

# NOVOS INDICADORES CARDIOVASCULARES: PROTEÍNA C-REATIVA E HOMOCISTEÍNA PODEM PREDIZER O RISCO DE DOENÇAS CORONARIANAS?

New cardiovascular indicators: can C-reactive protein and homocistein predict the risk of coronarian diseases?

Eduardo Camillo Martinez<sup>1,2</sup>, Osmar da Silva Barros Junior<sup>1</sup>

## Resumo

O processo de industrialização, o crescimento das cidades, a urbanização cada vez menos planejada e suas conseqüências, a diminuição da mortalidade por doenças infecciosas e carenciais, o envelhecimento progressivo da população, bem como a mudança no perfil de morbi-mortalidade, levaram o campo de aplicação da Saúde Pública a se ampliar, dirigindo-se para o estudo das condições presentes em fases anteriores ao aparecimento de algumas alterações clínicas e anatomopatológicas, especialmente os fatores de risco. No Brasil, a análise da mortalidade por grandes grupos de causas, por sexo e por faixa etária, de 1979 até 1997, apontou as doenças cardiovasculares, das quais se destacam a doença coronariana, a doença cerebrovascular e a hipertensão arterial sistêmica, como sendo as maiores causas de óbito. Os fatores de risco para seu aparecimento são numerosos, podendo-se citar os inalteráveis, como hereditariedade, sexo ou idade, e os que são suscetíveis aos tratamentos clínicos ou intervenções no estilo de vida, como os já bastante conhecidos hipertensão arterial, tabagismo, hipercolesterolemia, inatividade física, obesidade e diabetes. Alguns indicadores vêm despertando a atenção de pesquisadores e sendo alvo de novas pesquisas para seu melhor conhecimento, como os níveis séricos de proteína C-reativa e homocisteína, analisados neste artigo sob a ótica da adequabilidade de sua utilização como marcadores bioquímicos de risco coronariano, por meio de revisão da literatura científica

nacional e internacional. Após esta revisão, pode-se sugerir que a homocisteína e a proteína C-reativa são marcadores biológicos capazes de predizer o aumento de risco cardiovascular. Pode-se, ainda, indicar que sejam desenvolvidos estudos buscando analisar o papel da atividade física no controle destes indicadores de risco, sendo esta uma das maneiras mais acessíveis e de custo mais baixo de promoção da saúde e de diminuição da incidência de ocorrências cardiovasculares, causa de grande parte do percentual de morbidade e mortalidade encontrada no Brasil e no mundo.

**Palavras-chave:** Proteína C-reativa, Homocisteína, Doenças Cardiovasculares, Saúde Pública, Atividade Física.

## Abstract

The process of industrialization, the growth of cities, less planned urbanization and its consequence, the reduction of mortality caused by infectious diseases and deprivation, the progressive aging process of the population, as well as the change of the profile of morbid mortality took the application field of public health to widen, guiding towards the study of the conditions present in previous phases, before the appearance of some clinical and pathological alterations, especially risk factors. In Brazil, the analysis of mortality by big groups of causes, by sex and age group, from 1979 to 1997, pointed out cardiovascular diseases, especially the coronary disease, and the systemic arterial hypertension, as the greatest

1. Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

2. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca / Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Recebido em 29.09.2006. Aceito em 04.03.2007.

Revista de Educação Física 2007;137:56-64

causes of death. The factors of risk helping these diseases to appear are numerous and it can be cited the inalterable ones like hereditariness, sex or age, and the ones susceptible to clinical treatments or interventions on the lifestyle, as the well-known arterial hypertension, tobacco addiction, hypercholesterolemia, physical inactivity, obesity and diabetes. Some indicators are calling the attention of researchers, and also being points of new researches, as the C-reactive protein levels and the homocysteine, both analyzed in this paper under the adequacy of use of biochemical markers of coronary risk, through an international and national bibliographic review. After this review, it can be suggested that homocysteine

and C-reactive protein are biological markers able to predict the increase of cardiovascular risk. They can still indicate that studies to analyze the role of physical activity in order to control these risk indicators be developed, being one of the most accessible ways and of lower costs to promote health and lessen the occurrences of cardiovascular diseases, responsible for the biggest part of the percentage of morbidity and mortality found in Brazil and all over the world.

