

## Importância da Proteína C-Reativa no Diagnóstico e no Prognóstico Intra-Hospitalar em Pacientes com Dor Torácica na Sala de Emergência

### *C-Reactive Protein Diagnostic and Prognostic Value in Patients Presenting at the Emergency Room with Chest Pain*

Alfredo Antonio Potsch, Aristarco Gonçalves Siqueira Filho, Bernardo Rangel Tura, Roberto Gamarski, Roberto Bassan, Mônica Viegas Nogueira, Marco Aurélio E. Moutinho, Antônio Cláudio Masetto Silva, Humberto Villacorta, Augusta Leite Campos

Hospital Pró-Cardíaco – PROCEP e Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRJ - Rio de Janeiro, RJ

#### OBJETIVO

Testar os valores diagnóstico e prognóstico imediatos da proteína C-reativa (PCR) nos pacientes admitidos na sala de emergência (SE) com dor torácica (DT) e sem elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG).

#### MÉTODOS

De janeiro de 2002 a dezembro de 2003, 980 pacientes consecutivos foram atendidos com DT suspeita de síndrome coronariana aguda na SE (idade =  $64,9 \pm 14,3$  anos, homens = 55%, diabéticos = 18%, ECG normal = 84%). Dosou-se a PCR na admissão, a creatinofosfoquinase MB fração massa (CKMB) e a troponina I seriadas, além de se registrar ECG seriados. As medidas da PCR foram padronizadas (PCR-p) pelo valor do limite superior da normalidade (LSN) do teste utilizado (3,0 mg/L para a PCR de alta sensibilidade-PCR-AS e 0,1 mg/dl para PCR titulada-PCR-t).

#### RESULTADOS

Foi diagnosticado infarto agudo do miocárdio (IAM) em 125 pacientes, e seus valores para a PCR-p foram  $1,31 \pm 2,90$  (mediana = 0,47) versus  $0,79 \pm 1,39$  (0,30) nos sem IAM ( $p = 0,031$ ). A PCR-p  $> 1,0$  apresentou sensibilidade de 30%, especificidade de 80,4%, valores preditivos positivo e negativo de 6,1% e de 96,7%, para o diagnóstico de IAM. Houve quarenta eventos cardíacos intra-hospitalares (óbitos = dezesseis, revascularizações de urgência = 22, IAM = dois). No 1º quartil da PCR-p ( $< 0,10$ ) registraram-se três eventos, enquanto no 4º quartil ( $> 0,93$ ) ocorreram quinze eventos ( $p = 0,003$ ). Na regressão logística foram preditores independentes para eventos cardíacos a insuficiência ventricular esquerda, o sexo masculino e a PCR-p  $> 0,32$ , com razão de chances de 7,6, 2,8 e 2,2, respectivamente.

#### CONCLUSÃO

Nos pacientes atendidos com DT na SE, a PCR-p: 1) Não foi um bom marcador de IAM, apesar de um valor normal praticamente afastar esse diagnóstico; 2) Um valor superior a um terço do seu limite superior da normalidade (LSN) ( $> 1$  mg/L da PCR-AS ou  $> 0,33$  mg/dl da PCR-t) foi preditor de eventos cardíacos adversos intra-hospitalares.

#### PALAVRAS-CHAVE

Proteína C-reativa, dor torácica, prognóstico intra-hospitalar.

#### OBJECTIVE

To test immediate diagnostic and prognostic values of C-reactive protein (CRP) in patients admitted to the emergency room (ER) with chest pain (CP) without ST-segment elevation on the electrocardiogram (ECG).

#### METHODS

From January 2002 to December 2003, 980 patients were consecutively seen in the ER with CP suggestive of acute coronary syndrome (ACS) (age =  $64.9 \pm 14.3$ , men = 55%, diabetic = 18%, normal ECG = 84%). Serial CRP, creatine kinase MB mass (CKMB-mass) and troponin I determinations were performed on admission, in addition to serial ECG. CRP measurements were standardized (s-CRP) by the upper limit of normal (ULN) of the test used (3.0 mg/L for high-sensitivity C-reactive protein [hs-CRP] and 0.1 mg/dL for titrated CRP [t-CRP]).

