

Marcadores Inflamatórios da Doença Cardiovascular em Idosos

Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease in the Elderly

Adriane M. Ramos, Lucia Campos Pellanda, Iseu Gus, Vera L. Portal

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia; Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A maior parte das informações sobre o papel dos marcadores inflamatórios como preditores de doença cardiovascular envolve apenas indivíduos de meia-idade.

Nesta revisão foi avaliado o papel dos marcadores inflamatórios como preditores de doença cardiovascular em idosos.

Foram consultadas as bases de dados do Medline (Pubmed) e a base de dados da Cochrane, utilizando as palavras-chave. Após o acréscimo dos seguintes filtros: Limits: Aged 65+ years, Humans, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Review, Clinical Trials, foram encontrados 554 artigos. Desses, foram selecionados 120 artigos e avaliados quanto à sua força de evidência (classificação de Oxford Centre for Evidence Based Medicine).

Nos pacientes com ≥ 65 anos, a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina-10 (IL-10) têm se mostrado bons preditores de desfechos cardiovasculares. Em relação à proteína C-reativa (PCR), os dados são inconsistentes e ela parece ter menor poder como preditor em idosos, quando comparada aos indivíduos de meia-idade. Níveis de fibrinogênio parecem ser preditores de mortalidade, porém de uma forma não específica, ou seja, não apenas para mortalidade cardiovascular. Além disso, os marcadores inflamatórios também são indicadores de declínio funcional e mortalidade, independentemente da presença de doença cardiovascular.

As evidências atuais são insuficientes para uso rotineiro dos marcadores inflamatórios, em idosos, já que existem poucos estudos nessa faixa etária, sendo a maioria deles de curta duração e com número reduzido de marcadores inflamatórios. A solicitação desses marcadores, de rotina, deve ser considerada individualmente.

Introdução

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo¹. Suas manifestações clínicas geralmente ocorrem sob a forma de

infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), angina ou morte súbita entre os 50 e 60 anos em homens, e entre os 60 e 70 anos em mulheres, aumentando progressivamente com a idade^{2,3}.

A população idosa é o segmento populacional que cresce mais rapidamente em todo o mundo. A prevalência da doença arterial coronariana (DAC) é muito elevada nesse grupo. Pelos dados americanos, 61% dos IAM ocorrem em indivíduos com mais de 65 anos e 36% naqueles com mais de 75 anos. Além disso, a mortalidade aumenta acentuadamente com o envelhecimento, chegando a 85% na fase aguda do IAM entre os indivíduos com mais de 65 anos²⁻⁶.

Estudos têm demonstrado que a inflamação participa de todas as etapas da evolução da aterosclerose⁷⁻⁹. Vários marcadores inflamatórios como citocinas, contagem total de leucócitos, PCR, entre outros, estão sendo avaliados. Todavia, a PCR tem sido a mais utilizada⁷⁻¹⁰. Os métodos utilizados para a dosagem de outros marcadores como as citocinas são, em geral, inadequados para o uso clínico rotineiro e essas proteínas possuem uma meia-vida muito curta. Os procedimentos laboratoriais para a avaliação do fibrinogênio não estão bem padronizados, apesar dos consistentes dados populacionais. Contagem de leucócitos totais e velocidade de sedimentação globular possuem valor questionável em relação à sua aplicabilidade clínica. Entretanto, já existem métodos bem padronizados para a dosagem de PCR ultra-sensível (PCR-us). Além disso, ela é um marcador estável que possui uma meia-vida longa (18 a 20 horas) e a sua dosagem pode ser feita tanto em plasma congelado quanto fresco, sem a exigência de cuidados especiais para coleta^{10,11}.

Em 2002, a American Heart Association e o Centro Americano de Controle de Doenças recomendaram a solicitação de marcadores inflamatórios, especialmente a PCR, por possuir maior disponibilidade de métodos de dosagem, para melhorar a predição de eventos coronarianos entre pacientes com risco intermediário pelo Escore de Risco de Framingham¹². Essa recomendação foi importante para os idosos, visto que grande parte das mulheres americanas com mais de 65 anos já teria critérios para ser classificada sob risco intermediário¹³. No entanto, nenhuma dessas recomendações foi baseada em pesquisas com a população idosa. A extrapolação de dados obtidos com indivíduos de meia-idade para os idosos pode ser inadequada por vários motivos. Um exemplo é o que ocorre com os níveis lipídicos e a relação com o risco de DAC. A incidência de DAC é maior na população acima de 65 anos, o mesmo ocorrendo com os índices de mortalidade. A razão de risco ou risco relativo diminui com a idade pela redução natural que ocorre nos níveis lipídicos¹⁴. No entanto, como a doença é mais

Palavras-chave

Marcadores clínicos, doenças cardiovasculares, idoso.

