

Proteína C-reativa e Prognóstico em Síndromes Coronarianas Agudas: Revisão Sistemática e Metanálise

C-Reactive Protein and Outcomes in Acute Coronary Syndromes: A systematic Review and Meta-Analysis

Luís C. L. Correia e J Pércles Esteves¹

Escola Bahiana de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA – Brasil

Resumo

A despeito da associação entre proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR) e eventos recorrentes em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST (SCA), a medida rotineira deste marcador não tem sido recomendada.

No intuito de avaliar se as evidências científicas atuais justificam a incorporação da PCR para estratificação de risco na admissão hospitalar de pacientes com SCA, realizamos revisão sistemática e metanálise dos trabalhos indexados no MEDLINE, SCIELO ou LILACS, com os seguintes critérios de inclusão: desenho de coorte prospectiva e avaliação do valor prognóstico da PCR, mensurada por método de alta sensibilidade, no momento da admissão hospitalar de pacientes com SCA. Dezenove estudos preencheram os critérios de inclusão.

Em relação ao seguimento de longo prazo, houve associação consistente entre PCR e eventos cardiovasculares, com *odds ratio* (OR) global de 4,6 (95% IC = 2,3–7,6) e OR global multivariado de 2,5 (95% IC = 1,8–3,4). Quanto ao curto prazo, 9 estudos foram positivos e 6 estudos negativos, com OR global de 1,65 (95% IC = 1,2–2,3). O OR global multivariado não foi obtido para o seguimento de curto prazo, pois esta medida foi descrita em apenas três trabalhos heterogêneos. Somente dois trabalhos, de curto prazo, fizeram análise do valor preditor incremental da PCR em relação a modelos multivariados, com resultados contraditórios.

Em conclusão, a escassez de avaliação do valor incremental da PCR, aliada a resultados controversos quanto ao valor preditor independente para eventos de curto prazo, não recomenda a utilização rotineira de PCR para estratificação de risco na admissão de SCA.

Palavras-chave

Proteína C-Reativa, síndrome coronariana aguda, prognóstico, metanálise.

Introdução

Em pacientes acometidos de síndromes coronarianas agudas (SCA), a instabilização da placa aterosclerótica é acompanhada de exacerbação da inflamação¹. O fenômeno inflamatório dificulta a estabilização da placa, o que teoricamente torna tais pacientes mais vulneráveis a eventos coronarianos recorrentes². Esse processo vascular é universal, não se limita ao local da ruptura de placa, acomete todo o leito coronário e, em nível sistêmico, pode ser detectado pela medida dos marcadores inflamatórios plasmáticos³. Esse é o racional mecanístico para o valor prognóstico dos marcadores inflamatórios em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Dentre os marcadores inflamatórios, o mais estudado é a medida de proteína C-reativa, por método de alta sensibilidade⁴.

Ao longo dos últimos 15 anos, várias publicações indicaram que a medida de proteína C-reativa apresenta valor preditor independente para eventos coronarianos recorrentes em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST⁵. No entanto, essa conduta não ganhou aderência na prática clínica, assim como a recomendação para dosagem deste marcador não foi incorporada nas diretrizes brasileiras⁶, americanas^{5,7} ou europeias⁸. Sendo assim, esta revisão sistemática tem o objetivo de avaliar se as evidências atuais justificam a incorporação da proteína C-reativa para estratificação de risco na admissão hospitalar de pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST.

Métodos

Pesquisa da Literatura

A base de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) foi a principal fonte para revisão sistematizada de trabalhos sobre o tema. Para pesquisa de trabalhos não indexados ao MEDLINE e realizados na América Latina, foram utilizadas as bases de dados SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), aplicando-se as mesmas palavras-chave do MEDLINE. As referências de cada artigo original e de artigos de revisão foram checadas a fim de selecionar estudos que não tenham sido identificados pela pesquisa nas bases de dados.

Inicialmente, o dicionário MeSH (*Medical Subject Heading Terms*) foi utilizado para definição dos termos

Correspondência: Luís C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402 – Graça – 40150080 – Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 11/01/10; revisado recebido em 14/04/10;

aceito em 17/05/10.

para pesquisa nos títulos dos trabalhos. O termo *c-reactive protein* foi escolhido para combinação com os termos *acute coronary syndromes*, *myocardial infarction* e *unstable angina*, resultando em um total de três combinações de dois termos, utilizando-se a preposição *AND*. Após leitura dos títulos e dos resumos encontrados, os estudos com as seguintes características foram selecionados: desenho de coorte prospectiva em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST e avaliação do valor prognóstico da proteína C-reativa, mensurada por método de alta sensibilidade, no momento da admissão hospitalar.

Trabalhos com evidentes vieses metodológicos foram excluídos.

Desfechos avaliados

Os seguintes desfechos foram considerados: morte ou eventos cardiovasculares combinados. Houve variação dos estudos quanto à definição de desfechos combinados, sendo que a maioria considerou *morte cardiovascular e infarto*, ou *morte cardiovascular, infarto e angina recorrente*. Esses estudos foram avaliados em conjunto, uniformizando qualquer uma dessas combinações como *eventos cardiovasculares*. Desfechos em seguimento de

curto prazo foram definidos como ocorridos durante a hospitalização ou em tempo máximo de 30 dias. Desfechos em seguimento de longo prazo foram definidos como mínimos de três meses de acompanhamento.

Análise dos dados

Inicialmente, as características dos diferentes estudos foram apresentadas em forma de tabela. Foram descritos de forma separada estudos que avaliaram eventos em seguimento de curto prazo (≤ 30 dias) e estudos que avaliaram eventos em seguimento de longo prazo (≥ 3 meses). Alguns avaliaram ambos os desfechos, portanto, constam nas duas tabelas.

Na análise univariada, foram combinados os estudos que relataram a incidência absoluta de eventos de acordo com um ponto de corte da proteína C-reativa. Trabalhos que se limitaram a avaliar a proteína C-reativa como variável contínua não foram incluídos na metanálise. No começo, os resultados dos diferentes estudos foram comparados pela estatística Q de Cochrane, sendo $p < 0,05$ indicativo de heterogeneidade. Em caso de heterogeneidade, os estudos foram combinados pelo modelo de efeito randômico (método de DerSimonian e Laird). Do contrário, foi utilizado o modelo de efeito fixo (método de Mantel-Haenszel).