#### RESULTS

One hundred and twenty-five patients were diagnosed with acute myocardial infarction (AMI), and their s-CRP values were  $1.31 \pm 2.90$  (median = 0.47) compared to  $0.79 \pm 1.39$  (0.30) in no-AMI patients ( $p = 0.031$ ). The s-CRP  $> 1.0$  showed 30% sensitivity and 80% specificity, plus negative and positive predictive values of 6.1% and 96.7%, respectively, for AMI diagnosis. There were forty in-hospital cardiac events (16 deaths, 22 urgent revascularizations, and 2 acute myocardial infarction). In the first quartile of the s-CRP ( $< 0.10$ ), three events were recorded, while in the fourth quartile ( $> 0.93$ ) 15 events ( $p = 0.003$ ) occurred. In the logistic regression model, masculine gender and s-CRP  $> 0.32$  (odds ratio 7.6, 2.8 and 2.2, respectively) were independent predictors of cardiac events and left ventricular failure.

#### CONCLUSION

In patients with chest pain presenting at the emergency room, s-CRP was not a good marker of AMI, although this diagnosis is virtually excluded by a normal value; in addition, values one-third above the upper limit of normal ( $> 1$  mg/L for hs-CRP or  $> 0.33$  mg/dL for t-CRP) were predictive of in-hospital adverse cardiac events.

#### KEY WORDS

C-reactive protein, chest pain, in-hospital prognosis.

**Correspondência:** Alfredo Antonio Potsch • Rua Conde de Irajá, 122/302 – 22271-020 – Rio de Janeiro, RJ  
E-mail: aapotsch@cardiol.br

Recebido em 26/12/04 • Aceito em 29/08/05

A proteína C-reativa (PCR), um marcador de resposta de fase inflamatória aguda sintetizada no fígado e descoberta na década de 1930<sup>1</sup>, é uma ferramenta útil na avaliação de algumas doenças agudas, tais como artrite reumatóide, pancreatite aguda e pneumonias<sup>2</sup>. Ganhou destaque na área cardiovascular com a hipótese inflamatória para a doença aterosclerótica<sup>3</sup>. Sua avaliação agrega valor preditivo às dosagens do colesterol na determinação do risco de um primeiro evento cardiovascular em homens e mulheres saudáveis<sup>4-6</sup>. Outros estudos de prevenção primária ratificam essa característica<sup>6-11</sup>. Recentemente, a medida da PCR vem sendo sugerida na avaliação do risco cardiovascular global nos pacientes de risco intermediário e como um dos critérios clínicos da síndrome metabólica<sup>12-14</sup>.

Nos pacientes com diagnóstico de doença coronariana estabelecida, a dosagem da PCR mostrou-se útil na identificação daqueles com maior risco de novos eventos<sup>15</sup>. Pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e com nível de PCR elevado na admissão têm risco aumentado de complicações durante a internação e após a alta hospitalar<sup>16,17</sup>. Contudo, a literatura médica, principalmente em nosso país, carece de estudos que avaliem o papel da PCR especificamente nos pacientes atendidos com dor torácica (DT) na sala de emergência (SE).

O presente estudo prospectivo teve como objetivo avaliar o papel no diagnóstico e no prognóstico intra-hospitalar da PCR colhida na admissão, nos pacientes atendidos na SE com quadro de DT sugestiva de isquemia miocárdica e sem elevação do segmento ST no primeiro eletrocardiograma (ECG).

