

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DA VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO

RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF THE ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE

GUILHERME BIRCHAL COLLARES*, PEDRO GUATIMOSIM VIDIGAL**

RESUMO

A velocidade de hemossedimentação é um teste de laboratório simples e de baixo custo utilizado há mais de 50 anos como marcador de resposta inflamatória. Apesar de ainda ser usado rotineiramente na prática clínica, o exame apresenta poucas indicações precisas devido à baixa sensibilidade e especificidade. Este artigo relaciona os fatores capazes de alterar a velocidade de hemossedimentação e revisa a literatura recente sobre as indicações atuais deste exame.

Palavras-chave: Sedimentação sangüínea

INTRODUÇÃO

Existem, atualmente, vários métodos laboratoriais para verificar a existência de marcadores de resposta inflamatória. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um teste simples e de baixo custo que tem sido usado, há mais de meio século, com este objetivo. O exame consiste na medida da altura da camada de hemácias de uma amostra de sangue venoso anticoagulado que se sedimenta em um tubo de vidro graduado num determinado período de tempo. Ainda hoje, a VHS vem sendo utilizada com frequência na prática clínica como marcador inespecífico de doenças. Porém, vários fatores podem afetar o resultado da VHS, produzindo tanto resultados falso-positivos como falso-negativos, levando a dificuldades diagnósticas ou a investigações subseqüentes caras e desnecessárias. Ainda assim, esse pode ser um exame útil, quando bem indicado.¹

Este trabalho tem como objetivo relacionar os fatores que alteram a VHS e revisar a literatura recente sobre as indicações atuais deste exame.

HISTÓRICO

Desde a Grécia Antiga, há mais de 2.000 anos, foi observada relação entre a sedimentação das células vermelhas e o fibrinogênio (ou phlegma, como era chamado). Para os gregos, a taxa de sedimentação eritrocitária era uma maneira de detectar certos “maus humores orgânicos”^{2,3}

O teste da VHS, como conhecemos hoje, foi introduzido na Alemanha, em 1918, por Robin Fahreus, que definiu quase todas as suas características importantes, como a relação entre a sedimentação e a capacidade do plasma em reduzir a carga eletrostática na superfície das hemácias, produzindo maior aglutinação. Além disso, ele quantificou a capacidade de aglutinação das proteínas plasmáticas, avaliou o efeito da temperatura na VHS e verificou o aumento desta em várias condições patológicas e fisiológicas, como a gravidez, por exemplo.²

* Médico Residente de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas - UFMG

** Professor de Patologia Clínica do Departamento de Propeidética Complementar da Faculdade de Medicina - UFMG.

Coordenador da Residência Médica em Patologia Clínica do Hospital das Clínicas - UFMG.

Endereço para correspondência:

Pedro Guatimosim Vidigal
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 Sala 6000. Bairro Santa Efigênia.
CEP 30130-100.

Tel: (31) 3248-9774

Fax: (31) 3248-9782

e-mail: pedrogv@medicina.ufmg.br

Data de Submissão:
22/12/2003

Data de Aprovação:
02/02/2004

Em 1920, foi feita uma padronização do teste por Westergren, considerada padrão ouro para a VHS, que foi recomendada pelo International Committee for Standardization in Hematology (ICSH) em 1977.^{2,4} O método consiste em colocar sangue venoso anticoagulado com citrato de sódio a 3,8% (relação 4:1) em um tubo de vidro graduado, com 200mm de comprimento e 2,5mm de diâmetro interno. O tubo é preenchido até a marca zero e deixado na posição vertical por uma hora. A VHS, expressa em mm/h, será a distância do menisco até o topo da coluna de eritrócitos.^{2,4,5} O exame deve ser feito até duas horas após a coleta e a uma temperatura entre 20°C e 25°C.⁵ Existem algumas variações descritas deste método, como o uso de sangue anticoagulado com K3 EDTA. Esta modificação apresenta boa relação com o método padrão e passou a ser considerada o método de referência para a VHS pela ICSH a partir de 1993.⁶ Além disso, ela permite que a mesma amostra de sangue possa ser utilizada para a realização da VHS e outros testes hematológicos e que o exame possa ser realizado até 12 horas após a coleta.^{4,5}

