

Proteína C-Reativa Incrementa o Valor Prognóstico do Escore GRACE em Síndromes Coronarianas Agudas?

Does C-reactive Protein Add Prognostic Value to GRACE Score in Acute Coronary Syndromes?

Luis Cláudio Lemos Correia^{1,2}, Isis Vasconcelos^{1,2}, Guilherme Garcia^{1,2}, Felipe Kalil^{1,2}, Felipe Ferreira^{1,2}, André Silva^{1,2}, Ruan Oliveira^{1,2}, Manuela Carvalhal^{1,2}, Caio Freitas^{1,2}, Márcia Maria Noya-Rabelo^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública¹; Hospital São Rafael², Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: O valor prognóstico incremental da dosagem plasmática de Proteína C-reativa (PCR) em relação ao Escore GRACE não está estabelecido em pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA).

Objetivo: Testar a hipótese de que a medida de PCR na admissão incrementa o valor prognóstico do escore GRACE em pacientes com SCA.

Métodos: Foram estudados 290 indivíduos, internados consecutivamente por SCA, os quais tiveram material plasmático colhido na admissão para dosagem de PCR por método de alta sensibilidade (nefelometria). Desfechos cardiovasculares durante hospitalização foram definidos pela combinação de óbito, infarto não fatal ou angina refratária não fatal.

Resultados: A incidência de eventos cardiovasculares durante hospitalização foi 15% (18 óbitos, 11 infartos, 13 anginas), tendo a PCR apresentado estatística-C de 0,60 (95% IC = 0,51 – 0,70; $p = 0,034$) na predição desses desfechos. Após ajuste para o Escore GRACE, PCR elevada (definida pelo melhor ponto de corte) apresentou tendência a associação com eventos hospitalares (OR = 1,89; 95% IC = 0,92 – 3,88; $p = 0,08$). No entanto, a adição da variável PCR elevada no modelo GRACE não promoveu incremento significativo na estatística-C, a qual variou de 0,705 para 0,718 ($p = 0,46$). Da mesma forma, não houve reclassificação de risco significativa com a adição da PCR no modelo preditor (*reclassificação líquida* = 5,7%; $p = 0,15$).

Conclusão: Embora PCR possua associação com desfechos hospitalares, esse marcador inflamatório não incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):449-455)

Palavras-chave: Proteína C-reativa; Síndrome Coronariana Aguda; Prognóstico; Probabilidade.

Abstract

Background: The incremental prognostic value of plasma levels of C-reactive protein (CRP) in relation to GRACE score has not been established in patients with acute coronary syndrome (ACS) with non-ST segment elevation.

Objective: To test the hypothesis that CRP measurements at admission increases the prognostic value of GRACE score in patients with ACS.

Methods: A total of 290 subjects, consecutively admitted for ACS, with plasma material obtained upon admission CRP measurement using a high-sensitivity method (nephelometry) were studied. Cardiovascular outcomes during hospitalization were defined by the combination of death, nonfatal myocardial infarction or nonfatal refractory angina.

Results: The incidence of cardiovascular events during hospitalization was 15% (18 deaths, 11 myocardial infarctions, 13 angina episodes) with CRP showing C-statistics of 0.60 (95% CI = 0.51-0.70, $p = 0.034$) in predicting these outcomes. After adjustment for the GRACE score, elevated CRP (defined as the best cutoff point) tended to be associated with hospital events (OR = 1.89, 95% CI = 0.92 to 3.88, $p = 0.08$). However, the addition of the variable elevated CRP in the GRACE model did not result in significant increase in C-statistics, which ranged from 0.705 to 0.718 ($p = 0.46$). Similarly, there was no significant reclassification of risk with the addition of CRP in the predictor model (net reclassification = 5.7%, $p = 0.15$).

Conclusion: Although CRP is associated with hospital outcomes, this inflammatory marker does not increase the prognostic value of the GRACE score. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):449-455)

Keywords: C-Reactive protein; Acute Coronary Syndrome; Prognosis; Probability.

