

## Novos Fatores de Risco Cardiovascular

Guilherme Henrique Monteiro de Oliveira<sup>1</sup> e John A. Farmer<sup>2</sup>

Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

### Introdução

As doenças do aparelho circulatório (DAC) são a principal causa de morte no mundo. Nos Estados Unidos da América do Norte, no Canadá e no Brasil, o número de mortes/ano por doenças do aparelho circulatório, no ano 2000, assim como também a mortalidade proporcional (número total de mortes por DAC em relação ao número total de mortes) em cada um desses países, estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1**  
**Mortes por Doenças do Aparelho Circulatório no ano 2000 nos Estados Unidos, Canadá e Brasil**

Mortes/ano (% do total)		
Estados Unidos	959.000	41%
Canadá	40.000	36%
Brasil	261.000	28%

Fontes:

DATASUS

American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. Washington DC: American Heart Association; 2002.

Raphael D, Farrell S. Income inequality and cardiovascular disease in North America. Health Policy Review 2002;3(2):1-2.

Projeta-se para 2020, num cenário otimista<sup>1</sup>, um total de 24.800.000 mortes por doenças cardiovasculares no mundo. Destas, aproximadamente 45% serão por doenças isquêmicas coronarianas (DIC) e 31% por doenças cerebrovasculares (DCBV). No Estado do Rio de Janeiro, nos adultos  $\geq 20$  anos de idade,

observamos que esta relação se inverte, já que a taxa média de mortalidade para a doença isquêmica coronariana, ajustada por sexo e faixa etária e compensada para as causas mal-definidas, no período de 1980 a 2000, foi de 180,5/100mil habitantes, e para as doenças cerebrovasculares foi de 213,4/100mil habitantes<sup>2</sup>.

O paradigma estabelecido para a etiologia das DAC é o de "fatores de risco". O conceito de fator de risco cardiovascular foi introduzido no início da década de 60, através dos resultados iniciais do Framingham Heart Study<sup>3</sup>. Em termos epidemiológicos, um fator de risco é definido como uma característica que, uma vez presente em determinada população ou indivíduo, se associa à maior probabilidade de desenvolvimento de doença no futuro. Os fatores de risco cardiovascular atualmente indicados como os mais importantes são: dislipidemias, hipertensão arterial, tabagismo, idade, predisposição hereditária, resistência à insulina e diabetes mellitus, sedentarismo, obesidade e climatério.

A identificação dos fatores de risco é fundamental para a prática clínica e para o desenvolvimento das estratégias de saúde pública de prevenção primária e secundária das DIC e DCBV. De fato, é possível que a mortalidade decrescente destas doenças, observada nas últimas décadas em países desenvolvidos, e também no Brasil, se deva em parte à melhor identificação e tratamento das populações de alto risco, mas muito provavelmente à melhora nas condições de vida das pessoas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Instrutor de Medicina, Mayo Medical School, Rochester, MN, USA. Fellow de Cardiologia Clínica, Genética e Molecular, Bugher Foundation, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>2</sup> Professor Associado de Medicina, Seção de Cardiologia, Baylor College of Medicine, Houston TX, USA. Chefe do Departamento de Cardiologia, Ben Taub General Hospital, Houston, TX, USA

No entanto, torna-se cada vez mais evidente que uma parcela significativa da população desenvolve DIC ou DCBV, apesar de não se encaixar na categoria de alto risco. Estudos demonstram que os fatores de risco convencionais estão associados a menos da metade dos eventos cardiovasculares<sup>4,5</sup>. Nesses indivíduos, outros fatores relacionados à hemostasia, inflamação e trombogênese parecem estar implicados<sup>6</sup>, além de um outro fator pouco comentado, mas certamente de grande significado etiológico, que é a classe socioeconômica baixa ou pobreza<sup>2</sup>, a qual não será objeto de análise no presente artigo. Ademais, os fatores de risco convencionais parecem não ter o mesmo efeito associativo em diferentes grupos étnicos. Como exemplos: não há associação entre a alta prevalência de diabetes e doença coronariana em populações afro-caribenhas<sup>7</sup>, ao mesmo tempo em que há baixa prevalência de doenças cardiovasculares na China, apesar do alto índice de tabagismo<sup>8</sup>.

Ao longo dos últimos quinze anos, intensificaram-se a procura e a identificação de possíveis novos fatores implicados na patogênese das doenças cardiovasculares (DCV). Estes novos fatores de risco podem ser agrupados em fatores de hemostasia e trombogênese (como a homocisteína, o fibrinogênio, a lipoproteína "a" (Lpa) e a resistência à aspirina), e os marcadores séricos de inflamação: selectinas P e E, moléculas de adesão celular ("*Cellular Adhesion Molecules*" – CAMs), fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor* – TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), e proteína C reativa (*C Reactive Protein* – CRP). Este artigo propõe-se a rever estes novos fatores à luz de sua fisiopatologia, no aumento do risco cardiovascular, força da evidência de sua associação, e suas implicações para a prática clínica.