Correspondência: Vera Lucia Portal •

Av. Princesa Isabel, 370 - Epidemiologia - 90620-001, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: veraportal@via-rs.net

Artigo recebido em 28/09/07, revisado recebido em 18/12/07, aceito em 07/01/08.

prevalente nessa faixa etária, ocorre um aumento no risco atribuível ou absoluto, ou seja, observa-se um maior benefício absoluto com o tratamento da DAC, nessa população^{14,15}.

Na década de 1990, alguns estudos observacionais questionaram a validade do colesterol total (CT) como preditor de risco cardiovascular no idoso, se a abordagem para o seu controle deveria ser a mesma de indivíduos mais jovens e se a diminuição de seus níveis abaixo de um determinado valor não seria prejudicial. O estudo observacional EPESE que avaliou 4.056 homens e mulheres, após o ajuste de fatores de risco cardiovasculares e indicadores de qualidade de saúde como ferro e albumina séricas, demonstrou que o CT foi preditor de risco de mortalidade por DAC, havendo diminuição do risco de DAC com o controle dos seus níveis ($p=0,005$)¹⁶.

Alguns estudos também já demonstraram redução de desfechos clínicos ou substitutos tanto em prevenção secundária quanto primária com o uso de estatinas em idosos¹⁷⁻²¹. O valor preditivo dos fatores de risco tradicionais modifica com o envelhecimento. Por exemplo, entre os idosos o CT e o LDL-C representam preditores de risco de menor força²²⁻²⁴. Além disso, a prevalência de doença subclínica é elevada nessa mesma faixa etária. Entre os participantes do *Cardiovascular Health Study* (≥ 65 anos) sem nenhuma evidência de doença clínica, a prevalência de doença cardiovascular foi em torno de 61%²⁴. Também não está claro se a força de associação dos fatores de risco é a mesma entre os casos de doença subclínica²⁵. Os idosos possuem, em geral, maior número de co-morbidades e grande parte dessas já poderia estar associada com inflamação^{26,27}.

Finalmente, a fisiopatologia das doenças cardiovasculares pode modificar com a idade. Burke e cols.²⁸, revisando casos de morte súbita, encontraram maior proporção de trombose aguda entre jovens do que em idosos. Por tudo isso, seria incorreto generalizarmos as informações ou definirmos condutas sobre marcadores inflamatórios para idosos baseados em evidências obtidas com pacientes de meia-idade. É importante, então, avaliar as evidências sobre este assunto no que se refere aos indivíduos com ≥ 65 anos.

Proteína C-Reativa (PCR)

A PCR é sintetizada pelo fígado após um estímulo como lesão tecidual, inflamação e/ou infecção. Sua produção também ocorre nas lesões ateroscleróticas por células musculares lisas e macrófagos, rins, neurônios, alvéolos pulmonares e tecido adiposo^{8,29}.

Como os métodos tradicionalmente utilizados para sua dosagem não possuem uma boa sensibilidade, é recomendado dosar a PCR-us para avaliação da doença aterosclerótica, que possui níveis de PCR geralmente mais baixos que os outros processos inflamatórios^{7,9,10,11,30}.

Vários estudos prospectivos indicam que níveis de PCR discretamente elevados estão presentes entre os indivíduos com angina estável e instável em risco para IAM, idosos em risco para DAC sintomática, fumantes e homens de meia-idade, aparentemente saudáveis com risco para IAM ou AVC. Além disso, o valor preditivo da PCR-us como marcador bioquímico para risco de DAC foi superior aos dos tradicionais

fatores de risco como CT, LDL-C ou a fatores de risco mais novos como lipoproteína (a), homocisteína e apoproteínas A e B^{8,9,23}. Em mulheres, por exemplo, a PCR-us foi o preditor mais forte de risco para futuros eventos cardiovasculares^{31,32}. Além disso, muitos estudos também demonstraram que a dosagem da PCR-us, tanto na internação quanto na alta hospitalar de pacientes com síndromes coronarianas agudas, possui valor prognóstico para complicações ou novos eventos, podendo ser um estratificador de risco isoladamente ou associada à troponina³³⁻³⁶.

Os níveis de PCR parecem aumentar de forma discreta com o envelhecimento em homens, mas não em mulheres. Existem poucas evidências para afirmar que seus valores aumentem após os 70 anos^{10,11}.

Tracy e cols.³⁷ realizaram um estudo de caso-controle a partir de uma amostra de idosos (≥ 65 anos) do *Cardiovascular Health Study* (coorte com 5.201 idosos, seguidos por 2,4 anos). Os casos ($n=146$) foram idosos com angina, IAM ou morte. Os níveis elevados de PCR apresentaram associação mais forte com IAM, especialmente entre mulheres com doença subclínica (razão de chances 4,5). Entretanto, essas associações devem ser consideradas com cautela, pois não sofreram ajustes para fatores de risco³⁷.

