

A Proteína C-Reativa na Atualidade

Artigo de
Atualização

C-Reactive Protein: an update

2

Celise Alessandra Sobral Denardi^{1,2}, Antonio Casella Filho¹, Antonio Carlos Palandri Chagas¹

Resumo

A proteína C-reativa (PCR) tem uma participação importante na fisiopatologia e na evolução da doença aterosclerótica. Sendo uma das moléculas mais estudadas em tempos atuais, constitui um marcador inflamatório considerado forte preditor independente de risco para evento e morte cardiovascular. Ainda há questionamentos sobre a PCR ser um biomarcador ou um mediador do processo inflamatório endotelial, ou mesmo ser um participante direto do próprio processo aterosclerótico, que é extremamente dinâmico e progressivo, resultado final da combinação entre disfunção endotelial e inflamação.

Palavras-chave: Proteína C-reativa - PCR, Aterosclerose, Biomarcador, Fator de risco, Inflamação

Abstract

Playing an important role in the physiopathology and development of atherosclerotic disease, C-reactive protein ranks high among molecules that are currently being studied, constituting a strong independent risk predictor for cardiovascular disease and death. There are still some doubts about whether C-reactive protein is a biomarker or mediator of the inflammatory endothelial process, or even a direct participant in the atherosclerotic process, which is extremely dynamic and progressive, as the final outcome of a combination of endothelial dysfunction and inflammation.

Keywords: C-reactive protein, Atherosclerosis, Biomarkers, Risk factor, Inflammation

Introdução

Como uma das moléculas mais estudadas atualmente, a proteína C-reativa (PCR) constitui um marcador inflamatório considerado forte preditor independente de risco para evento e morte cardiovascular que, através de sua interação com os fatores de risco clássicos, pode também levar a alterações do perfil pró-aterosclerótico do paciente¹.

Considerando-se o processo aterosclerótico como extremamente dinâmico e progressivo, resultante da combinação entre a disfunção endotelial e a inflamação, em que há síntese e liberação de substâncias vasoativas, torna-se necessário um marcador biológico para o seguimento de evolução da doença. Os marcadores biológicos possuem como característica avaliar

processos biológicos normais, patológicos ou farmacológicos em resposta a uma intervenção terapêutica, e também definir alterações de constituintes de fluidos corporais, podendo também avaliar o espectro das doenças através do diagnóstico, do prognóstico e da recorrência de doenças e de seu monitoramento terapêutico.

Sua síntese ocorre nos hepatócitos sob estímulo primário da interleucina-6 (IL-6), apresentando traços normalmente detectados no sangue. Porém, em condição inflamatória aguda, há elevação de seus níveis nas 6 a 8 horas iniciais, podendo atingir valores de até 300mg/dl em 48 horas. Essas características fazem da PCR um marcador clínico importante pelas suas características de boa estabilidade, alta sensibilidade, boa reprodutibilidade e precisão².

¹ Unidade Clínica de Aterosclerose - INCOR /FM – Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil

² Faculdade de Medicina – PUC – Campinas (SP), Brasil

A proteína C-reativa pode ser considerada um fator ou um marcador de risco?

Diante de várias evidências que serão relatadas a seguir, pode-se dizer que a PCR também faz parte do processo aterosclerótico, além de constituir um biomarcador para o processo endotelial³.

Em concentrações conhecidas como preditoras de doença vascular, a PCR tem grande participação no favorecimento do estado pró-inflamatório, atuando na *down regulation* endotelial da enzima NOs (óxido nítrico-sintase) e também na transcrição das células endoteliais, levando assim à desestabilização da eNOS-RNA. Todo esse processo resultará na redução da liberação de óxido nítrico (NO)⁴, também agindo em situações de isquemia crônica através da inibição da angiogênese, quando a PCR estiver presente em níveis elevados⁵.