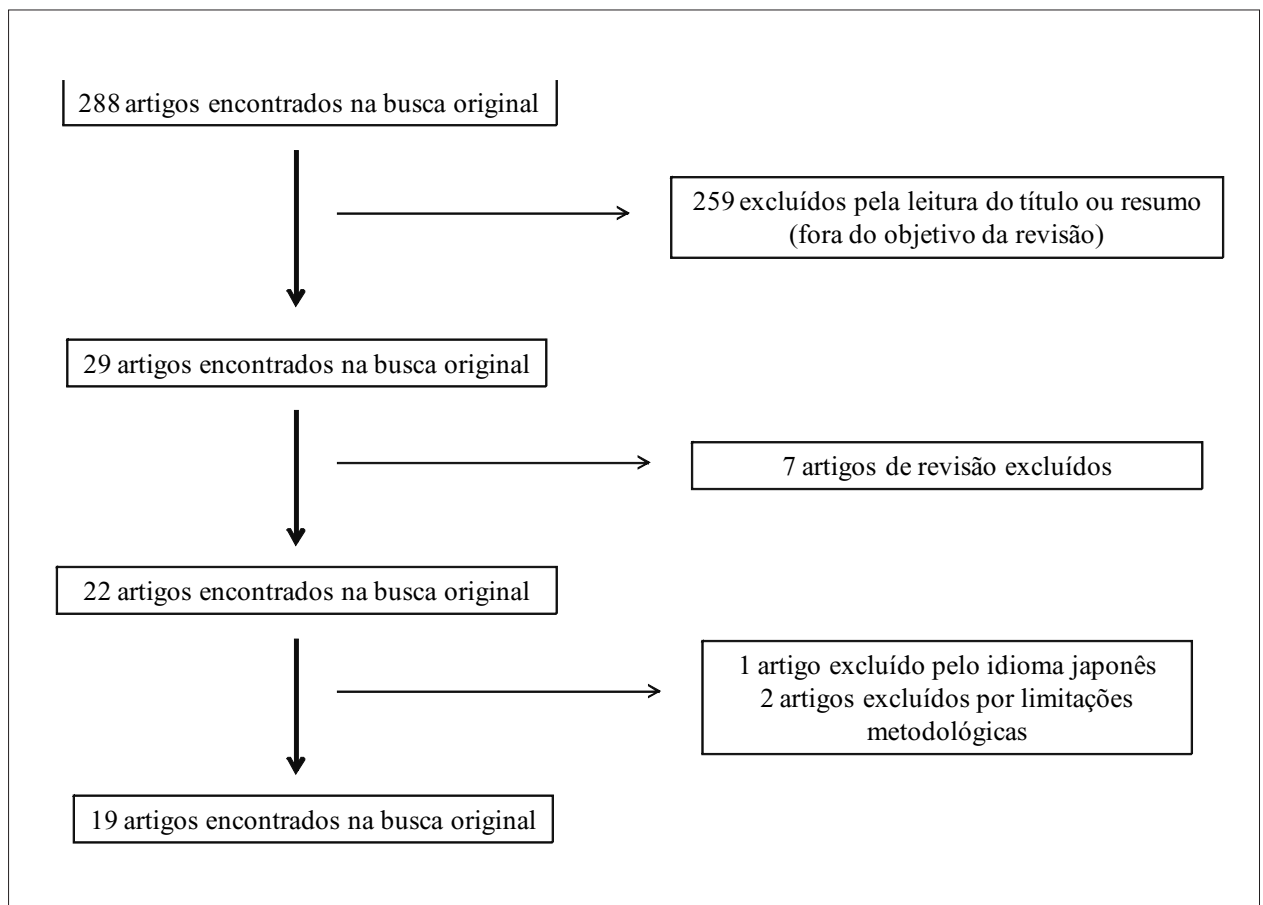


Figura 1 - Representação esquemática da seleção dos trabalhos para revisão sistemática.

Os resultados combinados foram descritos em *odds ratio* (OR) e 95% intervalo de confiança (IC). Além disso, foram obtidas curvas ROC sumarizadas (sROC), com descrição da estatística-C (área abaixo da curva) sumarizada e respectivo 95% IC. O “efeito de limiar” dos pontos de corte da proteína C-reativa foi avaliado, em cada trabalho, pela correlação de Spearman entre sensibilidade e especificidade. Para análise de sensibilidade, as influências de diferenças metodológicas nos resultados da metanálise foram testadas conjuntamente por método de metarregressão.

Para analisar conjuntamente os dados das análises multivariadas, foram combinadas os OR descritos em cada trabalho. Os estudos que descreveram a análise multivariada por risco relativo ou *hazard ratio* não foram combinados. Para análise estatística, foi utilizado o programa Meta-DiSc, Versão 1.4 (*Universidad Complutense, Madrid, Espanha*)⁹, exceto para a combinação dos *odds ratio*, quando se utilizou o programa *Comprehensive Meta Analysis, Versão 2 (Biostat, Inc, Englewood, NJ, EUA)*¹⁰.

Resultados

Seleção dos estudos

A pesquisa de artigos publicados até maio de 2009 resultou em 288 trabalhos, sendo 259 excluídos pela leitura do título, que indicava não se tratar de trabalhos avaliando o valor prognóstico da proteína C-reativa em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST. Dos 29 trabalhos restantes, 7 foram excluídos por serem artigos de revisão e um por ser publicado em revista japonesa, com versão

integral apenas naquele idioma¹¹. Outros dois artigos foram excluídos por problemas metodológicos: um artigo japonês, pois apenas avaliou proteína C-reativa combinada ao amiloide sérico A¹²; e um artigo chileno que apenas trata proteína C-reativa como variável contínua e, no modelo multivariado, contempla apenas três biomarcadores, sem ajustar para as variáveis clínicas¹³.

Sendo assim, 19 estudos participaram desta revisão sistemática – Figura 1.

Características dos estudos

Dezenove estudos foram selecionados, 15 realizados por grupos da América do Norte ou Europa^{1,14-27}, três do Brasil²⁸⁻³⁰ e um da Argentina³¹. Todos esses trabalhos foram publicados em revistas com fator de impacto ≥ 3 , exceto dois estudos brasileiros^{28,29}. O primeiro estudo data de 1994, realizado por Liuzzo e cols.¹⁴ e publicado no *New England Journal of Medicine*. Embora de pequeno tamanho amostral, apenas 32 pacientes com angina instável, o impacto de tal trabalho deve-se à original ideia de prever eventos cardiovasculares a partir do *status* inflamatório de pacientes com SCA. A demonstração de que a medida de proteína C-reativa previa eventos hospitalares serviu de base para a realização dos outros 18 estudos, cujas publicações sucessivas iniciaram-se três anos mais tarde.

