

# Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica

Wellington Bruno Santos, Evandro Tinoco Mesquita, Rosa Maria R. Vieira, Beni Olej,  
Mário Coutinho, Alvaro Avezum

Niterói, RJ - Florianópolis, SC - São Paulo, SP

Nos últimos anos testemunhamos o acúmulo de evidências sobre o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose e ocorrência de eventos aterotrombóticos, como determinantes dos quadros de síndromes coronarianas agudas (SCAs) e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos<sup>1-8</sup>. Com o peso destas evidências, a aterosclerose passou, gradualmente, de um modelo de doença crônico-degenerativa e, exclusivamente de pacientes de idade avançada, para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância<sup>9</sup> e que avança, de forma generalizada, mas com alguns sítios de predileção, durante toda a vida, até que, por comprometimento extenso dos vasos ou por complicação aterotrombótica, determina a apresentação clínica de uma doença cardiovascular, cerebrovascular, renovascular ou arterial periférica<sup>3</sup>.

Marcadores inflamatórios, como a proteína-C-reativa titulada (PCR-t)<sup>8-18</sup>, fibrinogênio<sup>19,20</sup>, proteína sérica amilóide A<sup>10,13,14</sup>, citocinas<sup>13,14,16</sup> e o comportamento de células do sangue periférico envolvidas na inflamação, como leucócitos<sup>21-25</sup>, linfócitos<sup>22,23</sup> e monócitos<sup>25</sup> vêm sendo intensamente estudados nos portadores de angina estável<sup>10,17,18,26</sup>, angina instável<sup>10,14,15,17,18,27</sup>, infarto agudo do miocárdio<sup>14,15,28-33</sup>, doenças isquêmicas cerebrovasculares<sup>34,35</sup>, doenças arteriais periféricas<sup>35</sup> e nos indivíduos aparentemente saudáveis<sup>35-37</sup> com a ajuda do avanço tecnológico obtido na determinação da concentração sérica destes parâmetros.

Pela facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica até então, a PCR-t é um marcador inflamatório de especial interesse<sup>37,38</sup>. Estudos experimentais<sup>39-43</sup>, imuno-histopatológicos<sup>44,45</sup>, retrospectivos<sup>28</sup>, transversais<sup>46</sup>, casos-controles<sup>34,47,48</sup> e coortes prospectivos<sup>10,18,20,30-33,35-37,49-54</sup> utilizando a PCR como marcador inflamatório, e estudos de redução da proteí-

na-C-reativa titulada (PCR-t) através de medidas farmacológicas<sup>26,34,35</sup> e não-farmacológicas<sup>26</sup> vêm sendo apresentados à comunidade médico-científica. Estudos que são de especial interesse dada a possibilidade de iluminar novos caminhos para a prevenção e tratamento de doenças de alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o mundo.

## Leucócitos, citocinas, hepatócitos, PCR, sistema complemento, fator tecidual, moléculas de adesão

Os leucócitos podem ser ativados por lesão tecidual (necrose ou isquemia), pela presença de LDL-colesterol oxidada, ou pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em qualquer sítio orgânico (doença periodontal, infecções virais)<sup>1-3,56,57</sup>. Uma vez ativados, iniciam a produção de diferentes citocinas interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama<sup>12</sup>. Especialmente, a interleucina-6 (IL-6) estimula os hepatócitos a produzir RNAm para produção de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR, amilóide sérico A)<sup>57</sup>. Entre as proteínas de fase aguda, a PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19h), e a sua concentração plasmática exclusivamente relacionada à síntese nesse período<sup>37,58</sup>. Através de técnicas de imunohistoquímica, a PCR tem sido também observada nos tecidos inflamados<sup>59</sup>, no miocárdio infartado<sup>60</sup> e nas placas de aterosclerose<sup>38,44</sup>. Seu papel biológico não está totalmente esclarecido<sup>38</sup>, mas sabe-se que ela é capaz de ativar o sistema complemento<sup>44,45</sup>, intimamente relacionado aos estágios iniciais do processo de formação da placa aterosclerótica<sup>39,45</sup> e, também, relacionado ao estímulo da síntese de fator tecidual pelos monócitos (efeito procoagulante)<sup>61,62</sup>. As citocinas estimulam ainda a expressão de moléculas de adesão, contribuindo para a interação entre monócitos e células endoteliais<sup>63-65</sup>. Por outro lado, a PCR também apresenta ação antiinflamatória ao inibir a adesão de neutrófilos e células endoteliais através da inibição da expressão de L-selectina e ao inibir a produção de superóxido, pelos neutrófilos e estimular a síntese de antagonista do receptor de IL-1 pelos monócitos<sup>66</sup>. Outro dado relevante, derivado de estudos em ratos *Knockout* para antagonistas de receptores de interleu-

