

Proteína C-Reativa Prediz Eventos Cardiovasculares Após Infarto do Miocárdio com Elevação do ST?

High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Cardiovascular Events after ST-Elevation Myocardial Infarction

Daniel Rios Pinto Ribeiro, Adriane Monserrat Ramos, Pedro Lima Vieira, Eduardo Menti, Odemir Luiz Bordin Jr., Priscilla Azambuja Lopes de Souza, Alexandre Schaan de Quadros, Vera Lúcia Portal

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

Resumo

Fundamento: A associação entre proteína C-reativa ultrasensível e eventos cardiovasculares maiores recorrentes em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária é controversa.

Objetivo: Verificar se a proteína C-reativa ultrasensível está associada a risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores, como morte, insuficiência cardíaca, reinfarto e nova revascularização, em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST tratados com intervenção coronariana percutânea primária.

Métodos: Coorte prospectiva, incluindo 300 indivíduos maiores de 18 anos admitidos em um centro terciário com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária. Utilizou-se instrumento contendo variáveis clínicas e escores de risco TIMI e GRACE, além da proteína C-reativa ultrasensível analisada por nefelometria. Os pacientes foram acompanhados na internação e até 30 dias após o infarto para a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores recorrentes. Na análise estatística, foram utilizados os testes *t* de Student, Mann-Whitney, qui-quadrado e regressão logística. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: A média de idade foi de 59,76 anos, sendo 69,3% do gênero masculino. Não houve associação estatisticamente significativa entre proteína C-reativa ultrasensível e eventos cardiovasculares maiores recorrentes ($p = 0,11$). No entanto, a proteína C-reativa ultrasensível foi associada a óbito em 30 dias, de forma independente, quando ajustada para o escore TIMI (razão de chances de 1,27; intervalo de confiança de 95% de 1,07-1,51; valor de $p = 0,005$) e GRACE (razão de chances de 1,26; intervalo de confiança de 95% de 1,06-1,49; valor de $p = 0,007$).

Conclusão: Embora a proteína C-reativa ultrasensível não tenha sido preditora de eventos cardiovasculares maiores combinados até o 30º dia de evolução de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em pacientes submetidos à angioplastia primária e implante de *stent*, ela foi um preditor independente de mortalidade em 30 dias. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):69-75)

Palavras-chave: Proteína C-Reativa; Infarto do Miocárdio / mortalidade; Eletrocardiografia; Diagnóstico; Prognóstico.

Abstract

Background: The association between high-sensitivity C-reactive protein and recurrent major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with ST-elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous coronary intervention remains controversial.

Objective: To investigate the potential association between high-sensitivity C-reactive protein and an increased risk of MACE such as death, heart failure, reinfarction, and new revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.

Methods: This prospective cohort study included 300 individuals aged >18 years who were diagnosed with ST-elevation myocardial infarction and underwent primary percutaneous coronary intervention at a tertiary health center. An instrument evaluating clinical variables and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk scores was used. High-sensitivity C-reactive protein was determined by nephelometry. The patients were followed-up during hospitalization and up to 30 days after infarction for the occurrence of MACE. Student's *t*, Mann-Whitney, chi-square, and logistic regression tests were used for statistical analyses. *P* values of ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results: The mean age was 59.76 years, and 69.3% of patients were male. No statistically significant association was observed between high-sensitivity C-reactive protein and recurrent MACE ($p = 0.11$). However, high-sensitivity C-reactive protein was independently associated with 30-day mortality when adjusted for TIMI [odds ratio (OR), 1.27; 95% confidence interval (CI), 1.07–1.51; $p = 0.005$] and GRACE (OR, 1.26; 95% CI, 1.06–1.49; $p = 0.007$) risk scores.

Conclusion: Although high-sensitivity C-reactive protein was not predictive of combined major cardiovascular events within 30 days after ST-elevation myocardial infarction in patients who underwent primary angioplasty and stent implantation, it was an independent predictor of 30-day mortality. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):69-75)

Keywords: Protein C; Myocardial Infarction / mortality; Electrocardiography; Diagnosis; Prognosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Lúcia Portal •

Avenida Princesa Isabel, 370, Santana, CEP 90620-000, Porto Alegre, RS – Brasil.

E-mail: veraportal.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 16/10/2013; revisado em 29/01/2014; aceito em 31/01/2014.