Essa relação com a deficiência de eNOS (óxido nítrico-sintase endotelial) parece ser o ponto importante na aterogênese, claramente observado quando são avaliadas culturas de células endoteliais de aorta humana, testando-se a expressão da eNOS, abundante nesse tipo de cultura, após sua pré-incubação com PCR, levando assim a aumento significativo das moléculas de adesão – monócitos – e redução direta da expressão de eNOS⁶. Age ainda como estimuladora de endotelina ET1, reguladora das moléculas de adesão, facilitando também a entrada de LDL-colesterol no macrófago através da moléculas de MCP1, como observado em cultura de células de safena humana submetidas à PCR humana recombinante. Representa papel como regulador do fator nuclear kappa-beta, responsável pela facilitação de numerosos genes pró-ateroscleróticos⁷, agindo ainda ao nível das prostaciclina vasodilatadoras, levando à redução de sua produção⁸; alguns fármacos específicos podem atenuar esse processo⁹. Há ainda ação ao nível das células endoteliais progenitoras e dos mecanismos de neovascularização, onde a PCR tem seu papel agente do mecanismo inibitório e compensatório de angiogênese em modelos de isquemia crônica¹⁰. Possui também importante papel na instabilização da camada fibrosa do ateroma, através do estímulo da matriz da metaloproteinase-1(MMP-1) liberada com a degradação de colágeno e proteínas, assim como diminuindo a fibrinólise e promovendo a síntese do PAI-1. Observa-se um aumento da adesão e ativação plaquetária quando a PCR é liberada pelo fator tissular dos monócitos, reduzindo-se pelo óxido nítrico (NO) e pelas prostaciclina¹¹.

Age ainda como mediadora na formação da placa aterosclerótica, através de sua participação na inibição

das proteínas mediadoras do complemento, protegendo assim as células endoteliais de lesões por ele mediadas. O sistema de complemento consiste em uma complexa cascata enzimática com proteínas reguladoras que normalmente participam de mecanismos de defesa através das vias de opsonização, químio-atração de leucócitos, lise e ativação celulares¹², além de sua atuação na promoção do fenótipo inflamatório¹³.

Assim, a PCR não é apenas um marcador inflamatório de aterosclerose e eventos coronarianos, mas também um mediador de doença em função de sua contribuição na formação da lesão, na ruptura da placa e nos mecanismos de trombose coronariana. Seus efeitos diretos pró-aterogênicos estendem-se também às células musculares lisas, e assim suas funções como fator aterosclerótico e adicional com marcador de risco se fazem verdadeiros¹⁴.

Ao se avaliar alguns subgrupos, como nos casos de doença arterial coronariana (DAC), podem-se citar dados publicados entre 1996 e 2004 referentes à correlação entre PCR e DAC, que demonstraram que 50% dos eventos (IAM, AVE, morte súbita, reestenose de *stent*) ocorriam em indivíduos com fatores de risco não identificados, porém com níveis elevados de PCR¹⁵.

Estudo que avaliou placas rotas de indivíduos que morreram de causa cardiovascular demonstrou a presença de grandes quantidades de PCR nessas placas¹⁶. Houve também correlação entre níveis elevados de PCR nas primeiras 48 horas após o tratamento invasivo pela angioplastia com *stent* e maior incidência de reestenose¹⁷.

Em pacientes de prevenção secundária, houve redução dos níveis de PCR em apenas 50% desses indivíduos, 30 dias após a obtenção de níveis de LDL-colesterol desejáveis para essa população. Ainda assim a PCR se revelou um bom marcador de risco para evento cardiovascular e seguimento terapêutico, com um importante poder preditivo de reação inflamatória¹⁸.