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

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402, Graça. CEP 40150-080, Salvador, BA – Brasil

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

Artigo recebido em 30/07/2013; revisado em 30/10/2013; aceito em 18/12/2013.

DOI: 10.5935/abc.20140056

Introdução

Em pacientes acometidos por síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA), o fenômeno inflamatório dificulta a estabilização da placa aterosclerótica, tornando-os vulneráveis a eventos coronarianos recorrentes¹. Esse é o racional para o valor prognóstico de marcadores inflamatórios em SCA. Dentre esses marcadores, a Proteína C-Reativa de alta sensibilidade (PCR) é o mais bem estudado como preditor de risco na prática clínica². De fato, são vários os estudos que demonstram associação entre PCR e risco cardiovascular em pacientes com SCA³.

Associação prognóstica, no entanto, não é critério suficiente para definir utilidade clínica. A utilidade de um novo biomarcador depende da demonstração de seu valor incremental aos modelos prognósticos utilizados tradicionalmente na prática clínica⁴. Previamente, nosso grupo demonstrou que a PCR incrementa modestamente o Escore de Risco TIMI⁵. Nos últimos anos, o Escore GRACE se estabeleceu como modelo multivariado de melhor acurácia⁶. No entanto, o valor incremental da PCR em relação ao GRACE não está comprovado.

No intuito de testar a hipótese de que a medida de PCR incrementa o valor prognóstico do Escore GRACE, esse marcador foi medido na admissão de pacientes com SCA sem supradesnivelamento do segmento ST e eventos recorrentes foram registrados prospectivamente. Como medidas de valor incremental, análises discriminatórias (estatística-C) e de reclassificação líquida foram utilizadas.

Métodos

Seleção da amostra

Indivíduos consecutivamente admitidos na Unidade Coronariana de dois hospitais terciários entre agosto de 2007 e dezembro de 2011, com diagnóstico de angina instável ou infarto sem supradesnivelamento do segmento ST, foram candidatas ao Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA). O critério de inclusão desse Registro é definido por desconforto precordial típico e em repouso, nas últimas 48 horas, associado a pelo menos uma das seguintes características: 1) marcador de necrose miocárdica positivo, definido por troponina T $\geq 0,01$ $\mu\text{g/L}$ ou troponina I $> 0,034$ g/L , o que correspondem a valores acima do percentil 99^{7,8}; 2) alterações eletrocardiográficas isquêmicas, consistindo de inversão de onda T ($\geq 0,1$ mV) ou infradesnivelamento transitório do segmento ST ($\geq 0,05$ mV); 3) doença arterial coronariana previamente documentada, definida por história de infarto do miocárdio ou angiografia prévia demonstrando obstrução coronariana $\geq 50\%$. Foram excluídos pacientes cujas amostras de plasma da admissão foram insuficientes para dosagem da PCR ou que não concordassem em participar do estudo. O protocolo está em conformidade com a Declaração de Helsinki, foi liberado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Dosagem de Proteína C-reativa de alta sensibilidade

A dosagem de PCR de alta sensibilidade foi realizada em amostra de sangue colhida imediatamente após chegada do paciente ao hospital, visando mínimo atraso entre início dos sintomas e coleta do material. O plasma foi congelado a -70 °C para dosagem simultânea das amostras. Utilizou-se o método de nefelometria (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA)⁹. A equipe assistente não teve conhecimento do valor da PCR durante o internamento do paciente.

Escore GRACE

Para os cálculos do Escore GRACE, foram utilizados dados clínicos da apresentação do paciente no setor de emergência, registros eletrocardiográficos realizados nas primeiras 6 horas de atendimento, dosagens de troponina T referentes às primeiras 12 horas de atendimento e o valor da primeira creatinina plasmática. Elevação de marcador de necrose miocárdica como componente dos escores foi definido como troponina acima do percentil 99⁸. A classificação de Killip foi também aplicada aos pacientes com angina instável a fim de que o Escore GRACE fosse calculado. O Escore GRACE consiste de oito variáveis: cinco delas computadas de forma semiquantitativa, ou seja, diferente peso para cada estrato de idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina plasmática e classe de Killip; três delas computadas de forma dicotômica (infradesnivelamento do segmento ST, elevação de marcador de necrose miocárdica, parada cardíaca na admissão). O escore final pode variar de 0 a 372¹⁰.