DOI: 10.5935/abc.20140086

Introdução

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade em nível global, tendo sido responsável por 7 milhões de óbitos no ano de 2011, correspondendo a 11,2% do total no referido período¹.

Dentro do espectro clínico da DAC, o Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMCSST) representa 29 a 47% dos casos de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)^{2,3} e se deve, em cerca de 75% das vezes, à ruptura de uma placa aterosclerótica com trombose coronariana superposta^{4,5}. No contexto da ruptura da placa, a resposta inflamatória tem um papel decisivo^{6,7}.

Marcadores inflamatórios têm sido avaliados tanto como indicadores de aterosclerose oculta e aprimoramento de algoritmos de risco⁸⁻¹², quanto na predição de risco de eventos recorrentes e óbito na vigência de SCA¹³⁻²⁰. Dentre esses marcadores, a Proteína C-Reativa Ultrassensível (PCR-us) tem sido um dos mais estudados²¹.

No que tange ao prognóstico do IAMCSST, há uma série de resultados conflitantes com relação à PCRus²²⁻²⁷. Vieses de seleção e heterogeneidade das modalidades de reperfusão são algumas das falhas dos diferentes estudos. No âmbito da Intervenção Coronariana Percutânea Primária (ICPp), os dados disponíveis, além de controversos, são mais escassos, especialmente em termos de eventos de curto prazo²⁸. Também com a finalidade de estratificação de risco precoce, escores de risco, em particular os modelos TIMI (sigla do inglês *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e GRACE (de *Global Registry of Acute Coronary Events*), vêm sendo largamente utilizados, ambos com forte capacidade prognóstica^{29,30}. Entretanto, esses escores não contemplam marcadores inflamatórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação da PCR-us com o desfecho composto por morte, reinfarto, nova revascularização e insuficiência cardíaca, em pacientes com IAMCSST tratados com ICPp e implante de *stent*, em até 30 dias após o evento índice.

Material e Métodos

Amostra

A amostra deste estudo foi selecionada a partir de pacientes internados em um centro terciário de cardiologia intervencionista entre os anos de 2002 e 2010, com diagnóstico de IAMCSST, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde.

Foram considerados como critérios de inclusão: idade ≥ 18 anos, ambos os gêneros, ICPp com *stent* e jejum de pelo menos 12 horas.

Os critérios de exclusão utilizados foram: história de neoplasia; infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); doença inflamatória; evolução do infarto (do início do quadro clínico à admissão hospitalar) superior a 24 horas; corticoterapia; uso de anti-inflamatórios não esteroidais atual ou recente (há menos de 1 mês).

Métodos

Coorte prospectiva, em que a primeira abordagem do paciente se fez tão logo de sua admissão no setor de

emergência. Se o paciente preenchesse os critérios de inclusão e não apresentasse critérios para exclusão, era convidado a participar do estudo com posterior assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após, era realizada uma anamnese completa, seguida de exame físico. Os pacientes eram avaliados quanto aos dados populacionais (idade, gênero e raça) e à presença de fatores de risco para cardiopatia isquêmica (hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo, história familiar para DAC e obesidade), além das medicações em uso. Pacientes com cifras sistólicas ≥ 140 mmHg e/ou cifras diastólicas ≥ 90 mmHg, ou em uso de medicação anti-hipertensiva ou diagnóstico prévio, foram considerados hipertensos. Foram definidos como diabéticos aqueles com diagnóstico prévio, ou os que já usavam hipoglicemiantes, ou portadores de glicemias de jejum anteriores à internação ≥ 126 mg/dL. Dislipidemia foi definida como Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL, do inglês *Low Density Lipoprotein*) > 130 mg/dL, Lipoproteína de Alta Densidade (HDL, do inglês *High Density Lipoprotein*) < 40 mg/dL ou triglicerídeos > 150 mg/dL, ou combinações destes. Consideraram-se tabagistas pacientes em uso regular atual ou em abstinência há menos de 1 ano. História familiar positiva foi definida como diagnóstico de DAC ou de outra doença aterosclerótica em familiares de primeiro grau (com idade < 55 anos em homens e < 65 anos em mulheres). O diagnóstico de obesidade foi feito com base em um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m². Características clínicas e eletrocardiográficas do infarto, pontuação nos escores de risco TIMI (sigla do inglês *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e GRACE (de *Global Registry of Acute Coronary Events*), e tipo de tratamento hospitalar foram anotados. A seguir, procedeu-se à coleta de uma amostra sanguínea para posterior análise de PCRus. A coleta foi feita respeitando-se jejum de 12 horas, sem, no entanto, ultrapassar a 24^a hora de evolução do infarto. A PCRus foi analisada pelo método de nefelometria (Dade Behring BN™ II, Liederbach, Alemanha). Desde a admissão até a alta, todos os pacientes tiveram sua evolução acompanhada pela equipe de pesquisa, sendo registrada a ocorrência de complicações clínicas como: arritmias, insuficiência cardíaca, reinfarto, reintervenção percutânea, cirurgia de revascularização do miocárdio ou óbito.

