

NOVOS FATORES DE RISCO (homocisteína, fibrinogênio, Lp-a, colesterol não-HDL, PAI-1 e proteína C reativa ultra-sensível)

RICARDO L. LOUREIRO*

Síndromes coronarianas agudas (SCA) seguidamente ocorrem em indivíduos sem os tradicionais fatores de risco. Tem sido proposto que a abordagem dos novos fatores de risco podem ajudar a identificar aterotrombose prematura e mais graves situações.

A despeito da importância dos lipídios sanguíneos na patogênese do processo aterotrombótico, a metade dos casos de SCA ocorre sem dislipidemia, ou com graus leves de alterações lipídicas. No decorrer dos últimos anos, tanto nos estudos epidemiológicos como em ensaios clínicos de intervenção, têm surgido marcadores de risco para doença aterotrombótica que certamente serão úteis no processo clínico¹.

Quando considerarmos a perspectiva de novos fatores de risco, necessitamos avaliar melhor pontos importantes, como, por exemplo:

- a) definição do padrão do método da dosagem e reprodutibilidade;
- b) avaliar os estudos que demonstraram que a alteração de dado parâmetro realmente prediz o fato de forma independente;
- c) no caso de coronariopatia aterosclerótica, considerar se o novo fator adiciona informação à avaliação lipídica².

Faremos uma revisão da literatura que procurará trazer o enfoque atual ao conhecimento fisiopatológico e aplicabilidade clínica dos marcadores novos.

Revisando homocisteína, fibrinogênio, lipoproteína-a, colesterol não-HDL, marcadores de fibrinólise, e mostrando sua correlação com o processo aterotrombótico, encontramos pontos consistentes para os considerarmos como novos fatores de risco, mas ainda necessitando de futuros estudos prospectivos e de intervenção. Por outro lado, finalmente, revisaremos o mais promissor marcador de risco – a proteína C reativa ultra-sensível –, a qual, no que concerne a base fisiopatológica e estudos epidemiológicos, padronização de mensuração plasmática e reprodutibilidade, mas acima de tudo no estado atual de estudos de intervenção, torna-se realmente um novo fator de risco.

HOMOCISTEÍNA

* Professor do Dep. de Medicina Interna – FURG; médico-chefe da UTI Cardiológica da A. C. Santa Casa do Rio Grande.

Dos muitos aspectos em que a homocisteína tem sido estudada nos últimos anos, o mais notável tenta ligar o aumento da concentração plasmática total a maior gravidade e precocidade no processo aterotrombótico. A homocisteína é um aminoácido com radical “sulf” em sua molécula, formada durante a transformação da metionina. Esta é um aminoácido essencial encontrado na proteína da dieta.

O metabolismo da homocisteína sofre influência das vitaminas B₆ e B₁₂ e dos folatos, os quais, quando presentes na dieta, promovem a adequação fisiológica.

Pacientes com defeitos no metabolismo da metionina podem desenvolver severa hiperhomocistemia, então tendem a desenvolver aterosclerose prematura.

Os mecanismos propostos para explicar o processo incluem toxicidade endotelial com diminuição na produção do ON e oxidação acelerada do LDL³⁻⁴.

Populações submetidas a dieta pobre em folatos e vitaminas B₆ e B₁₂ têm mais altos níveis plasmáticos de homocisteína⁵.

Outros grupos que apresentam homocisteína elevada incluem aqueles que recebem antagonista do folato, como metotrexate, carbamazepina ou aqueles pacientes que têm dificuldades no metabolismo da homocisteína por hipotireoidismo ou insuficiência renal⁶⁻⁷.

Na maioria dos casos clínicos, a homocisteína plasmática total (homocisteína livre + homocisteína carregada) é medida pela técnica de cromatografia líquida, técnica sofisticada e não-disponível. Não temos à disposição técnicas de radioimunoensaio.

A medição dos níveis basais da homocisteína pode ser realizada em jejum, e os valores oscilam entre 5 mmol/c e 15 mmol/e. Há dificuldades para definir a normalidade da homocistemia devido à importante variabilidade biológica.