Desfechos cardiovasculares

O desfecho primário foi definido pela combinação de óbito cardiovascular, infarto não fatal ou angina refratária não fatal durante a hospitalização. Infarto não fatal foi registrado durante a hospitalização quando da elevação de troponina acima do percentil 99, em pacientes cujos valores estavam negativos nas primeiras 24 horas. Para pacientes com infarto na admissão, um novo pico de CK-MB ($> 50\%$ do valor prévio e acima do valor normal) foi necessário para a definição de reinfarto. Elevação de marcadores de necrose induzidos por procedimento coronariano percutâneo ou cirurgia de revascularização não foi registrado como evento recorrente. Angina refratária durante hospitalização foi definida por dor precordial recorrente, pelo menos duas vezes, a despeito do uso de nitratos e duplo produto controlado.

Além disso, os pacientes foram contatados por telefone após 30 dias, 6 meses, e anualmente para detecção do combinado de óbito cardiovascular, reinternamento por infarto ou por angina instável. O reinternamento foi identificado no contato telefônico e o motivo verificado em entrevista com paciente e dados do prontuário. Morte cardiovascular foi definida como morte súbita ou internamento cardiovascular seguido de morte.

Análise estatística

Inicialmente, foi construída uma curva Receiver Operating Characteristic (ROC) dos valores de PCR como preditores de desfecho cardiovascular. Uma vez demonstrada acurácia pela

curva ROC, o melhor ponto de corte foi identificado. Esse ponto de corte foi utilizado para definir *PCR elevada*, que entrou em modelo de regressão logística juntamente com o Escore GRACE. Caso *PCR elevada* alcançasse significância estatística no nível 10% ($p < 0,10$), seria criado o novo Escore GRACE-PCR, a partir da adição de pontos quando a PCR estivesse elevada. Os pontos adicionais foram determinados pela razão entre o coeficiente de regressão da *PCR elevada* pelo coeficiente de regressão do Escore GRACE.

Na análise discriminatória, as estatísticas-C dos modelos GRACE e GRACE-PCR foram comparadas pelo teste de Hanley-McNeil¹¹. A calibração dos modelos foi descrita pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Além disso, foi avaliada a capacidade do novo modelo (GRACE-PCR) em reclassificar corretamente a informação do modelo GRACE tradicional (risco alto versus risco baixo). Para definição de risco, foi utilizado o melhor ponto de corte de cada modelo em nossa amostra. Na análise de reclassificação líquida foi utilizado o método de Pencina (*Net Reclassification Improvement – NRI*)¹² (Figura 1).

Os valores de PCR foram descritos em mediana e Intervalo Interquartil (IIQ) e comparados entre grupos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Valor de P estatisticamente significativo foi definido como $< 0,05$. Foi utilizado o *software* SPSS Versão 21 (IBM North America, New York, NY).

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para oferecer poder estatístico para duas análises predefinidas. Primeiro, a análise de regressão logística, na qual foi avaliado o valor preditor da PCR, independentemente do Escore GRACE. Como essa análise requer duas covariáveis (PCR elevada e GRACE), são necessários 20 desfechos para manter a relação recomendada de 10 desfechos por covariável¹³. Segundo, a comparação das estatísticas-C do GRACE versus GRACE-PCR: partindo do pressuposto de coeficiente de correlação entre os valores dos dois modelos de 0,95, para obter um poder estatístico de 80% (alfa unicaudal de 0,05) na detecção de 0,05 de superioridade da estatística-C (por exemplo, 0,65 versus 0,70) do modelo mais completo (GRACE-PCR), são necessários 42 desfechos¹¹. Dessa forma, foram incluídos sequencialmente o número de pacientes necessários para totalizar 42 desfechos hospitalares, o suficiente para as duas análises aqui descritas.