O desfecho primário do estudo foi a combinação de Eventos Cardiovasculares Maiores (ECVM) que incluía morte, insuficiência cardíaca, reinfarto e nova revascularização (percutânea ou cirúrgica) em até 30 dias após o evento índice. Considerou-se morte como óbito por todas as causas. O desfecho "insuficiência cardíaca" foi averiguado a partir de parâmetros clínicos sugestivos de congestão pulmonar e/ou sinais de baixo débito cardíaco. Reinfarto foi definido como angina ou equivalente anginoso acompanhado de nova elevação do segmento ST, em derivações compatíveis com o território da artéria acometida no evento índice. Nova revascularização foi caracterizada como a necessidade de intervenção percutânea ou cirúrgica motivada por instabilização do quadro clínico (revascularizações eletivas não foram consideradas como desfechos).

Trinta dias após o infarto, os pacientes foram atendidos em consulta no ambulatório do Instituto de Cardiologia, a fim de identificar a ocorrência de algum desfecho de interesse.

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia e protocolado sob o número 4406.09. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Análise estatística

Cálculo do tamanho da amostra: Assumindo uma taxa de prevalência de ECVM (verificada em análise preliminar do banco de dados) de 23%, com margem de erro de 5% e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%), calculou-se um número amostral necessário de pelo menos 273 pacientes. As variáveis categóricas foram descritas na forma de proporções e as quantitativas por meio de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Foram utilizados o teste *t* de Student ou Mann-Whitney para comparações entre grupos nas variáveis quantitativas, e o teste qui-quadrado para comparações entre as variáveis categóricas. Análise multivariada por regressão logística múltipla foi realizada com ECVM como variável dependente. Os resultados das análises multivariadas foram expressos na forma de Razão de Chances (RC). O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$ e as análises foram realizadas por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.

Resultados

Foram avaliados 300 pacientes, com média de idade de 59 ± 11 anos, em sua maioria do gênero masculino (69,3%) e de cor branca (89,8%). Dentre os fatores de risco para cardiopatia isquêmica, o mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica, presente em 62,2% dos casos. As patologias e os procedimentos prévios, bem como as medicações utilizadas antes da internação, são apresentados na Tabela 1.

Os valores médios, na amostra, dos escores de risco TIMI e GRACE, foram, respectivamente, 3,57 pontos (desvio padrão = 2,40) e 143,07 pontos (desvio padrão = 35,35). As frequências das classificações de Killip em grupos I, II, III e IV foram nesta ordem: 83%, 12,3%, 2% e 2,7%.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (137 indivíduos hospitalizados entre 2002 e 2006) e Grupo 2 (163 pacientes internados entre 2007 e 2010). Não houve diferença significativa, entre ambos os grupos, com relação ao uso intra-hospitalar de ácido acetilsalicílico, tienopiridínicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores ou estatinas.

Até o 30º dia de acompanhamento pós-infarto, foram verificados 16 óbitos, correspondendo a uma mortalidade total de 5,3%. Constataram-se, ainda, 96 casos de insuficiência cardíaca (32,2%), um procedimento de ICP (0,4%), três cirurgias de revascularização do miocárdio (1,1%) e dez casos de novo IAM (3,3%). ECVM recorrentes foram observados em 104 casos, constituindo um percentual de 34,7% (Tabela 2).