## 1 Fatores Trombogênicos e de Distúrbios Hemostáticos

Os fatores de risco para as doenças cardiovasculares que parecem ter influência principalmente na trombogenicidade e na hemostasia, estão listados no Quadro 2. Essa listagem é feita apenas para fins didáticos, com o objetivo de distinguir os tipos de marcadores sanguíneos. É importante destacar que a inflamação é também um fator que aumenta a formação de trombos e que ambos interagem, acelerando a progressão da doença aterosclerótica.

### Quadro 2 Fatores Trombogênicos e Hemostáticos

Homocisteína Fibrinogênio Hiper-reatividade plaquetária Resistência à aspirina Lipoproteína "a" (Lpa)
---

#### 1.1 Homocisteína

A homocisteína é um aminoácido intermediário, formado enzimaticamente a partir da metionina, aminoácido essencial, cujo metabolismo em seres humanos depende da ingestão apropriada das vitaminas B6, B12 e do ácido fólico. Os níveis séricos de homocisteína em indivíduos normais varia de 5 a 15mmol/L e podem ser facilmente medidos com o uso de novos kits diagnósticos.

A relação entre os níveis séricos elevados de homocisteína e a DIC está bem estabelecida. Indivíduos com homocistinúria, homocigotos para deficiência de cistationina beta-sintetase, apresentam forma severa e prematura de DIC. Os mecanismos putativos através dos quais hiperhomocisteinemia promove DIC são: disfunção endotelial com relaxamento vascular reduzido<sup>9-11</sup>, efeito mitogênico nas células do músculo liso vascular<sup>12</sup>, ativação do fator V<sup>13</sup>, ativação do ativador de plasminogênio tecidual (tPA)<sup>14</sup> e inflamação endovascular<sup>15</sup>. No *Physicians' Health Study*<sup>16</sup>, no qual quinze mil médicos americanos, sem história de DCV, foram acompanhados por 5 anos, 7% dos infartos foram atribuídos a níveis séricos elevados de homocisteína e o risco relativo de infarto associado a hiperhomocisteinemia foi de 3,4 (intervalo de confiança de 95%: 1,3-8,8; p=0.01). Em outro estudo, abrangendo 802 indivíduos com doença coronariana confirmada por angiografia, os níveis de homocisteína se correlacionaram de forma linear com o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade global<sup>17</sup>. Finalmente, uma meta-análise<sup>18</sup> de 27 estudos indicou associação dos níveis elevados de homocisteína sérica (> 15mmol/L) com o maior risco de doença coronariana, acidentes cerebrovasculares, doença arterial periférica e tromboembolismo venoso.

Ensaios clínicos prospectivos, demonstrando a redução do risco cardiovascular através de suplementação de ácido fólico em pacientes com hiperhomocisteinemia, ainda não foram concluídos. No entanto, há evidência indireta de que a suplementação com ácido fólico melhora a função endotelial em pacientes com doença coronariana e

homocisteína sérica elevada<sup>19</sup>, e que indivíduos que usaram multivitaminas contendo ácido fólico e vitaminas B sofreram menos eventos cardiovasculares<sup>20,21</sup>.

Uma vez estabelecida a relação de risco entre hiperhomocisteinemia e mortalidade cardiovascular, e a evidência de que o ácido fólico e vitamina B podem, em alguns casos, diminuir os níveis séricos de homocisteína, é razoável recomendar suplementação dessas vitaminas para indivíduos com hiperhomocisteinemia. Recomenda-se também, fazer rastreio da presença de homocisteína elevada em determinadas populações de risco (Quadro 3).

### 1.2 Fibrinogênio e hiper-reatividade plaquetária

A molécula do fibrinogênio, produzida no fígado, consiste de uma glicoproteína com três cadeias polipeptídicas (alfa, beta e gama), cuja síntese é controlada por três genes no cromossoma 4. O fibrinogênio é fundamental para a adesão e a agregação plaquetárias, formação do trombo de fibrina e aumento da viscosidade plasmática. A ação agregante plaquetária do fibrinogênio é mediada através de sua ligação aos receptores GPIIb e GPIIb/IIIa na superfície das plaquetas. Além desses mecanismos trombogênicos, o fibrinogênio é um reator da fase aguda em processos inflamatórios que acompanha aumentos da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa hipersensível (hCRP). Postula-se que o papel aterogênico associado a níveis séricos elevados de fibrinogênio se deva tanto à maior trombogenicidade quanto à inflamação.