Universidade Federal Fluminense, Universidade Federal de Santa Catarina, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência: Wellington Bruno Santos – Rua Coronel Moreira César, 229/911 – 24230-052 – Niterói, RJ – E-mail: wbruno@cardiol.br

Recebido para publicação em 9/5/01

Aceito em 6/5/02

cina-1 (Il-1) - outra citocina proinflamatória que estimula maior produção de Il-6 e, conseqüentemente, de PCR - é que esses ratos desenvolvem inflamação arterial letal nas bifurcações e flexuras de suas artérias que, nos seres humanos, correspondem às regiões de alta turbulência e formação de placas ateroscleróticas<sup>67</sup>.

## Métodos de dosagem da PCR

As primeiras determinações de PCR eram realizadas por soroaglutinação em partículas de látex em lâmina, sendo o resultado expresso semiquantitativamente em cruzes (+/++++), a partir de uma interpretação subjetiva. Posteriormente, foi possível a determinação quantitativa da concentração sérica da PCR através de imunoturbidimetria e nefelometria, expressando-se os resultados em mg/dL<sup>68</sup>. Entretanto, esses métodos têm sensibilidade reduzida para detecção de baixos níveis de inflamação: a determinação da concentração sérica mínima é em torno de 0,31 mg/dL pelos dois métodos em nosso laboratório do Hospital Universitário Antônio Pedro. A sensibilidade imunonefelometria é insuficiente em 30% dos casos, segundo Haverkate e cols.<sup>25</sup>, chegando a 40% em nosso serviço (dados não publicados). Concentrações séricas, a partir de 0,072 mg/dL, já conferem risco aumentado de eventos cardiovasculares ao indivíduo. Atualmente, a imunonefelometria hipersensível (também denominada de alta sensibilidade ou ultra-sensível) é o método de escolha para determinação da concentração sérica da proteína-C-reativa titulada<sup>7,21,22,37</sup>. Diversos estudos prospectivos<sup>34,36,37,47,48,53</sup> e casos-controles<sup>34,47,48</sup> têm sido publicados com a utilização desse método.

A interpretação do resultado requer cuidadosa correlação com a história clínica e exame físico do paciente, uma vez que processos inflamatórios ou estados gripais elevam os níveis basais de PCR-t. Mais de uma determinação pode ser necessária para uma correta avaliação do risco relativo de um paciente.

## A PCR e as doenças cardiovasculares

**Estudos in vitro, in vivo e imuno-histoquímicos** - Embora não saibamos o real papel biológico da PCR, estudos imuno-histoquímicos demonstraram sua presença nos tecidos inflamados<sup>59</sup>, nos vasos ateroscleróticos<sup>38,44</sup> e no miocárdio infartado<sup>60</sup>. Tem sido demonstrado que a PCR aumenta a expressão do fator tecidual (efeito procoagulante)<sup>61,62</sup>, de moléculas de adesão<sup>63-65</sup>, liga-se à lipoproteínas plasmáticas e ativa o sistema complemento *in vitro*<sup>39</sup> e *in vivo*<sup>40</sup>, presente na maioria das células esponjosas (*foam cells*) das placas ateroscleróticas.

Recentemente, Stefanadis e cols. demonstraram direta correlação entre aumento da temperatura da placa e níveis mais altos de PCR-t e proteína sérica amiloide em pacientes com síndromes coronarianas agudas<sup>69</sup>.