## MÉTODOS

**População estudada** - De 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2003, 980 pacientes consecutivos foram atendidos na SE de um hospital privado terciário, com quadro de DT nas últimas doze horas, suspeita de SCA e ECG da admissão sem elevação do segmento ST. Esses pacientes foram submetidos a um protocolo sistematizado de avaliação na Unidade de Dor Torácica, sendo dosadas na admissão a creatinofosfoquinase MB fração massa (CKMB-massa) e a troponina I<sup>18</sup>. As dosagens seriadas subsequentes desses marcadores de necrose miocárdica foram realizadas de acordo com o grau de probabilidade de SCA. Nos grupos de maior e menor probabilidades foram dosadas a CKMB na terceira e na nona horas e na terceira hora, respectivamente, e a troponina I foi dosada na nona hora apenas no grupo de maior probabilidade. Os registros de ECG obedeciam à mesma sistemática das dosagens da CKMB-massa. Foi realizado ecocardiograma nos pacientes com maior probabilidade de SCA. O protocolo recomendou teste provocativo (teste ergométrico, ecocardiograma com dobutamina ou cintilografia miocárdica SPECT) quando não houvesse necrose miocárdica ou isquemia em repouso. As características da população estudada estão detalhadas na tabela 1. A média da idade foi de  $64,9 \pm 14,3$  anos, sendo 54,6% do gênero masculino, 18,3% diabéticos, 67% hipertensos, 23,2% com infarto do miocárdio prévio e o ECG de internação encontravam-se normal em 84% dos casos. A pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca mediana foram de 140 mmHg e 75 bpm, respectivamente.

**Avaliação bioquímica e desfechos estudados** - A PCR foi avaliada na internação, no mesmo momento em que o sangue do paciente foi colhido para dosar os marcadores de necrose miocárdica (CKMB-massa e a troponina I). Sua

medida foi determinada por duas técnicas diferentes. A técnica imunoquímica (Vitros Chemistry Products, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, EUA), a PCR titulada (PCR-t), em 80% dos casos, cuja sensibilidade analítica (SA) era de 0,1 mg/dl e o limite superior da normalidade (LSN) era de 1,0 mg/dl. E pela técnica imunofelométrica (Dade Behring Inc., Marburg, Alemanha), a PCR de alta sensibilidade (PCR-AS), nos demais 20% dos casos, cuja SA era de 0,175 mg/l e o LSN de 3,0 mg/l. A escolha da técnica da medida da PCR cabia ao médico da SE, salientando que a PCR-AS era feita no laboratório central, fator que retardava o seu resultado, disponível geralmente entre doze e 24 horas depois da coleta. Para efetuar análise estatística em conjunto (PCR-t + PCR-AS), optou-se por padronizar os resultados das PCR (PCR-p) através da razão dos valores das medidas observadas nos pacientes pelo valor do LSN do teste utilizado. Dessa forma, um valor de PCR-p de 0,8 (aqui, portanto, não cabe unidade), representa um nível de PCR 20% abaixo do LSN, ou seja, 0,8 mg/dl no caso de PCR-t ou 2,4 mg/l no caso de PCR-AS. Da mesma forma, uma PCR-p de 1,3 (30% acima do LSN) representa uma PCR-t de 1,3 mg/dl ou PCR-AS de 3,9 mg/l, e assim por diante.

A CKMB-massa e a troponina I foram avaliadas pelo método de imunofluorescência (Dade Behring Inc., Marburg, Alemanha), com SA de 0,6 ng/ml e 0,1 ng/ml e LSN de 5,0 ng/ml e 1,0 ng/ml, respectivamente.

O diagnóstico final de IAM sem elevação do segmento ST foi dado quando havia uma elevação típica de CKMB-massa e/ou troponina I, acompanhada ou não de alterações no segmento ST do ECG e na ausência de qualquer outra causa demonstrável de DT<sup>19</sup>. O diagnóstico final de angina instável foi firmado quando, na ausência de elevação dos marcadores de necrose, a DT era acompanhada por alteração dinâmica da repolarização ventricular no ECG (depressão do segmento ST maior do que 0,5 mm ou inversão de onda T) ou com a demonstração de isquemia miocárdica no teste provocativo pré-alta, ou ainda com a presença de doença arterial coronariana significativa à cinecoronariografia. Foi considerado como diagnóstico excludente de SCA (não-ICA) o paciente que completasse toda a investigação preconizada da DT, com teste provocativo considerado negativo para isquemia miocárdica. Foi considerado como diagnóstico de exclusão de IAM o paciente que, embora não tendo realizado teste provocativo, tivesse marcadores de necrose seriados normais.