Predominantemente, as amostras populacionais de tais estudos consistiram de pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST e 6 trabalhos incluíram também infarto com supradesnível do ST^{21,23-26,28}. O tamanho amostral dos trabalhos cresceu ao longo dos anos,

Tabela 1 - Características dos estudos que avaliaram o valor preditor da proteína C-reativa em longo prazo

Autor	Ano	n	População	Seguimento	Desfechos	Ponto de Corte	Desfechos PCR ↑ vs. PCR ↓	Associação Independente	Valor Incremental
Winter	1999	150	SCASS	6 meses	Morte, IAM, AI	5 mg/l (Arbitrário)	23,0% vs. 1,0% *	Sim (OR não relatado)	Não Avaliado
Ferreirós	1999	199	AI	3 meses	Morte, IAM, AR	15 mg/l (ROC)	77,0% vs. 13,0% *	Não Avaliado	Não Avaliado
Lindahl	2000	917	SCASS	3 anos	Morte	10 mg/l (Arbitrário)	17,0% vs. 6,7% *	RR = 2,6 (1,5–4,5)	Não Avaliado
Heeschen	2000	447	AI	6 meses	Morte, IAM	10 mg/l (ROC)	19,0% vs. 5,4% *	OR = 1,97 (1,2–3,6)	Não Avaliado
Mueller	2002	1.042	SCASS	2 anos	Morte	10 mg/l (Arbitrário)	13,0% vs. 3,9% *	OR = 4,07 (2,3–7,3)	Não Avaliado
Bodi ²²	2005	515	SCASS	6 meses	Morte, IAM	11 mg/l (ROC)	23,0% vs. 8,9% *	OR = 2,1 (1,2–3,8)	Não Avaliado
Scirica	2007	3.225	SCA	10 meses	Morte	9 mg/l (ROC)	Associação Presente Não Dicotomizados	HR = 2,2 (1,6–3,0)	Não Avaliado
Bogaty	2008	1.210	SCA	1 ano	Morte, IAM, AI	Contínua	Associação Presente Não Dicotomizados	Associação Ausente Não Dicotomizados	Não Avaliado

N - tamanho amostral; Ponto de corte: entre parênteses o método de escolha do valor referente – pelo melhor ponto da curva ROC ou de forma arbitrária;

PCR ↑: proteína C-reativa acima do ponto de corte; PCR ↓: proteína C-reativa abaixo do ponto de corte.

* Diferença estatisticamente significante de desfechos entre pacientes com e sem proteína C-reativa elevada; OR - *odds ratio*; RR - risco relativo; HR - *hazard ratio*.

SCA - síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnível do ST; SCASS - síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST;

AI - angina instável; IAM - infarto agudo do miocárdio

variando de 32 a 7.108 pacientes (média 1.123 ± 1.674), 7 deles com mais de 1.000 pacientes^{20,21,23-27}, totalizando 21.339 indivíduos estudados. Todos os estudos mediram proteína C-reativa por método de alta sensibilidade, 11 deles utilizaram nefelometria^{14-19,21-24,26,28-30}, três turbidimetria^{1,25,27}, um luminometria²⁰ e dois ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)³¹.

Desta forma, podemos concluir que há um significativo número de trabalhos e pacientes estudados, com técnicas adequadas de mensuração da proteína C-reativa plasmática.

Proteína C-reativa: predição de eventos em longo prazo

Oito trabalhos avaliaram o valor prognóstico da proteína C-reativa em relação a eventos recorrentes em seguimento mínimo de três meses, com seguimento médio de 13 ± 11 meses. Todos os estudos demonstraram associação significativa da proteína C-reativa com eventos cardiovasculares^{1,18,19,22-24,27,31} – Tabela 1.

Quanto ao agrupamento metanalítico dos resultados dos trabalhos, os estudos de Bogaty e cols.²³ e Scirica e cols.²⁴ não foram incluídos, pois a proteína C-reativa foi avaliada

Tabela 2 - Características dos estudos que avaliaram o valor preditor da proteína C-reativa no curto prazo

Autor	Ano	n	População	Seguimento	Desfechos	Ponto de Corte	Desfechos PCR ↑ vs. PCR ↓	Associação Independente	Valor Incremental
Liuzzo	1994	32	AI	Hospitalar	IAM, Angina	3 mg/L (arbitrário)	23% vs. 0%	Não Avaliado	Não Avaliado
Oltrona	1997	140	AI	Hospitalar	IAM, Angina	10 mg/L (arbitrário)	25% vs 22%	Not Analyzed	Não Avaliado
Benamer	1998	195	AI	Hospitalar	Morte, IAM, Angina	6 mg/L (arbitrário)	11% vs. 21%	Associação Ausente OR não descrito	Não Avaliado
Morrow	1998	437	SCASS	Hospitalar	Morte	15,5 mg/L	5,2% vs 0,3%*	Não Avaliado	Não Avaliado
Ferreirós	1999	199	AI	Hospitalar	Morte, IAM, Angina	15 mg/L (ROC)	12% vs. 14%	Associação Ausente OR não descrito	Não Avaliado
Heeschen	2000	447	AI	Hospitalar	Morte, IAM	10 mg/L (ROC)	2,2% vs. 2,6%	Não Avaliado	Não Avaliado
Mueller	2002	1.042	SCASS	Hospitalar	Morte	10 mg/L (arbitrário)	3,6% vs. 1,0%*	Não Avaliado	Não Avaliado
James	2003	7.108	SCASS	Hospitalar	Morte, AMI	9,6 mg/L (arbitrário)	9,5 vs. 7,0%*	OR = 1,07 (0,87 - 1,3)	Não Avaliado
Oltrona	2004	1.773	SCA	30 dias	Morte, AMI	10 mg/L (arbitrário)	Associação Presente Percentuais não Descritos	RR = 1,43 (0,99 - 2,1)	Sem Valor Incremental
Duarte	2005	199	SCA	Hospitalar	Morte, AMI Angina, ICC	Contínua	Associação Presente Percentuais não Descritos	Associação Ausente OR não descrito	Não Avaliado
Foussas	2005	1.846	SCA	Hospitalar	Morte, AMI, Angina	3 mg/L (ROC)	23% vs. 15%*	HR = 1,8 (1,5 - 2,6)	Não Avaliado
Manenti	2006	172	SCASS	30 dias	Morte, Reinternamento	9 mg/L (arbitrário)	21% vs. 18%	Associação Ausente OR não descrito	Não Avaliado
Correia	2007	86	SCASS	Hospitalar	Morte, AMI	7,2mg/L (ROC)	20% vs. 1,7%*	OR = 14 (1,6 - 121)	With incremental value
Scirica	2007	3.225	SCA	30 dias	Morte	9 mg/L (ROC)	Associação Presente Percentuais Descritos	HR = 2,3 (1,5 - 3,6)	Não Avaliado
Kuch	2008	1.646	IAM	Hospitalar	Morte	3 mg/L (arbitrário)	12% vs. 6,4%*	OR = 4,6 (1,9 - 13)	Não Avaliado