**Key words:** C-reactive protein, Homocysteine, Cardiovascular Diseases, Public Health, Physical Activity.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (WHO - *World Health Organization*, 2002a) define saúde como uma situação de perfeito bem-estar físico, mental e social, e não apenas como a ausência de doença. Este conceito, bastante abrangente e complexo, dá a noção do quão difícil é adquirir o *status* de plenamente saudável. De acordo com Pereira (1995), os agravos à saúde não ocorrem ao acaso e sua distribuição desigual é produto da ação de fatores que se dividem desigualmente na população, modelada pela instabilidade econômica e pela diminuição das condições de vida das classes menos favorecidas, como renda familiar, tempo de lazer e educação, entre outros fatores.

O processo de industrialização, o crescimento das cidades, a urbanização cada vez menos planejada e as conseqüências que deles advêm, a diminuição da mortalidade por doenças infecciosas e carenciais, o envelhecimento progressivo da população e a mudança no perfil de morbi-mortalidade, levaram o campo de aplicação da Saúde Pública a se ampliar, tendo como objeto qualquer dano ou agravo à saúde referente às populações assistidas, dirigindo-se para o estudo das condições presentes em fases anteriores ao aparecimento de algumas alterações clínicas e anatomopatológicas, especialmente os fatores de risco (Brasil, 1998; Brasil, 2001a).

No Brasil, a análise da mortalidade por grandes grupos de causas, por sexo e por faixa etária, de 1979 até 1997, apontou as doenças cardiovasculares, das quais se

destacam a doença coronariana (principalmente as doenças isquêmicas do coração), a doença cerebrovascular e a hipertensão arterial sistêmica, como sendo as maiores causas de óbito, responsáveis pela média de 32% das mortes ocorridas durante esses 19 anos. Em 1995, 16% desses óbitos ocorreram em indivíduos com menos de 50 anos de idade (Brasil, 1998).

Cabe ressaltar, ainda, a importância das doenças cardiovasculares como causa de aposentadoria no Brasil, representando, já em 1983, mais de 30% do total, o que faz crescer o alto custo social destas doenças. Entre 1991 e 2000, os custos hospitalares atribuídos às doenças cardiovasculares aumentaram 176%, tendo sido, em 2000, responsáveis pela principal alocação de recursos públicos em hospitalizações no Brasil (aproximadamente 821 milhões de reais) e a terceira maior causa de permanência hospitalar prolongada (Brasil, 2001b).

A doença coronariana é a mais comum das doenças cardiovasculares e os fatores de risco para seu aparecimento são numerosos, podendo-se citar os inalteráveis, como hereditariedade, sexo ou idade, e os que são suscetíveis aos tratamentos clínicos ou intervenções no estilo de vida, como os já bastante conhecidos hipertensão arterial, tabagismo, hipercolesterolemia, inatividade física, obesidade e diabetes, assim como os que vêm despertando a atenção de pesquisadores e sendo alvo de novas pesquisas para seu melhor conhecimento, como os níveis séricos de proteína C-reativa e homocisteína (Twisk et al., 2001; WHO, 2002b; Wilmore e Costill, 1994).

Portanto, esta revisão tem como objetivo apresentar argumentos que baseiem o entendimento destes novos marcadores (proteína C-reativa e homocisteína) como instrumentos capazes de predizer o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Definição de fatores de risco

De acordo com Ross (1988), o conceito de fatores de risco se desenvolveu a partir de estudos epidemiológicos, realizados nos Estados Unidos e na Europa, onde foram demonstradas associações entre a incidência de doenças coronarianas e determinados agentes ou condições, como o baixo índice de atividade física, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade e o *diabetes mellitus*. Estes agentes, e outros que vieram a se somar, como dieta rica em gordura saturada, hereditariedade, condições psicossociais adversas e estresse, foram denominados fatores de risco, conceito universalmente aceito e aplicado nos dias atuais.

Entretanto, não há obrigatoriamente uma relação causal entre eles, podendo existir o fator e não ocorrer o acometimento pela doença. Para que um fator possa ser considerado causal, deve preceder o aparecimento da enfermidade, ter uma associação dose-dependente, ter capacidade de predição mantida em estudos, em populações e em locais diferentes, além de ser plausível patologicamente (Gotto e Farmer, 1988; Kannel, 1988).