O fibrinogênio identifica-se como um fator de risco cardiovascular independente<sup>22,23</sup> e sua interação com os fatores de risco convencionais também já foi estabelecida<sup>24</sup>. Acredita-se que as ações deletérias associadas ao tabagismo, colesterol LDL e diabetes mellitus sejam parcialmente relacionadas à indução de elevação dos níveis séricos de fibrinogênio, com conseqüente hiper-reatividade plaquetária<sup>24</sup>. Ademais, pacientes com angina pectoris e níveis de fibrinogênio sérico muito elevados apresentam um

risco três vezes maior de eventos coronarianos do que aqueles com fibrinogênio normal<sup>25</sup>.

Os níveis séricos de fibrinogênio são influenciados por fatores genéticos e ambientais. Os homens têm níveis mais altos do que as mulheres, e os "negros" mais altos do que os "brancos"<sup>26</sup>. O fibrinogênio sérico aumenta com: a idade, a massa corporal, o diabetes, o colesterol LDL, a lipoproteína "a" (Lpa), a leucocitose e a menopausa<sup>22</sup>.

A dosagem indiscriminada de fibrinogênio sérico não é recomendável. No entanto, em certos grupos de pacientes, pode-se usar fibrinogênio para melhor estratificar aqueles com maior risco para eventos coronarianos. Poderão se beneficiar da dosagem sérica, especialmente os pacientes com doença aterosclerótica na ausência de fatores de risco convencionais, angina pectoris, os fumantes, os diabéticos e as mulheres pós-menopausa. Nestes indivíduos, níveis elevados de fibrinogênio devem conduzir a estratégias mais agressivas, visando o controle dos fatores de risco convencionais como obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial, tabagismo e glicemia.

Embora não existam medicamentos capazes de diminuir o fibrinogênio sérico, pode-se obter a redução dos níveis através do exercício, da cessação de tabagismo, da ingestão moderada de álcool e do uso de estrogênio<sup>27</sup>.

### 1.3 Resistência à aspirina

As plaquetas exercem função central na patogênese da doença aterosclerótica e no desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Por isso, grande parte do armamentário farmacológico utilizado no tratamento e na prevenção de eventos cardiovasculares tem por alvo as plaquetas e sua função. A principal droga antiplaquetária, usada na prevenção de eventos cardiovasculares primários e secundários, é o ácido acetil-salicílico (AAS) - a aspirina. A ação da aspirina é exercida através da acetilação da cicloxigenase plaquetária, resultando em inibição irreversível da formação de tromboxano

### Quadro 3

**Populações de alto risco cardiovascular, nas quais a dosagem de homocisteína sérica deve ser considerada**

Aterosclerose precoce (mulheres <65 anos e homens <55 anos)
Aterosclerose na ausência de fatores de risco convencionais
Trombofilia (tromboembolismo venoso sem fator de risco)
Insuficiência renal crônica
Pacientes transplantados
Uso de drogas que aumentem homocisteína (ex: metotrexate)
Doenças com aumento do <i>turnover</i> celular (psoríase, câncer)

plaqueta-dependente. No entanto, a ação e a inibição plaquetárias dependem de fatores intrínsecos às plaquetas como número, tamanho, função e capacidade de agregação espontânea.

A aspirina é um agente eficaz na prevenção de complicações da doença aterosclerótica<sup>28</sup>, com redução de risco relativo de 19% para eventos cardiovasculares em pacientes com DIC. Por outro lado, já está demonstrado que o AAS falha em prevenir 81% dos eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco, ou seja, um em cada oito pacientes de alto risco sofre um evento cardiovascular recorrente, apesar do uso de AAS.

Sabe-se que a ação antiplaquetária da aspirina é variável e depende de condições individuais dos pacientes. Estudos estimam que de 5% a 45% da população não obtêm efeito antiplaquetário adequado com o seu uso<sup>29,30</sup>. Medições de agregação plaquetária ótica em 326 pacientes com DCV estável demonstram que 1 em cada 20 tem evidência laboratorial de resistência à aspirina<sup>29</sup>. Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pela ineficácia da aspirina destacam-se: falta de adesão ao tratamento, doses insuficientes de AAS, vias diferentes de ativação não afetadas pelo AAS, biossíntese de tromboxano aspirina-insensível, polimorfismos de glicoproteínas plaquetárias e estados de acelerado *turnover* plaquetário.

Numa coorte de 326 pacientes com DCV estável acompanhados por dois anos, cerca de 5% foram identificados como resistentes ao AAS através de agregação plaquetária ótica<sup>31</sup>. A razão de risco (*hazard ratio*) para o desfecho composto de morte, infarto ou acidente cerebrovascular (AVC) foi de 3,1 (IC de 95%: 1.8-8.2; p=0.03) para aqueles resistentes à aspirina, comparado com os sensíveis ao AAS<sup>31</sup>. Além disso, os investigadores do TIMI 11B<sup>32</sup> identificaram o uso prévio de aspirina como um fator de risco independente de mau prognóstico em pacientes com angina instável e infarto miocárdico sem elevação do segmento ST (NSTEMI). A razão postulada para o pior prognóstico desse grupo de pacientes foi a resistência à aspirina e, portanto, um estado pró-trombótico.