N - tamanho amostral; Ponto de corte: entre parênteses, o método de escolha do valor referente – pelo melhor ponto da curva ROC ou de forma arbitrária; PCR ↑: proteína C-reativa acima do ponto de corte; PCR ↓: proteína C-reativa abaixo do ponto de corte.

* Diferença estatisticamente significante de desfechos entre pacientes com e sem proteína C-reativa elevada; OR - odds ratio; RR - risco relativo; HR - hazard ratio.

SCA - síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnível do ST; SCASS - síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do ST;

AI - angina instável; IAM - infarto agudo do miocárdio.

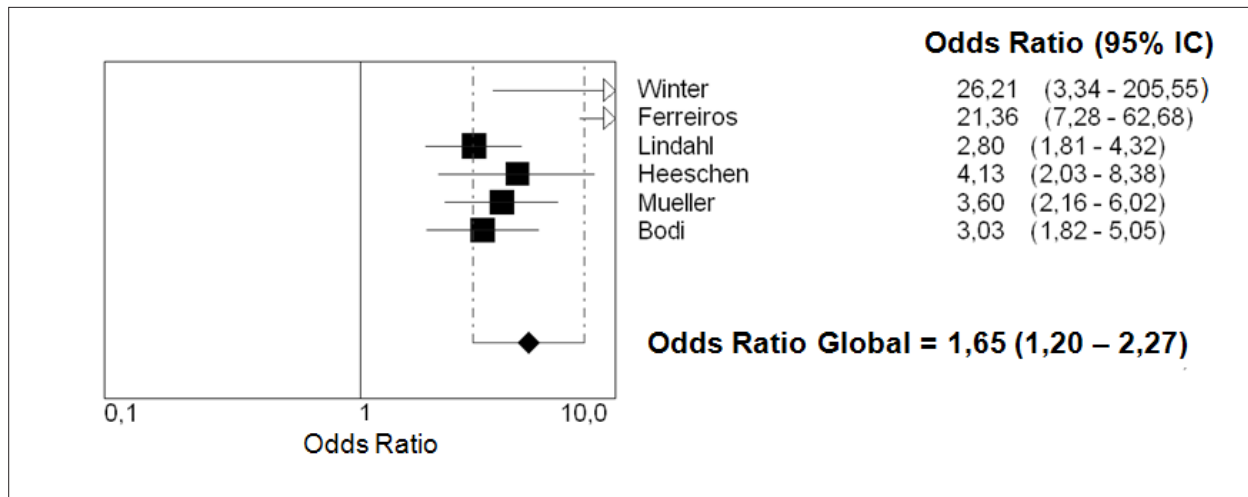


Figura 2 - Representação global e de cada estudo individual em relação à associação entre proteína C-reativa elevada e eventos cardiovasculares em seguimento de longo prazo: OR (odds ratio) e 95% IC (intervalos de confiança).