Segundo o *World Health Report* (WHO, 2002b), risco é definido como a probabilidade de um acometimento, ou fator adverso, e sua razão de probabilidade. Kannel (1988) defende que “o conceito de fator de risco não é meramente uma numerologia mecânica alheia ao exercício da medicina”, pois a maior parte do que se faz na área médica, com referência aos diagnósticos e prognósticos, tem uma base probabilística, ou seja, utiliza-se de conhecimentos obtidos de uma grande base de casos para que se possa determinar a melhor linha de ação, presumindo que o paciente manifeste a experiência média do grupo.

### Alta concentração de proteína C-reativa

O ácido teicóico exposto (também denominado substância C) é uma espécie não relacionada a carboidratos grupo-específicos. A substância C

precipitará, na presença de cálcio, uma fração sérica da globulina, denominada proteína C-reativa, que está presente em baixas concentrações em indivíduos saudáveis, mas elevadas em pacientes que apresentam doenças inflamatórias agudas (Murray et al., 1992).

A proteína C-reativa (PCR) faz elisão de vários efeitos pró-aterogênicos no endotélio, como a redução na liberação do óxido nítrico, o aumento da adesão molecular, a estimulação da proliferação das células musculares lisas vasculares, o aumento na resistência ao cisalhamento na agregação de eritrócitos e a ativação do sistema complementar, provavelmente por envolver a subregulação de proteínas protetoras (Wolbink et al., 1996; Li et al., 2004; Weng et al., 1996).

Evidências experimentais de que a aterosclerose, além de ser uma doença de acumulação lipídica, também se caracteriza por ser um processo inflamatório crônico, fazem com que pesquisadores se utilizem de marcadores inflamatórios para a predição do risco cardiovascular, encontrando forte e independente correlação de altos níveis de concentração sérica de proteína C-reativa com o infarto agudo do miocárdio (IAM), com o derrame e com a doença arterial periférica, dentre outras (Ross, 1999; Ridker et al., 1999; Lagrand et al., 1999; Ridker et al., 2000).

Estudo conduzido com 5417 participantes, com idades superiores a 65 anos, após excluir sujeitos com histórico de derrame ou de fibrilação arterial crônica, durante monitoração por um período médio de 10,2 anos, encontrou 469 incidentes isquêmicos e sugeriu que a elevação nos níveis de proteína C-reativa (PCR) é um fator de risco independente de isquemia em idosos, mesmo sem considerar a severidade da aterosclerose, o que foi corroborado por vários outros estudos, que sugerem associação de altos níveis de PCR com o aumento de calcificação coronariana (Cao et al., 2003; Wang et al., 2002; Ridker et al., 2005).

Os níveis de PCR se mostraram maiores em sujeitos que possuíam um número maior de fatores de risco coronariano. Para sujeitos com apenas um fator de risco, o nível foi de 0,07 mg.dl<sup>-1</sup>, enquanto para aqueles com seis fatores, foi de 0,29 mg.dl<sup>-1</sup>, associando os índices

mais elevados dos marcadores de inflamação com a maior quantidade de fatores de risco e condicionamento físico (Ichiara et al., 2003).

Níveis elevados de PCR têm sido relacionados com a aterogênese e a disfunção endotelial, sendo maiores em pacientes com freqüentes e prolongados episódios de angina de peito, quando comparados com os que a apresentaram de maneira ocasional e mais curta. Além disso, foi encontrada correlação entre o nível sérico de PCR e o número de episódios de isquemia durante um monitoramento realizado com Holter (Cosín-Sales et al., 2003).

Zairis et al. (2003), em estudo realizado com 194 pacientes monitorados por angiografia, por um período médio de seis meses, onde se definiu, como rápida progressão da DC, a presença de nova lesão e mais que 25% de estenose luminal em vasos saudáveis e sem conhecimento de deterioração, concluíram que o aumento da concentração de PCR plasmática, possivelmente, poderá identificar pacientes com alto risco de desenvolvimento rápido de aterosclerose coronária. Para sujeitos com a concentração de 0,5 a 2 mg.dl<sup>-1</sup> e para os maiores que 2 mg.dl<sup>-1</sup>, quando comparados àqueles menores que 0,5 mg.dl<sup>-1</sup>, apresentou-se um risco 1,8 e 7,1 vezes maior, respectivamente.

A concentração de PCR, mensurada logo após um infarto agudo, pode estar associada com o tamanho do infarto, porém não se deve esquecer que a redução desta concentração é acelerada pela reperfusão cardíaca. Estudo realizado por Kinjo et al. (2003), com 1309 pacientes, em Osaka, sugeriu que pacientes no mais alto quartil de concentração de PCR tinham maior prevalência de *diabetes melitus* do que aqueles incluídos nos demais quartis, além de apresentarem razão de mortalidade maior (8,9% e 2%, respectivamente). Com isto, concluíram que a PCR está significativamente associada com a mortalidade em longo prazo e com o infarto agudo do miocárdio.