Na avaliação de pacientes que foram admitidos com quadro de dor torácica na sala de emergência, os valores de PCR não foram considerados bons marcadores de IAM, porém um valor superior a 1/3 de seu limite superior de normalidade foi preditor de eventos cardíacos ainda no período intra-hospitalar¹⁹. Ao se avaliar o grupo isolado de mulheres portadoras de DAC, observou-se que houve correlação entre níveis elevados de PCR e presença de evento cardiovascular - população de cerca de 27 mil mulheres, estudadas por um período de 10 anos²⁰. Esses dados foram confirmados por outro estudo, com cerca de 15 mil mulheres, também seguidas por 10

anos, em que houve correlação entre perfil lipídico, níveis elevados de PCR e maior incidência de acidente vascular encefálico²¹. E mais, em outro grupo estudado, com as mesmas características de população, mostrou níveis maiores de PCR associados à maior incidência de eventos²². Quando mulheres ao redor de 45 anos, classificadas em riscos intermediário e baixo pelo escore de Framingham, foram reclassificadas pelo escore Reynolds - que se utiliza da PCR - metade delas foi reclassificada como de alto risco para evento cardiovascular²³.

Nos casos de portadores de síndrome metabólica, suas próprias características como obesidade abdominal e resistência à insulina já contribuem para a produção de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina-6, que tem grande contribuição na secreção hepática de PCR^{24,25}. Assim, na prática clínica, a PCR parece ter valor preditivo global para evento cardiovascular futuro nos portadores de síndrome metabólica²⁶. Em indivíduos não-diabéticos, mas já com resistência à insulina, observa-se a presença de níveis elevados de PCR, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α e disfunção endotelial²⁷, sendo que esse estado inflamatório pode ser revertido pelas mudanças de estilo de vida, especialmente pela perda de peso²⁸.

Em 30% dos casos de manifestação da doença aterosclerótica, esta pode ocorrer em carótidas e assim marcadores de atividade inflamatória como a PCR, a interleucina-6 e o fibrinogênio poderiam ter importância na identificação da doença nessa população²⁹, inclusive como marcador de alteração na microcirculação renal³⁰.

Há ainda a sugestão de alguns estudos sobre a correlação entre a existência de polimorfismos do gene da PCR, lesão da íntima-média carotídea e incidência de eventos, especialmente observados em um grupo de idosos seguidos pelo período de 13 anos³¹.

Dados a respeito de doença aterosclerótica arterial periférica, especificamente em membros inferiores, demonstram correlação entre os níveis de PCR e a incidência de fenômenos tromboembólicos após cirurgia de enxertos venoarteriais³².

Alguns estudos realizados em pacientes portadores de doença arterial periférica, acompanhados por um período de 17 anos, através da avaliação clínica e do índice tornozelo-braquial com controle de marcadores de inflamação - dentre eles a PCR - mostraram que houve correlação entre a presença de doença arterial periférica com a presença de níveis elevados de PCR³³.

Esses dados também foram observados por outro grupo que considerou níveis elevados de PCR e

redução no teste de 6 minutos de caminhada, sugerindo assim o importante papel da inflamação na doença vascular periférica³⁴.

Quando avaliados 119 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, por Villacorta et al., que foram admitidos descompensados na emergência - em classe funcional III ou IV- e que foram acompanhados em sua evolução por 12 ± 9 meses, com desfecho de mortalidade cardiovascular, observou-se correlação entre níveis elevados de PCR ($>3,0$) e mortalidade, sugerindo assim o componente inflamatório dessa doença³⁵.

Qual seria então o real papel da PCR em prevenção primária e secundária?

Inúmeros estudos têm demonstrado bons resultados da terapêutica com estatinas, nos quais a redução dos níveis lipídicos através da inibição da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima-A redutase também resulta em redução da atividade inflamatória endotelial, levando à redução dos níveis de PCR. São estudos multicêntricos com número grande de pacientes, com enfoque em prevenção primária - estudos: AFCPS/ TexCAPS - que correlacionaram a redução de eventos em indivíduos de prevenção primária com níveis de lipídios baixos, porém com níveis de PCR elevados previamente ao uso de lovastatina³⁶.