Níveis entre 16 mmol/l e 30 mmol/l são considerados aumento moderado; entre 30 e 100 mmol/l, aumento intermediário, e acima de 100 mmol/l, como elevado⁸.

Pacientes com hiperhomocistemia moderada, níveis acima de 15 mmol/l, têm um risco relativo de 1,5 vezes mais alto para aterosclerose que os pacientes com níveis básicos⁹.

Na fase aguda do IAM ou AVE existe aumento da HTP, portanto temos dificuldade em estabelecer relação de causa e efeito.

Estudos epidemiológicos prospectivos em que a homocisteína foi dosada antes do evento cardiovascular têm fornecido dados conflitantes.

Existem estudos tanto em homens aparentemente saudáveis¹⁰⁻¹¹ como em mulheres¹²⁻¹³, mostrando relações positivas entre

homocistemia em percentuais elevados com maior risco para eventos cardiovasculares. Também pacientes com doença arterial coronariana que, quando apresentam hiperhomocistemia, têm maior risco para eventos¹⁴.

Por outro lado, está demonstrado em estudos prospectivos que não houve relação entre a homocistemia plasmática basal e subsequentes eventos (MRFIT ARIC)¹⁵⁻¹⁶.

Mesmo naqueles estudos que foram positivos para a relação de risco, o seguimento maior pode mostrar perda de força de consistência.

Com base nessa lacuna epidemiológica, é que as recomendações americanas não preconizam dosagem de rotina com avaliação das populações⁶.

Em grupos especiais como, por exemplo, jovens sem fatores de risco com aterosclerose precoce, pacientes com hipotireoidismo ou insuficiência renal crônica, a dosagem poderia ter utilidade e ser estimulada.

As diretrizes americanas⁶ tornam claro que é mais adequada a dieta com folatos e vitaminas B₆ e B₁₂, que nada mais é que uma dieta saudável balanceada, do que dosar homocistemia em populações, conduta que é corroborada pelas diretrizes brasileiras¹⁷.

Não existe ensaio clínico demonstrando que redução de níveis de homocisteína reduza o risco coronariano.

FIBRINOGENO

O fibrinogênio teoricamente tem sua participação no processo aterotrombótico por participar na agregação plaquetária, aumentar a viscosidade sanguínea e interagir com a ligação do plasminogênio, mediando a fase final da coagulação combinando-se com a trombina.

O envelhecimento, o tabagismo, a obesidade, o diabetes mellitus, o LDL colesterol, o HDL colesterol (inversamente), o álcool e o sedentarismo associam-se com aumento do fibrinogênio plasmático¹⁸⁻¹⁹.

A base de evidências epidemiológicas reside nos estudos cardiológicos de Framingham²⁰, Gotemburg²¹ e Northwick Parq²², os quais sustentam a relação entre fibrogênio e eventos cardiovasculares.

Outros estudos prospectivos recentes têm confirmado a relação²³⁻²⁴ e demonstram que pode haver 1.8 vezes mais eventos em pacientes com fibrinogênio elevado²⁵. Estes dados levaram a considerar o fibrinogênio como fator de risco independente.

A inadequada padronização nas técnicas de laboratório para dosagem do fibrinogênio e a variação do nível plasmático com influências tão distintas quanto a terapia de reposição hormonal e fumo têm limitado

a avaliação clínica.

Não existe relação entre a diminuição do fibrinogênio plasmático e redução de risco, como demonstra o Trial Bezafibrate Infarction Prevention; apesar de haver 9% de redução de fibrinogênio, não houve redução de eventos.

No estudo HERS, a redução de fibrinogênio com TRH não se traduziu pela redução de eventos.

As diretrizes americanas e brasileiras não recomendam dosar fibronogênio como *screening* nas populações.

LIPOPROTEÍNA-A (LP-A)

A lipoproteína-a é uma lipoproteína rica em colesterol semelhante ao HDL. Entretanto, apresenta uma apolipoproteína adicional (Apo-a) ligada à apolipoproteína B-100. A Apo-a apresenta homologia estrutural com o plasminogênio, competindo com o mesmo por sítios de ligação inibindo a fibrinólise²⁶.