Resultados

Amostra selecionada

Foram estudados 290 pacientes, idade 68 ± 13 anos, 52% do sexo feminino, 53% com diagnóstico de infarto sem supradesnivelamento do ST e o restante com angina instável. O Escore GRACE apresentou mediana de 115 (IIQ = 94 – 140), sendo 43% baixo risco, 32% médio risco e 25% alto risco. A mediana do tempo entre o início do sintoma e a dosagem de PCR foi de 6,7 horas (IIQ = 3,3 – 24). A PCR apresentou mediana de 4,5 mg/L (IIQ = 1,4 – 13 mg/L), indicando atividade inflamatória exacerbada pelo quadro clínico agudo. A incidência de desfechos cardiovasculares na fase hospitalar foi 15% (18 óbitos cardiovasculares, 11 infartos

não fatais, 13 anginas refratárias não fatais). Após a alta hospitalar, 244 pacientes foram seguidos por 518 ± 446 dias, apresentando incidência de desfechos cardiovasculares de 24% (11 óbitos cardiovasculares, 18 internamentos por infarto e 28 internamentos por angina).

Valor prognóstico da proteína C-reativa

Os pacientes que evoluíram com desfecho hospitalar apresentaram mediana da PCR de 9,1 mg/L (IIQ = 2,1 – 22 mg/L), significativamente superior à mediana de 4,3 mg/L (IIQ = 1,3 – 11 mg/L) observada nos pacientes livre de desfechos ($p = 0,034$). A capacidade preditora da PCR em relação a desfechos hospitalares ficou caracterizada por estatística-C de 0,60 (95% IC = 0,51 – 0,70). Nessa análise, a definição de PCR elevada que apresentou melhor acurácia correspondeu a ponto de corte de 8,83 mg/L.

Análise das características clínicas mostrou que o grupo com PCR elevada apresentou média de idade modestamente maior, maior prevalência de troponina positiva e Killip maior que 1, todas variáveis contempladas pelo Escore GRACE, não se fazendo necessário que essas entrassem no modelo multivariado. Variáveis não contempladas pelo GRACE, assim como variáveis do tratamento foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). Quando a PCR foi ajustada para o Escore GRACE, sua significância estatística foi reduzida para valor limítrofe (OR = 1,9; 95% IC = 0,92 – 3,9; $p = 0,08$). Nesse modelo, a relação entre o coeficiente de regressão do GRACE pelo coeficiente da PCR foi 30. Sendo assim, na construção do escore GRACE-PCR foram somados 30 pontos quando PCR se mostrou elevada.

Diferentemente da fase hospitalar, os valores de PCR não apresentaram acurácia preditora para desfechos cardiovasculares no seguimento tardio, com estatística-C de 0,51 (95% IC = 0,42 – 0,59; $p = 0,90$). O mesmo ocorreu quando apenas os desfechos duros de óbito e infarto não fatal foram considerados (estatística-C = 0,59; 95% IC = 0,49 – 0,69; $p = 0,11$).

Valor incremental da proteína C-reativa na fase hospitalar

A adição da variável PCR elevada no modelo GRACE não promoveu incremento significativo na estatística-C, a qual variou de 0,705 para 0,718 ($p = 0,46$) (Figura 2). O Escore GRACE apresentou calibração satisfatória, com qui-quadrado pelo teste de Hosmer-Lemeshow de 7,5 ($p = 0,48$). Após inclusão da PCR elevada no modelo, não houve melhora da calibração, que evoluiu para qui-quadrado de 12,1 e valor de $p = 0,15$ (Tabela 2).

Reclassificação do Escore GRACE pela proteína C-reativa

Dentre os 42 pacientes que apresentaram desfechos hospitalares, dois foram reclassificados erradamente de alto para baixo risco, enquanto não houve reclassificação correta. Isso resultou em índice de reclassificação líquida negativo para os pacientes com desfechos (- 4,8%).

Dentre os 248 pacientes livres de desfecho hospitalar, 26 foram reclassificados corretamente de alto para baixo risco, sem reclassificação incorreta. Isso resultou em índice de reclassificação líquida positivo para pacientes sem desfechos (10,5%).