Na prática clínica, um paciente com síndrome coronariana aguda, que tenha usado aspirina nos sete dias anteriores ao evento, deve ser considerado para tratamento com inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e estratificado por cateterismo diagnóstico nas primeiras 48 horas<sup>32-34</sup>. Embora já esteja estabelecida a importância do uso da aspirina em pacientes com síndromes coronarianas agudas, não há ainda dados convincentes na prevenção de eventos em pacientes com DIC estável. No entanto,

face aos riscos associados à resistência à aspirina, fácil acesso laboratorial às técnicas de agregação plaquetária ótica e potentes drogas antiplaquetárias substitutas, não deixa de ser razoável rastrear determinadas populações. Os pacientes que podem ser considerados para rastreio de resistência à aspirina são aqueles com múltiplos eventos cardiovasculares, alto perfil de risco e com angina pectoris apesar do uso de aspirina. Infelizmente, há ainda várias barreiras para o rastreamento rotineiro de pacientes com DIC: o teste laboratorial não está padronizado e não é considerado rotina na maior parte dos laboratórios; não há tratamento para resistência à aspirina; não há evidências de que a terapia antiplaquetária alternativa aumente a sobrevida desses pacientes.

Apesar disso, podem ser empregadas estratégias que aumentem a probabilidade de efeito antiplaquetário adequado em pacientes em que haja suspeita clínica ou evidência laboratorial de resistência à aspirina. Tais estratégias devem ser consideradas em pacientes que apresentem eventos cardiovasculares durante o uso de aspirina nas doses recomendadas de 81 a 325mg/dia. Clopidogrel é uma tienopiridina que impede a ativação e a agregação plaquetária por mecanismos diferentes do AAS. É um inibidor da agregação plaquetária induzida por ADP, atuando pela inibição direta da ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor e da subsequente ativação do complexo glicoproteína IIb/IIIa mediada pela ADP. Deve ser considerado tratamento substituto ou adicional à aspirina. A superioridade do clopidogrel em relação à aspirina na prevenção de eventos cardiovasculares foi demonstrada em várias categorias de pacientes de alto risco, quando usado isoladamente<sup>35,36</sup> ou em adição à aspirina<sup>37,38</sup>. Outras drogas que podem ser utilizadas nesses casos são dipiridamol, cumarínicos e ticlopidina.

#### 1.4 Lipoproteína "a" (Lpa)

A lipoproteína "a" (Lpa) pertence a um grupo de partículas lipoproteicas semelhantes ao LDL tanto pela composição lipídica quanto por possuir apolipoproteína B-100 em sua superfície. A principal diferença está na presença da glicoproteína apo(a) ligada à apoB-100. Os níveis séricos de Lpa variam entre populações e parecem ser determinados por fatores hereditários<sup>39</sup>. É interessante notar que níveis de Lpa não se correlacionam com LDL, HDL ou colesterol total e, conseqüentemente, não são influenciados por medidas que abaixem estas lipoproteínas<sup>40</sup>. Os mecanismos que regulam a Lpa são desconhecidos, mas sabe-se que a insuficiência renal, a síndrome nefrótica, o transplante renal e a diálise aumentam a Lpa. Distúrbios metabólicos

como diabetes mellitus, terapia com estrogênios e gravidez causam flutuações nos níveis de Lpa. Há também variações “raciais”: “negros” têm níveis de Lpa mais altos do que “brancos”<sup>39</sup>. É encontrado também um aumento de 25% dos níveis de Lpa em mulheres pós-menopausa<sup>41</sup>.

A Lpa sérica elevada está associada à DIC prematura<sup>39,40</sup>. Os mecanismos pelos quais a Lpa exerce seu efeito aterotrombótico não estão totalmente elucidados. Os níveis de Lpa são determinados na infância e permanecem estáveis durante a vida, podendo-se assim explicar a sua forte associação com a aterosclerose precoce. Os efeitos aterogênicos da Lpa parecem ser semelhantes àqueles do colesterol LDL<sup>42</sup> e, como este, a oxidação da Lpa confere maior aterogênese à partícula<sup>43</sup>. A Lpa também exerce um potente efeito pró-trombótico ao dificultar a fibrinólise<sup>44</sup>. Este efeito se faz através da competição entre o componente apo(a) da Lpa e o plasminogênio pela ligação com fibrina. Por ser estruturalmente semelhante ao plasminogênio sem possuir ação fibrinolítica, a Lpa se liga à fibrina e impede fibrinólise<sup>44</sup>. Outras propriedades da Lpa que se associam à sua importância clínica são: estimular o crescimento de células do músculo liso, aumentar a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) em células endoteliais, inibir a ativação de plasminogênio pelo ativador de plasminogênio tecidual (tPA), aumentar a expressão do inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e inativar o inibidor da via do fator tecidual (TFPI)<sup>45-47</sup>.