O segundo método mais utilizado é o preconizado por Wintrobe, em 1935. Utiliza-se um tubo de 100mm contendo oxalato como anticoagulante. Este método não requer diluição e é mais sensível para aumentos discretos da VHS. Entretanto, em situações em que há acentuado aumento da VHS, valores falsamente diminuídos podem ser obtidos.^{2,7} Vários outros métodos para a determinação da VHS já foram descritos.^{2,5}

MECANISMOS DE SEDIMENTAÇÃO

A sedimentação eritrocitária depende da agregação das hemácias e da formação de rouleaux. Quando as hemácias se agregam ao longo de um mesmo eixo formando rouleaux, o peso da partícula aumenta em relação à sua superfície, aumentando sua densidade e promovendo uma sedimentação mais rápida. A formação de rouleaux é limitada pela carga negativa das hemácias que tendem a se repelir. Numerosas macromoléculas plasmáticas, dentre elas várias proteínas, são carregadas positivamente e, assim, são capazes de neutralizar a carga da superfície eritrocitária, levando à maior agregação das hemácias e à conseqüente formação de rouleaux. Quanto maior e mais assimétrica for a macromolécula, maior seu poder de promover agregação eritrocitária. Assim, dentre as proteínas plasmáticas, o fibrinogênio produz o maior efeito agregante, seguido das globulinas e da albumina.² Hemácias macrocíticas apresentam uma diminuição da relação superfície/volume da hemácia, o que reduz sua carga elétrica em relação à sua massa, facilitando a agregação.¹ Desta forma, macrocitos sedimentam-se mais

rapidamente, enquanto micrócitos sedimentam-se mais lentamente. Hemácias com formas irregulares (poiquilócitos) impedem a formação adequada de rouleaux, diminuindo a VHS.

VALORES DE REFERÊNCIA

Os valores de referência da VHS, de acordo com sexo e idade, atualmente utilizados estão listados na Tabela 1.⁵

Tabela 1 - Valores de referência da velocidade de hemossedimentação

Faixa etária	Sexo masculino	Sexo feminino
< 50 anos de idade	até 15mm/h	até 20mm/h
> 50 anos de idade	até 20mm/h	até 30mm/h
> 85 anos de idade	até 30mm/h	até 42mm/h

FATORES QUE INFLUENCIAM A VHS

Na Tabela 2 estão relacionados fatores capazes de influenciar a VHS. Alguns erros analíticos podem acelerar a VHS levando a resultados falso-positivos. A inclinação do tubo provoca uma separação do plasma e das hemácias, o que promove a formação de rouleaux e aumento da sedimentação. Uma inclinação de apenas 3° pode provocar aumento de até 30% na VHS.⁵ Outros fatores, como uma concentração de anticoagulante maior que a recomendada e temperatura ambiente elevada (>25°C), também aumentam a VHS.⁵ O uso de medicamentos, especialmente heparina e contraceptivos orais, é, também, capaz de aumentar a VHS.^{2,7}

Tabela 2 - Fatores que influenciam a velocidade de hemossedimentação

Fatores	Aumento da VHS	Diminuição da VHS
Analíticos	Tubo inclinado ≠ temperatura ambiente Erro na diluição	↓ temperatura ambiente Demora em realizar o teste
Medicamentos	Contraceptivos orais Heparina	Antiinflamatórios não hormonais (Salicilato em altas doses) Corticosteróides
Fisiológicos e Patológicos	Sexo feminino Idade avançada Gravidez <i>Diabetes mellitus</i> Hipotireoidismo Doenças do tecido conjuntivo Processos infecciosos diversos Processos inflamatórios diversos Neoplasias IRC (estágio final) Obesidade Hipercolesterolemia Dano tecidual (IAM, AVC) Anemia Macrocitose	Hipofibrinogenemia Hipogamaglobulinemia CVD Drepanocitose Policitemia Microcitose Anemias hemolíticas Hemoglobinopatias Esferocitose Leucocitose extrema (LLC)

IRC: insuficiência renal crônica; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; CVD: coagulação intravascular disseminada; LLC: leucemia linfocítica crônica.