Ressalta-se, ainda, que existem indicações de associação entre altos níveis de atividade aeróbica intensa com baixos níveis de proteína C-reativa, o que indica ser este tipo de atividade um fator de prevenção contra estas doenças (Albert et al., 2004; Milani et al., 2004).

Estudo com 2.025 homens sem DC, após monitoramento de cinco anos, concluiu que houve pequena, porém significativa, relação entre o tamanho da partícula de LDL com a concentração de PCR, relacionando o aumento desta concentração com a elevação dos níveis de pequenas e densas partículas de LDL (St-Pierre et al., 2003).

Colhoun et al. (2002), após estudarem 198 sujeitos diabéticos tipo 1 e 195 não diabéticos (30-55 anos), verificaram que os níveis séricos de PCR do mais alto tercil da amostra estavam associados com a calcificação arterial coronariana, em ambos os grupos, mostrando ser um importante marcador de aterosclerose subclínica.

No entanto, deve-se considerar, com bastante cuidado, que fatores de risco independentes podem estar associados à elevação dos níveis séricos de PCR e podem predizer, significativamente, o risco futuro de isquemia ou ataque cardíaco em idosos (Rost et al., 2001).

### Hiper-homocisteinemia

A identificação da homocisteína ocorreu, em 1932, por Du Vigneaud (1932), que descreveu a importância deste aminoácido na bioquímica e na nutrição. Em 1964, a comparação de dois relatos, com trinta e dois anos de diferença entre eles, possibilitou McCully (1969) formular a hipótese de que a hiper-homocisteinemia poderia causar aterosclerose precoce. A hiper-homocisteinemia é comumente atribuída a fatores genéticos ou adquiridos, incluindo a deficiência de ácido fólico e de vitamina B12 (Refsum e Ueland, 1998).

A homocisteína é um aminoácido com radical "sulf" em sua estrutura, formada durante a transformação da metionina, aminoácido essencial encontrado nas proteínas comumente ingeridas. É metabolizada por duas possíveis vias: remetilização, que depende da aquisição de um grupo metil doado pelo N<sup>5</sup>-metil-tetrahidrofolato, e em reação catalisada pela metionina sintetase, tornando a vitamina B<sub>12</sub> um co-fator essencial para esta reação. Quando há excesso de metionina ou a síntese de cisteína é necessária, ocorre a via de transulfuração. Nesta, a metionina, somada à serina, forma a cistationa, em reação catalisada pela cistationa beta-sintetase, tendo como co-fator essencial a vitamina B<sub>6</sub>. A cistationa, após ser hidrolisada para formar cisteína, pode ser incorporada à

glutaciona ou metabolizada para sulfato e excretada na urina (Filkelstein et al., 1988; Hayden e Tyagi, 2004).

Um elevado nível de homocisteína no sangue vem emergindo como forte fator de risco para doenças ateroscleróticas coronárias, cerebrais e de vasos periféricos. A homocisteína pode promover a oxidação do LDL-colesterol, a proliferação de células musculares lisas, a ativação de plaquetas e de fatores de coagulação e a disfunção endotelial, lesão na íntima e oxidação do LDL-colesterol com potenciais efeitos citotóxicos, além da inibição da proteína C-reativa e da diminuição da expressão de trombomodulina na superfície celular (Refsum e Ueland, 1998; Boushey et al., 1995; Malinow et al., 1999; Moghadasian et al., 1997). Os mecanismos propostos para explicar como a homocisteína poderia aumentar o risco de doenças vasculares incluem o efeito direto no endotélio vascular e o seu papel aumentando o risco de trombose (Rodríguez et al., 2002; De Langeril et al., 1999; Dudman et al., 1991; Wang et al., 1992).

A medição dos níveis basais de homocisteína pode oscilar entre 5 e 15  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , em jejum. Níveis de concentração entre 16 e 30  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  são considerados aumento moderado; entre 31 e 100  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , como aumento intermediário; e maiores que 100  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , como nível elevado (Malinow et al., 1999). A prevalência de hiper-homocisteinemia, na população geral, normalmente varia entre 5 e 10%, podendo ser atribuídos a níveis elevados de concentração sanguínea aproximadamente 10% dos eventos de doenças coronarianas.

