

Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações

V.M. DOS SANTOS, S.F. DE C. DA CUNHA, D.F. DA CUNHA

Departamento de Clínica Médica e Curso de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG.

UNITERMOS: VHS. Velocidade de sedimentação das hemácias. Resposta de fase aguda. Inflamação. Proteínas de fase aguda.

KEY WORDS: ESR. Erythrocyte sedimentation rate. Acute phase response. Inflammation. Acute phase proteins.

INTRODUÇÃO

No início deste século, o teste da velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) foi idealizado para auxiliar no diagnóstico da gravidez, sendo posteriormente empregado como indicador de doenças inflamatórias ou infecciosas e até mesmo da condição geral de saúde ou doença. Atualmente, mesmo com a disponibilidade de exames complementares mais sofisticados, o VHS continua sendo solicitado com muita frequência pelos reumatologistas, que o utilizam no diagnóstico e no acompanhamento clínico de doenças como a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistêmico e a doença reumática. O VHS também tem utilidade para outros especialistas, incluindo cardiologistas, hematologistas, infectologistas e clínicos, além daqueles profissionais que estejam atuando em localidades com recursos laboratoriais mais precários.

O VHS tem sido empregado no diagnóstico de ampla variedade de condições clínicas, na predição e na avaliação da gravidade de doenças e até como um índice geral de saúde, quando seus valores estão dentro da faixa de normalidade¹. É um teste inespecífico na documentação de processo inflamatório, infeccioso ou neoplásico, servindo também para inferência de sua intensidade e, considerando-se as limitações, da resposta à terapêutica.

Um problema clínico comum consiste na interpretação de um resultado elevado no VHS realizado em paciente com queixas inespecíficas, situação em que o exame deve ser confirmado antes de se proceder um check-up clínico². Conduta semelhante deve ser tomada quando a velocidade de sedimentação das hemácias basal de um indivíduo

apresentar incremento maior que o esperado pelo simples aumento de idade. Em idosos, um VHS ligeiramente aumentado pode ser compatível com bom estado de saúde durante período prolongado de tempo³. Entretanto, em pelo menos 4% de idosos assintomáticos e com VHS elevado, foi evidenciada doença não suspeitada, fato que também pode ocorrer com indivíduos mais jovens⁴. Kirkeby *et al.* (1989) verificaram que 40% dos indivíduos com mais de 70 anos e com VHS acima de 40mm/h apresentavam mais de uma causa para essa alteração, sendo mais frequentes a bronquite crônica, a artrite reumatóide e a insuficiência renal⁵.

O presente trabalho visa dar subsídios para a aplicabilidade prática e a interpretação dos resultados do VHS no cotidiano da assistência médica ambulatorial e hospitalar, com ênfase no acompanhamento de pacientes com enfermidades agudas ou crônicas.

Método: princípios e fatores envolvidos

Dentre as diversas técnicas disponíveis para a determinação do VHS, a de referência é a de Westergren. Neste método, 1,6ml de uma mistura de sangue venoso mais 0,4ml de citrato de sódio a 3,8% são colocados num tubo transparente com diâmetro interno de 2,5mm e graduado em milímetros. A marca zero da graduação fica na extremidade superior, exatamente a 200mm da ponta da pipeta. A técnica exige que o tubo com a amostra de sangue seja mantido exatamente na vertical e permaneça em repouso pelo menos durante uma hora. A leitura é dada pela altura da coluna de plasma, no limite de separação com as hemácias sedimentadas. O resultado, expresso em milímetros por hora (mm/h), mede a eritrossedimentação, hemossedimentação ou VHS. Dentre as falhas técnicas que podem aumentar o VHS, citam-se a demora (mais de 1 hora) entre a colheita da amostra e a realização do exame e uma posição não vertical no tubo de teste. A quantidade e o tipo de anticoagulante usado (citrato, oxalato, EDTA) também podem influenciar no resultado do exame. O método de Wintrobe utiliza um tubo de hema-

Tabela 1 – Valores normais do VHS (método de Westergren)

GRUPOS ETÁRIOS	MASCULINO	FEMININO
Recém-nascidos	< 2mm	< 2mm
Adultos	< 10mm	< 20mm
Idosos	< 40mm	< 50mm

Adaptado de Wetteland, 1996.