Como fator de risco cardiovascular independente para DIC prematura em homens, um nível sérico de Lpa elevado é comparável em magnitude a um colesterol total  $\geq 240\text{mg/dl}$  ou a um HDL  $<35\text{mg/dl}$ <sup>48</sup>. Concentrações plasmáticas maiores que  $20\text{mg/dl}$  aumentam o risco para infarto, acidentes cerebrovasculares e doença vascular periférica em homens<sup>48</sup> e mulheres<sup>49</sup>. Comparada a outros fatores de risco, a Lpa ficou em quinto lugar em ordem de importância como preditor de eventos cardiovasculares, atrás do LDL elevado, história familiar para infarto, fibrinogênio plasmático e HDL baixo<sup>50</sup>. A associação da Lpa com a progressão acelerada de lesões coronarianas angiográficas<sup>51</sup> e o alto índice de estenose após angioplastia<sup>52</sup> pode estar ligada a seu efeito pró-trombótico.

Os níveis de Lpa devem ser dosados em pacientes que apresentam DIC precoce ou com história familiar de DIC precoce, DIC na ausência de outros fatores de risco e ainda naqueles com progressão rápida e agressiva de DIC. Lpa acima de  $20\text{mg/dl}$  é considerada anormal e associada ao aumento do risco cardiovascular, devendo resultar em rastreio

de outros membros da família. O tratamento farmacológico da Lpa elevada não tem tido sucesso consistente. As estatinas não reduzem a Lpa<sup>53</sup>, no entanto, o tratamento agressivo do colesterol LDL é fundamental, pois reduz a patogenicidade da Lpa, diminuindo a progressão angiográfica e a incidência de novos eventos em pacientes com DIC<sup>54</sup>. As intervenções que diminuem a Lpa sérica são: ácido nicotínico<sup>55</sup>, gemfibrozil<sup>56</sup>, ácidos graxos ômega 3<sup>57</sup> e plasmaferese<sup>58</sup>; no entanto, não há estudos clínicos avaliando o impacto da redução da Lpa sobre a morbimortalidade cardiovascular.

## 2 Marcadores séricos de inflamação

A atividade inflamatória elevada é apontada como uma das principais responsáveis pelo processo aterogênico e de disfunção endotelial que leva às DCVs<sup>59</sup>. A lesão aterosclerótica se desenvolve inicialmente pela atração, adesão e transmigração de monócitos através do endotélio vascular. A transformação subsequente de monócitos em leucócitos e o progressivo acúmulo de lipídios resultam na formação de células esponjosas e de “estrias” gordurosas, primeira manifestação visível da aterosclerose.

Com o contínuo recrutamento de células inflamatórias e proliferação de células do músculo liso, há eventual formação da placa aterosclerótica madura, possuindo uma cápsula fibrosa que separa o conteúdo lipídico pró-trombótico da luz vascular. O evento coronariano ocorre uma vez que haja progressivo afinamento da cápsula fibrosa até a sua ruptura, causando exposição do conteúdo pró-trombótico da placa e formação de trombo. Cada passo deste processo é mediado e acelerado pela inflamação.

A seguir, vamos analisar o papel de moléculas que servem como marcadores de inflamação que podem ser dosadas clinicamente, e que constituem fatores de risco cardiovascular (Quadro 4).

### 2.1 Selectinas E e P

A adesão e a transmigração de leucócitos são mediadas pelas moléculas de adesão celular (CAMs – “cellular adhesion molecules”). Entre elas, as selectinas P e E são importantes na adesão e na migração dos leucócitos pelo endotélio vascular e parecem ter um papel central na aterogênese. Em estudos animais experimentais, há aumento da expressão de selectina P após a administração de dieta rica em colesterol<sup>60</sup> e há diminuição da formação de placas e migração de leucócitos após a administração de anticorpos contra a selectina P, em