Os níveis de homocisteína aumentam com a idade e homens se mostram detentores de concentrações mais elevadas quando comparados às mulheres, porém, isto tende a diminuir com o avanço da idade. Os níveis plasmáticos de creatinina (com associação positiva) e de folato (com associação negativa) têm efeito significativo no nível plasmático de homocisteína de acordo com o sexo e a idade (Zubizarreta et al., 2001).

No “*Physicians Health Study*”, homens com concentração plasmática 12% acima do normal apresentaram cerca de três vezes mais infarto do miocárdio do que aqueles com concentrações inferiores. Os autores estimaram que cerca de 7% dos casos de infarto poderiam ser atribuídos à hiper-homocisteinemia, concluindo que níveis moderadamente altos de

homocisteína sanguínea estavam associados ao risco de infarto do miocárdio e a outros fatores de risco coronariano (Stampfer et al., 1992).

Estudos (Nygard et al., 1997) indicam forte associação entre a concentração de homocisteína em níveis acima de 15  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  e a mortalidade total, quando comparados com valores até 9  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ . Após o acompanhamento, 3,8% dos pacientes, com concentração sanguínea de homocisteína abaixo de 9  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , haviam morrido, enquanto para os de valor maior que 15  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  esta proporção chegou a 24,7%. A mortalidade foi 1,9 vezes maior para aqueles com concentração entre 9 e 14,9  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ; de 2,8, para os que se encontravam entre 15 e 19,9  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ; e de 4,5 vezes maior, para aqueles com níveis acima de 20  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ , tendo como referência aqueles com concentração abaixo de 9  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

A literatura indica que aumento de 5  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  na concentração de homocisteína plasmática aumentaria o risco de doença vascular aterosclerótica, tanto como o aumento de 20  $\text{mg.dl}^{-1}$  na concentração do colesterol, e que o gênero, a idade, a ingestão de folato, o tabagismo e o consumo de café estariam fortemente associados à concentração de homocisteína (Boushey et al., 1995; Nygard et al., 1998).

Uma análise (Refsum et al., 1998) de 80 estudos clínicos e epidemiológicos, incluindo mais de 10.000 sujeitos, concluiu que a hiper-homocisteinemia é um forte fator de risco para doenças ateroscleróticas, podendo predizer a mortalidade por doenças cardiovasculares. Este estudo cita, ainda, que a suplementação de vitaminas da família B, em particular do ácido fólico, é uma maneira eficiente, segura e de baixo custo para reduzir os níveis elevados de homocisteína.

## CONCLUSÃO

Como pode ser notado no anteriormente exposto, a literatura converge seus achados para o reconhecimento do importante papel destes indicadores como capazes de predizer o risco de desenvolvimento de futuras doenças do coração.

No entanto, alguns pontos ainda necessitam de maior esclarecimento: como o processo fisiológico de surgimento e as conseqüências de altas concentrações

séricas de PCR e de homocisteína; e como é a atuação destes indicadores, potencializando o risco e o ponto ótimo que se deseja da concentração sérica no organismo humano para que não apresente risco ao indivíduo, já que estes valores ainda não encontram unanimidade reconhecida por órgãos e instituições internacionais de saúde.

Existem algumas indicações de tratamentos farmacológicos, visando o controle dos níveis orgânicos de substâncias que podem induzir às doenças, dentre elas, as cardiovasculares. Considerando que a prevenção deve ser adotada visando a saúde coletiva, devendo ser proporcionada de maneira efetiva e de baixo custo, pouco se fala do papel da alimentação e da atividade física,

estruturada e planejada, no controle dos níveis sanguíneos de homocisteína e proteína C-reativa.

Sugere-se, portanto, que a homocisteína e a proteína C-reativa são marcadores biológicos capazes de predizer o aumento de risco cardiovascular e que sejam desenvolvidos estudos que analisem o papel da atividade física e do condicionamento físico no controle destes indicadores de risco, buscando uma das maneiras mais acessíveis e de baixo custo na promoção da saúde. Desta forma, poderia haver uma diminuição da incidência de ocorrências cardiovasculares, causa de grande parte do percentual de morbidade e mortalidade, no Brasil e no mundo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT MA, GLYNN RJ, RIDKER PM. [Effect of physical activity on serum C-reactive protein](#). American Journal Cardiology 2004;93(2):221-5.