Lp-a é sintetizada no fígado, e cerca de 90% dos seus níveis são determinados pela variabilidade genética no locus da Apo-a²⁷.

Níveis elevados de Lp-a também foram descritos pós-menopausa²⁸, com IRC²⁹ em LES, síndrome nefrótica e hipotireoidismo³⁰.

Recentemente foi demonstrado acúmulo de Lp-a com fibrina dentro de lesões ateroscleróticas, tanto em angina estável como instável³¹⁻³².

Apo-a também induz à atividade fibrinotactil dos monócitos no endotélio, aumentando a atividade do PAI-1. Assim, vários mecanismos contribuem para a sua participação no processo trombótico³³.

A relação Lp(a) com o processo aterotrombótico é atribuída à interligação da proteína com dois sistemas intimamente ligados, o de transporte de lipídios e o de coagulação.

A relação da Lp-a com a aterosclerose foi detectada em estudos retrospectivos e de coorte²⁹.

Níveis elevados >30 mg/dl relacionam-se com IAM, AVC, DVP, obstrução de pontes de safena, e reestenoses em ACTP, em homens e mulheres com menos de 60 anos³⁶, o papel da Lp-a nos idosos não foi esclarecido³⁵. Os estudos prospectivos, Lipid Research Clinics³⁶, o Estudo de Framingham³⁸ e o 4S³⁹ concluíram positivamente que nível elevado de Lp-a é um aumento de risco para eventos coronarianos. Em contrapartida, o estudo de Helsinque³⁴ e o PHS⁴⁰ não confirmaram a relação positiva.

Outro enfoque importante veio com o estudo cardiovascular de Quebec, considerando a Lp-a aumentada como um potencializador de risco para níveis discretamente elevados de LDL-C e antagonizando o fator protetor de HDL-C⁴¹.

A revisão de DANESH e cols.⁴² com uma análise sistematizada de 27 estudos concluiu por clara associação entre Lp-a e doença coronariana, e indica a necessidade de estudos prospectivos para demonstrar que redução de Lp-a diminui eventos clínicos.

Problemas práticos limitam a utilidade da Lp-a como marcador de risco⁴³; as dosagens não são padronizadas⁴⁴, a Lp-a varia entre grupos raciais.

Não existe recomendação das diretrizes brasileiras para a sua avaliação rotineiramente.

Recentemente o Prime Study, uma coorte prospectiva com 9.133 homens da França e Irlanda do Norte, estudou e confirmou a relação da Lp-a como fator de risco, principalmente ligado aos níveis de LDL colesterol; entretanto, como não existe intervenção definida para Lp-a, mantém-se a recomendação do tratamento convencional da dislipidemia presente⁴⁵.

COLESTEROL NÃO-HDL

Colesterol não-HDL, particularmente refletido no nível de Apo B (apolipoproteína B), tem aparecido como importante marcador de risco para doença cardiovascular.

A Apo B é a lipoproteína mais aterogênica na LDL e VLDL colesterol, e reflete o conteúdo aterogenético de ambos: colesterol LDL e triglicerídios (composto por IDL e VLDL).

O nível de Apo B foi demonstrado correlacionar-se com o colesterol não-HDL total.

Nos últimos anos os estudos intervencionais com estatinas forneceram dados demonstrando que a Apo B relacionou-se com maior risco para eventos, tanto em prevenção primária quanto secundária.

No estudo 4S, quando os pacientes foram categorizados em quartis baseados no grau de redução de Apo B, ficou demonstrado que a redução de níveis de Apo B estava linearmente relacionada com a redução de mortalidade⁴⁶.

Dados do estudo AFCAPS/TEXCAPS mostraram que, após um ano, os níveis de Apo B relacionaram-se com eventos para doença arterial coronariana nos dois grupos – intervenção e placebo⁴⁷.