Todos os pacientes foram acompanhados durante a hospitalização, sendo considerados como evento cardíaco adverso (desfechos) óbito hospitalar (cardiovascular), IAM e revascularização miocárdica de urgência (angioplastia percutânea ou cirurgia cardíaca).

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Instituição.

**Análise estatística** - Utilizou-se o pacote SPSS for Windows versão 11. Os dados apresentados indicam a média ou a mediana com seus desvios-padrão. O teste de Mann-Whitney foi empregado para comparar proporções. Na busca de variáveis independentemente relacionadas com o desfecho evento cardíaco adverso, foi utilizada a análise multivariada com regressão logística do tipo stepwise forward. Valores de p menores do que 0,05 (duas caudas) foram considerados indicativos de significância estatística.

**Tabela 1 – Características da população estudada**

Variável	n (%)
Idade (anos ± DP)	64,9 ± 14,3
Sexo masculino	535 (54,6)
Hipertensão arterial	657 (67)
Diabete melito	179 (18,3)
Dislipidemia	463 (47,2)
Tabagismo	140 (14,3)
Infarto prévio	227 (23,2)
IVE na admissão	59 (6,0)
ECG admissão normal/inespecífico	820 (83,7)
Permanência (mediana/horas)	21
PCR padronizada (média ± DP)	0,86 ± 1,7

*IVE - insuficiência ventricular esquerda; DP - desvio-padrão; ECG - eletrocardiograma; PCR - proteína C-reativa.*

## RESULTADOS

Dos 980 pacientes atendidos com DT, 401 tiveram o diagnóstico final de SCA, sendo 276 (28,2%) com angina instável e 125 (12,8%) com IAM sem elevação do segmento ST. Dos demais 579 pacientes, 452 tiveram diagnóstico de exclusão de SCA (não-ICA) e 127 diagnósticos de exclusão de IAM (tabela 2). A permanência hospitalar foi de 21 horas (mediana).

**Tabela 2 – Diagnósticos finais da investigação de dor torácica**

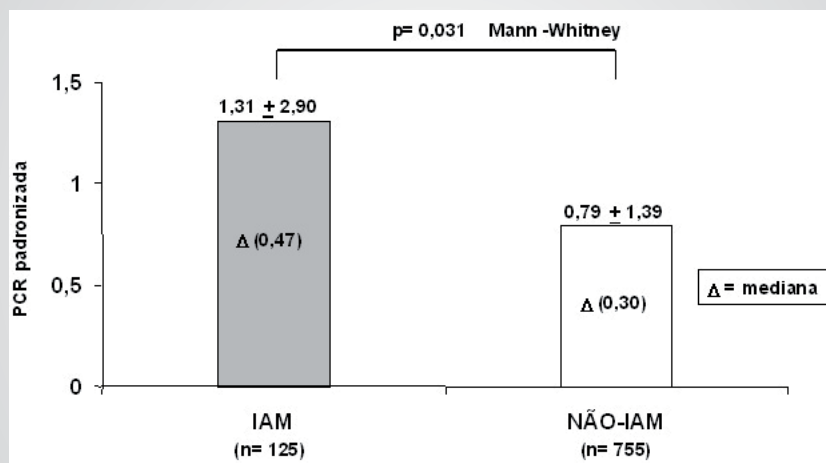
Diagnóstico final	n (%)	PCR-p (mediana)
IAM	125 (12,8)	1,31 ± 2,90 (0,47)
Angina instável	276 (28,2)	0,75 ± 1,29 (0,28)
Ausência de SCA	452 (46,1)	0,80 ± 1,41 (0,36)
Exclusão IAM	127 (13)	0,80 ± 1,52 (0,27)