Ao compararmos os pacientes quanto à ocorrência de ECVM em até 30 dias do evento índice, observou-se que a mediana da PCRus foi igual a 8,0 mg/L (3,7 a 23,5 mg/L) no grupo que apresentou o desfecho versus 6,4 mg/L (3,1 a 17,2 mg/L) nos

Tabela 1 – Características basais da amostra

| | |
|--|-------------------|
| Idade (média em anos) | 59,76 (\pm 11) |
| Gênero masculino (%) | 69,3 |
| Raça branca (%) | 89,8 |
| Fatores de risco (%) | |
| HAS | 62,2 |
| Tabagismo | 48,0 |
| HF | 44,3 |
| Dislipidemia | 39,9 |
| Diabete mellitus | 21,6 |
| Obesidade | 18,2 |
| Doenças e procedimentos prévios mais frequentes (%) | |
| IAM | 14,5 |
| Doença vascular periférica | 7,4 |
| Doença gastrointestinal | 6,8 |
| AVC isquêmico | 5,7 |
| DPOC | 3,4 |
| ICP | 11,8 |
| CRM | 3,4 |
| Medicamentos mais usados antes do IAM índice (%) | |
| IECA | 27,0 |
| Antiplaquetários | 25,0 |
| Betabloqueadores | 22,0 |
| Diuréticos | 16,0 |
| Estatinas | 11,0 |

HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar de doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 2 – Incidência dos desfechos mais frequentes 30 dias após infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST

| Desfechos | n | Incidência (%) |
|------------------------|-----|----------------|
| Insuficiência cardíaca | 96 | 32,2 |
| Óbito | 16 | 5,3 |
| Novo IAM | 10 | 3,3 |
| CRM | 3 | 1,1 |
| Nova ICP | 1 | 0,4 |
| ECVM | 104 | 34,7 |

CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; ECVM: eventos adversos cardiovasculares maiores (óbitos + insuficiência cardíaca + nova ICP + CRM + novo IAM).

demaís indivíduos ($p = 0,11$) (Tabela 3). Dentre aqueles que desenvolveram insuficiência cardíaca, a mediana da PCRus foi de 8,0 mg/L (3,7 a 26,0 mg/L), comparada ao valor de 6,4 mg/L (3,1 a 15,5 mg/L) no grupo sem IC ($p = 0,057$). Quando a

Tabela 3 – Níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCRus) e eventos adversos cardiovasculares maiores (ECVM) 30 dias após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

| ECVM* | PCRus** (mg/L) | Valor de p |
|-------|----------------|------------|
| Sim | 8,0 (3,7-23,5) | 0,112 |
| Não | 6,4 (3,1-17,2) | 0,112 |

* Óbitos + insuficiência cardíaca + nova intervenção coronária percutânea + cirurgia de revascularização do miocárdio + novo infarto agudo do miocárdio;

** valores expressos na forma de mediana e amplitude interquartil.

PCRus foi avaliada em relação ao óbito, houve associação significativa, com $p = 0,05$ (Figura 1). Estão dispostas, na Tabela 4, as causas de óbito, bem como os respectivos valores de PCRus em cada caso.

Fazendo-se uma análise multivariável da PCRus em relação ao óbito por todas as causas e ajustando-se o marcador pelo escore de risco TIMI (Tabela 5), foi verificada uma RC de 1,28 (IC95%: 1,08-1,52; $p = 0,005$). A RC do escore TIMI, em relação ao mesmo desfecho, extraída da equação de regressão logística, foi de 1,32 (IC95%: 1,09-1,59; $p = 0,004$). Quando incluímos, por outro lado, a PCRus e o escore de risco GRACE em uma regressão logística, obtivemos, novamente, associação independente da PCRus com o desfecho de mortalidade em 30 dias (RC = 1,26; IC95%: 1,07-1,50; $p = 0,007$), sendo a RC correspondente ao escore GRACE, obtida da mesma análise, de 1,02 (IC95%: 1,01-1,03; $p = 0,002$).

Discussão

O presente estudo avaliou o papel prognóstico da PCRus quanto à ocorrência de ECVM recorrentes em 30 dias em pacientes com IAM tratados com ICPp, sendo que não foi observada associação estatisticamente significativa entre este marcador e o desfecho composto. Entretanto, a PCRus foi significativamente maior nos casos com óbito em 30 dias, e tal associação foi mantida mesmo após ajuste com os escores de risco TIMI e GRACE.