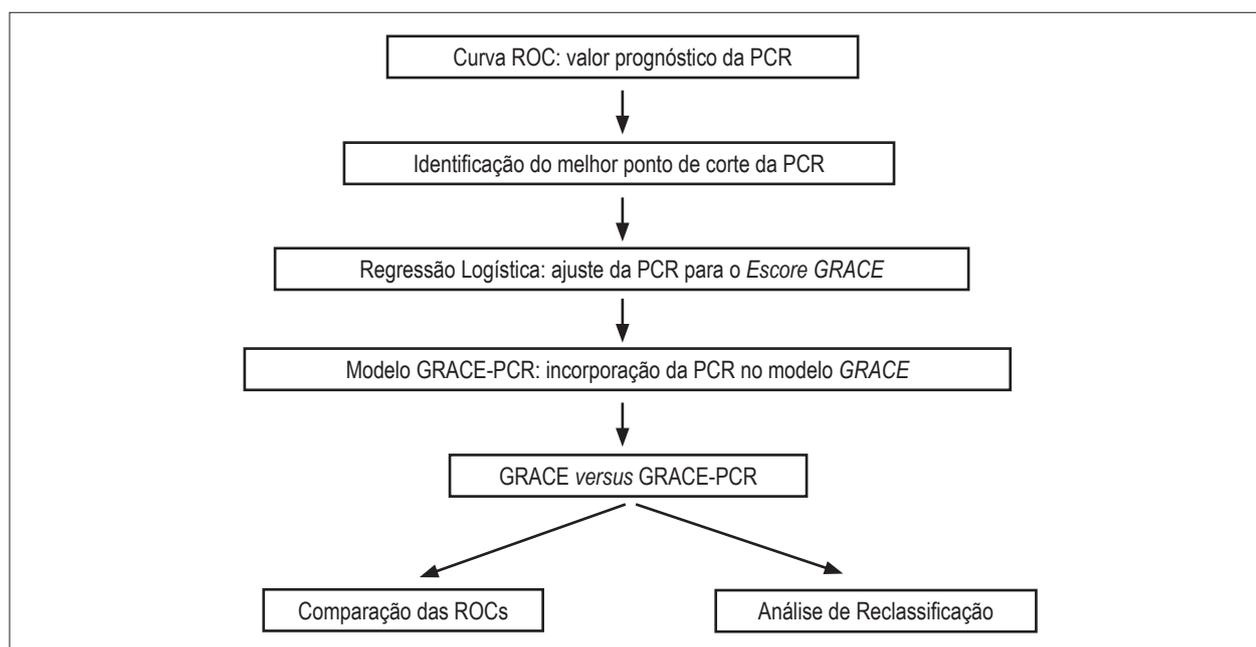


Figura 1 – Fluxograma da análise dos dados. PCR: Proteína c-reativa; ROC: Características de Operação do Receptor.

Tabela 1 – Comparação das características clínicas entre pacientes com e sem proteína C-reativa elevada

	PCR ≥ 8,83 mg/L	PCR < 8,83 mg/L	Valor de p
Amostra	91	199	
Idade (anos)	71 ± 13	67 ± 13	0,07
Gênero masculino	48 (53%)	90 (45%)	0,23
Diabetes	38 (42%)	77 (39%)	0,62
Troponina positiva	62 (68%)	93 (47%)	0,001
Desvio do segmento ST	22 (24%)	35 (18%)	0,19
Killip > 1	29 (32%)	22 (11%)	< 0,001
Clearance de creatinina (mL/min)	49 ± 25	57 ± 22	0,01
Escore GRACE	136 ± 39	113 ± 35	< 0,001
Tratamento Hospitalar			
Aspirina	87 (97%)	197 (100%)	0,10
Clopidogrel/Ticagrelor	80 (89%)	184 (93%)	0,25
Enoxaparina subcutânea	76 (84%)	167 (84%)	1,0
Heparina não fracionada venosa	3 (88%)	4 (86%)	0,68
Antagonista da GP IIb/IIIa	6 (6,6%)	7 (3,5%)	0,36
Nitrato	69 (76%)	139 (70%)	0,33
Betabloqueador	67 (74%)	141 (72%)	0,77
Estatina	85 (96%)	193 (98%)	0,38
Intervenção coronariana percutânea	27 (30%)	60 (30%)	1,0
Cirurgia de revascularização	10 (11%)	15 (8,0%)	0,30

PCR: Proteína c-reativa; GP: Plaquetário glicoproteína.

