

APLICAÇÕES CLÍNICAS ATUAIS DA PROTEÍNA C REATIVA

CURRENT CLINICAL APPLICATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN

GUILHERME BIRCHAL COLLARES*, URQUIZA HELENA MEIRA PAULINO**

RESUMO

A proteína C reativa é o melhor marcador de resposta de fase aguda atualmente disponível. Seu papel coadjuvante na resolução de infecções por diversos microrganismos e na regulação de processos inflamatórios tem sido cada vez mais reconhecido. Novos métodos de alta sensibilidade foram desenvolvidos para sua dosagem, ampliando sua aplicação na prática clínica. Este trabalho descreve a evolução do conhecimento sobre essa proteína e revê a literatura recente sobre sua utilidade clínica.

Palavras-chave: Proteína C Reativa. Reação de Fase Aguda.

HISTÓRICO, ESTRUTURA E FUNÇÕES

A proteína C reativa foi descoberta em 1930 por William S. Tillet e Thomas Francis, no Instituto Rockefeller, EUA. Os autores observaram que o soro de pacientes com pneumonia formava um precipitado quando misturado com extrato solúvel de *Streptococcus pneumoniae*. Esse extrato solúvel, posteriormente identificado como um polissacarídeo da parede celular do pneumococo, foi chamado de fração C. Em 1941, O. T. Avery e Theodore J. Abernethy identificaram como proteína a substância sérica responsável pela formação do precipitado com a fração C do pneumococo, nomeada, então, proteína “C” reativa (PCR).¹ Essa reação de precipitação, também observada com o soro de pacientes com outras doenças (osteomielite, febre reumática, endocardite bacteriana subaguda, entre outras), tornava-se negativa com a resolução do processo, permanecendo, todavia, positiva nos casos de evolução desfavorável. A PCR foi a primeira de uma série de proteínas reconhecidas como reagentes de fase aguda, que se caracterizam por ter suas concentrações plasmáticas alteradas em resposta a estímulos inflamatórios de qualquer natureza, como infecções, necroses, doenças malignas, queimaduras, cirurgias, traumas, doenças inflamatórias, exercícios vigorosos e estresse.²

Os reagentes de fase aguda incluem, além da PCR, fibrinogênio, haptoglobina, amilóide “A” sérico, ceruloplasmina, α 1-antitripsina, α 1-glicoproteína ácida, fator VIII da coagulação, ferritina, lipoproteínas, proteínas do complemento e imunoglobulinas. Entre estes, a PCR e o amilóide “A” sérico apresentam elevação mais precoce, valores mais elevados em relação à concentração inicial e rápido retorno aos níveis basais com a resolução do quadro.

Os níveis séricos da PCR começam a aumentar entre quatro e 10 horas após o início do estímulo, atingem valores de pico de até 1.000 vezes sua concentração inicial em aproximadamente 48 horas e, como sua meia-vida é de quatro a nove horas, retornam rapidamente a valores basais após a melhora do processo.^{2,3,4,5}

A concentração sérica da PCR é determinada pela sua taxa de síntese, já que a taxa de degradação não é influenciada pelas diversas doenças.⁶ É produzida principalmente no fígado, mesmo local onde é degradada em sua maior parte.¹ Produção extra-hepática em linfócitos, placas ateroscleróticas e neurônios de pacientes com doença de Alzheimer também é relatada.¹

O gene que codifica a síntese da PCR está localizado no braço longo do cromossomo 1 e sua transcrição é regulada por citocinas produzidas por monócitos, macrófagos e fibroblastos ativados.^{2,7} O principal fator de estímulo para a produção da PCR é a interleucina-6. O fator de necrose tumoral- α e a interleucina-1 β , entre outros, atuam sinergicamente com a interleucina-6, exacerbando esse estímulo.^{2,6,7}