Uma evidência adicional sugerindo que níveis elevados de Apo B constituem importante fator para avaliação de risco de desfechos cardiovasculares veio do estudo HERS. As pacientes com aumento da Lp-A e triglicerídios baixos tinham benefícios com a TRH; entretanto, aquelas mesmo com diminuição da Lp A, mas com triglicerídios altos (Apo B elevada), tinham aumento dos eventos coronarianos mesmo com o

tratamento. Portanto, a falha da TRH em controlar o colesterol não-HDL pode fazer parte da explicação da falta de efetividade da TRH na prevenção secundária em mulheres pós-menopausadas. Estudo anterior com estradiol (monoterapia) mostrou aumento de Apo B no grupo tratado, e com falha em controle do risco para eventos. Por outro lado, os grupos tratados mostravam sempre redução do LDL e aumento do HDL⁴⁶.

Com base nestes dados, o ATP III americano, incorporando o conceito de risco global, determinou que pacientes com triglicerídios > 200 devem-se objetivar diminuir o colesterol não-HDL para níveis sucessivamente mais baixos quanto maior o risco global. Recomendações: diminuir o colesterol não-HDL para < 190, <160, < 130, em pacientes com risco baixo, médio e alto, respectivamente⁴⁸.

MARCADORES DE FUNÇÃO FIBRINOLÍTICA – PAI-1

O bloqueio da fibrinólise resulta do desequilíbrio t-Pa, PAI-1, Clot-Lysis e D-Dimer.

O pico matinal do PAI-1 é responsável pelo estado de hipofibrinólise, mesmo não ocorrendo variações circadianas significativas do t-Pa⁴⁹.

O estado hipofibrinolítico, somado ao estado de hiper-reatividade plaquetária, contribui para o aumento do risco de IAM no período⁵⁰.

Obesidade visceral contribui para a presença de PAI-1 aumentada nos adipócitos, o que auxilia na explicação da participação do sobrepeso na aterotrombose⁵¹⁻⁵².

A disfunção endotelial desequilibra a relação t-Pa / PAI-1, diminuindo a fibrinólise na presença do antígeno t-Pa circulante⁵³⁻⁵⁴.

O Northwick Park Heart Study demonstrou que a redução do Clot-Lysis D-Dimer é um indicador de risco coronariano aumentado⁵⁵.

Vários estudos têm demonstrado que níveis elevados do D-Dimer, peptídeo liberado pela plasmida, apresentam maior frequência de IAM e eventos coronarianos recorrentes⁵⁶.

O uso clínico dos marcadores fibrinolíticos na prática não está equacionado, devido às dificuldades na avaliação plasmática do PAI-1⁵⁷.

O que decididamente foi passado ao uso clínico desses conhecimentos fisiopatológicos é a síntese de drogas trombolíticas PAI-1 resistentes.

De uso clínico também importante são dois estudos sobre intervenção favorável dos IECA no equilíbrio da relação t-Pa / PAI-1, demonstrando a participação da angioensina II no processo trombogênese⁵⁸⁻⁵⁹.

Existe demonstração de que polimorfismo genético no gene

promotor do PAI-1 eleva seu nível sérico, o que deixa uma indicação para futuras terapias genéticas⁶⁰⁻⁶¹.

MARCADORES DE INFLAMAÇÃO – PROTEÍNA C REATIVA ULTRA-SENSÍVEL

Nos últimos 12 anos desenvolveu-se o conhecimento e afirmou-se a relação do processo aterotrombótico com a inflamação. Embora a aterosclerose tenha sido considerada formalmente como uma doença de armazenamento de lipídios, substancial avanço na ciência básica tem esclarecido a participação da inflamação nas bases moleculares e celulares na aterogênese. As evidências tanto na ciência básica como clínica têm evoluído em paralelo, e têm acumulado dados que ligam aterosclerose e inflamação aos marcadores inflamatórios.

Os marcadores inflamatórios são classificados em três grupos: as citocinas, as moléculas de adesão e as proteínas de fase aguda.

As citocinas são as pró-inflamatórias primárias (IL-1, TNF alfa), as secundárias (IL-6) e as citocinas quimiotácteis (IL-8 e MLP-1).

As moléculas de adesão são as selectinas (P selectinas, E selectinas e L selectinas) e as moléculas de adesão celulares (ICAM-1 e VCAM-1).