Cushman e cols.³⁸ avaliaram os níveis de PCR em 3.971 idosos, sem doença cardiovascular prévia. Os pacientes foram acompanhados por 10 anos. Após o ajuste para fatores de confusão, a razão de risco (RR) de DAC foi de 1,45 (IC de 95%, 1,14-1,86), quando se comparou o grupo que possuía PCR > 3 mg/L com o que possuía $< 1,0$ mg/L e o risco atribuível da população com níveis aumentados de PCR foi de 11%. O estudo demonstrou que a PCR foi associada com maior risco de DAC em 10 anos tanto em homens como em mulheres idosas, independente de outros fatores de risco. Uma única medida da PCR ofereceu informações adicionais de risco, especialmente para homens com pontuação intermediária e mulheres com pontuação alta no Escore de Risco de Framingham³⁸.

Tice e cols.³⁹ realizaram um estudo de caso-controle, selecionando idosas caucasianas que participaram do *Osteoporotic Fracture Cohort* (coorte de 9.704 idosas com média de seguimento de seis anos). Do total de 492 pacientes caucasianas, 150 morreram, sendo 52 por morte cardiovascular. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, mulheres com níveis de PCR-us $> 3,0$ mg/L tiveram oito vezes maior risco (95% IC: 2,2-29) de mortalidade cardiovascular, quando comparadas com as que possuíam PCR-us $\leq 1,0$ mg/L. Os níveis de PCR-us não foram associados com outras causas de mortalidade (RR= 0,92; 95% IC: 0,4-2,1)³⁹.

Ridker e cols.⁴⁰ avaliaram os níveis de PCR em uma amostra de 543 pacientes do *Physician's Health Study* (coorte que excedeu oito anos de seguimento com homens entre 40-84 anos aparentemente saudáveis). Os homens que possuíam PCR nos quartis mais elevados tiveram RR=2,9; $p<0,001$ para IAM e RR=1,9; $p=0,02$ para AVC, comparados com os homens nos quartis mais baixos. Esses achados não foram modificados após o ajuste para tabagismo e outros fatores de risco⁴⁰.

Vários estudos examinaram a relação entre PCR e AVC isquêmico. Rost e cols.⁴¹ acompanharam uma amostra de 591

homens e 871 mulheres da coorte de Framingham, com média de idade de 69,7 anos, que não haviam apresentado eventos vasculares prévios. Durante 12-14 anos de seguimento, ocorreram 196 eventos (AVC e episódios isquêmicos transitórios). Independentemente da idade, homens que possuíam PCR nos quartis mais elevados tiveram risco duas vezes maior de eventos (RR=2; p=0,027) e mulheres tiveram risco quase três vezes maior (RR=2,7; p=0,0003), comparados com aqueles que possuíam níveis de PCR nos quartis mais inferiores. Após o ajuste para tabagismo, relação CT/HDL, pressão arterial sistólica e diabetes, essa associação de risco permaneceu inalterada tanto para homens (p=0,0365) quanto para mulheres (p=0,0084)⁴¹.

Cao e cols.⁴² estudaram a associação entre o espessamento da camada médio-intimal carotídea e PCR com AVC em uma amostra de 5.017 idosos sem doença cardiovascular do *Cardiovascular Health Study*. Durante 10,2 anos de seguimento, ocorreram 469 AVC isquêmicos. Após o ajuste para espessura da camada médio-intimal carotídea, houve modificação importante na associação de PCR e AVC. Tal associação se manteve presente apenas entre os indivíduos com espessura médio-intimal carotídea elevada⁴².

O *Honolulu Heart Study* é o estudo que oferece o mais longo e completo seguimento para avaliar a associação entre PCR e AVC. Foram identificados 259 homens japoneses-americanos aparentemente saudáveis que apresentaram AVC durante um seguimento de 20 anos e comparados com 1.348 controles. Nesses pacientes (48-70 anos) foram medidos os níveis de PCR. Após o ajuste para fatores de risco, os homens com 48-55 anos com PCR > 1,0 mg/L apresentaram OR=3,0; 95% IC:1,4-6,4 para AVC tromboembólico, comparados com homens com níveis de PCR ≤ 1,0 mg/L⁴³. Essa associação desapareceu entre os participantes de 56-70 anos (OR=1,3; 95% IC:0,8-2,0). A mesma aparente redução na força de associação relacionada à idade foi encontrada no *Quebec Cardiovascular Study*. Esse estudo avaliou 105 casos de síndromes isquêmicas agudas em homens sem doença cardíaca prévia, seguidos por cinco anos. Esse estudo demonstrou que a PCR-us foi preditor independente de outros fatores de risco para síndromes isquêmicas agudas apenas entre os indivíduos com ≤ 55 anos⁴⁴.