A PCR é constituída de cinco subunidades idênticas (protômeros), ligadas de forma não-covalente em um arranjo simétrico ao redor de um poro central, formato que lembra uma rosca. Cada protômero é composto de 206 aminoácidos em cadeia simples, com peso molecular de cerca de 23.000 Da.^{1,7} É uma proteína da família das pentaxinas, que apresenta estrutura muito conservada durante a evolução filogenética e, além disso, mostra pouco polimorfismo entre as espécies.^{1,2}

Até há poucos anos, a PCR era tida como um bom marcador de resposta aguda, mas sem função conhecida. Atualmente, é reconhecida sua participação na defesa em infecções por diversos microrganismos, na reabsorção de material necrótico e na regulação de processos inflamatórios. Possivelmente, também participa na reação inflamatória que dá origem às lesões ateroscleróticas.^{1,8}

*Médico patologista clínico do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, professor substituto do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG, mestrando em Microbiologia pela UFMG

**Professora Adjunta do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:

Guilherme Birchal Collares

Rua Desembargador Melo Júnior 520, Bairro São Bento. CEP 30350-430.

E-mail: birchalcollares@yahoo.com.br

Um dos mecanismos de ação da PCR se relaciona à sua capacidade de se ligar à fosfocolina, um constituinte dos polissacarídeos da parede de várias bactérias e fungos, numa ligação dependente de cálcio. O complexo fosfocolina-PCR pode fixar C1q, levando à ativação do complemento pela via clássica e à opsonização e fagocitose do microrganismo.^{1,7,9} Células fagocitárias também se ligam ao complexo fosfocolina-PCR a partir dos receptores FcγRI e FcγRII, originalmente descritos como receptores para IgG, mas que apresentam grande afinidade pela PCR (7⁹). Essa capacidade de se ligar à fosfocolina da parede de diversos microrganismos, promover sua opsonização e posterior eliminação confere à PCR importante papel na defesa inespecífica em infecções.^{8,9}

A eliminação de material tecidual necrótico se dá por mecanismo semelhante ao descrito, já que a PCR pode se ligar à cromatina das células lesadas, numa ligação dependente da histona H1, levando à ativação do sistema complemento pela via clássica ou à fagocitose via receptores FcγRI e FcγRII dos macrófagos/monócitos.^{1,2}

A interação da PCR com macrófagos/monócitos induz atividade tumoricida, secreção de interleucina-1 e fator de necrose tumoral, estimulando a resposta inflamatória.^{7,9} Por outro lado, a PCR parece diminuir a atividade dos neutrófilos, pois, ao ser degradada por enzimas lisossomais, suprime a produção de superóxido e inibe sua degranulação e ações de quimiotaxia, adesão ao endotélio, migração e fagocitose (1,2,7). Assim, a PCR parece influir diretamente na regulação da reação inflamatória, apresentando atividade pró e antiinflamatória e contribuindo para a resolução desse processo.⁹

MÉTODOS DE DOSAGEM DA PCR SÉRICA

Inicialmente, usava-se a reação de precipitação em tubo capilar, método qualitativo de sensibilidade baixa e utilidade clínica restrita, já que era positiva em várias situações associadas à inflamação ou lesão tecidual. Posteriormente, foi desenvolvido teste semiquantitativo por aglutinação do látex, mas ainda de valor clínico limitado, principalmente para o acompanhamento da evolução e da resposta ao tratamento de algumas doenças.^{4,5,10,11} A dosagem da PCR continuou sendo realizada por métodos qualitativos ou semiquantitativos até a década de 80, quando sua caracterização bioquímica possibilitou o desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Surgiram, então, métodos imunológicos quantitativos, sendo a turbidimetria e a nefelometria os mais usados.^{2,11} Os primeiros testes quantitativos desenvolvidos, e ainda utilizados, não têm sensibilidade suficiente para detectar a PCR no soro de indivíduos saudáveis que apresentam, geralmente, valores inferiores a 2mg/L (5). Esses testes têm mais utilidade clínica no monitoramento da resposta de fase aguda em doenças infecciosas e inflamatórias.^{3,11} Com a

necessidade de se estudar o grau de inflamação crônica em indivíduos aparentemente saudáveis (principalmente para avaliação de risco coronariano), foram desenvolvidas técnicas de alta sensibilidade para a dosagem de PCR (*high sensitivity*-PCR ou hs-PCR). Já estão validados e disponíveis no mercado a metodologia de ELISA e métodos automatizados de turbidimetria e nefelometria. Atualmente, as técnicas disponíveis para hs-PCR apresentam sensibilidade analítica alta (0,04mg/L), rapidez de execução (15 a 30 min) e necessitam de apenas 50 µL de soro para a sua realização.^{5,12,13,14,15}