BOUSHEY CJ, BERESFORD AS, OMENN GS, MOTULSKY AG. [A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor of vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes](#). Journal of the American Medical Association 1995;274(13):1049-57.

BRASIL. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Epidemiologia. Brasília: CENEA / FNS / MS. Informe Epidemiológico do SUS, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde 2001. Disponível em:<<http://portal.saude.gov.br/saude/aplicacoes/anuario2001/index.cfm>>. Acesso em: 21 jul 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações hospitalares do DataSus. Disponível em:<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 30 jan 2001.

CAO JJ, THACH C, MANOLIO TA, PSATY BM, KULLER LH, CHAVES PHM et al. [C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischaemic stroke in the elderly](#). Circulation 2003;108:166.

COLHOUN HM, SCHALKWIJK C, RUBENS MB, STEHOVER CD. [C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification](#). Diabetes Care 2002;25:1813-7.

COSÍN-SALES J, PIZZI C, BROWN S, KASKI JC. [C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms](#). Journal of American College of Cardiology 2003;41:1468-74.

DE LANGERIL M, SALEN P, PAILLARD F, LACAN P, RICHARD G. [Lipid lowering drugs and homocysteine](#). Lancet 1999;353:209-10.

DU VIGNEAUD V, LEWIS WB. The formation of a homologue of the cysteine by the composition of methionine with sulfuric acid. Journal of Biologic Chemistry. 1932;99:135-42.

DUDMAN MPB, HICKS C, LYNCH JF, WILCKEN DE, WANG J. [Homocysteine, thiolactone disposal by human arterial endothelial cells and serum in vitro](#). Arteriosclerosis and thrombosis 1991;11:663-70.

FILKELSTEIN JD, MARTIN JJ, HARRIS BJ. [Methionine metabolism in mammals: the methionine sparing effects of cysteine](#). Journal of Biological Chemistry 1988;121:279-86.

GOTTO AM, FARMER JA. [Risk factors for coronary artery disease](#). In: BRAUNWALD E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders , 1988.

HAYDEN MR, TYAGI SC. [Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation](#). Nutrition Journal 2004;3:4.

ICHIARA Y, OHNO J, SUZUKI M, ANNO T, SUGINO M, NAKATA K. [Higher C-reactive protein concentration and white blood cell count in subjects with more coronary risk factors and/or lower physical fitness among apparently healthy Japanese](#). Circulation Journal 2002;66:677-84.

KANNEL WB. Una perspectiva sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares I. El Desafío de la Epidemiología: problemas e lecturas seleccionadas. Washington: Organización Panamericana de Salud, 1988.

KINJO K, SATO H, OHNISHI Y, HISHIDA E, NAKATANI D, MIZUNO H et al. [Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction](#). American Journal of Cardiology 2003;91:931-5.

LAGRAND WK, VISSER CA, HERMENS WT, NIESSEN HW, VERHEUGT FW, WOLBINK GJ et al. [C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than epiphenomenon](#). Circulation 1999;100:96-102.

LI S, SZMITKO PE, WEISEL RD, WANG C, FEDAK PW, LI R et al. [C-reactive protein up regulates complement-inhibitory factors in endothelial cells](#). Circulation 2004;109:833-6.

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 1999;99:178-82.

McCULLY KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. American Journal of Pathology 1969;56:111-28.

MILANI RV, LAVIE CJ, MEHRA MR. [Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training](#). Journal of the American College Cardiology 2004;43(6):1056-61.

MOGHADASIAN MH, Mc MANUS BM, FROHLICH JJ. Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. Archives of Internal Medicine 1997;157 (20):2299-308.

MURRAY PR, DREW WL, KOBAYASHI GS, THOMPSON JH. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 1992.

NYGARD O, REFSUM H, UELAND PM, VOLLSET SE. [Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study](#). The American Journal of Clinical Nutrition 1998;67(2):263-70.

NYGARD O, NORDREHAUG JE, REFSUM H, UELAND PM, FARSTAD M, VOLLSET SE. [Plasma homocysteine level and mortality in patients with coronary artery disease](#). New England Journal of Medicine 1997;337(4):230-6.

PEREIRA MG. Epidemiologia. Teoria e prática. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 1995.

REFSUM H, UELAND PM. [Homocysteine and cardiovascular disease](#). Annual Review of Medicine 1998;49:31-62.