Os valores da VHS são mais altos no sexo feminino, o que pode ser explicado, em parte, pelos valores de hematócrito mais baixos nas mulheres e por diferenças hormonais.^{1,7} Há um aumento de VHS de cerca de 0,85mm/h a cada cinco anos de acréscimo na idade.² Esta elevação pode estar relacionada ao aumento do fibrinogênio com o avançar da idade. Por outro lado pode ser decorrente da maior prevalência de doenças ocultas em pacientes idosos. Por este motivo, alguns autores recomendam que não se devem utilizar valores de referência maiores para esta faixa etária.⁵

O aumento da VHS na gravidez parece estar relacionado ao aumento do fibrinogênio e à maior prevalência de anemia durante este período. Recentemente, foram sugeridos valores de referência para a VHS em grávidas saudáveis de acordo com o período gestacional e a presença, ou não, de anemia (Tabela 3).⁸

Tabela 3 - Valores de referência da velocidade de hemossedimentação para gravidez de acordo com idade gestacional e presença de anemia*.

Idade Gestacional	Sem Anemia	Com Anemia
≤ 20 semanas	até 46mm/h	até 62mm/h
> 20 semanas	até 70mm/h	até 90mm/h

*Definição de anemia: para idade gestacional ≤ 20 semanas: hemoglobina < 11g/dL; para idade gestacional >20 semanas: hemoglobina < 10,5 g/dL.

Dentre as condições que aumentam a VHS estão processos de diferentes causas, como doenças malignas, infecções de qualquer natureza, doenças inflamatórias, e várias outras listadas na Tabela 2.^{1,2,7} A grande variedade de doenças que alteram a VHS em diferentes níveis demonstra o quanto este exame é inespecífico. Na anemia, a sedimentação das hemácias fica facilitada pela redução do número de hemácias em relação ao volume de plasma. Desta forma, em condições associadas à anemia moderada ou grave, a VHS apresenta utilidade bastante limitada.¹

Vários fatores são capazes de diminuir a VHS (Tabela 2). Dentre os erros analíticos que podem reduzir a VHS levando a resultados falso-negativos, destacam-se a temperatura ambiente mais baixa que a recomendada (<20°C) e o atraso na realização do teste.⁵ O uso de medicamentos como antiinflamatórios não hormonais em altas doses e corticosteróides também diminui a VHS. Este fato tem maior relevância quando o teste é utilizado para verificar a atividade de doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, nas quais estes medicamentos são usados com frequência.^{2,7} O aumento do hematócrito, como na policitemia, dificulta a sedimentação das hemácias. A presença de hemácias falciformes, na drepanocitose, impede a formação de rouleaux. Em ambos os casos, a VHS estará diminuída.^{1,2} A hipofibrinogenemia hereditária primária

ria e a coagulação intravascular disseminada estão entre as enfermidades que reduzem a VHS devido à redução do fibrinogênio. No entanto, valores baixos de VHS apresentam pouco ou nenhum valor diagnóstico.²