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA DOSAGEM DA PCR SÉRICA

A dosagem da PCR é usada na prática clínica como um marcador de fase aguda, identificando atividade de processos inflamatórios e/ou necróticos. Uma dosagem única de PCR pode auxiliar no diagnóstico, mas não deve ser usada isoladamente, uma vez que sua elevação ocorre em diversas situações clínicas.⁴ Tem sido recomendada a dosagem seriada da PCR em intervalos de tempo variáveis, dependendo da doença em questão, pois seus níveis séricos refletem a resposta ao tratamento ou a evolução clínica em várias doenças. Assim, a elevação dos níveis séricos significa falha terapêutica ou progressão do quadro e sua diminuição indica boa resposta ou remissão do processo e, portanto, melhor prognóstico.^{11, 16, 17, 18} Quando se usa a dosagem seriada da PCR na prática clínica, é necessário estar atento à unidade usada para sua medida, pois alguns laboratórios usam a unidade de concentração em miligramas por litro (mg/l) e outros miligramas por decilitro (mg/dl), sendo que 1mg/dl é igual a 10mg/l.

Apesar do amilóide "A" sérico ser um marcador mais sensível que a PCR para detectar atividade de doenças inflamatórias, é uma proteína menos estudada e os testes para sua dosagem não estão amplamente disponíveis nos laboratórios.¹⁶ Já a velocidade de hemossedimentação (VHS) é um indicador indireto da resposta de fase aguda. Nesta situação, seus valores dependem, principalmente, da concentração de fibrinogênio no plasma. Apesar de ser um teste simples e de baixo custo, apresenta diversas limitações, sofrendo interferência de vários fatores, como alterações no número, formato e tamanho das hemácias, e aumentando significativamente com o avançar da idade. Além disso, enquanto a VHS se altera lentamente com a evolução da doença, a PCR sofre alterações muito mais drásticas em questão de horas.^{2,16,19,20} Por isso, entre os exames usados como marcadores de fase aguda, a dosagem da PCR é a de melhores resultados na prática clínica.

O valor médio da PCR em pessoas saudáveis é de até 0,8mg/l (1, 11). Aproximadamente 99% da população saudável têm valores de PCR abaixo de 10mg/l e, na maioria dos casos, os níveis não chegam a 2mg/l. Valores

acima de 10mg/l indicam processo inflamatório em atividade.^{1, 11, 16}

A seguir, uma revisão crítica das principais situações em que a PCR costuma ser usada na prática clínica:

Diferenciação entre infecção bacteriana e virótica

Infecções bacterianas geralmente estão associadas a valores de PCR superiores a 100 ou 150mg/l.¹⁵ Aproximadamente 80% a 85% dos pacientes com PCR acima de 100mg/l têm infecções bacterianas.¹⁶ Por outro lado, a maioria apenas com infecção virótica apresenta PCR com valores abaixo de 20 a 40mg/l.⁵ Entretanto, infecções por adenovírus, citomegalovírus, influenza, herpes simples, sarampo e caxumba podem cursar com valores de PCR superiores a 100mg/l.^{5,11} Deve ser ressaltado que muitos estudos que comparam os níveis de PCR em infecções bacterianas e viróticas não consideram a possibilidade de infecção mista por vírus e bactéria. Além disso, a comparação entre os diversos resultados é prejudicada pelo emprego de diferentes pontos de corte na diferenciação entre os dois tipos de infecção. De qualquer modo, a PCR elevada está relacionada a mais alto grau de lesão tecidual e, portanto, mais frequentemente associada a infecções bacterianas.