**Quadro 4****Marcadores séricos de inflamação**

Selectinas E e P  
 Molécula de adesão intercelular (ICAM-1 *Intercellular Adhesion Molecule 1*).  
 Molécula de adesão vascular (VCAM-1 *Vascular Adhesion Molecule 1*)  
 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$  *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* )  
 Interleucina 6 (IL-6)  
 Proteína C reativa hipersensível (h-CRP *hypersensitive C-Reactive Protein*)

ratos<sup>61,62</sup>. Baseada em sua potencial importância nos estágios iniciais da aterogênese, a possibilidade da selectina P servir como um marcador de risco para eventos cardiovasculares foi testada. Investigadores do *Women's Health Study* encontraram uma correlação positiva entre os níveis iniciais de selectina P sérica e o índice de futuros eventos cardiovasculares. Neste estudo, compreendendo 28.263 mulheres sem DCV aparente, a elevação sérica inicial de selectina P constituiu um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, conferindo um risco 2,2 vezes maior de desenvolvimento de DIC<sup>63</sup>. O uso clínico de selectina P como marcador de risco para DIC ainda não foi testado e, portanto, ainda não pode ser utilizado clinicamente. No entanto, o desenvolvimento de terapias capazes de bloquear a selectina P poderá se constituir em mais uma estratégia terapêutica contra a aterosclerose.

## 2.2 Moléculas de Adesão Celular (CAMs): moléculas de adesão intercelular e de adesão vascular

Há duas principais moléculas pertencentes a esta família que são implicadas na gênese da placa aterosclerótica: a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1). Acredita-se que ambas sejam responsáveis pela regulação do processo de adesão do macrófago à parede vascular e sua migração transendotelial<sup>64</sup>. As ICAMs-1 são produzidas por macrófagos e células endoteliais ativadas por citocinas inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon-g (IFN-g). Uma vez ativadas, as células endoteliais perpetuam a cascata inflamatória, produzindo interleucina-6 (IL-6), proteína quimotática de monócitos -1 (MCP-1), entre outras moléculas, que vão assim aumentando a placa aterosclerótica.

O valor preditivo de risco da ICAM-1 solúvel (ICAM-1s) para eventos cardiovasculares foi avaliado prospectivamente numa coorte de 15 mil médicos americanos aparentemente saudáveis (Physicians' Health Study). Nesse estudo, os níveis séricos iniciais de ICAM-1s, quando elevados,

constituíram um fator de risco independente para infartos do miocárdio futuros<sup>65</sup>. Além disso, o risco aumentou com o tempo de acompanhamento, corroborando o efeito importante da ICAM-1s na patogênese inicial da placa aterosclerótica. Embora o valor da ICAM-1s como fator de risco independente tenha sido confirmado repetidamente, uma meta-análise, compilando 27 estudos, sugere que sua dosagem rotineira oferece pouca informação preditiva incremental àquela obtida pela avaliação de fatores de risco convencionais<sup>66</sup>.

As estatinas são capazes de diminuir a expressão de ICAM-1s em macrófagos, o que se supõe que contribua para o seu efeito antiinflamatório. Além disso, o tabagismo está associado a níveis elevados de ICAM-1s, e a sua abstinência leva à diminuição desses níveis. Por enquanto, não há evidências que suportem a dosagem e a tentativa de redução de níveis séricos de ICAM-1s, e seu papel clínico ainda está sob investigação.

## 2.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6)

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pleiotrófica produzida por uma grande variedade de células, dentre elas macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso. Junto com o IFN-g e a interleucina 1 (IL-1), o TNF- $\alpha$  estimula a produção de IL-6 por células do músculo liso que, por sua vez, são as principais indutoras da produção de proteína C reativa hepática. O TNF- $\alpha$  também está ligado ao aumento dos níveis de LDL oxidado em placas ateroscleróticas, bem como à sua instabilização, causando degradação da matriz colagenosa ao aumentar a indução de metaloproteinases de matriz (MMPs)<sup>67,68</sup>.

O valor preditivo adverso das elevações tanto do TNF- $\alpha$  quanto da IL-6 foi demonstrado tanto em pacientes com síndromes coronarianas agudas como em indivíduos saudáveis. Em pacientes com angina instável, a IL-6 sérica elevada está associada à maior morbimortalidade intra-hospitalar<sup>69</sup> e em pacientes estáveis pós-infarto, o TNF- $\alpha$  está associado a um maior risco de recorrência de eventos coronarianos<sup>70</sup>. Novamente, uma subanálise feita pelo *Physicians'*

*Health Study* encontrou associação de risco independente entre os níveis iniciais de IL-6 e eventos coronarianos futuros<sup>71</sup>. Nessa análise, embora os níveis séricos de IL-6 tenham se correlacionado diretamente com níveis de h-CRP, permaneceram como risco independente mesmo depois de ajustado para a h-CRP. Este achado sugere a existência de mecanismos adicionais, além dos mediados pela produção de h-CRP, através dos quais IL-6 exerce seus efeitos aterotrombóticos.

As estatinas parecem também diminuir a secreção de IL-6 e TNF- $\alpha$  e, mais especificamente, a sinvastatina reduz a expressão de TNF- $\alpha$  por monócitos. O mecanismo putativo dessa ação antiinflamatória está relacionado à redução, pelas estatinas, da ativação do fator nuclear kB, um fator de transcrição envolvido na indução de citocinas inflamatórias.