Interleucinas

A IL-6 é um importante ativador das células imunes e pode participar da instabilização da placa aterosclerótica⁴⁵⁻⁴⁷. A IL-6 também espelha os fatores de risco cardiovasculares em um modelo semelhante ao da PCR e seus níveis aumentam com a idade⁴⁵⁻⁴⁹.

Jenny e cols.⁵⁰, em um estudo caso-controle, avaliaram os níveis de IL-6 de uma amostra de idosos (média de idade de 73 anos) do *Cardiovascular Health Study*. Níveis de IL-6 foram mais elevados entre os idosos com doença cardiovascular subclínica⁵⁰.

Volpato S e cols.⁵¹ avaliaram a associação de níveis de IL-6 com mortalidade geral em 620 idosos, acompanhadas por três anos. Após o ajuste para fatores de confusão, as idosas com doença cardiovascular e níveis de IL-6 elevados apresentaram um risco quatro vezes maior de morte (RR=4,6; 95% IC:2,0-

10,5), quando comparadas com aquelas nos tercís inferiores. Entre as mulheres sem doença cardiovascular, essa associação foi bem menor e sem significância estatística (RR=1,8; 95% IC: 0,7-4,2)⁵¹.

A IL-10 é uma citocina antiinflamatória que inibe a produção de uma variedade de citocinas inflamatórias, tais como a IL-2 e IFN-gama e está fortemente associada com melhor prognóstico entre aqueles pacientes com síndromes isquêmicas agudas^{52,53}. Van Excel e cols.⁵⁴ avaliaram a associação de IL-10 com AVC em 599 idosos (85 anos) da cidade de Leiden. O RR para AVC foi de 2,94 (95% IC:1,01-8,53), quando se comparou os participantes com níveis de IL-10 baixos ou intermediários com aqueles que possuíam níveis elevados⁵⁴.

Fibrinogênio como marcador inflamatório

O fibrinogênio é um componente da coagulação e determinante da viscosidade sanguínea. Níveis elevados de fibrinogênio também aumentam a reatividade plaquetária⁵⁵. Durante a fase aguda de inflamação, seus níveis podem aumentar de 100% a 200%. Existe uma forte interação entre o sistema inflamatório e o hemostático^{56,57}.

Estudos prospectivos com indivíduos saudáveis demonstraram uma direta e independente associação entre os níveis de fibrinogênio plasmático e o risco de eventos coronarianos, de mortalidade total e cardiovascular⁵⁸. Entre os idosos, ele parece ser um fator de risco para mortalidade geral e cardiovascular, AVC isquêmico e trombose venosa profunda⁵⁹⁻⁶².

Yano e cols.⁶³ avaliaram a relação entre fibrinogênio e mortalidade por diferentes causas em uma coorte de japoneses-americanos (71-93 anos), acompanhados por 4,4 anos. Das 728 mortes, 37% foram por doença cardiovascular e 27%, por câncer. Durante o primeiro ano de seguimento, o RR ajustado pela idade para mortalidade geral foi de 4,3 (p<0,0001), comparando-se o quintil mais elevado (>3,51 g/dL) com o quintil mais baixo (<2,57 g/dL). O RR foi reduzido para 1,7 no segundo ano, mas permaneceu aumentado nos anos subsequentes. Após o ajuste para idade e fatores de confusão, o RR (IC de 95%) associado com o aumento de um desvio padrão do fibrinogênio (0,64 g/dL) para mortalidade geral, doença cardiovascular, câncer e outras causas de mortalidade foi de 1,3; 1,2; 1,3; 1,3, respectivamente. A presença de doenças prévias não influenciou a associação entre fibrinogênio e mortalidade⁶³.

Outros marcadores inflamatórios

O TNF- α é um importante iniciador da resposta inflamatória. No entanto, ele tem sido pouco avaliado em estudos epidemiológicos⁶⁴.

Cesari e cols.⁶⁵ encontraram uma associação mais forte de TNF- α e DAC (RR=1,67, 95% IC:1,23-2,26) do que com a PCR (RR=1,33, 95% IC:0,98-1,80) em idosos (70-79 anos) sem doença cardiovascular prévia, seguidos por 3,6 anos. No entanto, não houve associação entre TNF- α e AVC (RR=1,18, 95% IC:0,69-2,03), considerando o mesmo grupo e período de seguimento⁶⁵.