Pneumonias

Alguns autores sugerem que a PCR pode ser útil na diferenciação entre pneumonia bacteriana e virótica, quando associada a dados clínicos, principalmente em casos em que a radiografia não é típica ou na ausência de febre ou leucocitose.^{21,22} Nesses casos, valores acima de 80mg/l apresentam alta especificidade para infecção bacteriana. Outros autores condenam seu uso com tal finalidade, já que muitas pneumonias bacterianas cursam com valores de PCR inferiores a 20mg/L.^{4,5} De qualquer forma, a dosagem seriada de PCR está indicada no acompanhamento do tratamento das pneumonias; a persistência ou aumento de seus valores indica falha terapêutica ou ocorrência de complicações e, conseqüentemente, pior prognóstico.^{4,22}

Otite média aguda

A PCR não deve ser usada no diagnóstico diferencial entre otite média bacteriana e virótica.⁵ Apesar de valores mais altos que 20mg/l serem bastante específicos para infecção bacteriana²³, o teste apresenta baixo valor preditivo negativo. Valores baixos de PCR não afastam a possibilidade de infecção bacteriana ou a necessidade de uso de antibióticos.⁵

Infecção do trato urinário (ITU)

Valores de PCR superiores a 25mg/l sugerem pielonefrite, mas ela não deve ser usada no diagnóstico diferencial

de cistite, uma vez que a febre é o melhor indicativo de pielonefrite, pois há casos de cistite com inflamação intensa da bexiga e PCR elevada.⁴ Os níveis séricos da PCR caem rapidamente com a resolução da ITU, na maioria dos casos. Valores mais altos ou queda lenta de seus níveis estão relacionados à falha terapêutica ou reinfeção.^{4,5}

Osteomielite

A dosagem seriada da PCR pode ser usada no acompanhamento do tratamento da osteomielite em conjunto com critérios clínicos. A PCR mostra tendência a aumentar rapidamente com a doença e a diminuir para os valores de referência após uma semana de tratamento eficaz. Um segundo aumento indica recrudescência da infecção ou artrite séptica associada.⁵

Meningite

A interpretação da dosagem da PCR como auxiliar no diagnóstico diferencial entre meningite bacteriana e virótica é assunto controverso. Valores séricos acima de 20mg/l geralmente estão relacionados à infecção bacteriana.²⁴ Entretanto, número significativo de resultados falso-positivos e falso-negativos desaconselharia seu uso, segundo autores que sugerem cobertura antibiótica ampla em todos os casos suspeitos de infecção bacteriana pelo exame líquórico.^{4,5} Já outros estudos relatam que a dosagem da PCR pode ser uma ferramenta auxiliar no diagnóstico da meningite bacteriana, desde que usada em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais.^{24,25} Para estes, níveis séricos de PCR acima de 20mg/l indicariam introdução de antibioticoterapia, mesmo nos casos em que não fossem observadas bactérias ao Gram do líquido. Nos pacientes em que as alterações do exame do líquido sugerisse infecção bacteriana, a PCR nada acrescentaria ao diagnóstico.²⁴ Por outro lado, o acompanhamento seriado de seus níveis séricos pode ser útil no acompanhamento da resposta ao tratamento.⁵

Trabalhos recentes têm avaliado a dosagem de PCR líquórica para diagnóstico de meningite bacteriana. Como a PCR é produzida no fígado, sua concentração no líquido reflete apenas o grau de funcionamento da barreira hematoencefálica.²⁴ Níveis baixos de PCR líquórica são relatados em casos de meningite bacteriana com contagem baixa de leucócitos no líquido.^{4,24} Por ser um exame invasivo, não deve ser usado em dosagem seriada como a PCR sérica⁵ e, portanto, tem papel secundário no manejo de meningite bacteriana.^{4,5,24}

