

A PROTEÍNA C-REATIVA PCR(as) COMO MARCADOR DE RISCO NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Dr. José Carlos Carneiro Lima

Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica – 97/99, Diretor Médico dos Laboratórios LPC – Laboratório de Patologia Clínica, NPC – Núcleo de Patologia Clínica – (Hospital Português, BA) Clínica Córdio Pulmonar, Salvador, BA

Dra. Agnaluce Moreira Silva

Coordenadora Técnica do LPC – Laboratório de Patologia Clínica, Salvador, BA, Especialista em Análises Clínicas e em Diagnóstico Molecular de Doenças Infecciosas pela Universidade de São Paulo, Mestre em Desenvolvimento de Técnicas de Imunoensaios pela Universidade de São Paulo

Daniela Seabra Lima

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Bahia

A proteína C-reativa PCR(as), uma das proteínas da fase aguda da inflamação, é sintetizada pelo fígado em resposta às citocinas. Desde a década de 30, começou a ser empregada no diagnóstico de processos osteoarticulares. Sua detecção se caracterizava por grandes concentrações. É empregada no diagnóstico de **necrose aguda, infecções bacterianas e processos inflamatórios**.

AS VÁRIAS UTILIZAÇÕES DA PROTEÍNA C-REATIVA¹

- É usada como indicador em:
 - necrose aguda,
 - infecções bacterianas,
 - inflamação.
- Pode ser usada para:
 - determinar severidade em pancreatite,
 - prever complicação em indivíduos com angina instável,
 - prever elevação do risco para futuros eventos em DCV.
- Usada também em:
 - início de infecção em pós-operatório,
 - detecção de infecções ocultas,
 - pancreatite aguda.
- Avaliação de respostas terapêuticas:
 - de agente antiinflamatório em drogas usadas por desordem reumática.

■ Como diagnóstico diferencial entre:

- piodrose e hidronefrose,
- doença de Crohn e colite ulcerativa,
- artrite reumatóide e lúpus,
- apendicite e doença inflamatória pélvica.

Ultimamente, com a utilização de metodologias mais sensíveis e práticas dentre as quais se destaca a Nefelometria, tem sido possível detectar a PCR(as) em pequenos níveis de concentração, permitindo identificar o que se chama de processos inflamatórios de “baixo grau”. Os ensaios tradicionais medem concentrações entre 3 mg/L ($\approx 90^{\text{PCT}}$ percentis da população geral) a 200 mg/L, não apresentando sensibilidade apropriada para o nível requerido na determinação do risco cardiovascular em homens e mulheres aparentemente saudáveis. A utilização da Nefelometria demonstra que este ensaio apresenta um limite de detecção de até 0,15 mg/L, razão pela qual é denominado de PCR ultra-sensível ou de alta sensibilidade, e seu coeficiente de variação (CV), quando dosado dia a dia, foi semelhante a 5% para concentrações entre níveis de 0,35 e 0,5 mg/L.²

Com esta possibilidade diagnóstica, foi possível criar uma nova metodologia para sua quantificação, denominada *proteína C-reativa de alta sensibilidade*, PCR(as), tendo se tornado o mais proeminente marcador sérico de resposta inflamatória na fase aguda.

Recentemente, foi possível estabelecer a inexistência de variações diurnas de sua concentração, quando foram avaliadas dosagens hora a hora, durante 24 horas, em indivíduos saudáveis.³

A proteína C-reativa PCR(as)
como marcador de risco na doença cardiovascular

A estabilidade da medida da PCR(as) em indivíduos saudáveis é comparada à estabilidade do colesterol total, padrão de medida mundialmente aceito para estratificação de risco de DAC. É recomendada a utilização sequencial de duas medidas, com intervalo de uma semana, para sua validação clínica⁴.

Dessa forma, devem ser obedecidos critérios pré-analíticos importantes para sua interpretação, haja vista que algumas condições limitam a sua utilização como preditor⁵:

- fumantes,
- osteoartrites,
- obesos (IMC > 30),
- diabéticos,
- gripe ou outras infecções pulmonares,
- mulheres que fazem reposição hormonal⁶,
- indivíduos em uso de drogas antiinflamatórias.