*SCA - síndrome coronariana aguda; IAM - infarto agudo do miocárdio.*

A média da PCR-p dos pacientes em investigação de DT foi de  $0,86 \pm 1,68$ , e em 20,1% dos casos esse foi valor superior a 1,0. Os valores da PCR-p foram de  $1,31 \pm 2,90$  (mediana = 0,47) nos pacientes com diagnóstico final de IAM e de  $0,79 \pm 1,39$  (0,30) nos pacientes sem IAM ( $p = 0,031$ , Mann-Whitney), conforme é mostrado na figura 1. Na angina instável esse nível foi de  $0,75 \pm 1,29$  (0,28). A PCR-p maior do que 1,0 apresentou as seguintes características preditoras para o diagnóstico de IAM: sensibilidade de 30%, especificidade de 80,4%, valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 96,7%, sendo a área sob a curva ROC de 0,56.

Houve 40 eventos cardíacos adversos intra-hospitalares, sendo 16 óbitos, 22 revascularizações de urgência e dois IAM. No 1º quartil da PCR-p, valores menores do que 0,10, registraram-se três eventos, enquanto no 4º quartil, valores maiores do que 0,93, ocorreram quinze eventos ( $p = 0,003$ , para tendência linear), conforme a figura 2. A média da PCR-p nos pacientes sobreviventes comparada aos casos de óbitos foi de  $0,8 \pm 0,3$  versus  $2,3 \pm 0,6$ ,  $p = 0,082$ .

A análise de regressão logística selecionou as seguintes variáveis como preditoras independentes para eventos isquêmicos intra-hospitalares (óbito, IAM e revascularização miocárdica de urgência): 1) a insuficiência ventricular esquerda, com valores de razão de chances (OR) e intervalos de confiança a 95% (IC-95%) de 6,5 (3,0-14,1,  $p < 0,001$ ); 2) o sexo masculino com OR de 3,0 (1,4-6,3,  $p = 0,004$ ), e 3) a PCR-p maior do que 0,32 (mediana), que corresponde aos valores maiores do que 1 mg/l para PCR-AS ou 0,33 mg/dl para PCR-t, com OR de 2,2 (1,1-4,5,  $p = 0,029$ ) (fig. 3).



**Fig. 1 – IAM - Infarto agudo do miocárdio; PCR padronizada nos pacientes com e sem IAM.**

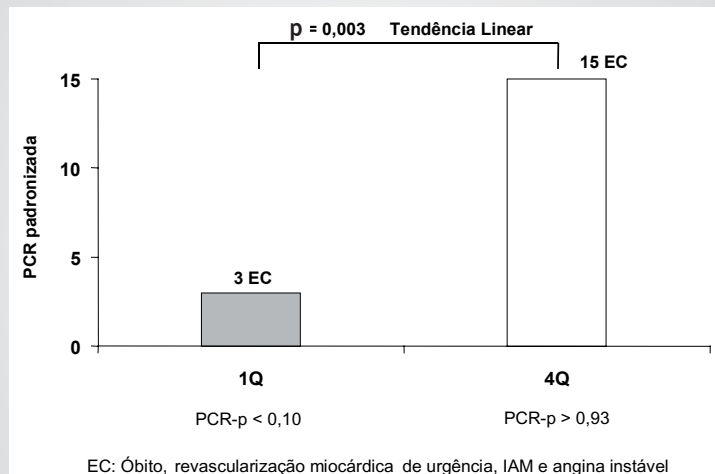


Fig. 2 – Análise dos quartis de PCR padronizada e eventos cardíacos adversos intra-hospitalares; EC - evento cardíaco; 1Q - 1º quartil; 2Q - 4º quartil.