Tabela 2 – Condições anormais associadas a aumento do VHS

Alcoolismo	Hipotireoidismo
Anemias graves	Infarto do miocárdio
Arterite temporal	Insuficiência renal crônica
Artrite gotosa	Leucemias
Artrite reumatóide	Linfomas
Câncer renal	Lúpus eritematoso sistêmico
Cânceres metastáticos	Mieloma múltiplo
Cirrose hepática	Mixoma atrial
Doença inflamatória pélvica	Osteomielite
Endocardite infecciosa	Polimialgia reumática
Erisipela	Queimaduras graves
Esclerose sistêmica progressiva	Sífilis
Fasciíte eosinofílica	Síndrome de Dressler
Febre reumática	Tiroidite autoimune
Hepatite autoimune	Traumatismo orgânico grave
Hipertireoidismo	Vasculites alérgicas

tócrito, preenchido com amostra de sangue venoso colhido em oxalato. Os valores normais diferem porque o tubo tem metade do comprimento e graduações diferentes do usado no método de Westergren.

A velocidade com que as hemácias sedimentam no tubo depende do volume e da forma dos eritrócitos e das proteínas do plasma. O VHS não mede a viscosidade sangüínea, mas é influenciado por proteínas plasmáticas na seguinte escala comparativa de valores: fibrinogênio(10), β -globulina(5), α e γ -globulinas(2) e albumina(1). Fatores que reduzem a sedimentação das hemácias incluem a rigidez e alterações morfológicas celulares⁶. Fatores que aumentam o VHS incluem estados de hemodiluição e a eventual presença de proteínas plasmáticas assimétricas e de alto peso molecular que se ligam à membrana celular, o que reduz o potencial zeta e facilita a formação do *rouleaux*, constituído por hemácias empilhadas e aderidas. Dessa forma, a simples observação de *rouleaux* num esfregaço de sangue já é indicativo de VHS anormal.

VHS: valores e variação normal

De forma semelhante a parâmetros biológicos como a pressão arterial e a temperatura corporal, a velocidade de sedimentação das hemácias nor-

mal varia dentro de limites que dependem da faixa etária, sexo (Tabela 1) e outros fatores. O VHS pode aumentar em condições fisiológicas, incluindo a menstruação, a gravidez e o envelhecimento. Sabe-se que o VHS é influenciado por níveis de hematócrito, hemoglobina, saturação de transferrina e ferro sérico. Rafnsson *et al.* (1982) mostraram correlação positiva entre o índice de massa corporal, o VHS e os níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides⁷. Os valores de VHS também apresentam correlação estatística positiva (Pearson) com os de fibrinogênio (0,60), haptoglobina (0,40), proteínas totais (0,31), IgG (0,29) e orosomucóide (0,27). Os valores normais do VHS aumentam com a idade^{2,8}, segundo um padrão linear (mulheres) ou parabólico (homens)² e tem sido descrito que os níveis de fibrinogênio, orosomucóide e haptoglobina aumentam com a faixa etária⁷.

Nayha (1987) descreve maiores valores de VHS entre fumantes, bebedores de café e pessoas com nível socioeconômico mais baixo e sugere a adoção de limites mais flexíveis de normalidade do VHS⁹. Autores como Gillum (1993) também referem que o VHS pode ser influenciado pela raça, descrevendo valores ligeiramente maiores para indivíduos negros¹⁰. Valores normais do VHS, adaptados de Wetland (1996)², são apresentados na tabela 1.