**Estudos genéticos** - A produção hepática de PCR é fundamentalmente modulada pela Il-6, embora a Il-1 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) também participem desta modulação<sup>57</sup>. Ratos *Knockout* para gene de Il-6 apresentam resposta inflamatória inadequada, enquanto os animais *Knockout* para Il-1 e TNF-alfa mantêm a produção das protei-

nas de fase aguda<sup>70,71</sup>. Portanto, a PCR é um indicador direto dos níveis de Il-6 *in vivo*<sup>72,73</sup>. Recentemente, foi identificado polimorfismo na região promotora do gene de Il-6, de forma que os homozigóticos para o alelo C, com menor resposta inflamatória, parecem estar protegidos contra infarto agudo do miocárdio antes dos 40 anos de idade, enquanto os homozigóticos para o alelo G estão sob maior risco de exacerbação da resposta inflamatória aos insultos ambientais<sup>57</sup>. Este fato é de especial relevância devido a observação de que alguns pacientes apresentam resposta inflamatória exacerbada à angioplastia (maior produção de PCR, proteína sérica amiloide A, Il-6)<sup>13</sup>. Também nos faz especular quanto a possibilidade do fator genético configurar diferente intensidade de resposta inflamatória à presença de patógenos nos vasos (ex.: *Chlamydia pneumoniae*), nas infecções sistêmicas (ex.: viremias) ou nos sítios à distância (ex.: doença periodontal), como determinante na progressão da doença aterosclerótica e ocorrência de fenômenos aterotrombótico.

**PCR e disfunção endotelial** - Recentemente, foram publicados relatos de associação entre elevação da PCR-t e marcadores indiretos de ativação endotelial (fator de von Willebrand, molécula de adesão celular vascular-1 [VCAM-1])<sup>74,75</sup>. Cleland e cols. demonstraram que níveis mais altos de PCR-t apresentam relação inversa com a síntese de óxido nítrico endotelial basal através de medida direta invasiva em pequeno grupo de indivíduos<sup>76</sup>. Embora esses dados sugiram relação entre inflamação, disfunção endotelial e risco cardiovascular, necessitam de confirmação através de estudos maiores.

**PCR e a extensão da doença aterosclerótica** - Na ausência de necrose miocárdica, níveis mais elevados de PCR-t correlacionam-se com maior extensão da doença aterosclerótica, mesmo após correção para outros fatores de risco<sup>35,77</sup>. Indivíduos, aparentemente saudáveis, com níveis mais altos (mesmo em níveis considerados normais-altos) apresentam maior risco de desenvolvimento de doença arterial periférica<sup>35</sup>.

**PCR e gravidade da doença cardiovascular** - Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, níveis mais elevados de PCR-t correlacionam-se com maior extensão da área de necrose miocárdica<sup>30-33</sup>. A PCR-t correlaciona-se também com maior mortalidade nos primeiros 6 meses, em seguida ao infarto agudo do miocárdio tratado com trombolítico, mesmo após correção para a extensão da área de necrose<sup>52</sup>. A PCR-t  $\geq 0,2$  mg/dL correlacionou-se com maior risco de ruptura miocárdica em estudo retrospectivo de 37 pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>28</sup>, e confirmada, posteriormente, em estudo prospectivo de 1997 com 220 pacientes, que sofreram o primeiro infarto agudo do miocárdio<sup>35</sup>. Nos portadores de angina estável<sup>18</sup> e angina instável<sup>18,20,44,50</sup>, a PCR-t correlaciona-se com maior risco de eventos coronarianos (infarto agudo do miocárdio, necessidade de angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica ou morte súbita).

**Estudos transversais** - Em 1996, Mendall e cols. estudaram 388 homens entre 50 e 69 anos de idade e demonstraram que a concentração sérica de PCR correlaciona-se com os outros fatores de risco cardiovasculares (fatores lipídicos, hemostáticos e infecciosos, obesidade, tabagismo, idade) e que sua elevação está fortemente associada à doença coronariana<sup>46</sup>.