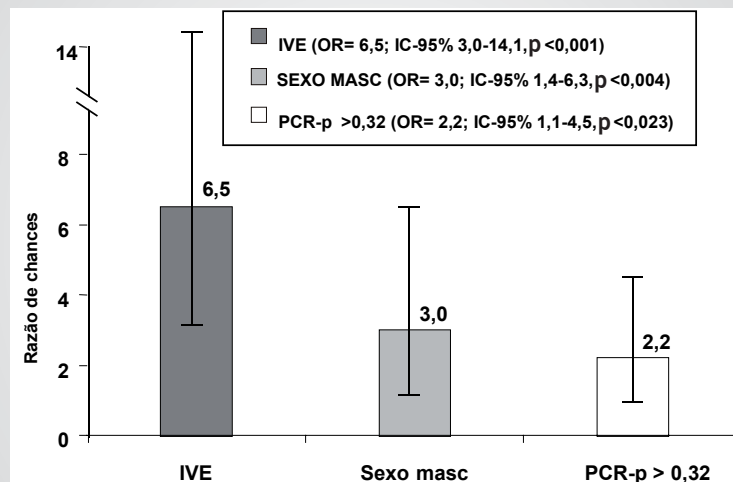


Fig. 3 – Variáveis preditoras de eventos cardíacos adversos intra-hospitalares, de acordo com análise multivariada; IVE - insuficiência ventricular esquerda.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostra a utilidade da dosagem da PCR no momento da internação dos pacientes que procuram o setor de emergência com DT suspeita de SCA e com ECG inicial que não apresente elevação do segmento ST.

O nível de PCR-p encontrava-se significativamente mais elevado nos pacientes que tiveram o diagnóstico final de IAM, comparado aos que não tiveram IAM (1,31 versus 0,79,  $p = 0,031$ ). Assim, a ocorrência de uma PCR-p elevada por ocasião da internação foi um instrumento útil na identificação de um paciente com DT de maior gravidade, dado que coincide com a literatura. Mach e cols.<sup>20</sup>, avaliando 110 pacientes com critério clínico e

eletrocardiográfico sugestivo de IAM, de uma população de 201 pacientes admitidos na sala de emergência por DT, encontraram diferença significativa entre a PCR admissional nos pacientes com e sem diagnóstico final de IAM (1,70 versus 0,50 mg/dl, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Esse dado sugere que o nível de PCR na admissão possa ser um marcador de SCA, identificando pacientes com maior risco de IAM<sup>20</sup>. Uma PCR mais elevada no grupo com SCA em relação aos demais pacientes com DT foi também encontrada em outro estudo<sup>21</sup>.

Embora a PCR-p não sirva para diagnosticar IAM, pela sua baixa sensibilidade e seu baixo poder preditivo positivo (30% e 61%, respectivamente), seu valor normal praticamente exclui esse diagnóstico, pois apresenta uma boa sensibilidade e um excelente valor preditivo negativo

(80,4% e 96,7%, respectivamente). Nos pacientes internados por DT e sem outros motivos para internação, uma PCR normal é um dado que proporciona segurança para alta hospitalar<sup>21</sup>.

A dosagem da PCR-p na internação mostrou-se um importante instrumento na predição de eventos cardíacos adversos durante o período de hospitalização. Dessa forma, pacientes que apresentavam PCR-p > 0,93 (último quartil) tiveram cinco vezes mais eventos cardíacos intra-hospitalares (morte, IAM, angina instável e revascularização miocárdica de urgência) do que aqueles com PCR-p < 0,10 (primeiro quartil), quinze versus três eventos,  $p = 0,003$ . Ou seja, o fato da PCR-p estar elevada na avaliação inicial da DT aponta para uma evolução menos favorável durante o período de internação. Os trabalhos disponíveis que estudaram o papel da PCR no curto-prazo, especificamente no período intra-hospitalar, enfocaram pacientes com diagnóstico de SCA (IAM e angina instável) e encontraram associação entre PCR e evolução intra-hospitalar<sup>22,23</sup>. Contudo, Ferreiros e cols., em seu trabalho com pacientes internados por angina instável, não conseguiram demonstrar essa associação<sup>24</sup>.