As proteínas de fase aguda produzidas em baixa concentração (mg/L) são a proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) e a sero-amilóide A (Sa-A), e a produzida em altas concentrações (g/L), o fibrinogênio. O fato de que a inflamação participa de todas as fases do processo aterotrombótico é hoje muito bem definido^{62a-62b}.

Nas fases iniciais do processo com a formação das estrias gordurosas, já existe envolvimento das moléculas de adesão leucocitárias, recrutando leucócitos e aderindo às células endoteliais com a participação das citocinas primárias IL-1 (Intereucina-1) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral - α).

Na seqüência, as interleucinas primárias induzem proteínas quimiotácteis a promover a migração das células inflamatórias para a região subendotelial.

As células inflamatórias induzirão a proliferação de CMVL, que, com sua produção de colágeno, trarão a progressão da placa⁶³.

Quando houver complicação da placa por ruptura ou erosão com hemorragia e formação do coágulo, haverá mais atividade inflamatória⁶⁴⁻⁶⁵.

As citocinas primárias (IL-1 e TNF- α) pró-inflamatórias induzem a liberação da citocina mensageira a (IL-6) interleucina-6.

Esta citocina atua à distância, mudando o programa de síntese

protéica no fígado, transformando as proteínas da economia interna hepática (albumina) nas chamadas proteínas de fase aguda inflamatória. Este processo assemelha-se a uma via metabólica intermediária⁶⁶.

Estes produtos são as proteínas marcadoras de baixo grau de inflamação, e sua dosagem no sangue periférico tem se mostrado útil na predição de risco cardiovascular⁶⁷⁻⁶⁸.

Esses marcadores são principalmente PCRus, ICAM-I, IL-6 e TNF- α , que podem ser mensurados no plasma e refletir o processo inflamatório que ocorre na placa de ateroma.

Evidências sugerem que a infecção tem uma importante participação no processo aterotrombótico, possivelmente predispondo ao desenvolvimento da placa e da sua instabilidade. Essas evidências são provenientes dos estudos que têm demonstrado a presença de anticorpos IgG contra *Chlamydia pneumoniae* e citomegalovírus, e também por achados destes agentes patógenos na placa de ateroma.

Um estudo de arterectomia mostrou *Chlamydia heat hock protein* CHSP-60 em pacientes com angina instável, e não em pacientes com angina estável.

Também *Helicobacter pylori* e *Herpes simplex* como infecções crônicas foram demonstradas em associação com o processo aterosclerótico⁶⁸⁻⁶⁹.

Por outro lado, estudos prospectivos não têm encontrado associação entre infecções prévias e aumento do risco cardiovascular⁷⁰⁻⁷¹.

A teoria dos múltiplos patógenos demonstrou que quanto maior a presença de patógenos, maior o nível PCRus e maior a mortalidade⁷².

Por outro lado, na 51ª Seção do ACC de março de 2002, dois *trials* muito aguardados, o AZACS e o WIZARD, que usaram azitromicina em síndromes coronarianas, não demonstraram vantagens significativas na redução de eventos, talvez sepultando a hipótese de que a intervenção com antibióticos traria vantagens no tratamento das SCA⁷³⁻⁷⁴.

Não existem mais dúvidas da utilidade das proteínas de fase aguda como marcadores de risco para DAC⁶⁶. Entretanto, a questão que permanece aberta é se os marcadores servem também como efetores dos processos patológicos; por exemplo, a PCRus ativaria o complemento e participaria na sustentação do processo inflamatório e a SA-a poderia ligar-se às HDL e as tornaria menos protetoras.

Nos últimos anos, o corpo de evidências tornou-se definitivo em mostrar que a PCR ultra-sensível é um marcador de risco com forte valor preditivo para doença coronariana.

Entre todos os marcadores mensuráveis em pesquisa clínica, a

PCR ultra-sensível é aquela cuja mensuração é mais barata e já possui kits comercialmente disponíveis.

O valor preditivo de risco CV pela proteína C reativa-us está demonstrado em homens e mulheres⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷, entre idosos e entre fumantes de alto risco⁷⁸⁻⁷⁹.