Sepse

A determinação de um valor isolado de PCR pode auxiliar no diagnóstico de sepse, na avaliação da gravidade desse quadro e de seu prognóstico. Valores séricos mais

elevados estão relacionados a pior prognóstico e a quadros clínicos mais graves, como o choque séptico. Mais importante que uma determinação isolada de PCR sérica na sepse é a avaliação seriada de seus níveis. Valores continuamente crescentes por dois a três dias na ausência de uma causa evidente estão relacionados a processo infeccioso ativo. Seu acompanhamento seriado é importante na avaliação da resposta ao tratamento da sepse, uma vez que seus níveis séricos tendem a cair rapidamente após a instituição de tratamento adequado, como em outras infecções. Em casos de coleção purulenta, os níveis de PCR caem mais lentamente após o início da antibioticoterapia. Caso haja persistência dos níveis de PCR, deve-se pensar em falha terapêutica. Nos casos em que seus níveis séricos diminuem e, em seguida, aumentam, pode-se pensar na possibilidade de infecção recorrente.¹¹

Sepse neonatal

A sepse neonatal ocorre em cerca de um a oito casos para cada 1.000 recém-nascidos.^{5,26} É uma doença de alta mortalidade, com manifestações clínicas inespecíficas. Portanto, os testes para seu rastreamento devem apresentar alto valor preditivo negativo, ou seja, um resultado dentro dos valores de referência deve afastar a infecção com alto grau de confiabilidade. Como a PCR materna atravessa a placenta em quantidades mínimas e sua produção hepática no recém-nascido ocorre normalmente em resposta a estímulos inflamatórios, seus níveis séricos refletem a atividade de processos inflamatórios do recém-nascido. O principal fator de aumento da PCR em recém-nascidos é a infecção. Aspiraço meconial, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, hipóxia fetal e hemorragia intraventricular também podem elevar a PCR, diminuindo a especificidade do teste como auxiliar no diagnóstico de infecção.⁵ Vários estudos diferem quanto à sensibilidade e à especificidade da PCR no diagnóstico de sepse neonatal. A sensibilidade varia de 47% a 100% e a especificidade de 6% a 97%, segundo diferentes autores. Essa grande variabilidade se deve às diferenças das técnicas e dos valores de corte usados nos diversos trabalhos, assim como do período entre início dos sintomas e coleta de sangue.⁵ Uma dosagem de PCR dentro dos valores de referência não é suficiente para descartar definitivamente a hipótese de sepse neonatal, já que a PCR demora horas para elevar-se em resposta à infecção.⁵ Ainda assim, a PCR tem se mostrado o melhor teste isolado para o diagnóstico de sepse neonatal e, para aumentar a sensibilidade do diagnóstico, é recomendada sua dosagem seriada em conjunto com a relação entre número de neutrófilos jovens e total de neutrófilos e outros exames.^{5,26} Dosagens sequenciais de PCR são importantes no acompanhamento da resposta ao tratamento da sepse neonatal e na avaliação da suspensão da antibioticoterapia. Valores inferiores a 10mg/l após 24 horas do início da antibioticoterapia

auxiliam na decisão de suspensão desse tratamento, diminuindo o custo e a indução de resistência bacteriana.¹¹

Apendicite

Valores de PCR não ajudam na diferenciação entre apendicite e outras doenças causadoras de dor abdominal aguda, tendo valor secundário nesse diagnóstico.⁴

Doença inflamatória pélvica (DIP)

Na DIP, valores de PCR sérica superiores a 60mg/l relacionam-se à maior gravidade e valores persistentemente elevados indicam falha terapêutica ou complicações. Valores seriados podem ser usados no acompanhamento do tratamento, mas não se mostraram bons marcadores para o diagnóstico.⁴

Pancreatite aguda

A dosagem de PCR tem pouco valor no diagnóstico inicial de pancreatite, pois a concentração atinge valores de pico entre o terceiro e o quinto dia após o início dos sintomas.⁴ Entretanto, auxilia no diagnóstico de complicações; valores acima de 160mg/l na segunda semana sugerem pancreatite necrotizante infectada.¹¹ A dosagem de PCR também é usada na pancreatite como marcador prognóstico tardio, já que se eleva após o segundo dia de evolução, quando valores superiores a 120 a 210mg/l indicam pior prognóstico.^{4,11,27,28}