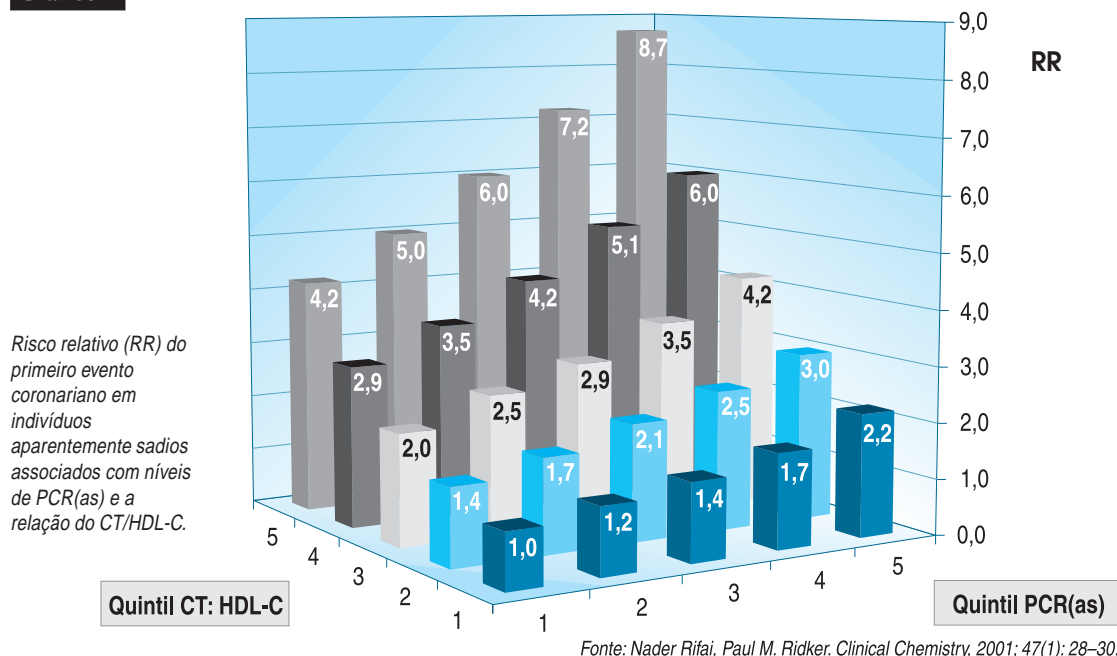
Indivíduos com níveis basais > 10 mg/L não foram recomendados para a avaliação do risco primário de DCV por apresentarem uma forte suspeita de processo inflamatório ou doença em curso³.

Sua correlação com o índice de colesterol total/colesterol HDL (CT/HDL-C), traduzido por índice de Castelli I, tem demonstrado ser uma importante ferramenta na quantificação do risco relativo para prevenção primária das doenças cardiovasculares (DCV), como mostra o gráfico abaixo.

Em prevenção secundária, níveis elevados de PCR(as) superiores a 15,5 mg/L no estudo TIMI 11^A foram bons preditores de morte depois de 14 dias pós-eventos⁹.

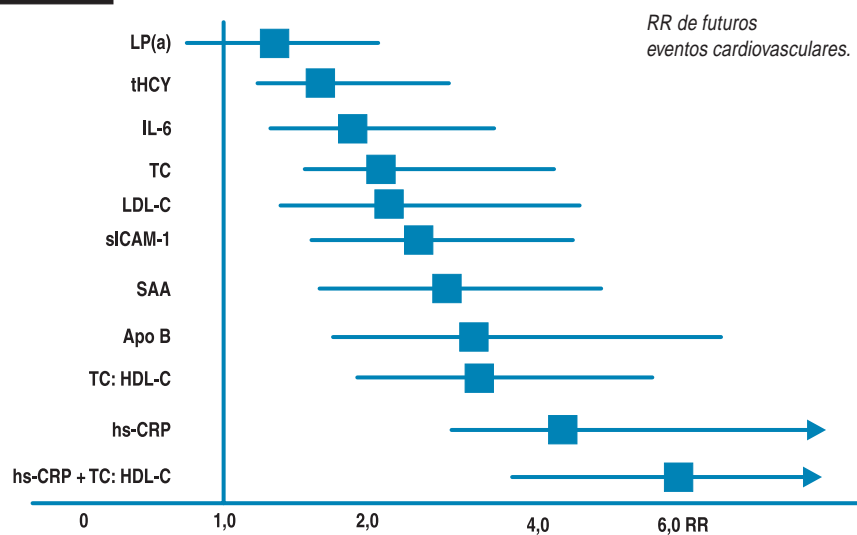
Como novo marcador de risco de DCV, a PCR(as) conta com mais de 20 trabalhos prospectivos mundialmente publicados, não havendo um simples estudo negativo até agora, sendo até considerada o "novo colesterol"³. Vários estudos recentes nos EUA e na Europa mostram que a PCR(as) é um potente preditor de um futuro evento coronariano em homens ou mulheres aparentemente saudáveis⁸.