**Estudos de caso e controle aninhados e coortes prospectivas**

- Em 1996, Kuller e cols. demonstraram, através de estudo caso-controle aninhado com 256 indivíduos com idade entre 35 e 57 anos (MRFIT), acompanhados prospectivamente durante 10 a 17 anos, que os níveis basais de PCR-t correlacionavam-se com aumento estatisticamente significativo da mortalidade por doença coronariana em homens fumantes de alto risco (risco relativo = 4,3 e intervalo de confiança de 95% = 1,7-10,8). Nesse estudo, não foi demonstrada a associação com infarto do miocárdio não-fatal, comparando-se o 1º e o 4º quartil dos valores da PCR-t (risco relativo = 1,0 e intervalo de confiança 95% = 0,4-2,5)<sup>47</sup>. Em 1997, Ridker e cols. compararam 543 homens portadores de doença cardiovascular e 543 controles do *Physicians' Health Study* (PHS), após seguimento de 8 anos, e demonstraram que os níveis basais de PCR-t no 4º quartil triplicavam o risco de ocorrência de infarto do miocárdio (RR = 2,9, IC 95% = 1,8-4,6) e duplicavam o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (RR = 1,9, IC 95% = 1,8-4,6)<sup>34</sup>. Em 1998, os mesmos autores, analisando a mesma amostragem, observaram um aumento de 4 vezes no risco de desenvolver doença arterial periférica (RR = 4,1, IC 95% = 1,2-6,0)<sup>35</sup>. Ainda em 1997, Tracy e cols. compararam 146 homens e mulheres idosos (idade  $\geq$  65 anos), inicialmente sem doença coronariana, que apresentaram infarto agudo do miocárdio não-fatal ou morte atribuída a doença coronariana, com um grupo controle de 146 pessoas com as mesmas características e sem evento coronariano num seguimento de 2,4 anos: níveis mais elevados de PCR-t associaram-se a risco aumentado de eventos coronarianos, principalmente nas mulheres idosas com doença subclínica (índice tornozelo-braço  $>$  0,9, aumento da espessura médio-intimal, doença carotídea assintomática, eletrocardiograma anormal, alteração da função sistólica global ou segmentar do ventrículo esquerdo)<sup>48</sup>. Em 1998, Ridker e cols. também demonstraram que níveis mais altos de PCR-t (e também da proteína amilóide sérica), dosados cerca de 8,9 meses após o primeiro infarto agudo do miocárdio, associavam-se a risco aumentado de eventos coronarianos fatais e não-fatais, comparando-se o mais baixo e o mais alto quintil dos níveis de PCR-t<sup>55</sup>. Todos esses estudos foram corrigidos para outros fatores de risco estabelecidos.

Estudos prospectivos de pacientes com infarto agudo do miocárdio<sup>30-33,44,49</sup>, angina instável<sup>37,44,50</sup> dor torácica atípica<sup>50</sup> e angina de peito estável<sup>44,50,51</sup>, utilizando métodos de diferentes sensibilidades, com amostras pequenas (a maior foi de 108 portadores de infarto agudo do miocárdio, por Pietilä<sup>33</sup>), com seguimento curto (4 a 14 dias, havendo um com seguimento de 6 meses, por Liuzzo e cols.<sup>17</sup>), e não corrigidos para outros fatores de risco, foram publicados entre 1982 e 1995, sugerindo a importância da inflamação e da determinação sérica da PCR-t para a estratificação de risco das SCAs<sup>30-33,38,44,49,50</sup>. Anzai<sup>29</sup>, em 1997, também publicou um estudo prospectivo com um ano de seguimento de 220 pacientes com primeiro infarto agudo do miocárdio, não corrigido para outros fatores de risco em que demonstrou que níveis elevados de PCR-t após infarto agudo do miocárdio correlacionavam-se com maior risco de ruptura de parede, formação de aneurisma ventricular e maior mortalidade em um ano.

O *European Concerted Action on Thrombosis and*

*Disabilities* (ECAT) acompanhou, por 2 anos, 743 pacientes com angina de peito estável, 1030 com quadro de angina instável e 326 pacientes com quadro de dor torácica aguda, com correção para outros fatores de risco. Foi demonstrado que a PCR-t correlacionou-se com risco aumentado de eventos coronarianos, independentemente da extensão da doença coronariana<sup>18</sup>. Embora esse estudo possa receber críticas sobre a possibilidade da isquemia poder induzir uma reação de fase aguda, em vez de ser propriamente um efeito da SCA<sup>62</sup>, Liuzzo e cols. demonstraram em 1996 que a resposta das proteínas de fase aguda não é induzida pela isquemia em pacientes com angina variante<sup>17</sup>. Corroborando esse dado, estudos prospectivos de pessoas aparentemente saudáveis (homens e mulheres de meia-idade e idosos) demonstraram que níveis mais altos de PCR-t associam-se realmente com risco aumentado de eventos coronarianos, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos<sup>34,36,37,48,53</sup>.