Acompanhamento pós-operatório

Após cirurgias, a PCR aumenta progressivamente, atingindo valores máximos acima de 100mg/l após o terceiro dia, na maioria das vezes. Após esse pico, ela tende a cair até valores basais entre o sexto e o décimo dia de pós-operatório, caso não haja complicações, principalmente infecciosas.⁵ Assim, valores mais altos que 130mg/l após o sexto dia pós-operatório apresentam alta sensibilidade e especificidade na detecção de infecção.¹¹

Acompanhamento de queimados

Após queimaduras extensas, a PCR tende a subir, retornando progressivamente aos valores de referência com a cicatrização do processo. Um segundo pico ocorre nos casos de infecção secundária e, por isto, sua dosagem seriada tem valor na monitorização do processo de recuperação.⁵

Câncer

A dosagem de PCR sérica não se mostrou útil no diagnóstico de infecções em pacientes com câncer, mas pode ter valor no acompanhamento do tratamento desses ca-

sos.⁵ Além disso, a PCR pode indicar o prognóstico em alguns tipos de neoplasia, uma vez que valores mais altos se relacionaram com menor sobrevida em casos de câncer pancreático, colo-retal, ovariano, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin.²⁹

Doenças reumatológicas

A PCR se mostra útil no acompanhamento de algumas doenças reumatológicas. Na artrite reumatóide, é usada no acompanhamento do tratamento, uma vez que seus valores acompanham a atividade da doença.^{1,5,20} Apesar disso, não existem evidências suficientes de que a manutenção de níveis baixos retardaria danos erosivos aos ossos.²⁰

Na maioria dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a atividade da doença não se reflete nos níveis séricos da PCR, que tendem a se elevar, em contrapartida, na vigência de complicações infecciosas.^{1,5,20} Valores acima de 60mg/l nesses pacientes sugerem infecção.⁵ Aumento da PCR até esses níveis também pode ocorrer na presença de serosite aguda ou sinovite crônica.^{1,16,20} Outras doenças como polimiosite e síndrome de Sjögren primária costumam cursar sem aumento significativo da PCR.¹

Já na febre reumática, a PCR apresenta alto valor preditivo negativo, uma vez que resultados dentro dos valores de referência durante a primeira semana de manifestação clínica falam contra este diagnóstico,⁵ excetuando-se os casos de coréia isolada.

Doença de Crohn versus colite ulcerativa

A PCR reflete melhor a atividade do processo inflamatório na doença de Crohn que na colite ulcerativa. Entretanto, essa diferença não é suficientemente significativa para determinar o diagnóstico diferencial.¹

Doença aterosclerótica

Com o surgimento, em meados da década de 90, de técnicas de alta sensibilidade para detectar pequenas elevações da PCR (hs-PCR), novas aplicações clínicas têm

sido sugeridas. Como o processo inflamatório crônico é importante na fisiopatologia da aterosclerose, a dosagem de hs-PCR como marcador de doença aterosclerótica tem sido amplamente estudada.^{1, 15, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40}

A hs-PCR vem apresentando bons resultados como marcador prognóstico em pacientes com doença coronariana aguda e no rastreamento de pessoas com risco mais alto de aterosclerose.^{1,15,30} Como cerca de metade dos pacientes com doença coronariana apresenta colesterol dentro ou pouco acima dos valores de referência, a medida da hs-PCR tem sido usada na tentativa de rastrear esses casos.^{1,15}