A natureza dos nossos achados pode se basear na hipótese de que, ao contrário dos indivíduos com angina instável, nos quais a elevação do biomarcador está associada à instabilização da placa e a infartos recorrentes, no caso do IAM, a elevação da PCR é mais atribuível à resposta inflamatória decorrente da lesão miocárdica do que à inflamação vascular. Assim, em SCA com supradesnivelamento de ST, a PCR tem sido relacionada com mortalidade e insuficiência cardíaca, mas não com infartos recorrentes²⁴.

Existe controvérsia sobre o papel prognóstico da PCR, em pacientes com IAMCSST. Em uma análise de aproximadamente mil pacientes com seguimento médio de 23 meses, Suleiman e cols.²² verificaram associação entre a PCR e maiores taxas de mortalidade geral e insuficiência cardíaca após a alta hospitalar. Foussas e cols.²³ encontraram maiores índices de mortalidade em 30 dias pós-IAMCSST naqueles em que a PCR era ≥ 5 mg/L, sendo a pontuação no escore TIMI igual nos dois grupos de comparação. Esse

Tabela 4 – Causas de óbito e respectivos níveis de proteína C-reativa ultrasensível (PCRus)

| Casos | Causa (s) do óbito | PCRus (mg/L) |
|-------|--|--------------|
| 1 | Choque cardiogênico e séptico | 4,1 |
| 2 | Choque cardiogênico | 7,6 |
| 3 | Choque cardiogênico | 191,6 |
| 4 | Choque cardiogênico | 38,2 |
| 5 | Choque cardiogênico | 26,7 |
| 6 | Choque cardiogênico | 17,6 |
| 7 | Choque cardiogênico | 33,7 |
| 8 | ICC e pneumonia | 48,8 |
| 9 | Choque cardiogênico | 5,7 |
| 10 | Choque cardiogênico; IRA pós-contraste | 3,4 |
| 11 | ICC | 49,9 |
| 12 | Choque cardiogênico | 54,1 |
| 13 | Choque cardiogênico | 3,2 |
| 14 | Choque cardiogênico | 2,3 |
| 15 | Fibrilação ventricular | 22 |
| 16 | Indeterminada | 4,2 |

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRA: insuficiência renal aguda.

trabalho, no entanto, iniciou antes da disseminação do uso do clopidogrel, além de não informar a porcentagem de pacientes submetidos à reperfusão mecânica²³.

Sejam os resultados dos trabalhos indicativos de associação da PCR com desfechos clínicos relevantes²⁴, ou contrários a essa hipótese^{25,27,31}, grande parte da evidência disponível se faz às custas de pacientes submetidos ao uso de trombolítico. O delineamento retrospectivo e o não uso de método ultrasensível para a mensuração da PCR também são limitações importantes²⁵.

No cenário do IAMCSST tratado com ICPp, o papel da PCR como marcador prognóstico também não é claro. Atribui-se tal fato à escassez de evidências nesse terreno, bem como à divergência das informações e às falhas metodológicas presentes nas diferentes publicações. Tomoda e Aoki³², avaliando 234 pacientes com IAMCSST submetidos à ICPp + stent, demonstraram que a PCR $\geq 0,3$ mg/dL foi preditora independente de desfecho composto constituído por reoclusão coronariana, reinfarto, revascularização do vaso alvo e mortalidade intra-hospitalares. Limitações desse estudo foram desenho retrospectivo, não uso de tecnologias contemporâneas de intervenção percutânea, PCR dosada por método sem alta sensibilidade e não exclusão de indivíduos usuários de anti-inflamatórios e portadores de doenças inflamatórias.

Já em uma coorte italiana composta por 758 pacientes, a PCRus foi associada tanto à mortalidade em curto prazo, como à morte, ao IAM e à revascularização de vaso alvo em longo prazo³³. Esse estudo também teve delineamento retrospectivo, bem como alto índice de exclusão de pacientes da coorte (22% da amostra inicial) por ausência de PCR admissional.