Indicações e limitações do VHS

O VHS pode ser útil na documentação de processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos, na avaliação do grau de atividade ou da extensão da doença de base e, em alguns casos, da resposta à terapêutica instituída. Apesar de inespecífico, o VHS é indispensável na investigação e acompanhamento de casos de arterite temporal ou de polimialgia reumática, orientando o tratamento mesmo antes do resultado de eventual biópsia. Além disso, a comprovação de um VHS normal praticamente afasta aquelas duas possibilidades diagnósticas⁶.

A normalização do VHS pode ser um marcador de boa resposta ao tratamento de doenças subagudas e crônicas como tuberculose, endocardite, mieloma múltiplo, linfomas e doenças reumáticas, além de alguns tipos de câncer^{6,11-19}.

Ao se interpretar um resultado do VHS, deve-se considerar que nem sempre está elevado em indivíduos doentes e que pode atingir níveis de 35-40mm/h em idosos saudáveis²⁰. Um VHS dentro da faixa de normalidade também pode ser observado em pacientes com doença em atividade, fenômeno possivelmente relacionado ao efeito de medicamentos, diferenças individuais na função hepática ou eventuais alterações eritrocíticas²¹. O VHS

Tabela 3 – Condições que dificultam o aumento do VHS

Anemia falciforme
Coagulação intravascular disseminada
Coqueluche
Esferocitose hereditária
Hipofibrinogenemia
Insuficiência cardíaca congestiva
Policitemia
Uso de anti inflamatórios

também pode estar falsamente elevado, na ausência de inflamação ou infecção, em pacientes com anemia²¹.

Há relativo consenso entre os especialistas sobre a menor utilidade do VHS na segunda hora²². Devido ao pequeno número de resultados acima do limite superior da normalidade em pessoas doentes, os quais, no acompanhamento dos pacientes se revelam sem valor diagnóstico ou prognóstico, também se tem questionado a utilidade do VHS como exame de *screening* em pessoas assintomáticas. Dessa forma, para se evitar gastos desnecessários, o VHS só deve ser solicitado mediante suspeita clínica razoável, baseada na anamnese e no exame físico.

Aumento anormal do VHS

As condições clínicas mais frequentemente associadas com aumento do VHS estão listadas na Tabela 2. Entre as explicações possíveis, destacam-se a hemodiluição (anemias agudas ou crônicas), o aumento de proteínas de fase aguda (erisipela, doença reumática), a presença de proteínas plasmáticas anormais (mieloma múltiplo), o aumento de imunoglobulinas (processos infecciosos ou inflamatórios) e uma associação desses mecanismos (neoplasias malignas). Valores de VSH muito elevados (>80mm/h) raramente são o único indicador de neoplasias, inflamações ou infecções graves.

Em Reumatologia, o VHS é útil na avaliação da presença de atividade e resposta terapêutica em pacientes com artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites e outras doenças difusas do tecido conjuntivo. Wolfe (1997), estudando 774 pacientes com artrite reumatóide concluiu que o VHS aumenta por efeito de imunoglobulinas, de proteínas de fase aguda e da anemia¹⁹.

Síndrome da resposta de fase aguda (RFA)

Em resposta à diferentes tipos de agressão (química, física ou biológica), o organismo estrutura um processo inflamatório local, necessário para cura e reconstituição dos tecidos afetados. Na fase

aguda da inflamação ocorrem alterações vasculares, humorais, neurológicas e celulares, manifestando-se por dor, calor, rubor, edema e perda de função. A RFA, correspondente sistêmico da inflamação, é definida pelas alterações metabólicas, neuro-humorais e imunológicas, decorrentes da ativação de macrófagos e aumento da produção de citocinas e outros mediadores. Clinicamente, a RFA pode ser caracterizada pela presença de febre, anorexia, balanço hídrico positivo, leucocitose, anemia, hiperglicemia, hipoalbuminemia, balanço nitrogenado negativo²³ e aumento do VHS.