#### 2.4 Proteína C reativa (CRP)

A proteína C reativa (CRP) é um reagente de fase aguda usada clinicamente como um marcador de inflamação sistêmica. Ela é produzida pelo fígado e pelo tecido arterial e liberada após estímulo direto da citocina inflamatória IL-6. Embora a CRP tenha sido tradicionalmente vista como um subproduto da resposta inflamatória, evidências recentes sugerem que ela tenha um papel patogênico na inflamação vascular. A CRP causa expressão e síntese de uma variedade de fatores pró-inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 e VCAM-1<sup>72</sup>. Ela foi localizada dentro de placas ateroscleróticas, de onde ela regula a fagocitose de LDL por macrófagos<sup>73,74</sup>, e está também implicada como um ativador de complemento dentro da placa aterosclerótica<sup>75</sup>.

De todos os marcadores inflamatórios, a CRP foi a mais estudada e a que possui maior relevância clínica. Valores iniciais de CRP são um forte preditor de risco independente para infarto, AVE, doença vascular periférica e morte cardiovascular em coortes de indivíduos saudáveis<sup>76-80</sup>. Além disso, a CRP é um fator de risco de morbimortalidade em pacientes com angina estável e instável<sup>81-83</sup>, infarto do miocárdio<sup>84</sup> e em pacientes submetidos à revascularização miocárdica<sup>85,86</sup>.

Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, uma CRP > 3mg/l indica uma maior chance de morte, infarto ou revascularização<sup>81</sup>. Em pacientes com infarto por vasoespasmos, a CRP tende a se manter normal, apesar de elevações do segmento ST, sugerindo que a sua elevação seja um fator pré-existente e não secundário à necrose miocárdica<sup>87</sup>. A CRP pode ser um marcador de risco ainda maior

em mulheres do que em homens<sup>79</sup>. Mulheres e homens com LDL-colesterol normal (<130mg/dl) apresentam risco cardiovascular aumentado na presença de CRP alta<sup>88,89</sup>.

Estes dados sugerem que existe benefício em adicionar a CRP à dosagem rotineira de níveis de colesterol. Pacientes com LDL baixo e CRP elevada se beneficiam de uma postura mais agressiva em relação à redução de fatores de risco modificáveis e, possivelmente, de terapia com estatinas. Terapia com estatinas em pacientes com LDL normal e CRP elevada foi testada<sup>90</sup>. Neste estudo, pacientes com LDL baixo (<149mg/dl) e CRP elevada (>0,16mg/dl) se beneficiaram de terapia com lovastatina, obtendo redução de risco relativo semelhante aos pacientes com hiperlipidemia.

Atualmente, a dosagem de CRP, como rotina na predição de risco cardiovascular, pode ser recomendada em grupos especiais de pacientes. Além disso, uma CRP alta na ausência de infecção clínica deve sugerir ao cardiologista uma postura mais agressiva em relação aos fatores de risco convencionais, bem como a consideração de terapia com estatinas.

#### Conclusão

Novos fatores de risco cardiovascular emergem como importantes estratificadores de risco conforme aumenta o conhecimento da fisiopatologia do processo de aterotrombose. A maior parte deles pode ser dosada, como biomarcadores séricos, por testes diagnósticos relativamente simples, cujos resultados já se encontram padronizados. É importante que determinadas populações de pacientes sejam submetidas a tais testes, visando a identificação destes novos fatores de risco. Os pacientes que mais se beneficiam do rastreamento de novos fatores de risco cardiovascular são aqueles com doença aterotrombótica, na ausência de fatores de risco convencionais. Em alguns pacientes, a presença anormal de alguns desses fatores, como a homocisteína, a CRP e a resistência à aspirina, deve levar o clínico a considerar medidas higiênico-dietéticas e, possivelmente, terapias farmacológicas adicionais. O conhecimento da inter-relação destes mecanismos fisiopatológicos com os fatores ambientais, nos levará a uma melhor estratégia para o controle das doenças cardiovasculares.

