em comparação com o grupo IAMCEST, com infarto transmural (maior área de extensão de necrose).

Em nosso estudo, pacientes com DAC prévia documentada por angiografia coronariana apresentaram a mediana de PCR-as maior que o grupo sem este fator. Lima e col.⁴⁶ demonstraram fato semelhante em estudo com objetivo de determinar os níveis plasmáticos da PCR-as de um grupo de indivíduos submetidos à angiografia coronariana, buscando estabelecer a possível correlação entre esse parâmetro e a gravidade da DAC. Níveis plasmáticos da PCR-as foram determinados em amostras de sangue de 17 indivíduos com ausência de ateromatose nas coronárias (controles), 12 pacientes apresentando ateromatose leve/moderada e 28 com ateromatose grave. Apesar de não serem encontradas diferenças estatisticamente significativa entre as médias dos três grupos para o parâmetro avaliado, as médias obtidas para os grupos ateromatose leve/moderada e ateromatose grave permaneceram acima da faixa de referência indicada pelo método usado naquele estudo para monitoramento em cardiologia (0,1 a 2,5 mg/dL). As médias obtidas nos três grupos apresentaram elevação crescente dos níveis plasmáticos de PCR-as a partir do grupo controle, aumentando proporcionalmente com a gravidade da aterosclerose coronariana, o que poderia sugerir a progressão do estado inflamatório em função da lesão aterosclerótica.

Observou-se no presente estudo que tabagistas apresentaram média de PCR-as maior que o grupo sem este fator, sinalizando aumento da intensidade inflamatória vascular. De fato, indivíduos fumantes apresentam alterações em marcadores inflamatórios, hematológicos e nos componentes da coagulação. A inflamação dos pulmões e de outros órgãos, induzida pelo cigarro e mediado por citocinas pró-inflamatórias, resulta em aumento generalizado de marcadores inflamatórios circulantes, o que teoricamente contribuiria para o desenvolvimento da doença aterosclerótica⁴⁷⁻⁴⁹.

Apesar de ter-se encontrado médias de PCR-as em ambos os grupos de diabéticos e não-diabéticos acima do ponto de corte de normalidade na vigência de síndrome coronariana aguda (SCA), não foram observadas diferenças entre estas. Este resultado divergiu do que propõe a literatura. Um estudo que analisava grupos com SCA com e sem diabetes, a PCR-as era 2,6 vezes mais elevada no diabético. Inicialmente descrita como um marcador da resposta inflamatória, recentes estudos têm demonstrado um papel ativo da PCR como mediador da aterogênese no diabético. A PCR induziria a apoptose de células endoteliais, inibiria a angiogênese e estimularia a transcrição de numerosos genes de citocinas pró-inflamatórias⁵⁰.

Também se encontrou médias de PCR-as em ambos os grupos com colesterol total (normal e aumentado) acima do ponto de corte de normalidade no evento agudo, entretanto, o segundo grupo tinha níveis maiores de PCR-as em comparação com o primeiro. Também observamos que os pacientes com LDL-colesterol aumentado tinham médias de PCR-as maiores que aqueles com valores normais. Ridker e col.¹¹ já haviam demonstrado que os pacientes com níveis de colesterol total e LDL-colesterol aumentado tinham níveis maiores de PCR-as, e que este último adicionava valor preditivo de eventos coronarianos. Entretanto, este mesmo estudo demonstrou que níveis baixos de HDL-C se correlacionavam com níveis maiores de PCR-as, o que não foi confirmado em nossa amostra, na qual, não havia diferença na média entre os grupos de pacientes com HDL-C normal e baixo.

Este estudo apresentou como limitações o número amostral de pacientes pequeno e grandes variações intragrupos, o que favoreceu a não significância estatística nas comparações.

CONCLUSÃO

Estes resultados indicaram que os pacientes apresentam altos valores da proteína C-reativa de alta sensibilidade na fase aguda do infarto agudo do miocárdio. Observa-se que o IAMSEST, história de tabagismo ou doença coronariana prévia e colesterol total aumentado relacionam-se com valores maiores da PCR, tendo estes grupos maior *status* inflamatório.

REFERÊNCIAS

1. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*, 2001;47:403-411.
2. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*, 2002;105:886-892.
3. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1995;76:69C-77C.
4. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, et al. C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 1997;18:1897-1902.
5. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*, 1998;100:1148-1155.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002;105:1135-1143.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman. *N Engl J Med*, 2000;342:836-843.
8. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet*, 2001;358:946-948.
9. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy woman. *Circulation*, 1998;98:731-733.
10. Maia LN, Costa OC, Lemos MA, et al. Evidências epidemiológicas da inflamação e emprego dos marcadores inflamatórios da placa vulnerável. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2002;12:662-671.
11. Ridker PM, Clynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, 1998;97:2007-2011.
12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently health men. *Circulation*, 2000;101:1767-1772.
13. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM, et al. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*, 1999;45:2136-2141.
14. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000;102:2165-2168.
15. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-2534.
16. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 2002;106:1439-1441.
17. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001;103:1194-1197.

18. Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med*, 1987;111:265-269.
19. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003;107:391-397.
20. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 2000;321:199-204.
21. 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;144:537-547.
22. Rovainen M, Viik-Kajarnder M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2000;101:252.
23. 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;336:973-979.
24. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 1999;99:227-242.
25. Lowe GDO, Rumely A, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein and the risk of ischaemic heart disease: the Speedwell study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1999;10:(Suppl1):S92-S93.
26. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Pproject. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997;17:1121-1127
27. Witherell HL, Smith KL, Ley C, et al. Helicobacter pylori infection, C-reactive protein, and the risk for myocardial infarction: a prospective study. *Gastroenterology*, 1999;116:A355.
28. Agewall S, Wikstrand J, Fagerberg B. Prothrombin fragment 1+2 is a risk factor for myocardial infarction in treated hypertensive men. *J Hipertens*, 1998;16:537-541.
29. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1997;96:4204-4210.
30. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 1997;349:462-466.
31. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994;331:417-424.
32. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Infarto Agudo do Miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Volume 83, Suplemento IV, Setembro 2004.
33. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 2001;77:(Suppl III).
34. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990;322:1635-1641.
35. Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand*, 1938;89:75-84.
36. Keysa ED. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*, 1970;41:(Suppl):1.
37. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. *Atheroscler Suppl*, 2004;5:91-97.
38. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998;279:1615-1622.
39. The Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998;339:1349-1357.
40. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344:1383-1389.
41. Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996;335:1001-1009.
42. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*, 2002;360:7-22.
43. Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 1999;42:240-245.
44. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*, 1982;47:239-243.
45. Pietilä K, Harmoinen A, Hermens W, et al. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J*, 1993;14:915-919.
46. Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *J Bras Patol Med Lab*, 2007;43:83-86.
47. Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, et al. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol*, 1990;43:913-919.
48. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2005;26:1765-1673.
49. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. *Lancet*, 1987;2:986-988.
50. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2003;105:1890-1896.