**PCR como fator de risco em indivíduos assintomáticos** - Baseados nos estudos MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*)<sup>47</sup>, que randomizou homens de alto risco, PHS (*Physicians' Health Study*)<sup>53</sup>, randomizando homens de baixo risco, CHS/RHPP (*Cardiovascular Health Study/Rural Health Promotion Project*)<sup>48</sup>, randomizando homens e mulheres saudáveis com idade  $\geq$  65 anos, WHS (*Women's Health Study*)<sup>36</sup>, randomizando mulheres de meia-idade, aparentemente saudáveis, e no estudo MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*), randomizando homens e mulheres, aparentemente saudáveis, entre 45 e 64 anos de idade, a determinação sérica da PCR-t por nefelometria hipersensível em homens e mulheres de meia-idade e idosos apresenta relevante informação quanto ao risco relativo de eventos cardiovasculares nesses grupos populacionais. Ridker e cols. demonstraram ainda que a concentração sérica de colesterol HDL tem seu valor preditivo para infarto agudo do miocárdio aumentado quando associado a níveis mais elevados de PCR-t<sup>53,78</sup>. Danesh e cols. realizaram recente metanálise dos estudos prospectivos relevantes e identificaram um *odds ratio* de 2,13 (IC 95% = 1,3-3,28) após ajuste para idade, cidade, tabagismo, fatores de risco vasculares e indicadores do estado socioeconômico<sup>79</sup>. Em estudo coorte, Margaglione e cols. observaram que indivíduos sem evidência de aterosclerose, porém descendentes de pessoas que sofreram infarto agudo do miocárdio, apresentavam níveis mais elevados de PCR-t ( $>$  0,33mg/L), quando comparados a indivíduos sem parentes de 1º grau, que sofreram infarto agudo do miocárdio<sup>80</sup>.

**Estratégias de redução da PCR** - Em 1997, Ridker e cols. publicaram o primeiro estudo demonstrando que o efeito da redução de eventos cardiovasculares, resultante da terapia com ácido acetilsalicílico associava-se a redução concomitante dos níveis séricos de PCR-t<sup>34</sup>. Em 1999, Ikonomidis e cols. demonstraram redução de citocinas inflamatórias e da PCR-t com uso de ácido acetilsalicílico com uma casuística de 60 portadores de angina estável e 24 controles<sup>26</sup>. Posteriormente, a pravastatina, utilizada na prevenção primária e secundária da doença coronariana, também teve seu efeito benéfico associado à redução dos níveis séricos de PCR-t<sup>55,81</sup>. Em 2001, Ridker e cols. demonstraram que era possível fazer prevenção primária de eventos coronarianos agu-

dos, nos pacientes com níveis de colesterol relativamente baixos, e com PCR elevada através do uso de lovastatina<sup>82</sup>. Estudo pequeno de Sattar e cols. demonstrou que a TRH em 33 mulheres diabéticas tipo 2 e pós-menopáusicas reduziu os níveis de PCR-t, sugerindo possível mecanismo antiinflamatório para a redução de eventos cardiovasculares desse tratamento<sup>83</sup>. Smith e cols. demonstraram que o exercício físico de longa duração é capaz de reduzir significativamente as citocinas inflamatórias e os níveis de PCR-t em estudo pequeno (43 voluntários), sugerindo participação de um efeito antiinflamatório para justificar os benefícios do exercício para prevenção de doenças cardiovasculares<sup>16</sup>.

## Conclusão e perspectivas futuras

A aterosclerose e os fenômenos aterotrombóticos são processos fundamentalmente decorrentes da inflamação. Especificamente, a participação da PCR diretamente na a-

terogênese e no desencadeamento dos fenômenos aterotrombóticos tem sido sugerida por estudos *in vitro*, *in vivo* e imuno-histoquímicos, embora não tenhamos evidências robustas e definitivas para caracterização de seu real papel nesses processos. A elevação do nível de PCR é um preditor independente de evolução adversa nos pacientes com angina instável ou infarto sem onda Q<sup>84,85</sup>. Tem sido claramente demonstrado que a PCR constitui-se em um importante marcador de inflamação vascular subclínica crônica (inflamação de baixo grau) e de risco cardiovascular, apresentando valor preditivo positivo independente e adicional às dosagens de lipídeos plasmáticos e presença de outros fatores de risco bem estabelecidos, através de estudos prospectivos<sup>86-90</sup>. A PCR, determinada por método hipersensível, poderá futuramente deixar de ser um fator de risco condicional pela *American Heart Association/American College of Cardiology*<sup>90</sup> para ser considerada um fator de risco independente maior.