INDICAÇÕES PARA O USO DA VHS

Rastreamento de doenças

A VHS nunca deve ser usada para rastreamento de doenças em pacientes assintomáticos ou com sintomas inespecíficos. Apesar de, na prática clínica, ainda ser muito usada com esta finalidade, vários estudos estabeleceram que a VHS apresenta valor limitado nestas situações.^{1,2,4,7,9} Testes de rastreamento necessitam de boa especificidade e sensibilidade para que tenham um custo-benefício favorável, o que não ocorre com a VHS. Na maioria das vezes em que se observa aumento da VHS, sem qualquer outra alteração clínica ou laboratorial, este é um aumento transitório. Nestes casos, não é necessária nenhuma propedêutica mais aprofundada, além da repetição do exame, que retornará aos valores de referência após algumas semanas, na maioria dos pacientes. Naqueles sintomáticos, o exame clínico e outros exames complementares levarão ao diagnóstico, ficando a VHS em segundo plano.^{1,7,9} No rastreamento de infecções, a presença de febre e leucocitose são alterações mais fidedignas e mais precoces que a elevação da VHS.⁴ Além disso, outros testes laboratoriais, como a dosagem da proteína C-reativa, apresentam maior sensibilidade.^{3,10} Entretanto, em pacientes idosos, alguns estudos sugerem que, associada à clínica, a VHS pode ser usada para rastreamento de doenças, ajudando a selecionar pacientes para os quais uma investigação mais extensa seria indicada.¹

DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS

Atualmente, o uso da VHS como auxílio diagnóstico está restrito à apenas duas doenças: polimialgia reumática e arterite temporal.¹

Em pacientes com polimialgia reumática, VHS maior que 40mm/h é considerado um critério diagnóstico importante.¹¹ Entretanto, estudos recentes têm mostrado que 7% a 20% dos pacientes com polimialgia reumática apresentam VHS na faixa de referência antes do início do tratamento.^{11,12}

Um aumento importante da VHS também é observado na arterite temporal. O valor médio da VHS supera os 90mm/h, e em cerca de 99% dos pacientes é maior que 30mm/h.¹⁴ Para o American College of Rheumatology, VHS maior que 50mm/h é um entre cinco critérios importantes na classificação da arterite temporal.¹¹ Apesar disso, até 22,5% dos pacientes com arterite temporal podem apresentar VHS dentro dos valores de referência

antes de iniciado o tratamento.¹¹ Assim, nos casos com suspeita clínica importante (sintomas específicos como cegueira unilateral transitória e claudicação mandibular), a doença pode estar presente independente da VHS aumentada e devem ser considerados a biópsia de artéria temporal ou tratamento empírico. Em casos com fraca evidência clínica de arterite temporal, VHS na faixa de referência exclui o diagnóstico.⁴

DIAGNÓSTICO DE DOENÇA MALIGNA

A VHS está freqüentemente dentro da faixa de referência em pacientes com câncer, e não deve, portanto, ser utilizada como marcador para doenças malignas. Em pacientes com câncer e VHS elevada, o diagnóstico da neoplasia é realizado, na maioria das vezes, através dos dados clínicos e de exames complementares específicos, não tendo a VHS nenhum valor diagnóstico. Além disso, o diagnóstico de câncer é bastante raro em pacientes com aumento inexplicável da VHS.⁴

A VHS está geralmente elevada e pode atingir valores extremamente altos (> 100mm/h) em pacientes com câncer metastático. Em pacientes sem suspeita clínica, VHS na faixa de referência reduz a chance de metástases.⁴

Controle de tratamento

A VHS se mantém útil, nos dias atuais, para o monitoramento de doenças como arterite temporal, polimialgia reumática, linfoma de Hodgkin e de doenças inflamatórias crônicas como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, dentre outras.

Na arterite temporal e na polimialgia reumática, a VHS diminui em poucos dias após o início da corticoterapia, o que reforça o diagnóstico destas entidades. Geralmente, após sua queda, a VHS se mantém em valores acima dos de referência, mesmo quando há melhora do quadro clínico do paciente. Portanto, tanto as manifestações clínicas como a VHS devem ser avaliadas como critério para o monitoramento da terapia com corticóide. Em casos de piora clínica, com VHS na faixa de referência deve ser avaliado o aumento da dose de corticosteróide. Por outro lado, o aumento da VHS nem sempre significa atividade da doença.^{1,4,9}

No linfoma de Hodgkin, a VHS aumentada após a quimioterapia está associada à recorrência da doença e a um pior prognóstico. A fraca evidência clínica de recorrência do linfoma de Hodgkin pode ser confirmada por um resultado de VHS dentro dos valores de referência. Entretanto, na presença de forte suspeita clínica, este resultado passa a ter pouco valor.^{1,4}

Nas doenças inflamatórias crônicas, a VHS tende a acompanhar a atividade da doença, e, geralmente, seus valores caem quando há resposta clínica ao tratamento.