A variação da hs-PCR em um indivíduo durante longo período de tempo é pequena, permanecendo estável por anos, na ausência de estímulo inflamatório.^{15,30} A dosagem da hs-PCR só pode ser valorizada na ausência de infecção, resfriado, febre, vacinação, cefaléia, dor lombar, tratamento dentário ou colocação de brincos, piercings ou tatuagens nas duas semanas anteriores à coleta de sangue para o exame. Além disso, é importante não mudar hábitos de alimentação, fumo, reposição hormonal ou contraceptivos orais, consumo de álcool ou exercício físico no mesmo intervalo de tempo.⁴¹ Valores superiores a 15 ou 20mg/ (acima do percentil 99) indicam inflamação aguda e não devem ser considerados para risco coronariano, recomendando-se repetir o exame em duas semanas ou após resolução do processo em atividade.^{15, 41}

Para o uso da hs-PCR como marcador de risco coronariano, a população é dividida em “quintis”, sendo que valores de hs-PCR no primeiro “quartil” representam risco mais baixo e aqueles no quinto “quartil” risco coronariano mais alto.^{1,15} Quando os marcadores de risco coronariano são avaliados isoladamente, a hs-PCR é o exame que apresenta mais valor preditivo positivo.^{15,31} Esse valor é mais alto quando os níveis de hs-PCR são associados à taxa do colesterol total dividido pelo HDL (TC/HDL). Outra utilidade clínica possível da hs-PCR é o monitoramento do uso de medicamentos, como estatinas e ácido acetilsalicílico, na prevenção de doença coronariana. Alguns estudos mostraram redução da incidência de eventos coronarianos em pacientes com valores elevados de hs-PCR quando estes usaram tais drogas.^{1,15,30}

Quadro 1 – Risco relativo de evento coronariano associado aos “quintis” de hs-PCR e à taxa TC/HDL.

	Quartil TC/HDL (mg%)		Quartil (mg/L de hs-PCR)				
	Masculino	Feminino	1 (<0,7mg/L)	2 (0,7-1,1)	3 (1,2-1,9)	4 (2,0-3,8)	5 (3,9-15,0)
1	<3,4	<3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4-4,0	3,4-4,1	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1-4,7	4,2-4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,1-4,7	4,8-5,8	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	>5,5	>5,8	4,2	5	6	7,2	8,7

Adaptado de Rifai e Ridker, Clin Chem (2001; 47: 403-11).

CONCLUSÃO

A PCR tem se mostrado o melhor método para avaliação das reações de fase aguda e o acompanhamento temporal de sua concentração sérica é recomendado em diversas situações clínicas (Quadro 2).

Recentemente, com métodos de dosagem de alta sensibilidade, o espectro de aplicações clínicas da PCR vem se ampliando e suas funções são mais bem compreendidas. Assim, é importante que o médico-assistente conheça as características dessa proteína para melhor utilizá-la na prática clínica.

SUMMARY

C-reactive protein is the best acute phase marker presently available. Its role in the resolution of infections due to many microorganisms and in the regulation of inflammatory processes was recently recognized. New highly sensitive methods for its measurement have been developed and new clinical applications had emerged. This paper describes the evolution of the knowledge about this protein and reviews the current potential use of C-reactive protein measurement in clinical practice.

Key words: C-Reactive Protein; Acute-Phase Reaction.

Quadro 2 – Recomendações para o uso da PCR

Pneumonia	Pequena utilidade na diferenciação de etiologia bacteriana ou virótica Dosagem seriada útil no acompanhamento do tratamento
Otite média aguda	Pequena utilidade clínica
ITU	Utilidade restrita no diagnóstico diferencial entre cistite e pielonefrite Pequena utilidade no acompanhamento do tratamento
Osteomielite	Dosagem seriada útil no acompanhamento do tratamento Útil na detecção de complicações
Meningite	Pequena utilidade na diferenciação entre infecção bacteriana e virótica Dosagem seriada útil no acompanhamento da eficácia terapêutica Dosagem da PCR líquórica de restrita indicação clínica
Sepse	Auxiliar no diagnóstico, avaliação de gravidade e prognóstico Dosagem seriada útil no acompanhamento do tratamento
Sepse neonatal	Útil no diagnóstico Dosagem seriada indicada no acompanhamento do tratamento Pode ser útil na avaliação da decisão de suspensão da antibioticoterapia
Apendicite	Pequena utilidade clínica
DIP	Auxilia na avaliação da gravidade da doença Dosagem seriada útil no acompanhamento da resposta ao tratamento
Pancreatite aguda	Pequena utilidade para diagnóstico Útil na detecção de complicações Marcador tardio do prognóstico
Pós-operatório	Indicada na detecção de complicações
Queimaduras	Útil na detecção de infecções secundárias
Câncer	Tem valor prognóstico em alguns tipos de tumores
Artrite reumatóide	Indicação da dosagem seriada no acompanhamento do tratamento e evolução
LES	Útil na detecção de complicações infecciosas
Febre reumática	Auxilia no diagnóstico
Doença de Crohn	Pequena utilidade clínica
Aterosclerose *	Hs-PCR contribui na avaliação de risco cardíaco Marcador prognóstico em doença coronariana aguda