O estudo PRINCE demonstrou redução da atividade inflamatória pela redução dos níveis de PCR com o uso de pravastatina também em pacientes de prevenção primária³⁷. O estudo JUPITER avaliou a correlação entre a redução dos níveis de LDL-colesterol e os níveis de PCR com o uso de rosuvastatina, levando à redução de evento cardiovascular³⁸ ou em prevenção secundária pelos estudos: CARE - demonstrou que a PCR adiciona risco para a recorrência de evento cardiovascular em pacientes de prevenção secundária³⁹; MIRACL - em que houve redução significativa de atividade inflamatória pela avaliação de níveis de PCR, em pacientes portadores de síndrome coronariana aguda através do uso de altas doses de atorvastatina⁴⁰; REVERSAL - que demonstrou correlação entre redução do tamanho do ateroma e dos níveis de PCR com o uso de estatinas⁴¹.

Esses dados se fazem verdadeiros ao se avaliar a correlação entre PCR e LDL-colesterol em um grupo de 3745 pacientes com síndrome coronariana aguda - em prevenção secundária - e randomizados para atorvastatina e pravastatina, em altas doses, quanto à ocorrência de evento cardiovascular, observando-se taxas menores de eventos em pacientes que atingiram LDL-colesterol <70 após terapia hipolipemiante, e nos

indivíduos com PCR < 2,0, independente dos níveis de LDL, menor recorrência de eventos⁴².

Apesar do uso de estatinas como redutores do perfil lipídico, cerca de 60%-70% dos eventos cardiovasculares continuam a ocorrer, e apenas 34,1% dos homens que sofrem evento cardiovascular apresentam dislipidemia associada⁴³. Níveis elevados de PCR podem estar associados a níveis de LDL-colesterol elevados; ainda assim acumulam evidências de valor prognóstico para doença cardiovascular em indivíduos de alto risco⁴⁴.

A PCR ainda é um marcador inflamatório preditor de IAM, AVE, doença vascular obstrutiva periférica e morte súbita cardíaca em indivíduos saudáveis, e preditor de novos eventos em prevenção secundária. Acrescenta valor prognóstico ao escore de Framingham, à síndrome metabólica, ao perfil lipídico, à pressão arterial com ou sem a presença de aterosclerose subclínica, podendo ser considerados os valores de até 1,0mg/dl, entre 1,0mg/dl e 3,0mg/dl e >3,0mg/dl como, respectivamente, baixo risco, moderado e alto risco⁴⁵.

Conclusão

Sendo o processo inflamatório parte da evolução da doença aterosclerótica, a mensuração de um biomarcador, como a PCR, faz-se necessária como marcador de risco para eventos cardiovasculares em conjunto com controle dos fatores de risco clássicos como: nível lipídico, mudanças de estilo de vida através de mudança de hábitos alimentares, perda de peso, atividade física regular, controle dos níveis de glicemia e cessação do tabagismo, constituindo assim estratégias para sua redução tanto em prevenção primária quanto em secundária⁴⁶.

Em referência aos marcadores bioquímicos cabíveis para quadros de síndrome coronariana aguda pode-se citar a PCR ultra-sensível como maior marcador de inflamação na fase aguda⁴⁷. Pode-se considerá-la como algo a mais a ser associado ao escore de TIMI, em pacientes com IAM sem supra de ST, conforme demonstraram Correia et al. ao avaliar PCR em 86 pacientes, com até 48 horas de dor, como valor adicional ao escore com poder preditivo positivo, adicionando assim valor prognóstico a esse paciente⁴⁸.

Quanto à avaliação de um biomarcador, faz-se necessária avaliação de custo-efetividade, acurácia, habilidade para ser um verdadeiro preditor de eventos. A sua utilidade clínica deve ser importante. A PCR é importante para a prevenção primária e

secundária assim como níveis de LDL-c, critérios de Framingham e síndrome metabólica, podendo ser de grande relevância quando associada aos outros fatores de risco clássicos como a LDL, por exemplo⁴⁹. Nos casos de SCA e IAM, a PCR mostra-se um bom preditor de eventos a médio (1 mês) e a longo prazo (1 ano)⁵⁰ também observados nos casos de tratamento invasivo⁵¹.