Na análise final, quando todos os pacientes foram considerados, o índice de reclassificação líquida foi 5,7% ($p = 0,15$), indicando que a PCR não tem valor como variável reclassificadora do Escore GRACE (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo de coorte prospectiva testou o valor prognóstico da PCR mensurada na admissão de pacientes com

SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. Consistente com estudos prévios, a PCR se associou a desfechos cardiovasculares na fase hospitalar. No entanto, a análise do valor incremental da PCR indicou ausência de utilidade desse marcador na prática clínica. Essa aparente contradição entre associação com desfecho e a ausência de valor incremental necessita ser interpretada.

A hipótese inflamatória como mecanismo da gênese e instabilização de placas ateroscleróticas ganhou força na

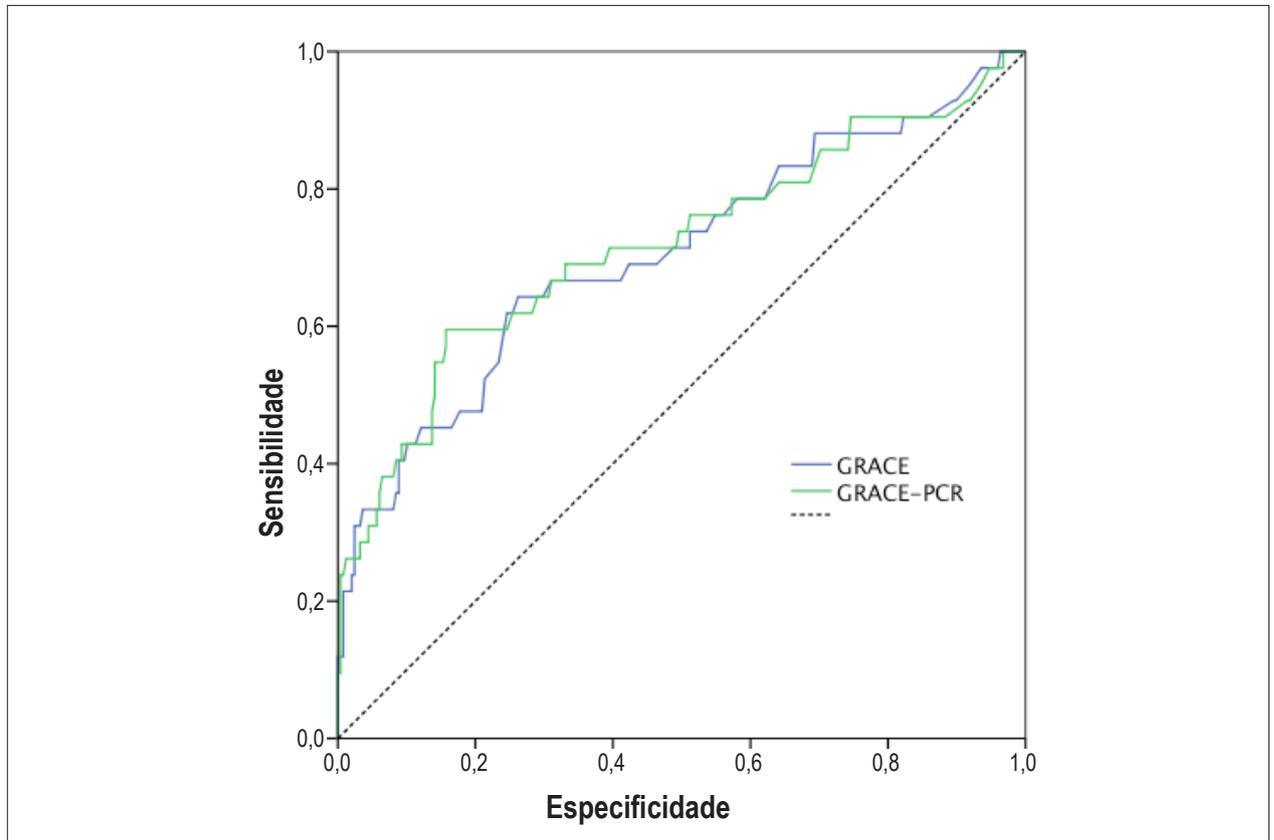


Figura 2 – Comparação das curvas ROC entre GRACE e GRACE-PCR mostra semelhantes estatística-C entre os dois escores ($p = 0,46$).

Tabela 2 - Modelo de regressão logística contendo GRACE e PCR na predição de desfechos hospitalares

Variável	Coefficiente [®]	Odds Ratio (95% IC)	Valor de p
PCR elevada (dicotômica)	0,638	1,89 (0,92 – 3,9)	0,08
Escore GRACE (numérica)	0,021	1,02 (1,01 – 1,03)	< 0,001

IC: intervalo de confiança; PCR: Proteína c-reativa.

Tabela 3 – Análise de reclassificação líquida pelo escore GRACE-PCR em relação ao Escore GRACE na definição de alto risco

	N	Reclassificação para Mais	Reclassificação para Menos	NRI	Valor de p
Desfecho	42	0	2	- 4,8%	
Sem Desfecho	248	0	26	10,5%	
Total	290	0	28	5,7%	0,15

década de 1990 com base em estudos experimentais¹, seguido de evidências da associação da PCR com risco cardiovascular na população geral¹⁴. Na década de 2000, vários estudos foram publicados em revistas de impacto, favoráveis ao valor prognóstico da PCR em pacientes com SCA. Esses estudos foram analisados sob a forma de revisão sistemática e meta-análise por nosso grupo, a qual foi publicada em 2010³. Ao contrário da postura entusiástica de alguns autores, concluímos naquela revisão que não havia evidências definitivas do valor prognóstico incremental da PCR. Isso porque apenas dois trabalhos haviam feito avaliação incremental (de caráter preliminar)^{5,15}, tendo o restante se limitado a comprovação de associação independente.