Elkind e cols.⁶⁶ avaliaram a associação entre TNF- α e/ou

Artigo de Revisão

receptor 1 e 2 com doença aterosclerótica carotídea em 279 indivíduos (média de idade de $67,6 \pm 8,5$ anos). Após o ajuste para sexo, raça-etnia, hipertensão, diabetes, LDL colesterol, tabagismo e índice de massa corporal, houve associação para os indivíduos com < 70 anos entre receptores 1 e 2 do TNF- α e aumento da espessura médio-intimal carotídea. No entanto, tal associação não ocorreu entre os participantes com ≥ 70 anos⁶⁶.

Valor da avaliação combinada de marcadores inflamatórios

Em razão da complexidade do processo inflamatório, das inter-relações com as citocinas e da resposta de proteínas de fase aguda, provavelmente nenhum simples biomarcador possa capturar todas as informações importantes de risco⁶².

Cesari e cols.⁶⁵ avaliaram os níveis de PCR, IL-6 e TNF- α em 2.225 idosos (70 a 79 anos), sem doença cardiovascular prévia que foram selecionados do *Health, Aging, and Body Composition* (coorte com sete anos de seguimento que avaliou o impacto funcional e psicológico de modificações na composição corporal e estado de saúde relacionados à idade). Os desfechos avaliados foram novos episódios de doença cardíaca, AVC e insuficiência cardíaca congestiva. O período médio de seguimento foi de 3,6 anos. Após o ajuste para fatores de confusão, a IL-6 foi associada com todos os desfechos, o TNF- α com DAC e insuficiência cardíaca e a PCR apenas com insuficiência cardíaca. A combinação dos três marcadores obteve a mais forte predição de risco para DAC (RR=2,13; 95% IC:1,27-3,55), comparado com apenas um marcador elevado (RR=1,17; 95% IC:0,79-1,73)⁶⁵.

Harris e cols.⁶⁷ acompanharam durante 4,6 anos uma amostra de 1.293 idosos saudáveis do *Rural Health Study*. A IL-6 foi melhor preditor de mortalidade do que a PCR entre os idosos. Níveis de IL-6 $\geq 3,19$ pg/dL foram associados com risco duas vezes maior de morte (RR=1,9 95% IC: 1,2-3,1) e PCR $\geq 2,78$ mg/L também foi associada com maior risco de morte (RR=1,6 95% IC:1,0-2,6). Os idosos que possuíam níveis elevados de PCR e de IL-6 tiveram risco 2,6 vezes maior de mortalidade durante o seguimento, quando comparados com aqueles com níveis mais baixos dos dois marcadores. Os resultados foram semelhantes para mortalidade cardiovascular ou total e independentes da idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes, doença cardiovascular, níveis de fibrinogênio, albumina e leucócitos. Esses autores encontraram uma sinergia entre IL-6 e PCR na predição de mortalidade em idosos saudáveis que possuíam ambos marcadores elevados⁶⁷.

Heeschen e cols.⁵³ avaliaram 547 pacientes do estudo CAPTURE (ensaio clínico com 1.265 pacientes que apresentavam síndrome isquêmica aguda). Os desfechos avaliados foram morte e IAM não-fatal durante seis meses de seguimento. A IL-10 não foi associada com os níveis de troponina, mas apresentou relação inversa com os níveis de PCR ($p < 0,001$). Pacientes com níveis mais elevados de IL-10 ($> 3,5$ pg/mL) tiveram menor risco de apresentarem os desfechos avaliados, comparados com os que possuíam níveis mais baixos desse marcador (razão de risco de 0,33, 95% IC:0,25-0,76; $p = 0,002$). O valor preditivo da IL-10 foi independente da necrose

miocárdica, mas interagiu de forma significativa com os níveis de PCR. Pacientes com PCR aumentada e IL-10 $> 3,5$ pg/mL foram protegidos do maior risco cardíaco, quando comparados àqueles com PCR elevada e níveis baixos de IL-10 (RR de 0,25; 95% IC:0,10-0,63; $p = 0,003$)⁵³.

Em uma metanálise, Danesh e cols.⁶⁸, após avaliarem 18 estudos com 4.018 casos de DAC, estimaram que o RR para DAC, entre aqueles com fibrinogênio no tercil superior de distribuição (> 350 mg/dL), foi 80% mais elevado comparado com aqueles nos tercils mais baixos (< 250 mg/dL). Essa foi uma associação mais forte do que a encontrada para PCR (razão de risco de 1,7; 95% IC:1,4-2,1)⁶⁸. Existem no mínimo dois estudos que demonstraram uma diminuição da associação de PCR com eventos cardiovasculares, quando se incluíram ambos PCR e fibrinogênio no mesmo modelo de análise multivariada, indicando que o fibrinogênio poderia ser um melhor preditor para risco cardiovascular^{68,69}.