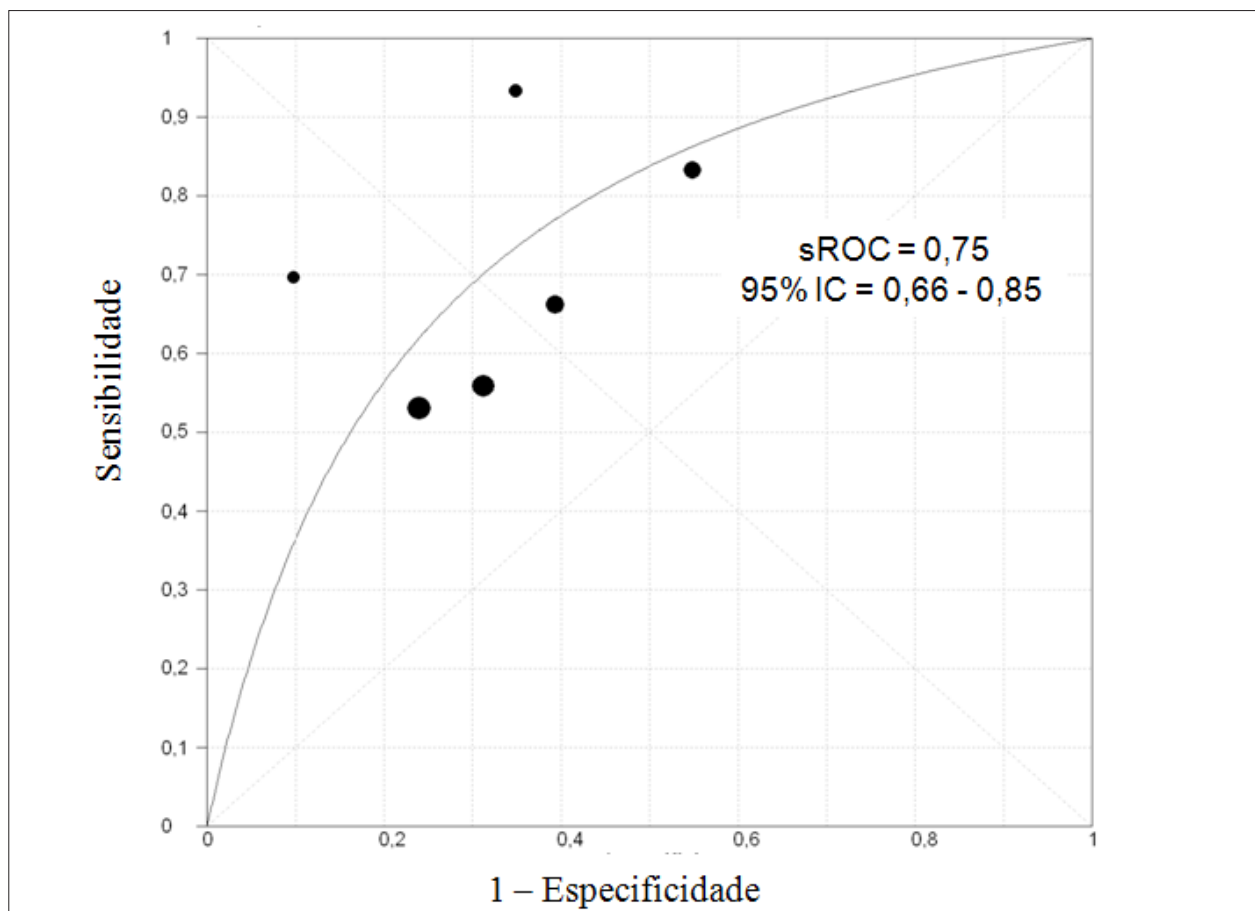


Figura 3 - Representação global e de cada estudo individual em relação à associação entre proteína C-reativa elevada e eventos cardiovasculares em seguimento de longo prazo: OR (odds ratio) e 95% IC (intervalos de confiança).

como variável numérica, não sendo descritas as incidência de eventos de acordo com subgrupos definidos pelos valores deste marcador. Sendo assim, 6 estudos tiveram seus resultados de longo prazo combinados. Em todos esses trabalhos, houve associação positiva e estatisticamente significativa entre proteína C-reativa e desfecho, porém a análise de heterogeneidade mostrou diferença quantitativa ($p = 0,007$), ou seja, em relação à magnitude da associação. A combinação dos estudos pelo modelo randômico resultou em OR de 4,6 (95% IC = 2,3 – 7,6) – Figura 2. A curva sROC apresentou estatística-C de 0,75 (95% IC = 0,65 – 0,85) – Figura 3.

Análise de sensibilidade da predição de eventos em longo prazo

Duas características variaram significativamente entre os trabalhos da metanálise. Primeiro, a forma de determinação do ponto de corte da proteína C-reativa: três estudos identificaram o ponto de corte pela curva ROC, encontrando 15 mg/l³¹, 10 mg/l¹⁹, 11 mg/l²², respectivamente. Os outros três trabalhos elegeram o ponto de corte de forma arbitrária, respectivamente, 5 mg/l¹⁸, 10 mg/l¹ e 10 mg/l²⁷. De acordo com análise de metarregressão, não houve influência da forma de determinação do ponto de corte no resultado dos trabalhos (OR = 0,1; 95% IC = 0 – 36; $p = 0,23$). Além disso, não houve associação linear entre sensibilidade e especificidade ($p = 0,40$), indicando ausência de influência dos valores dos pontos de corte no resultado dos estudos (efeito de limiar).

A segunda característica que variou entre os estudos foi a definição de desfechos, com dois estudos da metanálise avaliando apenas morte^{1,27} e 4 avaliando desfechos combinados^{18,19,22,31}. Da mesma forma, a análise de metarregressão não mostrou influência do tipo de desfecho nos resultados (OR = 0,35; 95% IC = 0,02 – 4,5; $p = 0,27$).

Proteína C-reativa: predição de eventos em curto prazo

Quanto à predição de eventos até 30 dias, 15 estudos fizeram esta avaliação^{14-17,19-21,25-31}. Ao contrário do seguimento tardio, os resultados dos trabalhos foram conflitantes: 9 estudos positivos^{14,17,20,21,25-27,30} e 6 estudos negativos^{15,16,19,28,29,31} – Tabela 2. O grupo de estudos positivos possuiu em média maior tamanho amostral (1.911 ± 2.197 pacientes), sendo 6 dos 7 trabalhos com mais de 1.000 pacientes. Por outro lado, o grupo de estudos negativos possuiu uma média de tamanho amostral de 225 ± 110 pacientes, o maior deles com 447 indivíduos. Isto sugere que os resultados negativos de tais estudos podem ser decorrentes de reduzido poder estatístico.

Abordagem metanalítica foi realizada com os 12 estudos que compararam a incidência de eventos entre dois grupos dicotomizados de acordo com o valor da proteína C-reativa^{14-17,19,20,25-27,29-31}. O estudo de Duarte e cols.²⁸ não entrou na análise, pois avaliou a proteína C-reativa como variável contínua. O segundo estudo de Oltrona e cols.²¹ e o estudo de Scirica e cols.²⁴ não participaram da metanálise, pois reportam resultados apenas em risco relativo, sem detalhar as incidências absolutas dos eventos. A metanálise mostrou heterogeneidade significativa entre os estudos (p