Entretanto, cerca de 5% a 10% dos pacientes com doença ativa têm VHS dentro dos valores de referência. Por outro lado, VHS aumentada não significa, necessariamente, atividade da doença, podendo resultar do efeito de fatores como anemia, infecções associadas, imunoglobulinas ou proteínas de fase aguda comumente observados em pacientes com doença inflamatória crônica.¹³ Portanto, este teste nunca deve ser usado, isoladamente, para investigar a atividade destas doenças, sendo os critérios clínicos indispensáveis.^{1,4,9}

Significado de valores muito elevados da VHS

Resultado de VHS maior que 100mm/h geralmente está associado a infecção, câncer ou doenças inflamatórias do tecido conjuntivo, nesta ordem. Nestes casos, a taxa de falso-positivo é muito pequena, e a especificidade do teste é elevada. Em menos de 2% dos pacientes com VHS muito elevada nenhuma causa é encontrada. Apesar da prevalência de valores acima de 100mm/h ser muito pequena, quando ocorrem, eles devem ser investigados. Quando sintomas de infecção estão presentes, exames mais apropriados, como culturas, devem ser realizados. Não se recomenda a realização de propedêutica extensa para doenças malignas em pacientes sem sintomas específicos. Contudo, eles devem ser acompanhados clinicamente, pois a neoplasia pode se manifestar com o passar do tempo.^{1,2,4}

OUTRAS UTILIDADES DA VHS

Alguns estudos têm sugerido outras indicações para o uso da VHS. Em muitos casos, os dados ainda são experimentais, sendo necessárias maiores evidências científicas para a utilização na prática clínica. Alguns autores recomendam o uso da VHS no diagnóstico diferencial entre anemia ferropriva com ferritina normal e anemia de doenças crônicas. A VHS seria usada para verificar o grau de inflamação presente e, assim, corrigir o valor da ferritina já que esta é uma proteína de fase aguda.¹

Outros estudos demonstram que a VHS está mais elevada no mieloma múltiplo do que na gamopatia monoclonal benigna. Apesar disso, o exame não deve ser usado isoladamente, sendo que plasmocitose maior que 20% na medula óssea apresenta valor preditivo muito maior para o diagnóstico de mieloma múltiplo.⁹

Alguns autores relatam que a VHS pode ser útil no diagnóstico da osteomielite, principalmente, em crianças. Apesar de estar dentro dos valores de referência em até 25% dos pacientes, a VHS é mais confiável que a contagem total de leucócitos.⁷ Estudo recente avaliou o valor da VHS no diagnóstico de osteomielite secundária ao pé diabético. Nestes casos, valores iguais ou superiores a 70mm/h apresentaram maior sensibilidade (89,5%) e especificidade (100%), com valor preditivo positivo de 100% e negativo de 83%.¹⁴

Outros estudos demonstram que a VHS pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento, quando se encontra aumentada no momento do diagnóstico de osteomielite.⁹

Habitualmente, a VHS se encontra diminuída nos pacientes com drepanocitose. Assim, aumento de seus valores pode sugerir a presença de infecção bacteriana.^{9,15} A VHS pode ser usada para verificar a gravidade da doença inflamatória pélvica (DIP) e, também, no diagnóstico diferencial entre DIP e apendicite não-supurada, estando mais elevada na primeira.^{7,9} Em usuários de drogas endovenosas com febre, VHS superior a 100mm/h está relacionada com doença grave e necessidade de hospitalização, com especificidade de 96%. Todavia, a sensibilidade do teste é baixa: 40% dos pacientes com VHS superior a 20mm/h também apresentam doença grave.^{7,9} Estudos sobre o valor da VHS na avaliação destes pacientes são escassos e necessitam de melhor confirmação.