Tracy e cols.⁷⁰ acompanharam 5.888 idosos de ambos os sexos do *Cardiovascular Health Study* durante cinco anos. Nesses pacientes foram dosados fibrinogênio, fator VIII e fator VII. Os desfechos avaliados foram mortalidade total e novos eventos cardiovasculares. Após o ajuste para fatores de risco e doença cardiovascular subclínica, o fibrinogênio foi significativamente associado em homens com DAC (RR=2,1), AVC ou episódio isquêmico transitório (RR=1,3), também com mortalidade (RR=5,8) no período de 2,5 anos de seguimento e mortalidade tardia (RR=1,7). O fator VIII também esteve associado, significativamente em homens, com eventos coronarianos (RR=1,5) e com mortalidade (RR=1,8), e em mulheres com AVC e/ou episódio isquêmico transitório (RR=1,4). O fator VII, de uma forma geral, não foi consistentemente associado com eventos cardiovasculares nessa população⁷⁰.

Yano e cols.⁶³ encontraram uma interação entre fibrinogênio e contagem de células brancas, ao avaliarem uma amostra de 3.571 idosos (71-93 anos) japoneses-americanos. Indivíduos com elevados níveis de ambos marcadores tiveram maior probabilidade de morrer durante o seguimento⁶³.

Jenny e cols.⁷¹ avaliaram a associação entre a combinação de PCR e fibrinogênio com mortalidade precoce (três anos) e tardia (quatro a oito anos) em 5.828 idosos. Para os homens que possuíam ambos os marcadores nos quartis mais elevados, a razão de risco para mortalidade precoce foi de 9,6 (95% IC:4,3-21,1) e para morte cardiovascular precoce foi de 13,5 (95% IC:3,2-56,5). Essas associações foram atenuadas nos anos seguintes. Para as mulheres, houve associação apenas entre PCR e mortalidade geral ou cardiovascular precoces com razão de risco de 2,3 (95% IC:1,4-3,9)⁷¹.

Penninx e cols.⁷², após avaliarem 2.979 idosos de ambos os sexos (70-79 anos) por 30 meses, mostraram a associação de marcadores inflamatórios com o início da limitação para mobilidade. O RR do aparecimento de imobilidade foi de 1,19 (95% IC:1,10-1,28) para IL-6, de 1,2 (95% IC: 1,12-1,29) para TNF- α e de 1,4 (95% IC:1,18-1,68) para PCR⁷².

Segundo os estudos citados, os marcadores avaliados em idosos representam somente uma parte do conhecimento e,

provavelmente, a importância da combinação entre eles ainda não tenha sido completamente elucidada⁶⁴.

Um outro aspecto a ser considerado é que embora exista grande interesse no estudo de marcadores inflamatórios como preditores de risco cardiovascular em idosos, esses marcadores são preditores de todas as causas de mortalidade tão bem ou até melhor do que com relação à primeira. Isso porque a inflamação participa do processo fisiopatológico de diversas condições crônicas como depressão, osteoporose, artrite, doença periodontal, DPOC e prejuízo cognitivo, podendo reduzir o seu impacto na predição de risco cardiovascular⁷³⁻⁷⁸.

Conclusão

Os marcadores inflamatórios já estão bem estabelecidos no desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição do elevado risco cardiovascular entre os indivíduos de meia-idade. Pesquisas incluindo apenas idosos mostraram que a PCR e o fibrinogênio podem não ser tão úteis quanto a IL-6 e o TNF- α . As evidências atuais são insuficientes, já que existem poucos estudos com idosos, sendo a maioria deles de curta duração e com número reduzido de marcadores inflamatórios. Considerando essas questões, ainda não se

justifica a avaliação rotineira de marcadores inflamatórios em idosos, na prática clínica. A solicitação desses marcadores deve ser considerada individualmente. Finalmente, esses marcadores inflamatórios são, possivelmente, preditores de declínio funcional em idosos; portanto, é importante a descoberta de intervenções que tenham como alvo não só a prevenção de doença vascular, mas também a preservação da função orgânica global nessa faixa etária.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Adriane M. Ramos pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universitária de Cardiologia-IC/FUC-RS.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Estudos de marcadores inflamatórios e risco CV em idosos