A análise multivariada identificou a PCR-p como independentemente relacionada com eventos cardíacos adversos intra-hospitalares, em conjunto com a insuficiência ventricular esquerda e o sexo masculino. Assim, os pacientes com DT e com PCR-p maior do que 0,32 (mediana) tiveram 2,2 vezes mais eventos cardíacos adversos durante a hospitalização. Esse resultado é familiar nos pacientes internados com IAM, situação em que a PCR foi significativamente mais elevada naqueles que evoluíram para óbito cardíaco, ruptura cardíaca ou formação de aneurisma ventricular esquerdo<sup>25</sup>, mas não nos pacientes com DT. O valor preditivo da PCR no curto prazo (trinta dias) em pacientes com angina instável e IAM tem incentivado médicos emergencistas a

solicitarem a dosagem da PCR no momento da internação hospitalar<sup>26,27</sup>. Atualmente, recomenda-se a dosagem da PCR, especificamente a de alta sensibilidade (PCR-AS), apenas em pacientes com doença coronariana estável ou com SCA (classe IIa, nível de evidência B)<sup>28</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira é que a PCR foi dosada apenas no momento da internação hospitalar, quando se sabe que o seu pico ocorre posteriormente<sup>1</sup>. Contudo, dificilmente seria justificável a dosagem seriada da PCR para avaliação de pacientes com DT, cujo foco são os marcadores de necrose miocárdica. Outra limitação foi a utilização, para dosar a PCR, de duas técnicas com limiares de sensibilidade diferentes, o que obrigou o emprego de um recurso estatístico para melhor interpretação dos dados (padronização da PCR). Salientamos que ambas as técnicas medem a mesma proteína e o fenômeno inflamatório. Finalmente, pode ser considerado um estudo pequeno pela baixa taxa de eventos cardíacos adversos intra-hospitalares registrados (4,1%), como era esperado no tipo de população estudada, o que pode justificar a não-significância estatística encontrada na comparação da PCR-p entre sobreviventes e não-sobreviventes.

Concluindo, os dados do presente estudo indicam que a dosagem da PCR na avaliação dos pacientes atendidos com dor torácica na sala de emergência pode ser útil na exclusão do diagnóstico de IAM, além de predizer eventos cardíacos adversos intra-hospitalares, quando seu valor for maior do que um terço do limite superior da normalidade (PCR-AS > 1mg/l ou PCR-t > 0,33 mg/dl).

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## REFERÊNCIAS

1. Kushner I, Rzewnicki D. Acute phase response. In: Gallin JI, Snyderman R, editors. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 3th edition. Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 317-329.
2. Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M. Common laboratory tests: selection and interpretation. In: Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, editors. *Pocket Guide to Diagnostic Tests*. 4th edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004: 57.
3. Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-9.
5. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to predictive value of total and hdl cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 2007-11.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other marker of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
7. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1959-65.
8. Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1148-55.
9. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors' in men. *Eur Hear J*. 2000; 21: 1584-90.
10. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-age men. *Circulation*. 1999; 99: 237-42.
11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GH, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1387-97.
12. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109: 2818-25.



13. Ridcker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-69.
14. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003; 108: 1546-51.
15. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999; 99:855-60.
16. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994; 331: 417-24.
17. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in the relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1139-47.
18. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, et al. Dor torácica na sala de emergência: a importância de uma abordagem sistematizada. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74: 13-21.
19. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 959-69.
20. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, et al. C-Reactive protein as a marker for acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1897-902.
21. Magadle R, Weiner P, Beckerman M, et al. C-reactive protein as a marker for active coronary disease in patients with chest pain in the emergency room. *Clin Cardiol*. 2002; 25(10): 456-60.
22. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 845-50.
23. Rebuzzi A, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 715-19.
24. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999; 100: 1958-63.
25. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96: 778-84.
26. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2003; 115: 695-701.
27. Zebrack JS, Anderson JL. Should C-reactive protein be measured routinely during acute myocardial infarction? *Am J Med*. 2003; 115: 735-7.
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.