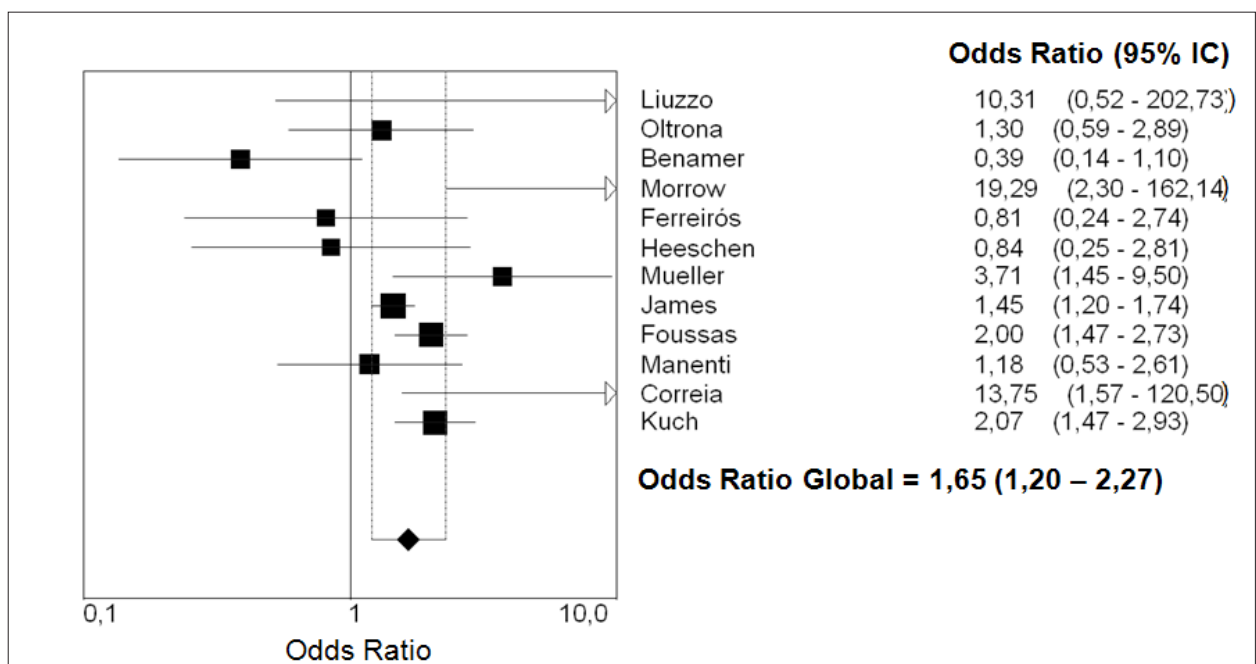


Figura 4 - Representação global e de cada estudo individual em relação à associação entre proteína C-reativa elevada e eventos cardiovasculares em seguimento de curto prazo: OR (odds ratio) e 95% IC (intervalos de confiança).

Tabela 3 - Análise de sensibilidade por metarregressão de subgrupos quanto valor prognóstico da proteína C-reativa em curto prazo.

	Odds ratio	95% IC	Valor de p
Uso de curva ROC	1,34	0,52 – 3,5	0,49
Apenas SCA sem Supra	0,70	0,36 – 1,35	0,25
Apenas Desfecho Morte	1,31	0,80 – 2,16	0,24

Uso de curva ROC para determinação do ponto de corte, ao invés de escolha arbitrária.

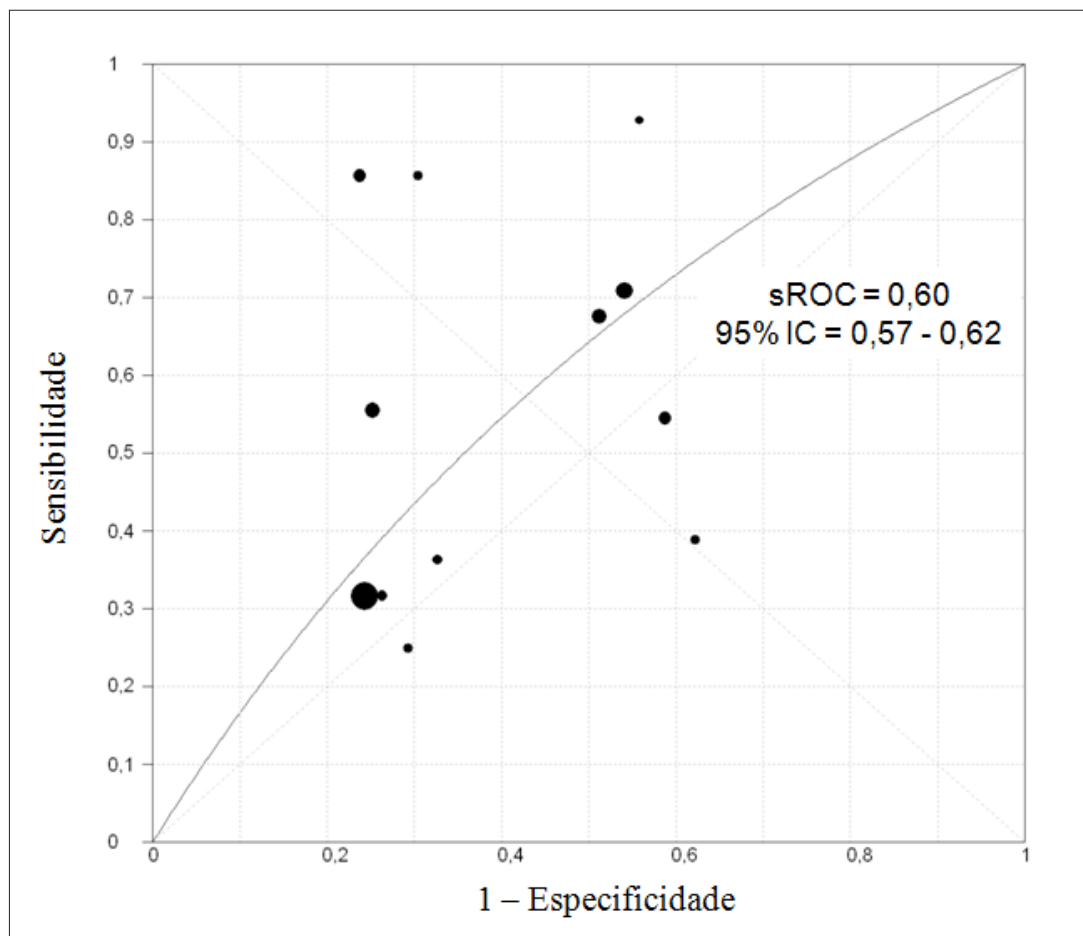


Figura 5 - Curva ROC sumarizada da associação dos diversos pontos de corte da proteína C-reativa e eventos cardiovasculares em seguimento de curto prazo. IC: Intervalo de confiança.

= 0,002), por este motivo o OR foi calculado pelo método de efeito randômico, resultando em 1,65 (95% IC = 1,20 - 2,27), confirmando a predição de eventos hospitalares – Figura 4. A curva sROC apresentou estatística-C de 0,57 (95% IC = 0,54 - 0,60) – Figura 5.

Análise de sensibilidade: predição de eventos a curto prazo

Três características variaram significativamente entre os trabalhos. Primeiro, a forma de determinação do ponto de corte da proteína C-reativa: 4 estudos identificaram o ponto de corte pela curva ROC^{19,26,30,31} e outros 8 trabalhos elegeram o ponto de corte de forma arbitrária^{14-17,20,25,27,29}. De acordo com

análise de metarregressão, não houve influência da forma de determinação do ponto de corte no resultado dos trabalhos (OR = 1,34; 95% IC = 0,52 – 3,47; p = 0,49). Além disso, não houve associação linear entre sensibilidade e especificidade (p = 0,55), indicando ausência de influência dos valores dos pontos de corte no resultado dos estudos.

A segunda característica que variou entre os estudos foi a definição de desfechos, com três estudos da metanálise avaliando apenas morte^{17,25,27} e os 9 demais avaliando desfechos combinados^{14-16,19,20,26,29-31}. Da mesma forma, a análise de metarregressão não mostrou influência do tipo de desfecho nos resultados (OR = 0,35; 95% IC = 0,02 – 4,5; p = 0,27).