Primeiro autor e data	Idade, sexo	Seguimento (anos)	Desfechos (nº de eventos)	Ajuste estatístico	Marcadores Inflamatórios, RR, IC		
					PCR-us#	DAC	
Cushman, 2005	(≥ 65) Homens e mulheres	10	DAC (547)	Idade, sexo, raça, DM, HAS, IMC, CC, CT, HDL, AAS tabagismo	< 1	grupo de referência	
					1-3	1,08 (0,86-1,35)	p<0,004
					3	1,45(1,14-1,86)	
Tice, 2003	(≥ 65) Mulheres	6	Mortalidade total (150) e CV (52)	Idade, tabagismo, uso de estrogênio	PCR-us#	mortalidade CV	mortalidade não CV
					≤ 1	grupo de referência	
					>3	8,0 (2,2-29)	0,92 (0,4-2,1)
Curb, 2003	(48-70) Homens e mulheres	20	AVC tromboembólico (259)	CT, IMC, álcool, HAS,DM,IMC,ativ física,tabagismo	PCR-us#	AVC tromboembólico	p
					Idade		
					48-55 anos	3,0 (1,4-6,4)	0,018
					56-70 anos	1,3 (0,8-2,0)	0,076
Volpato, 2001	(≥ 65) Mulheres	3	Mortalidade CV (41) e não CV (48)	Idade, IMC, tabagismo e PCR	IL-6 (pg/ml)	mortalidade CV	mortalidade não CV
					≤ 1,78	grupo de referência	
					1,79-3,10	1,08 (0,44-2,67)	1,67 (0,62-4,53)
					> 3,10	2,52 (1,21-4,55)	3,87 (1,47-10,16)
Yano, 2001	(71-93) Homens	4,4	Mortalidade total (728), mortalidade CV (258), por CA (197) e outras causas (273)	Idade, IMC, HDL, Ht TG, LT, HAS, DM ativ física, álcool tabagismo,CT Doenças prévias	Fibrinogênio (g/l) – aumento de 1 DP (0,64 g/l)		
					Mortalidade		
					Total	1,27 (1,18-1,38)	
					CV	1,18 (1,03-1,36)	
					Câncer	1,32 (1,14-1,52)	
					Outras	1,32 (1,15-1,51)	
Cesari, 200	(70-79) Homens e mulheres	3,6	DAC (188), AVC (60) ICC (92)	Idade, gênero, raça, tabagismo, DM, HAS, HDL, TG, albumina, IMC	DAC	AVC	ICC
					IL-6* 1,27 (1,10-1,48)	1,45 (1,12-1,86)	1,72 (1,4-2,12)
					PCR* 1,11 (0,96-1,29)	1,18 (0,91-1,53)	1,48 (1,23-1,78)
					TNF-α*1,22 (1,04-1,43)	0,95 (0,71-1,26)	1,59 (1,3-1,95)
Harris, 1999	(≥65) homens e mulheres	4,6	Mortalidade CV (74) e por outras causas (102)	Idade, DM, IMC, tabagismo, DCV prévia.	Mortalidade		
					Total	homens (279)	mulheres (396)
					PCR/IL-6 baixos ^s	grupo de referência	
					PCR elevada ^s	1,5(0,7-3,2)	0,3(0,1-1,2)
					IL-6 elevada ^s	1,1(0,5-2,4)	2,5(1,2-5)
					PCR/IL-6 elevadas ^s	2,8(1,4-5,5)	2,0(0,9-4,4)