Também a PCRus é fator preditivo de risco em síndromes coronarianas tanto aguda como angina estável⁸⁰⁻⁸¹.

Ridker avaliou pacientes do CARE, com cardiopatia isquêmica crônica e IAM prévio; também a PCRus mostrou-se útil para avaliação de risco para eventos⁸².

Recentemente um estudo demonstrou superioridade da proteína C reativa em prever eventos em pacientes com angina instável tratados clinicamente com sucesso sobre o teste de esforço⁸³.

Na Noruega, numa coorte de pacientes com IAM prévio, foi demonstrado que a PCRus nos quartis superiores foi forte preditor de morte por todas as causas, seguimento de 10 anos⁸⁴.

Recente estudo cotejou 12 marcadores inflamatórios e marcadores lipídicos. Em uma análise multivariada, a PCRus foi o marcador isolado que demonstrou maior valor preditivo para eventos trombóticos vasculares, e em associação a relação colesterol total / colesterol HDL, que também foi significativa⁶⁷.

É muito importante, na prática clínica, o fato de que o valor preditivo dos marcadores inflamatórios também é significativo naqueles pacientes que, na avaliação do risco pelo perfil lipídico (ATP III), seriam considerados de baixo e médio riscos para eventos (Ridker).

Na seqüência do conhecimento, definitivas evidências têm contribuído para demonstrar-nos que PCRus é um fator de risco modificável.

Ridker demonstrou, em um estudo já clássico, que o AAS em baixas doses foi mais eficaz em reduzir risco para eventos nos pacientes que estavam nos quartis superiores de PCRus⁷⁵, assim como também demonstrou que a terapêutica com estatina reduziu mais o risco de eventos nos pacientes com PCRus elevada, e a terapêutica praticamente aboliu o risco associado à inflamação⁸².

Estudos experimentais já tinham demonstrado que drogas inibidoras da HMG CoA r reduzem o processo inflamatório, estabilizando as placas instáveis⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷.

Na reunião anual do ACC de março de 2001, foi apresentado um promissor estudo de intervenção – o PRINCE STUDY, mostrando que a pravastatina reduziu os níveis de proteína C relativa em pacientes com e sem DAC. A redução foi independente da alteração lipídica. Esses dados reforçam a idéia de que as estatinas têm efeito antiinflamatório,

em adição à redução lipídica⁸⁸.

Outro estudo que devemos interpretar como divisor de águas na análise de risco, tendo como marcador a PCRus, foi realizado pelo Dr. Ridker, e publicado recentemente, o qual, analisando os pacientes do AFCAPS/TEXCAPS, demonstrou que a terapia com estatina é efetiva na prevenção primária de pacientes com relativamente baixos níveis de colesterol mas com elevados níveis de PCRus⁸⁹.

Como recomendação e utilização prática da PCRus, devemos sugerir a análise de Ridker, que determina como potência adjunta para avaliação de risco global os valores percentuais na população americana, que dão embasamento para as diretrizes brasileiras, sendo considerados pacientes de alto risco aqueles com valores acima do 3º percentil.

Valores percentis da proteína c reativa ultra-sensível na população americana⁹⁰

QUINTIS	PCRus
1	01 – 07 mg/l
2	0.7 – 1.1 mg/l
3	1.2 – 1.9 mg/l
4	2.0 – 3.8 mg/l
5	3.9 – 15 mg/l

Além da intervenção farmacológica mostrando redução de PCRus com AAS e estatinas, métodos não-farmacológicos como exercícios aeróbicos e redução de peso mostraram-se promissores⁹¹⁻⁹².

Seguramente a praticidade da avaliação sérica da proteína C reativa-us levará à sua utilização como *screening* para avaliação de risco de eventos em pacientes com doença arterial coronariana, principalmente naqueles com perfil lipídico normal auxiliando na decisão da estratégia terapêutica dos pacientes coronariopatas, e também nas decisões terapêuticas na prevenção primária.

Recomendações nas III Diretrizes Brasileiras para avaliação de PCR-us, grau de recomendação B, com nível de evidência 2.