## Referências

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-09.
2. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
3. Berliner AB, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms-oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
4. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
5. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 1993; 88: 800-03.
6. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
7. Biasucci LM, Colizzi C, Rizzello V, Vitrella G, Crea F, Liuzzo G. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 12-22.
8. Ridker PM. C-reactive protein and the risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998; 19: 1-3.
9. Verri J, Fuster V. Mecanismos das síndromes isquêmicas agudas e da progressão da aterosclerose coronária. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 461-7.
10. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
11. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 35-41.
12. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
13. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.
14. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1696-1703.
15. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
16. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-7.
17. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94: 2373-80.
18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
19. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-7.
20. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L (for The Frisc Study Group). Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
21. Ernst E, Hammerschmidt DA, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987; 257: 2318-24.
22. Thomson SP, Gibbon RJ, Smars PA, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine-kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995; 122: 335-41.
23. Kannel WB, Anderson K, Wilson PWF. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; 267: 1253-6.
24. Ribeiro AD. Proteína-C-reativa e contagem total e diferencial de leucócitos como fatores prognósticos na angina instável. Monografia de Conclusão de Curso apresentada ao Departamento de Clínica Médica do Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 1997.
25. Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte counts and concentration of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 445-9.
26. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory Cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-8.
27. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and Troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 845-50.
28. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 857-60.
29. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-84.
30. de Beer FC, Hind CRK, Fox, et al. Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-43.
31. Pietilä K, Harmoinen A, Pöyhönen L, et al. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987; 58: 225-9.
32. Pietilä K, Harmoinen A, Teppo AM. Acute phase reaction, infarct size, and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. *Ann Intern Med* 1991; 23: 529-35.
33. Pietilä KO, Harmoinen AP, Hermens WP, et al. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarction patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993; 14: 915-19.
34. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
36. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.

37. 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- results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
38. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor- more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
39. Volonakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 235-49.
40. Wolbink GJ, Brower MC, Buysmann S, ten Berge IJM, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996; 157: 473-9.
41. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-9.
42. Heuertz RM, Piquette CA, Webster RO. Rabbits with elevated serum C-reactive protein exhibit diminished neutrophil infiltration and vascular permeability in C5a-induced alveolitis. *Am J Pathol* 1993; 142: 319-28.
43. Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000; 149: 403-11.
44. Lagrand WK, Niessen JWM, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103.
45. Torzowski J, Torzowski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-92.
46. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional study. *Br Med J* 1996; 312: 1061-5.
47. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
48. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
49. Casl MT, Surina B, Glojnicar-Spastic I, et al. Serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 196-200.
50. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
51. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factor and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-42.
52. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 1345-9.
53. Ridker PM, Glynn 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: 2007-11.
54. 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.
55. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
56. Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci* 1999; 317: 193-207.
57. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
58. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radiolabelled human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1353-7.
59. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int* 1995; 45: 635-41.
60. Kushner I, Rakita I, Kaplan MH. Studies of acute phase protein. II: localization Cx-protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest* 1963; 42: 286-92.
61. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-20.
62. Ridker PM, Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Med* 1998; 46: 391-5.
63. Meisel SR, Shapiro H, Radney J, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction-possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 120-5.
64. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-63.
65. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, et al. Increased serum concentrations of interleukin 1-B in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996; 76: 24-8.
66. Gabay C, Kushner I. Mechanism of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340.
67. Dinarello CA. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343: 732-4.
68. Lima JCC, Correia LCL, Silva AM, Lima DL. Usando proteína C reativa de alta sensibilidade(PCR-AS) como preditor de doença cardiovascular. *NewsLab* 2000; 41: 164-6.
69. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernelis J, et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Moll Cell Cardiol* 2000; 32: 43-52.
70. Fantuzzi G, Zheng H, Faggioni R, et al. Effect of endotoxin in IL-1B deficient mice. *J Immunol* 1996; 157: 291-6.
71. Marino MW, Dunn A, Grail D, et al. Characterization of tumor necrosis factor alpha deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8093-8.
72. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of Interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 982-3.
73. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.
74. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk, et al. Plasma concentrations of C-reactive protein is increased in type-1 diabetic patients without without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351-7.
75. Yudkin JS, Stehower SCA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction- a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
76. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, et al. Endothelial Dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical Science* 2000; 98: 531-5.
77. Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73: 374-8.
78. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
79. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321(7255): 199-204.
80. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 198.
81. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. PRINCE Investigators. Effects of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE); a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
82. 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; 36: 1959-65.
83. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden M. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999; 354: 487-8.
84. 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.
85. 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: 1412-15.
86. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. The Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632-7.
87. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. 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.
88. Horne BD, Muhlestein JB, Crliquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1774-80.
89. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
90. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.