Independente da causa desencadeante, na RFA ocorre aumento da síntese hepática e, conseqüentemente, dos níveis séricos das proteínas de fase aguda. Essas proteínas, que incluem fibrinogênio, ferritina, proteína C reativa, haptoglobina, ceruloplasmina, C3 e C4, α_1 -antitripsina e amilóide sérico A, aumentam de forma proporcional à intensidade da agressão e da destruição tecidual. A sedimentação das hemácias é facilitada por proteínas plasmáticas como o fibrinogênio, que neutraliza as cargas negativas nas superfícies das hemácias, permitindo sua agregação sob forma de empilhamento, mais do que de forma individual. Assim, na RFA o aumento do nível sérico de fibrinogênio promove um aumento no VHS⁹. Na RFA, a proteína C reativa é um exame laboratorial mais sensível, porque tem uma relação temporal muito estreita com os níveis de IL-6 e outros marcadores da inflamação, como o fibrinogênio¹⁸.

Muitos autores consideram que o aumento do VHS constitui-se no principal sinal biológico de inflamação¹³, sendo o exame empregado como método de *screening* e na documentação de síndromes inflamatórias. Entretanto, o VHS pode permanecer dentro da faixa normal, mesmo na vigência de inflamação, devido a condições prévias do paciente, incluindo poliglobulia e hemoglobinopatias.

Além disso, pacientes com hemólise ou coagulação intravascular disseminada podem ter VHS normal, devido à redução de haptoglobina ou de fibrinogênio. Outros fatores que a influenciam são menor síntese (insuficiência hepática) ou o aumento das perdas (intestinal ou renal) de proteínas de fase aguda. Assim, os valores do VHS resultam de tendências opostas, sendo muitas vezes necessária a determinação concomitante da VHS e de diversas proteínas séricas.

Neoplasias malignas

O VHS com resultado normal não exclui possibilidade diagnóstica de câncer oculto. Em pacientes com neoplasia já diagnosticada, valores acima de 100mm/h geralmente indicam disseminação

metastática⁶. Entretanto, mesmo com o diagnóstico histológico definido, apenas metade dos pacientes com câncer apresenta VHS acima de 20mm/h⁶. Neoplasias malignas podem aumentar o VSH por diversos fatores, incluindo anemia de doença crônica, anormalidades qualitativas ou quantitativas de proteínas no soro e eventual desenvolvimento de RFA secundária à presença do tumor¹⁶. Sabe-se, por exemplo, que os níveis de IL-6, uma citocina com possível papel patogênico em linfomas, mieloma múltiplo, câncer de ovário e carcinoma renal, correlacionam-se positivamente e de forma significativa com o VHS ($r = 0,64$), com o número de plaquetas ($r = 0,53$) e de leucócitos ($r = 0,36$) e com níveis séricos de β_2 -microglobulina ($r = 0,40$), além de apresentar uma correlação linear negativa com os níveis de albumina ($r = - 0,43$)¹⁸.

Há uma vasta literatura recente sobre o valor do VHS no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com carcinoma de células renais^{12,15-17}. Devem ser realizados VHS periódicos após obtenção de um exame inicial; qualquer aumento sugere uma não-resposta ao tratamento cirúrgico^{16,17} e requer investigação ultra-sonográfica¹⁵. Embora não substitua o PSA (antígeno prostático específico) na avaliação do câncer de próstata, o VHS tem valor prognóstico quanto à sobrevida em pacientes com tumor localizado¹¹, o mesmo ocorrendo quanto à previsão de recaída ou estimativa de sobrevida em pacientes com linfoma de Hodgkin em sua fase inicial¹⁴.

Valores de VHS dentro do limite da normalidade

Alguns indivíduos portadores de doenças graves podem apresentar valores de VHS dentro da faixa de referência normal. Pacientes com doença de base que aumenta a sedimentação das hemácias também podem ter VHS com resultado dentro da normalidade devido à concomitância de condições listadas na Tabela 3. As principais causas que podem falsear o resultado do VHS, impedindo seu aumento, incluem a perda da deformabilidade das hemácias, a poliglobulia e a diminuição de macroproteínas circulantes, incluindo o fibrinogênio.