Devemos salientar que associação independente não é condição suficiente para afirmar a utilidade de um biomarcador. Interromper a avaliação do preditor nessa etapa, considerando-o validado para a utilização clínica, tem sido equívoco comum¹⁶. A questão mais importante é se o novo marcador de risco tem utilidade incremental aos modelos aplicados na prática clínica. Essa resposta deve ser obtida pela comparação do desempenho de um modelo preditor que utiliza variáveis usuais com o desempenho de um modelo alternativo resultante da incorporação do novo marcador ao modelo tradicional. Ou seja, ao inserir uma nova variável a um escore de risco, o quanto melhora o desempenho desse escore? A forma mais comum de se avaliar essa questão é a medida do incremento da estatística-C após incorporação do novo biomarcador, o que não foi realizado pela maioria dos trabalhos daquela revisão. Além disso, realizamos a análise de reclassificação líquida, a qual identifica as reclassificações corretas (para cima em paciente que virá a ter desfecho, e para baixo em pacientes livres de desfecho) e subtrai das incorretas. Esse método traz a noção da proporção de pacientes em que o advento do novo biomarcador promoveu uma mudança correta de ideia em relação ao seu risco.

Nos últimos três anos, dois novos trabalhos foram publicados. Um estudo espanhol, onde Lopes-Cuenca e cols. não demonstraram incremento da PCR na estatística-C do GRACE¹⁷; e um estudo francês, em que He e cols.¹⁸ aparentam demonstrar dados positivos. No entanto, analisando em detalhe, percebemos que os dados de He e cols.¹⁸ sugerem a mesma conclusão negativa de nosso estudo. Quanto ao valor discriminatório, aqueles autores descrevem um modesto incremento na estatística-C, de 0,795 para 0,823. Embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa, sua magnitude é de pequena relevância clínica. Em segundo lugar, os autores valorizam uma reclassificação correta de 12%. No entanto, não é calculada a reclassificação líquida na qual se subtraem as corretas pelas incorretas. Caso isso fosse feito, provavelmente seria concluído por ausência de reclassificação. No presente estudo, realizamos análise de estatística-C e aplicamos corretamente o método de reclassificação de Pencina, concluindo de maneira realista pela ausência de utilidade clínica em se incorporar a PCR na rotina de pacientes com SCA.