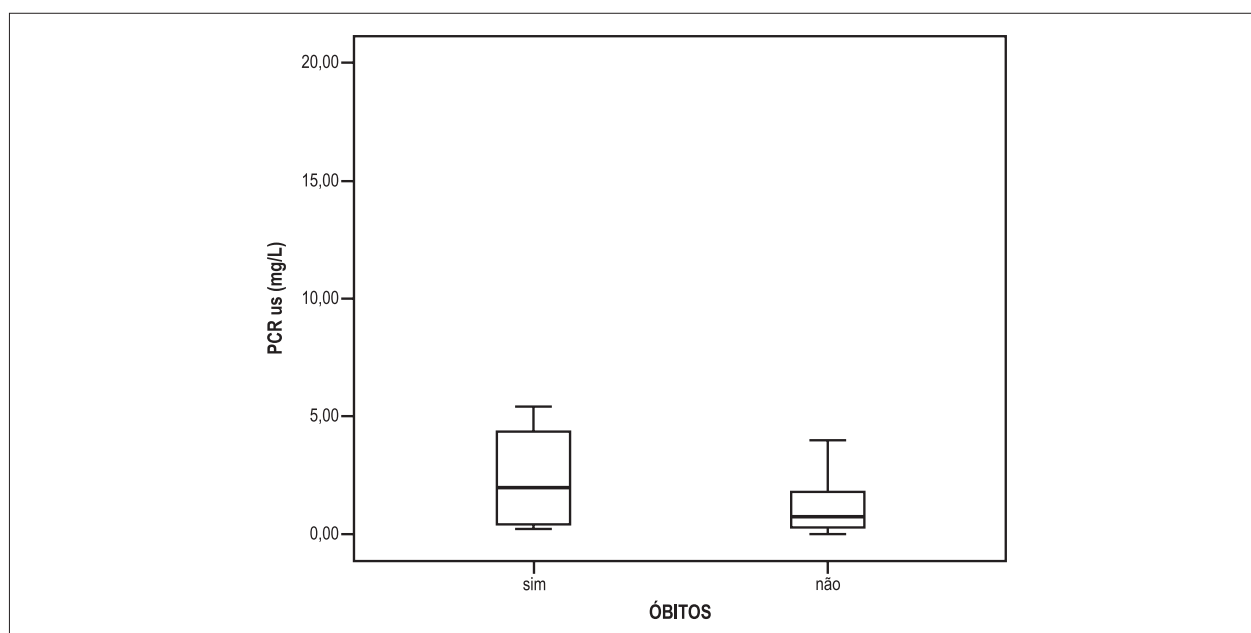


Figura 1 – Análise bivariada da proteína C-reativa ultrasensível (PCRus) em relação a óbito 30 dias após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ($p = 0,05$).

Tabela 5 – Preditores de óbito em 30 dias após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (análise multivariável)

| | Razão de chances (IC95%) | Valor de p |
|--------------------------------|--------------------------|------------|
| PCRus ajustada ao escore TIMI | 1,28 (1,08-1,52) | 0,005 |
| PCRus ajustada ao escore GRACE | 1,26 (1,07-1,50) | 0,007 |

IC95%: intervalo de confiança de 95%; PCRus: proteína C-reativa ultrasensível; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

Outros dois trabalhos evidenciaram associação do marcador com ECVM em curto prazo, sendo comprometidos, entretanto, por número amostral reduzido, respectivamente 230 e 146 pacientes, e por falta de explicitação de critérios de exclusão em potencial, como uso de AINES e as doenças inflamatórias^{34,35}. Kruk e cols.²⁸ também demonstraram predição da PCRus com relação a óbitos hospitalares, sem mencionar, no artigo, os critérios de exclusão.

Contrariando as associações acima, ainda no contexto da ICP, Ohlmann e cols.³⁶ não obtiveram relação prognóstica da PCR com tamanho do infarto e mortalidade, na análise multivariada. Amostra pequena (87 pacientes) e o fato de a PCR não ser ultrasensível podem ter influenciado os resultados³⁶. Já Damman e cols.³⁷, em estudo bastante recente e com número expressivo de pacientes (1.034 pacientes), não incluíram a PCR em escore para predição de mortalidade, pois o marcador não se associou à mortalidade ao ser ajustado pelas variáveis do escore TIMI. Note-se, mais uma vez, que condições inflamatórias intercorrentes não foram consideradas; além disso, indivíduos em choque cardiogênico foram excluídos.