ITU: Infecção do trato urinário; DIP: Doença inflamatória pélvica; LES: Lúpus eritematoso sistêmico.

* dosagem de alta sensibilidade da PCR (hs-PCR).

REFERÊNCIAS

1. Ablj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Int Med* 2002; 13: 412-22.
2. Kushner I. C-reactive protein and the acute-phase response. *Hosp Pract* 1990; 30: 13-28.
3. Stuart J, Whicher JT. Tests for detecting and monitoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 1988; 63: 115-7.
4. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-25.
5. Jaye DL, Waites K B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.

6. Maat MPM, Klufft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J* 2001; 2: 189-95.
7. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-97.
8. Szalai AJ. The antimicrobial activity of C-reactive protein. *Microbes Infect* 2002; 4: 201-5.
9. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-8.
10. Gambino R. C-reactive protein-undervalued, underutilized. *Clin Chem* 1997; 43: 2017-8.
11. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
12. Roberts WL, Moulton L, Law TC. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
13. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
14. Wu T-L, Tsao K-C, Chang C P-Y, Li C-N, Sun C-F, Wu JT. Development of ELISA on microplate for serum C-reactive protein and establishment of age-dependent normal reference range. *Clin Chim Acta* 2002; 322: 163-8.
15. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
16. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute-phase protein and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
17. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 73-82.
18. Pepys MB, Berger A. The renaissance of C-reactive protein. *BMJ* 2001; 322: 4-5.
19. Hansson LO, Carlsson I, Hansson E, Hovelius B, Svensson P, Tryding N. Measurement of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13: 39-45.
20. Kushner I. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1065-8.
21. Virkki R, Juven T, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
22. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-91.
23. Tejani NR, Chonmaitree T, Rassin DK, Howie VM, Owen MJ, Goldman AS. Use of C-reactive protein in differentiation between acute bacterial and viral otitis media. *Pediatrics* 1995; 95: 664-9.
24. Sormunen P, Kallio, MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134: 725-9.
25. Diculencu D, Miftode E, Turcu T, Buiuc D. The value of C-reactive protein for the differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1995; 99: 144-50.
26. Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362-6.
27. Sandberg AA, Borgström A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible?. *J Pancreas* 2002; 3: 116-25.
28. Sultan S, Baillie J. What are the predictors of post- ERCP pancreatitis and how useful are they?. *J Pancreas* 2002; 3: 188-94.
29. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 250-5.
30. Morow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84: 149-61.
31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
32. Pepys MB, Hirschfield G M. C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J* 2001; 2: 196-9.
33. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?. *Circulation* 1999; 100: 96-102.
34. Koenig W, Wanner C. C-reactive protein and coronary artery disease- what is the link?. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2798-800.
35. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 23: 836-43.
36. Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002; 317: 1-15.
37. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001; 2: 164-71.
38. Koenig W. C-reactive protein: risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic disease. Has the time come for including it in the risk profile? *Ital Heart J* 2001; 2: 157-63.
39. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive protein: a "golden marker" for inflammation and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 521-33.
40. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-90.
41. Klufft C, Maat MPM. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. *Ital Heart J* 2001; 2: 172-80.