RR - risco relativo, IC - intervalo de confiança, CT - colesterol total, IMC - índice de massa corporal, CV - cardiovascular, Ht - hematócrito, LT - leucócitos totais, TG - triglicérides, PCR-us - proteína C reativa ultrasensível, IL-6 - interleucina-6, TNF-α - fator de necrose tumoral alfa, CC - circunferência da cintura, ICC - insuficiência cardíaca congestiva, DCV - doença cardiovascular, DAC - doença arterial coronária, AVC - acidente vascular cerebral, DM - diabetes mellitus, HAS - hipertensão arterial sistêmica, CA - câncer, DP - desvio-padrão; # mg/L; *por aumento de unidade no DP -log(IL-6)=0,64/log; (PCR)=0,83*log(TNF-α)=0,41; \$PCR baixa <1,57 mg/dL; IL-6 baixa < 2,08 pg/mL; PCR elevada ≥2,78 mg/dL; e IL-6 <3,19pg/mL; IL-6 elevada ≥3,19 e PCR <2,78 mg/dL; PCR e IL-6 elevadas PCR ≥2,78 mg/dL e IL-6 ≥3,19.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Informações estatísticas e geocientíficas. [citado em 2006 jan 20]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>.
2. Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, Kleiman NS, Kern MJ, Desvigne Nickens P, et al. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with thrombolytic therapy: results from the TIMI II study. *Circulation*. 1994; 90 (1): 78-86.
3. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (3):736-41.
4. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 346-52.
5. Karen P, Alexander KP, Newby K, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, et al. Acute coronary care in the elderly, Part I: Non-ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115; 2549-69.
6. Karen P, Alexander KP, Newby K, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute coronary care in the elderly, Part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115; 2570-89.
7. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
8. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease – Clinical Update. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32: 384-6.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917): 868-74.
10. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997; 43 (1): 52-8.
11. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high sensitivity C-reactive protein methods: implication for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2001; 47 (3): 418-25.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, 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 (3): 499-511.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97 (18): 1837-47.
14. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA, et al. Lipoproteins lipids in older people: results from the cardiovascular health study. *Circulation*. 1992;86:858-69.
15. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. In: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.
16. Corti MC, Guaralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferruci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons – EPES. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (10): 753-60.
17. Shepherd J, Blauw G, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1623-30.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleaul JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504.
19. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of Pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998; 129 (9): 681-9.
20. Leimatre RN, Psaty BM, Heckebert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (12): 1395-400.
21. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 1-9.
22. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barret-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992; 2: 161-76.
23. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on the Framingham Data. *Arch Intern Med*. 1993; 153 (9): 1065-73.
24. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (1): 71-8.
25. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*. 1995; 92 (4): 720-6.
26. Tracy RP. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic disease of aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27 (Suppl.3): S29-34.
27. Gan WQ, Man SF, Senthilsevan A, Sinn D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59 (7): 574-80.
28. Burke AP, Farb A, Pestaner J, Malcom CT, Zieske A, Kutys R, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation*. 2002; 105 (4): 419-24.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340 (6): 448-54.
30. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000; 321 (7255): 199-204.
31. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 351 (25): 2599-610.
32. 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.
33. Koenig W, Sund M, Frölich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk factors 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.
34. Van der Meer IM, de Maat MPM, Kiliaan AJ, Deirdre AM, Kuip V, Hofman A, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1323-8.
35. Sakkinen P, Abbot RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (5): 445-51.
36. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. *Trombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 3 (7): 1460-5.
37. Tracy RP, Leimatre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, 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 Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1121-7.

Artigo de Revisão

38. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005; 112: 25-31.
39. Tice JA, Browner R, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med*. 2003; 114 (3): 119-205.
40. 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.
41. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-9.
42. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003; 108 (2): 166-70.
43. Curb JD, Abbot RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, et al. C-reactive protein and future risk of thromboembolic stroke in health men. *Circulation*. 2003; 107: 2016-20.
44. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Després JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2474-80.
45. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41 (2): 176-81.
46. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990; 8: 253-78.
47. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*. 2004; 35 (3): 677-81.
48. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1372-8.
49. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000; 51: 245-70.
50. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 2066-71.
51. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the Women's Health and Aging Study. *Circulation*. 2001; 103: 947-53.
52. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 929-79.
53. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons MI, et al. Serum level of antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patient with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 2109-14.
54. van Excel E, Gusselkloo J, de Craen AJ, Bootsma- van der Wiel A, Frölich M, Westendorp RGJ. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. *Stroke*. 2002; 33: 1135-8.
55. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*. 2003; 96 (10): 711-29.
56. Levi M, van der Pollt, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109 (22): 2698-704.
57. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (7): 1255-61.
58. Fibrinogen Studies Collaboration. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kosti JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294: 1799-809.
59. Deguchi K, Deguchi A, Wada H, Murashima S. Study of cardiovascular risk factors and hemostatic molecular markers in elderly persons. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26 (1): 23-7.
60. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002; 11 (2): 93-100,107.
61. Spada RS, Toscano G, Chiarenza S, Di Mauro S, Consentino FI, Iero I, et al. Ischemic stroke and fibrinogen in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr. Suppl*. 2004; (9): 403-6.
62. van H, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (12): 2677-8.
63. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb D, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-american men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1065-70.
64. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res*. 2005; 66: 265-75.
65. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108: 2317-22.
66. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, et al. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2002; 33: 31-8.
67. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr. WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106: 506-12.
68. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
69. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballan L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1584-90.
70. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1776-83.
71. Jenny NS, Yanez ND, Psaty BM, Kuller LH, Hirsch CH, Tracy RP. Inflammation biomarkers and near-term death in older men. *Am J Epidemiol*. 2007; 165 (6): 684-95.
72. Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (7): 1105-13.
73. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (5): 566-72.
74. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (5): 708-16.
75. Andrei AM, Fraguas R Jr, Telles RM, Alves TC, Strunz CMC, Nussbacher A, et al. Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure. *Psychosomatics*. 2007; 48: 319-24.
76. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003; 61 (1): 76-80.
77. Deligiorgis EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC Jr, Beck JD, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J*. 2004; 147 (6): 1005-9.
78. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Rumley A, Lowe GD, et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (5): 700-7.