Gráfico 1



QUINTIL	PCR(as)	CT: HDL-C (mulher)	CT: HDL-C (homem)
1.	0,1 – 0,7	< 3,4	< 3,4
2.	0,7 – 1,1	3,4 – 4,1	3,4 – 4,0
3.	1,2 – 1,9	4,1 – 4,7	4,0 – 4,7
4.	2,0 – 3,8	4,7 – 5,8	4,7 – 5,5
5.	3,9 – 15,0	> 5,8	> 5,5

Gráfico 2



Fonte: Nader Rifai, Paul M. Ridker. *Clinical Chemistry*, 2001; 47(3): 403-11.

CONCLUSÕES

■ Em recente estudo¹⁰⁻¹², comparando o valor preditivo de 12 consolidados fatores de risco de DAC, dentre os quais Lp(a), homocisteína e um painel completo de lípides, a PCR(as) foi, sem dúvida, o melhor preditor de um futuro infarto de miocárdio e acidente vascular cerebral, dados que confirmam o papel da inflamação em aterosclerose (gráfico 2).

■ Vários estudos confirmam que níveis elevados de PCR(as) predizem o risco de eventos coronarianos na ausência de hiperlipidemias, uma vez que metade dos eventos de todos os acidentes cardiovasculares ocorre em indivíduos com níveis de colesterol aceitáveis pelo NCEP (Programa Nacional de Educação para o Colesterol)¹³. Em análise estratificada, a PCR(as) continua a ser um potente preditor de risco de eventos cardiovasculares em mulheres sem história de hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo, diabetes ou história familiar de DAC^{14, 15}.

■ Está comprovado que a aspirina não é somente um agente antiplaquetário, mas também apresenta efeito antiinflamatório. O estudo PHS ("Physicians Health Study") mostrou que em homens aparentemente saudáveis, com elevação da PCR(as) > 2,1 mg/L, o uso de aspirina reduziu o risco de um futuro infarto do miocárdio em torno de 60%¹⁶.

■ A determinação da PCR(as) constitui um método utilizado atualmente, sendo reprodutível, bem padronizado e de custo relativamente baixo. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rifai N. Using high-sensitivity C-reactive protein to predict cardiac risk. *Strategic Directions*, 2000; 3-6.
- Ridker PM, Rifai N. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clinical Chemistry*, 2001; 47(3): 444-50.
- Meier-Ewert, Hans K, Ridker PM, Rifai N. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical Chemistry*, 2001; 47(3): 426-30.
- Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Ver Clin Lab Sci*, 1989; 27: 409-37.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Erneis JJ, Copack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 972-8.
- Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 1999; 100: 713-6.
- Cushman M, Legault C, Barret-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation sensitive proteins. *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study*. *Circulation*, 1999; 100: 717-22.
- Ridker PM, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, 2001; 47(3): 403-11.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11^A substudy. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 311: 1460-5.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation aspirin, the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997; 336: 973-9.
- 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; 342: 836-43.
- Ridker OM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive values of total and HDL-cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 2007-11.
- Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1995; 76: 69-77.
- Ridker OM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently women [see comments]. *Circulation*, 1998; 98: 731-3.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published erratum appears in *N Engl J Med*; see comments], 1997; 336: 973-9.
- Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med*, 1999; 130: 933-7.