Com relação a prognóstico e estratificação de pacientes, nosso estudo tem um lugar importante nesse debate, ao demonstrar a associação independente da PCRus com um desfecho duro, como mortalidade. Como dito anteriormente, a associação da PCR com desfechos clinicamente relevantes, no cenário das síndromes isquêmicas agudas com elevação do segmento ST, ainda não é consenso na literatura. Este foi um estudo prospectivo, que excluiu situações clínicas que transcorrem com resposta inflamatória e o uso de medicamentos que interferem nessa resposta, realizado à luz de todo arsenal terapêutico contemporâneo³⁸. O ajuste da PCRus aos escores de risco TIMI e GRACE^{29,30} confere ainda maior consistência aos nossos resultados.

Por outro lado, o estudo apresenta algumas limitações: delineamento observacional; não foi possível estabelecer um ponto de corte para a PCR com relação à mortalidade e nem o uso da estatística C (para avaliar a acurácia prognóstica da PCR no contexto do IAMCSST), devido à baixa ocorrência desse desfecho.

Outra limitação foi não dispormos de dados hemodinâmicos a respeito da anatomia coronariana, fato este justificado por se tratar de um estudo eminentemente clínico.

Conclusão

Embora a proteína C-reativa ultrasensível não seja preditora de eventos cardiovasculares maiores combinados, até o 30º dia de evolução de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em pacientes submetidos à angioplastia primária e implante de *stent*, o marcador foi preditor independente de mortalidade por todas as causas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ribeiro DRP, Ramos AM, Quadros AS, Portal VL; Obtenção de dados: Ribeiro DRP, Ramos AM, Vieira PL, Menti E, Bordin Jr. OL, Souza PAL; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e v: Ribeiro DRP, Quadros AS, Portal VL; Análise estatística: Ribeiro DRP, Portal VL.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). The 10 leading causes of death by broad income group. Geneva; 2011 [Access 2013 Oct 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
2. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, Canto JG, Barron HV, Every NR, et al; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1630-6.
3. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-93.
4. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8 Suppl.):C7-12.
5. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):933-9.
6. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
7. Weintraub HS. Identifying the vulnerable patient with rupture-prone plaque. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):3F-10F.
8. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611-9. Erratum in *JAMA.* 2007;297(13):1433.
9. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2107-16.
10. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1959-65.
11. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM. Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):49-55.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
13. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA, Shui A, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation.* 2006;114(4):281-8.
14. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi 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. 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.
16. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *Circulation.* 1997;96(12):4204-10.
17. 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.
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruegger M, Simoons-Sel A, Hamm G, Hamm C, 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):1535-42.
19. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi 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.
20. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al; GUSTO-IV-ACS Investigators. 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. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
22. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early Inflammation and Risk of Long-Term Development of Heart Failure and Mortality in Survivors of Acute Myocardial Infarction: Predictive Role of C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):962-8.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Daniel Rios Pinto Ribeiro pelo Programa de pós-graduação de Ciências da Saúde – Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia.

23. Foussas 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.
24. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2003;115(9):695-701.
25. Nikfardjam M, Müllner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med.* 2000; 247(3):341-5.
26. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB, et al; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89(2):145-9.
27. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: An ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):335-9.
28. Kruk M, Przyłuski J, Kalińczuk Ł, Pregowski J, Deptuch T, Kadziela J, et al; ANIN Myocardial Infarction Registry Group. Association of Non-Specific Inflammatory Activation With Early Mortality in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With Primary Angioplasty. *Circ J.* 2008;72(2):205-11.
29. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an In TIME trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
30. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of Hospital Mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53.
31. Steg PG, Ravaud P, Tedgui A, Puel J, Moyses D, Curaudeau E, et al; ELISCOR Investigators. Predischarge C-reactive protein and 1-year outcome after acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2006;119(8):684-92.
32. Tomoda H, Aoki N. Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;140(2):324-8.
33. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, et al. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2008;29(10):1241-9.
34. Magadale R, Hertz I, Merlon H, Weiner P, Mohammedi I, Robert D. The relation between preprocedural C-reactive protein levels and early and late complications in patients with acute myocardial infarction undergoing interventional coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 2004;27(3):163-8.
35. Yip HK, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Hung WC, et al. Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest.* 2005;127(3):803-8.
36. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, El Behliti R, Faure A, Michotey MO, et al. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;152(6):1161-7.
37. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, Verouden NJ, van Geloven N, Henriques JP, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):29-36.
38. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):917-29.