Por fim, infarto com supradesnível do ST foi incluído em dois estudos^{25,26}, enquanto os 10 demais analisaram apenas SCA sem supradesnível do ST. Essa característica também não teve influência nos resultados (OR = 0,70; 95% IC = 0,36 – 1,35; $p = 0,25$) – Tabela 3.

Valor preditor independente da proteína C-reativa

A maioria dos estudos, excetuando-se os três iniciais^{14,15,17}, ajustou o valor preditor da proteína C-reativa para variáveis clínicas e laboratoriais. Em 5 estudos, covariáveis importantes foram omitidas do modelo estatístico^{16,18,25,28,32}, enquanto que, em outros 11 trabalhos, a análise multivariada foi adequada^{1,19-24,26,27,31}. Merecem destaque os estudos de Foussas e cols.²⁶ e Correia e cols.³⁰, os únicos a ajustar o valor da proteína C-reativa para um escore de risco validado, o TIMI.

Dos 8 estudos que avaliaram o valor prognóstico em longo prazo, 6 confirmaram valor preditor independente por análise multivariada^{1,18,19,22,24,27} e um deles não fez esta avaliação³¹. Por outro lado, o recente estudo de Bogaty e cols.²³, em uma coorte de 1.210 pacientes com SCA, negou a associação multivariada da proteína C-reativa com eventos recorrentes a longo prazo, tendo este trabalho recebido atenção por seu resultado negativo²³. Devido ao dado inédito de ausência de valor preditor independente, esse estudo merece ser discutido com detalhe.

Primeiro, analisando questões metodológicas, não encontramos superioridade do estudo de Bogaty e cols.²³ em relação aos demais estudos. Segundo, está demonstrado que o valor preditor da proteína C-reativa em pacientes com angina instável ou infarto sem supradesnível do ST é superior à capacidade preditora em infarto com supradesnível do segmento ST, onde o maior grau de necrose influencia a medida de proteína C-reativa²⁵. Desta forma, o fato de 30,0% dos pacientes apresentarem infarto com supradesnível do segmento ST pode ter contribuído para o resultado negativo de Bogaty e cols.²³. Terceiro, nesse estudo, a proteína C-reativa apresentou predição significativa na análise univariada, porém perdeu significância na análise multivariada. Ao contrário dos demais estudos, a medida de proteína C-reativa foi inserida como variável contínua na regressão logística, o que reduz sua força de predição ao ser avaliada junto a outras variáveis categóricas. Isto pode ter sido o principal motivo do resultado negativo do estudo de Bogaty e cols.²³.

Cinco estudos de longo prazo reportaram medidas de associação provenientes da análise multivariada. Três deles utilizaram OR, permitindo a combinação dos dados. Estes três estudos apresentaram homogeneidade ($p = 0,14$) e o método de efeito fixo resultou em OR = 2,5 (95% IC = 1,8 – 3,4).

Em relação ao valor preditor independente da proteína C-reativa para eventos de curto prazo, 10 estudos realizaram análise multivariada e apenas 4 indicaram valor preditor independente, evidenciando dados controversos. Apenas três estudos descreveram OR multivariada e, devido à heterogeneidade do resultado entre os trabalhos, optou-se por não combiná-los, pois haveria alto potencial de vies de seleção nesta análise.

Valor incremental da proteína C-reativa

Dos 19 artigos selecionados, apenas dois quantificaram o valor incremental da proteína C-reativa, ambos relativos ao valor preditor de curto prazo. No primeiro, Oltrona e cols.¹⁵ não encontraram aumento da estatística-C após adição de proteína C-reativa em modelo de regressão logística. O estudo de Oltrona e cols.¹⁵ possui grande tamanho amostral ($N = 1.773$) e vantagem de contemplar grande quantidade de covariáveis²¹. Por outro lado, Oltrona e cols.¹⁵ têm a desvantagem de ter incluído também infarto com supradesnível do ST, o que teoricamente reduz o valor preditor da proteína C-reativa. A abordagem de Oltrona e cols.¹⁵, em avaliar o quanto a proteína C-reativa adiciona a um modelo preditor derivado da própria amostra do estudo, embora estatisticamente correta, torna mais difícil encontrar valor preditor adicional de um biomarcador. Isto porque o modelo preditor multivariado está otimizado por ter sido derivado da própria população.

No segundo trabalho, Correia e cols.³⁰ selecionam especificamente pacientes com SCA sem supradesnível do ST e avaliam o valor incremental em relação a um escore de risco validado, o TIMI. Embora de pequeno tamanho amostral, após incorporar a informação da proteína C-reativa, esse estudo demonstrou um incremento na estatística-C do TIMI da ordem de 0,06³⁰.

Discussão

A presente revisão sistemática tem o objetivo de avaliar se há evidências que indiquem a utilização da proteína C-reativa como preditor de risco na admissão de pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST. Esse marcador tem sido avaliado quanto ao valor prognóstico referente ao curto prazo (hospitalar ou 30 dias) ou longo prazo (> três meses).

Observa-se que, no longo prazo, evidências demonstrando associação entre o valor da proteína C-reativa e a incidência de desfechos são consistentes nas análises univariada e multivariada. Por outro lado, os resultados de curto prazo são qualitativamente heterogêneos, ou seja, parte indica ausência de associação e outra parte sugere associação entre proteína C-reativa e desfechos. Na presente metanálise, o efeito médio dos estudos de curto prazo indica associação univariada entre proteína C-reativa e risco cardiovascular³². Porém, as análises multivariadas desses estudos são conflitantes e os resultados não puderam ser combinados, pois a minoria reportou o *odds ratio* multivariado. Dessa forma, a presente análise demonstra valor prognóstico de longo prazo e indica controvérsia quanto ao valor prognóstico de curto prazo.

Embora a predição de risco independente seja uma condição necessária na validação de um novo marcador, esta não é uma condição suficiente. Interromper a avaliação do preditor em tal etapa, considerando-o validado para a utilização clínica é um equívoco comum. Nem todo preditor independente incrementa de forma clinicamente relevante a acurácia prognóstica dos modelos clássicos de predição³³. Isto origina uma questão importante: o novo marcador de risco tem utilidade incremental aos modelos

aplicados na prática clínica? Essa resposta deve ser obtida pela comparação do desempenho de um modelo preditor que utiliza variáveis usuais com o desempenho de um modelo alternativo resultante da incorporação do novo marcador ao modelo clássico. Ou seja, ao inserir uma nova variável a um escore de risco, o quanto melhora o desempenho deste escore? A forma mais comum de se avaliar esta questão é a medida do incremento da estatística-C após incorporação do novo biomarcador³⁴.