Alguns estudos prospectivos têm indicado a VHS aumentada como fator de risco independente para doença coronariana.^{9,16-19} No estudo National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I), observou-se aumento no risco de doença coronariana em pacientes entre 45 e 64 anos, do sexo masculino, com VHS superior a 22 mm/h, após um seguimento de 15 anos.^{9,19} Apesar desta associação ter sido confirmada em outros estudos, a utilização da VHS com esta finalidade ainda não é recomendada na prática clínica.^{17,18}

CONCLUSÃO

Existem, atualmente, poucas indicações precisas para a utilização da VHS, exame tecnicamente simples, de baixo custo e usado há mais de meio século (Tabela 4). Outras indicações vêm sendo propostas para o exame, porém, ainda carecem de estudos que confirmem seu valor na prática clínica. Finalmente, é importante ressaltar que para a interpretação adequada de um resultado de VHS é fundamental o conhecimento de suas várias limitações.

Tabela 4 - Recomendações para o uso da velocidade de hemossedimentação

Interpretar a VHS sempre associada à clínica.
Não usar a VHS para rastreamento de doenças em pacientes assintomáticos ou com sintomas inespecíficos.
Diagnóstico e controle de tratamento de:
<ul style="list-style-type: none"> • polimialgia reumática; • arterite temporal;
Doenças Malignas:
<ul style="list-style-type: none"> • não usar a VHS para diagnóstico de doença maligna; • usar a VHS para auxiliar no diagnóstico de doença metastática; • empregar a VHS como fator prognóstico no linfoma de Hodgkin.

ABSTRACT

The erythrocyte sedimentation rate is a simple and inexpensive laboratory test, which has been used for over 50 years as a marker of inflammatory response. Although it is still used routinely on clinical practice, the test has few precise indications due to its low sensitivity and specificity. This review discusses the factors that can influence the erythrocyte sedimentation rate and its current recommendations.

Key words: Blood sedimentation, diagnosis, polymyalgia rheumatica, temporal arteritis, Hodgkin's lymphoma, neoplasm metastasis.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo contou com o apoio da Fapemig e da Pró-Reitoria de Graduação da UFMG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103(5): 257-74.
- 2- Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate: from folklore to facts. *Am J Med* 1985;78:1001-7.
- 3- Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. *Clin Lab Med* 1993;4:787-800.
- 4- Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104: 515-23.
- 5- Morris MW, Davey FR. Basic examination of blood. In: Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders;2001.p.515-9.
- 6- Expert Panel on Blood Rheology. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol* 1993;46:198-203.
- 7- Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med* 1997;15 (6):869-74.
- 8- Van den Broek NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1164-7.
- 9- Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998;91(3):220-5.
- 10- Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleveland Clin J Med* 1989;56(2):126-30.
- 11- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder, GG. Medical progress: polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347(4):261-71.
- 12- Proven A, Gabriel SE, O' Fallon WM, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica with low erythrocyte sedimentation rate at diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1333-7.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DA VELOCIDADE
DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO

- 13- Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477-85.
- 14- Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH. The diagnosis of osteomyelitis in diabetes using erythrocyte sedimentation rate: a pilot study. *J Am Pediatr Med Assoc* 2001;91(9):445-50.
- 15- Ahmed YF, Abbag FI, AL-Qahtani JM, Ghazali BM, Abolfotouh MA. Erythrocyte sedimentation rate during steady state, painful crisis and infection in children with sickle cell disease. *Saudi Med J* 2000;21(5):461-3.
- 16- Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thalow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2000;21:1614-20.
- 17- Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GDO. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analysis of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:515-20.
- 18- Erythrocyte sedimentation rate: is it a useful risk marker for coronary heart disease? (Editorial). *Eur Heart J* 2000,21:1567-9.
- 19- Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 1995;48(3):353-61.