REFSUM H, UELAND PM, NYGARD O, VOLISET SE. [Homocysteine and cardiovascular disease](#). Annual Review of Medicine 1998;49:31-62.

RIDKER PM. [Evaluation novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks](#). *Annals of Internal Medicine* 1999;130:933-7.

RIDKER PM, HENNECKENS CH, BURING JE, RIFAI N. [C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women](#). *New England Journal of Medicine* 2000;342:836-43.

RIDKER PM, RIFAI N, COOK NR, BRADWIN G, BURING JE. [Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B-100, standard lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women](#). *Journal of American Medical Association* 2005;294(3):326-33.

RODRÍGUEZ AD, GONZÁLEZ AP, SOSA JA, GONZÁLEZ GMJ, ACEA BA, TRUJILLO DA. Concentraciones de homocisteína en plasma de pacientes españoles con enfermedad arterial coronaria. *Anales de Medicina Interna* 2002;19(4):166-70.

ROSS R. Atherosclerosis. In: WYNGAARDEN JB, LLOYD H, SMITH JR (eds). *Cecil – Textbook of Medicine*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 1988.

ROSS R. [Atherosclerosis: an inflammatory disease](#). *New England Journal of Medicine* 1999;340:115-26.

ROST NS, WOLF PA, KASE CS, KELLY-HAYES M, SILBERSHATZ H, MASSARO JM et al. [Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischaemic stroke and transient ischaemic attack: the Framingham study](#). *Stroke* 2001;32:2575-9.

STAMPFER MJ, MALLINOW MR, WILLET WC, NEWCOMER LM, UPSON B, ULMANN D et al. [A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians](#). *Journal of the American Medical Association* 1992;268:877-81.

ST-PIERRE AC, BERGERON J, PIRRO M, CANTIN B, DAGENAIS GR, DEPRÉS JP et al. [Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men \(The Quebec Cardiovascular Study\)](#). *American Journal of Cardiology* 2003;91:555-8.

TWISK JWR, KEMPER HCG, VANMECHELEN W, POST GB. [Clustering of risk factors for coronary heart disease: The longitudinal relationship with lifestyle](#). *Annals of Epidemiology* 2001; 11(3):157-65.

UELAND PM, REFSUM HS, STABLER SP, MALINOW MR, ANDERSSON A, ALLEN RH. [Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications](#). *Clinical Chemistry* 1993;39:1764-79.

WANG J, DUDMAN NPB, WILCKEN DEL, LYNCH JF. [Homocysteine catabolism: levels of 3 enzymes in cultured human vascular endothelium and relevance to vascular disease](#). *Atherosclerosis* 1992;97:97-106.

WANG TJ, LARSON MG, LEVY D, BENJAMIN EJ, KUPKA MJ, MANNING WJ et al. [C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women – The Framingham Heart Study](#). *Circulation* 2002;106:1189-91.

WENG X, CLOUTIER G, BEAULIEU R, ROEDERER GO. [Influence of acute-phase proteins on erythrocyte aggregation](#). *American Journal of Physiology* 1996;271:H2346-52.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) 2002a. WHO definition of health. Disponível em: <<http://www.who.int/about/definition/en/>>. Acesso em: 21 set 2005.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) 2002b. The world health report 2002 - reducing risk, promoting healthy life. ONU: WHO, 2002.



WILMORE JH, COSTILL DL. [Physiology of sports and exercise](#). Champaign: Human Kinetics, 1994.

WOLBINK GJ, BROWER MC, BUYSMANN S, TEN BERGE IJ, HACK CE. [CRP-mediated activation of complement in vivo](#). Journal of Immunology 1996;157:473-9.

ZAIRIS MN, MANOUSAKIS SJ, STEFANIDIS AS, VITALIS DP, TSANIS EM, HAJOGEOUFGIOU SM et al. [C-reactive protein and rapidly progressive coronary artery disease – is there any relation?](#) Clinical Cardiology 2003;26:85-90.

ZUBIZARRETA JIP, GARBIZU II, ERRASTI AE. Intervalos de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática. Medicina Clinica (Bar) 2001;117(13):489-91.

**Endereço para correspondência:**

Av João Luiz Alves, s/n (Forte São João) - Urca  
Rio de Janeiro - RJ - Brasil.  
CEP: 22291-090  
Tel.: (21) 2295-5340  
e-mail: [ecmartinez@click21.com.br](mailto:ecmartinez@click21.com.br)