A PCR pode ser considerada como um dos principais biomarcadores para a predição de eventos cardiovasculares e morte em associação aos fatores de risco clássicos^{42,43,52}, adicionando assim a estes, maior risco⁵³.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2631-639.
2. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):15-26.
3. Li SH, Szmítko PE, Weisel RD, et al. C-Reactive protein up regulates complement – inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation.* 2004;109:833-36.
4. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelium antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890-896.
5. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-19.
6. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106(12):1439-441.
7. Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive protein up regulates the nuclear factor kappa-beta signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1886-891.
8. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2003;108(14):1676-678.
9. Hanefeld M, Marx N, Pfützner A, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: The PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:290-97.

10. Szmitiko PE, Fedak PW, Weisel RD, et al. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation*. 2003;107:3093-100.
11. Willians TN, Zhang CX, Game BA, et al. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U-937 histiocytes through FcγRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:61-66.
12. Li SH, Szmitko PE, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates complement – inhibitory factors in endothelial cells. *Circulation*. 2004;109:833-36.
13. Khreiss T, József L, Potempa LA, et al. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*. 2004;109:2016-2022.
14. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation*. 2003;108(16):1917-923.
15. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):384-86.
16. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(suppl II):2-10.
17. Caixeta AM, Brito FS, Costa MA, et al. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(4):500-507.
18. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9 suppl 1):A33-A46.
19. Potsch AA, Siqueira Filho AG, Tura BR, et al. Importância da proteína C-reativa no diagnóstico e no prognóstico intra-hospitalar em pacientes com dor torácica na sala de emergência. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):275-80.
20. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Additive value of immunoassay measured fibrinogen and high sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006;114:381-87.
21. Everett BM, Kurth T, Buring JE, et al. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2235-242.
22. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-97.
23. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-19.
24. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2(2):82-104.
25. Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007;49(2):304-10.
26. Torres JL, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein in clinical practice. *Am Heart Hosp J*. 2003;1(3):207-11.
27. Yudkin JS, Stehower CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects; associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-78.
28. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins A, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type one diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation*. 2005;111(19):2446-455.
29. Schillinger M, Exner M. Inflammation and Carotid Artery Risk for Atherosclerosis Study - ICARAS. *Circulation*. 2005;111:2203-209.
30. Sclager O, Exner M, Mlekusch W, et al. C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke*. 2007;38(4):1263-285.
31. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, et al. Association of polymorphisms in the RCP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA*. 2006;296:2703-711.
32. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, et al. Elevated C-protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):2-9.
33. Tzoulaki I, Murray GD, Lee A, et al. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 2007;28:354-62.
34. Mac Dermott MM. Functional decline in patients with and without peripheral arterial disease: predictive value of annual changes in levels of C-reactive protein and D-dimer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(4):374-79.
35. Villacort H, Masetto AC, Mesquita ET. Proteína C-reativa na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):585-89.
36. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-965.
37. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and a cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
38. JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2291-297.
39. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100:230-35.

40. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108:1560-566.
41. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291:1071-1080.
42. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20-28.
43. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;18:46(8):1417-424.
44. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-397.
45. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM, et al. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;18(47):C19-31.
46. Bssuk SS, Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439-93.
47. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes. *Curr Med Chem*. 2008;15(13):1288-296.
48. Correia LC, Lima JC, Rocha MS, et al. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):124-28.
49. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, et al. Independent role of C reactive protein to predict major events at one-month and at one-year in acute coronary syndrome without ST elevation. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(7):248-52.
50. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1535-542.
51. Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein in clinical practice. *Am Heart Hosp J*. 2004;2(4 suppl 1):4-9.
52. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-33.
53. Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein in clinical practice. *Am Heart Hosp J*. 2004;2(4suppl 1):4-9.