## Referências bibliográficas

1. Murray CJL, Lopez AD (eds). The Global Burden of Disease. Boston: Harvard University Press; 1996:936-939. ISBN 0-674-35448-6.
2. Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva, NA. Análise crítica das mudanças das taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório ocorridas entre 1980 e 2000, no Estado do Rio de Janeiro. *Rev SOCERJ* 2003; 16(2):95-100.
3. 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.
4. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6428):1409-11.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, Mayo-Smith M, Faas FH, Elam MB, Rutan GH, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75(17):1196-201.
6. Ridker PM. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost* 1997;78(1):53-9.
7. Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance to coronary risk in Afro-Caribbeans compared with Europeans. *Diabetologia* 1994;37(8):765-72.
8. Yao C, Wu Z, Wu Y. The changing pattern of cardiovascular diseases in China. *World Health Stat Q* 1993;46(2):113-8.
9. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77(4):1370-1376.
10. Tawakol A, Forgiione MA, Stuehlinger M, Alpert NM, Cooke JP, Loscalzo J, Fischman AJ, Creager MA, Gewirtz H. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *JACC* 2002;40(6):1051-58.
11. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997;95(5):1119-21.
12. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;97(1):146-53.
13. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986;77(6):1909-16.
14. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993;91(6):2873-2879.
15. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran Jr LJ, Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001;107(6):675-83.
16. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268(7):877-81.
17. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-6.
18. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
19. Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *JACC* 2001;37(7):1858-63.
20. El-Khairi L, Ueland PM, Refsum H, Graham IM, Vollset SE. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *Circulation* 2001;103(21):2544-9.
21. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279(5):359-64.
22. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118(12):956-63.
23. Barasch E, Benderly M, Graff E, Behar S, Reicher-Reiss H, Caspi A, Pelled B, Reisin L, Roguin N, Goldbourt U. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6,457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995;48(6):757-65.
24. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, de Simone G, Best L, Lewis MR, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Strong Heart Study. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003;145(3):467-74.
25. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(10):635-41.
26. Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blombäck M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987;2(8566):988-91.



27. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75(4):369-80.
28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
29. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88(3):230-5.
30. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998;97(4):350-5.
31. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003;41(6):961-5.
32. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-42.
33. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23(3):223-9.
34. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2003;41(4 suppl S):S89-95.
35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
36. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000;31(7):1779-84.
37. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
38. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358(9281):527-33.
39. Scanu AM. Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992;267(24):3326-9.
40. Schaefer EJ, Lamont-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, Levy RI. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994;271(13):999-1003.
41. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997;95(2):329-34.
42. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Ann Rev Med* 1996;47:423-42. Review.
43. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992;41(11):1215-24.
44. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;339(6222):303-5.
45. Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). *Science* 1993;260(5114):1655-8.
46. Takami S, Yamashita S, Kihara S, Ishigami M, Takemura K, Kume N, Kita T, Matsuzawa Y. Lipoprotein(a) enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1998;97(8):721-8.
47. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, Broze Jr GJ, Simari RD. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001;98(10):2980-7.
48. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaefer EJ, Castelli WP. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276(7):544-8.
49. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9,936 men and women. *Circulation* 1997;96(5):1390-7.

50. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D. Lipoprotein Lpa as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24(7):444-53.
51. Haider AW, Andreotti F, Thompson GR, Kluff C, Maseri A, Davies GJ. Serum lipoprotein(a) level is related to thrombin generation and spontaneous intermittent coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94(9):2072-6.
52. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, Vernon SM, Powers ER, Gimble LW. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995;91(5):1403-9.
53. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL. HMG- CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lpa levels. *Circulation* 1989;80(5):1313-9.
54. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274(22):1771-4.
55. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer Jr HB. Levels of lipoprotein Lpa decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985;57(2-3):293-301.
56. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, Herd JA, Farmer JA, Payton-Ross C, Kimball KT, Gotto AM, Morrisett JD. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein(a) in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996;37(6):1298-308.
57. Beil FU, Terres W, Orgass M, Greten H. Dietary fish oil lowers lipoprotein(a) in primary hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1991;90(1):95-7.
58. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: Results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apheresis* 2002;17(4):161-9.
59. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
60. Sakai A, Kume N, Nishi E, Tanoue K, Miyasaka M, Kita T. P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T lymphocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(2):310-6.
61. Ramos CL, Huo Y, Jung U, Ghosh S, Manka DR, Sarembock IJ, Ley K. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 1999;84(11):1237-44.
62. Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice. *Cell* 1993;74(3):541-54.
63. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103(4):491-5.
64. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994;343(8901):831-6.
65. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
66. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9286):971-6.
67. Fazio S, Linton MF. The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall. *Am J Cardiol* 2001;88(2A):12E-15E. Review.
68. Lee WH, Kim SH, Lee Y, Lee BB, Kwon B, Song H, Kwon BS, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):2004-10.
69. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99(16):2079-84.
70. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101(18):2149-53.
71. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767-72.
72. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4(5):361-8.
73. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
74. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2094-9.

75. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158(3):1039-51.
76. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. 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(2):237-42.
77. 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(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356.
78. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.
79. 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(8):731-3.
80. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
81. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid "a" protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
82. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343(16):1139-47.
83. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349(9050):462-6.
84. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98(9):839-44.
85. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104(9):992-7.
86. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84(4):459-61, A9.
87. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, Quaranta G, Monaco C, Pepys MB, Maseri A. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94(10):2373-80.
88. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
89. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107(3):391-7.
90. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto Jr AM. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959-1965.