Na presente revisão, apenas dois estudos avaliaram tal questão, com resultados conflitantes, um negativo²¹ e outro positivo³⁰. Embora o estudo de Correia e cols.³⁰, cujos resultados foram positivos, tenha as vantagens metodológicas relatadas nos resultados desta revisão sistemática, o estudo negativo de Oltrona e cols.²¹ tem um tamanho amostral 20 vezes maior do que o primeiro, devendo seu resultado ser também valorizado. Portanto, não há evidências conclusivas quanto ao valor incremental (utilidade clínica) da proteína C-reativa em relação à predição de risco usual.

Na escassez de avaliação incremental, podemos inferir se o valor adicional estará presente, baseado na força de associação entre proteína C-reativa e desfechos. É descrito que, para promover um aumento clinicamente relevante na estatística-C ($> 0,05$), um marcador geralmente necessita de *odds ratio* > 3 ³⁵. Na presente análise, o *odds ratio* conjunto de 4,6 para o longo prazo parece um número favorável. Porém, esse é o *odds ratio* univariado, provavelmente superestimado em relação ao valor multivariado. Além disso, o limite inferior do intervalo de confiança é 2,3, o que deixa dúvida quanto ao valor incremental. Mais incerto ainda seria o valor incremental de curto prazo, pois o *odds ratio* da metanálise foi de 1,6, sugerindo ausência de valor incremental da proteína C-reativa.

Devemos salientar que o raciocínio relatado é inferencial e a resposta definitiva de tal questão virá com análises futuras do valor incremental, que pode ser realizada nos próprios bancos de dados dos estudos publicados. A importância desse tipo de análise é exemplificada pela questão da proteína C-reativa como preditor de risco em indivíduos aparentemente

saudáveis. Naquele caso, a dosagem de proteína C-reativa não incrementa a estatística-C do escore de Framingham, embora tenha associação independente com eventos cardiovasculares³⁶.

As diferenças metodológicas dos diferentes estudos representam potenciais vieses nos resultados desta revisão sistemática. Por exemplo, há grande variação dos pontos de corte, dos tipos de desfechos utilizados e das populações-alvo entre os estudos. No entanto, as análises de sensibilidade indicaram que tais características não influenciaram nos resultados da metanálise. Outra limitação é a ausência de informações relativas ao *odds ratio* da maioria dos estudos, o que impediu que estes fossem corretamente combinados quanto à avaliação do valor preditor independente (análise multivariada).

Os *guidelines* atuais sobre SCA sem supradesnível do segmento ST não se posicionam claramente quanto à utilização da proteína C-reativa. A diretriz brasileira nem mesmo menciona marcadores inflamatórios, enquanto os *guidelines* americano e europeu descrevem os trabalhos que mostram associação entre proteína C-reativa e prognóstico, porém não de forma conclusiva do ponto de vista de recomendação.

Portanto, a presente revisão sistemática preenche esta lacuna com a seguinte conclusão: a despeito da consistente associação entre a medida da proteína C-reativa na admissão e o prognóstico de longo prazo de pacientes com SCA, a falta de informações definitivas quanto ao seu valor prognóstico incremental impede que a dosagem rotineira deste biomarcador seja recomendada em pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST.

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 tese de livre docência de Luís C. L. Correia pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. 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.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105 (9): 1135-43.
3. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002; 347 (1): 5-12.
4. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999; 45 (12): 2136-41.
5. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al; NACB WRITING GROUP. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007; 115 (13): e356-e375.
6. Nicolau JC, Timmerman A, Piegas LS, Marin Neto JA, Rassi A Jr. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (4): e89-e131.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DEJ, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of

- Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (7): e1-e157.
8. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28 (13): 1598-660.
 9. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006; 6: 31.
 10. Bax L, Yu LM, Ikeda N, Moons KG. A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 40.
 11. Tanaka H, Tsurumi Y, Kasanuki H. Prognostic value of C-reactive protein and troponin T level in patients with unstable angina pectoris. *J Cardiol*. 2006; 47 (4): 173-9.
 12. Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, Hibi K, Tsukahara K, Okuda J, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J*. 2007; 71 (2): 186-90.
 13. Baeza VR, Corbalan HR, Castro GP, Acevedo BM, Quiroga GT, Viviani GP. Coronary biomarkers and long-term clinical outcome in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rev Med Chil*. 2005; 133 (11): 1285-93.
 14. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB, et al. 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.
 15. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (8): 1002-6.
 16. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (7): 845-50.
 17. 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 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (7): 1460-5.
 18. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1999; 42 (1): 240-5.
 19. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. 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): 1535-42.
 20. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (6): 916-24.
 21. Oltrona L, Ottani F, Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004; 148 (3): 405-15.
 22. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V, et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol*. 2005; 98 (2): 277-83.
 23. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (24): 2339-46.
 24. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007; 53 (1): 1800-7.
 25. Kuch B, von Scheidt W, Kling B, Heier M, Hoermann A, Meisinger C. Differential impact of admission C-reactive protein levels on 28-day mortality risk in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction (from the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases [MONICA]/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg [KORA] Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol*. 2008; 102 (9): 1125-30.
 26. Fousas SG, Zairis MN, Lyras AG, Patsourakos NG, Tsirimpis VG, Katsaros K, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (4): 533-7.
 27. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after Non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002; 105 (12): 1412-5.
 28. Duarte ER, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (2): 122-9.
 29. Manenti ER, Bodanese LC, Camey SA, Polanczyk CA. Prognostic value of serum biomarkers in association with TIMI risk score for acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2006; 29 (9): 405-10.
 30. Correia LC, Lima JC, Rocha MS, D'Oliveira JA, Pericles EJ. 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): 124-8.
 31. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999; 100 (19): 1958-63.
 32. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuszi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999; 99 (7): 855-60.
 33. O'Donoghue M, Morrow DA. The future of biomarkers in the management of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (4): 309-14.
 34. Wilson PW. Challenges to improve coronary heart disease risk assessment. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2369-70.
 35. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145 (1): 35-42.
 36. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355 (25): 2631-9.