Nos pacientes com PCRus acima do 3º percentil, a mudança do estilo de vida e também dos fatores de risco deverá ser agressiva¹⁷.

CONCLUSÃO

É evidente o rápido desenvolvimento das pesquisas na área da aterotrombose. Certamente novas metodologias estarão disponíveis e

universalmente padronizadas para o uso dos marcadores de risco.

A importância e correlação desses fatores parecem definitivas. A impressão mais coerente até o momento é mesmo que não sendo todos modificáveis em relação aos riscos, eles estratificam os casos de maior risco e, portanto, auxiliam no prognóstico. Indicam, no mínimo, quando devemos ser mais agressivos com a abordagem dos fatores de risco estabelecidos previamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ridker P, Libby P: Nontraditional coronary risk factors and vascular biology: The frontiers of preventive cardiology. *J Invest Med* 46:338-350, 1998.
2. Ridker PM: Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 130:933-937, 1999.
3. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042-1050, 1998.
4. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al: Acute hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 351:36-37, 1998.
5. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270:2692-2698, 1993.
6. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American heart Association. *Circulation* 99:178-182, 1999.
7. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 354:407-413, 1999.
8. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. *Circulation* 1999;99:178-82.
9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA* 277:1775-1781, 1997.
10. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268:877-881, 1992.
11. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al: Homocysteine and ischemic heart disease: Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 158:862-867, 1998.
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al: Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 281:1817-1821, 1999.
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al: Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 159:1077-1080, 1999.
14. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337:230-236, 1997.
15. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al: Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

17:1947-1953, 1997.

16. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al: Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 98:204-210, 1998.

17. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *ABC* Vol. 77, S. III, Nov. 2001.

18. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al: Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction – The prime study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Thromb Haemost* 80:749-756, 1998.

19. Margaglione M, Cappucci G, Golaizzo D, et al: Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population – relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80:805-810, 1998.

20. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 258:1183-1186, 1987.

21. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtsen K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501-505, 1984.

22. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study, *Lancet* 2:533-537, 1986.

23. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 258:1183-1186, 1987.

24. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D. et al: Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1269-1279, 1995.

25. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279:1477-1482, 1998.

26. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, et al: Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 339:303-305, 1989.

27. Bowerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% in the variation of plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1991;90:52-60.

28. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. *Circulation* 1993;87:1135-41.

29. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein(a) Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997;157:1170-6.

30. Becerra A, Bellido D, Luengo A, Piedrola G, De Luis DA. Lipoprotein(a) and others Lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. *Clin Nutr* 1999; 18:319-22

31. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al: Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10:240-245, 1990.

32. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al: Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol*

32:2035-2040, 1998.

33. Poom M, Zhang X, et al: Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 96:2514-2519,1997

34. Jauhiainen M, Koskinen P, et al. Lipoprotein(a) and coronary artery disease risk: a nested case control study of the Helsinki Heart Study – Atherosclerosis 1991;89:59-67.

35. Simons L, Friedlander Y, Simons J, McCallum J. Lipoprotein(a) is not associated with coronary heart disease in the elderly; cross-sectional data from the Dubbo study. *Arteriosclerosis* 1993;99:87-95.

36. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner J, et al: Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: the Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994;271:999-1003.

37. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years or younger: a prospective study. *JAMA* 1996;276:544-8.

38. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of Lp(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.

39. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52:254-61.

40. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:2195-9.

41. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for ischaemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519-25.

42. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.

43. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 274:1771-1774, 1995.

44. Tate JR, Rifai N, Berg K, et al: International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 44:1629-1640, 1998.

45. LUC, G and cols. Lp-a as a predictor of coronary retard disease: The Prime Study Group. *Atherosclerosis* 63; 377-384 (August)2002.

46. Davidson M, Introduction: utilization of surrogate markers of atherosclerosis for the clinical development of pharmaceutical agents. *Am J. Cardiol.* 87(S4A):1A-7A,2001.

47. Gotto AM, et al. Relation between baseline and on treatment lipid parameters and first acute coronary events in the AFCAPS/TEXCAPS *Circulation*.2000;101:477-484.

48. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP – ATP III). *JAMA* 2001;285: 2485-2497.

49. Angleton P, Chandler WL, Schmer G: Diurnal variation of tpa-A, and its rapid inhibitor (PAI-1) *Circulation* 79: 101-106, 1999.

50. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al: Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*

316:1514-1518, 1987.

51. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al: Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 2:800-803, 1996.

52. Lindgren CH, Brown SL, Nordt TK, et al: Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes: A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 93:106-110, 1996.

53. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J: Involvement of the haemostatic system in the insulin resistance syndrome: A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Throm* 13:1865-1873, 1993.

54. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK: predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease: A 7-year follow-up. *Circulation* 88:2030-2034, 1993.

55. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342:1076-1079, 1993.

56. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, et al: Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (d-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 90:2236-2240, 1994.

57. Ridker PM: Fibrinolytic and inflammatory marks for arterial occlusion: The evolving epidemiology of thrombosis and homeostasis. *Thromb Haemost* 78:53-59, 1997.

58. Wright RA, Flapan AD, Alberti KG, et al: Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 24:67-73, 1994.

59. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, et al: Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation* 96:442-447, 1997.

60. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, et al: The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 268:10739-10745, 1993.

61. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al: Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 95:59-62, 1997.

62a. Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844-2850, 1995.

62b. Libby P, Ridker P, Masseri A, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1142, 2002

63. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation* 90: 775-778, 1994.

64. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89:36-44, 1994.

65. Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl Med* 340:115-126, 1999.

66. Libby P, Ridker PM: Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 100:1148-1150, 1999.

67. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836-843, 2000.
68. Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 350:430-436, 1997.
69. Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 96:4095-4103, 1997.
70. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al: Baseline IgG antibody titers to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simplex virus, and cytomegalovirus and the risk for cardiovascular disease in women. *Ann Intern Med* 131:573-577, 1999.
71. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, et al: Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 99:1161-1164, 1999.
72. ZHU and col. Prospective study of pathogen burden and risk of MI or death. *Circulation*: 102:45-51.2001
73. Cercek, B: Azytromicin in A.C.S. The effect of short-term treatment with erythromycin on recurrent ischaemic events in A.C.S. Azacs Trial. ACC 51st Meeting, March 17-20, 2002. Atlanta, Georgia. Abstract 405-3
74. Dunne, M: Weekly interventions with zithromax for atherosclerosis and its related disorders. Wizard Trial. ACC 51st Meeting, March 17.20, 2002. Atlanta, Georgia. Abstract 405-3
75. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336:973-979, 1997.
76. Koenig W, Sund M, Froelick M, et al: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99:237-242, 1999.
77. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98:731-733, 1998.
78. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1121-1127, 1997.
79. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 144:537-547, 1996.
80. 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* 331:417-424, 1994.
81. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349:462-466, 1997.
82. Ridker PM, Rifai N, Pfeiffer MA, et al: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 98:839-844, 1998.

83. Bazzinno O, Ferreiro E, et al. CRP and Stress Test for Risk Stratification of recovering from unstable angina pectoris. *AJC* :87:1235-239, 2001
84. Retterson, L. et al. C-reactive protein predicts death in patient with previous premature AMI – a 10 year follow-up study. *Arteriosclerosis*, 160 (Feb. 2002) 433-440.
85. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increase collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 97:2433-2444, 1998.
86. Shiomi M, Ito T: Effect of cerivastation sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 126:961-968, 1999.
87. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:1671-1678, 1998.
88. Albert M, Ridker P, et al. Effect of statin therapy on C relative protein levels. The Prince study a randomized trial and cohort study. *JAMA* V. 286(1), 4 July 2001, p. 64-70)
89. Ridker, P. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *NEJM*,V 344:1959-1965 Jun 28 2001
90. Ridker PM. High sensitivity CRP – potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of CVD. *Circulation* 2001; 103: 1813 – 1818
91. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, et al: Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in person at risk of developing ischaemic heart disease. *JAMA* 281:1722-1727, 1999.
92. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 282:2131-2135, 1999.

Recebido: 19/5/2003

Aceito: 15/6/2003