Dessa forma, a aparente contradição entre o entusiasmo dos estudos iniciais e as evidências mais recentes se explica pela

falta de análise criteriosa que os primeiros estudos realizaram de seus próprios dados. Nos últimos anos, o amadurecimento da comunidade científica quando ao conceito de utilidade de um novo biomarcador tornou mais rigorosa a análise dos dados, que em última instância deve contemplar valor incremental. A PCR não passa pelo crivo dessa análise e nosso trabalho é mais uma evidência nesse sentido.

A principal limitação deste estudo é seu tamanho amostral, o que faz que nossos dados não possam ser considerados definitivos quanto à ausência de qualquer incremento prognóstico com a PCR. Por outro lado, devemos salientar que o presente resultado se alinha com os estudos prévios, que não demonstraram melhora substancial da estatística-C^{17,18}. Além disso, nosso número de desfechos tornou o poder estatístico suficiente para identificar algum incremento clinicamente relevante da estatística-C. Quanto ao seguimento tardio, houve perda de 16% da amostra, o que não é desejado. Por outro lado, salientamos que esse seguimento representa um objetivo secundário do estudo e seria pouco provável que houvesse tamanha diferença de características nesses 46 pacientes sem seguimento, a ponto de modificar um resultado antes totalmente negativo.

Devemos reconhecer que esses dados não afastam definitivamente a utilidade de outros marcadores inflamatórios, tais como citocinas. Em trabalho prévio, nosso grupo demonstrou potencial valor de um escore inflamatório composto de várias marcadores¹⁹ e neste ano um estudo espanhol mostrou incremento e reclassificação bastante significativos com interleucina-6 em relação ao GRACE¹⁷.

Conclusão

O limitado valor incremental da PCR em relação ao Escore GRACE sugere não ser indicada a incorporação desse novo biomarcador na prática clínica de pacientes com SCA sem supradesnívelamento do segmento ST.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia LCL, Silva A, Noya-Rabelo MM; Obtenção de dados: Vasconcelos I, Garcia G, Kalil F, Silva A, Oliveira R, Carvalho M, Freitas C, Ferreira F; Análise e interpretação dos dados: Correia LCL, Carvalho M, Noya-Rabelo MM; Análise estatística: Correia LCL; Redação do manuscrito: Correia LCL, Noya-Rabelo MM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Vasconcelos I, Garcia G, Kalil F, Silva A, Carvalho M, Ferreira F, Noya-Rabelo MM.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo com dissertações e teses de pós-graduação.

Referências

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
3. Correia LC, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):76-85.
4. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-16. Erratum in *Circulation*. 2009;119(25):e606.
5. Correia LC, Lima JC, Rocha MS, D'Oliveira Junior A, Pericles Esteves J. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):124-8.
6. Correia LC, Freitas R, Bittencourt AP, Souza AC, Almeida MC, Leal J, et al. [Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):613-9.
7. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem*. 2009;55(5):930-7.
8. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
9. Correia LC, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP, Moreira A, Barbosa O Jr, et al. Correlation between turbidimetric and nephelometric methods of measuring C-reactive protein in patients with unstable angina or non-ST elevation acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(2):133-6, 129-32.
10. 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.
11. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
12. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72.
13. Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med*. 2008;27(1):36-46.
14. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
15. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1002-6.
16. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009;302(21):2345-52.
17. Lopez-Cuenca A, Manzano-Fernandez S, Lip GY, Casas T, Sánchez-Martínez M, Mateo-Martínez A, et al. Interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(3):185-92.
18. He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart*. 2010;96(5):339-46.
19. Correia LC, Andrade BB, Borges VM, Clarêncio J, Bittencourt AP, Freitas R, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7-8):540-5.