A insuficiência cardíaca congestiva tem sido tradicionalmente citada como causa de redução na velocidade de sedimentação das hemácias. Entretanto, um estudo recente registra resultados abaixo de 5mm/h em apenas 10% dos casos com ICC, tendo os menores valores do VHS ocorrido em pacientes com maior comprometimento hemodinâmico, o que implicaria em pior prognóstico²⁴. Deve-se ressaltar que a eventual concomitância de processos inflamatórios ou infecciosos pode normali-

zar ou mesmo elevar os valores de VHS, casos em que seu papel prognóstico na insuficiência cardíaca também estaria comprometido.

Ao contrário da maioria das doenças infecciosas agudas, na coqueluche não há desenvolvimento da resposta de fase aguda²⁵, o que pode justificar os valores de VHS normais, registrados com frequência nessa virose.

CONCLUSÕES

A velocidade de sedimentação das hemácias é influenciada pelos níveis séricos de fibrinogênio, de imunoglobulinas e de outras proteínas de fase aguda, além de eventual anemia. Fatores inespecíficos como a idade, o sexo, a cor e o eventual uso de contraceptivos orais, penicilina e outras drogas, também podem influenciar no resultado do exame.

O VHS deve ser usado apenas como auxiliar no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de diversas condições clínicas. Sendo um exame inespecífico, não deve ser usado como índice geral de saúde nem como método de *screening* em pacientes assintomáticos ou com queixas vagas. É um exame útil na confirmação diagnóstica de arterite temporal, polimialgia reumática e outras doenças difusas do tecido conjuntivo, mas um VHS normal num paciente com sintomas destas doenças não exclui o diagnóstico.

O VHS tem sido usado na monitoração da resposta terapêutica em pacientes com arterite temporal, polimialgia reumática e linfoma de Hodgkin, além de doença inflamatória pélvica e osteomielite. Valores de VHS acima de 100mm/h geralmente indicam doença sistêmica grave, incluindo infecções crônicas, neoplasias e doenças autoimunes. Esses casos, entretanto, são clinicamente muito exuberantes, não requerendo o VHS para confirmação diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med* 1997; 15:869-74.
2. Wetteland P, Roger M, Solberg HE, Iversen OH. Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults. A statistical study based on men and women from the Oslo area. *J Intern Med* 1996; 240:125-31.
3. Sharland DE. Erythrocyte sedimentation rate: the normal range in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28:346-8.
4. Thomas PD, Goodwin JS. Diagnostic importance of an elevated erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Clin Rheumatol* 1987; 6:177-80.
5. Kirkeby OJ, Risoe C, Vikland R. Significance of a high erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Br J Clin Pract* 1989; 43:252-4.
6. Sox H.C., Liang M.H. The erythrocyte sedimentation rate.

- Ann Int Med* 1986; 104:515-23.
7. Rafnsson V, Bengtsson C. Erythrocyte sedimentation rate and cardiovascular disease. Results from a population study of women in Goteborg, Sweden. *Atherosclerosis* 1982; 42:97-107.
 8. Hanger HC, Sainsbury R, Gilchrist NL, Beard ME. Erythrocyte sedimentation rates in the elderly: a community study. *N Z Med J* 1991; 104:134-6.
 9. Nayha S. Normal variation in erythrocyte sedimentation rate in males over 50 years old. *Scand J Prim Health Care* 1987; 5:5-8.
 10. Gillum RF. A racial difference in erythrocyte sedimentation. *J Natl Med Assoc* 1993; 85:47-50.
 11. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. Erythrocyte sedimentation rate-a predictor of malignant potential in early prostate cancer. *Acta Oncol* 1997; 36:689-694.
 12. Donmez T, Kale M, Ozyurek Y, Atalay H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992; 21 (suppl 2):51-2.
 13. Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie B. De la vitesse de sedimentation au profil inflammatoire. *Rev Med Interne* 1994; 15:727-33.
 14. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:361-5.
 15. Iversen OH, Roger M, Solberg HE, Wetteland P. Rising erythrocyte sedimentation rate during several years before diagnosis can be a predictive factor in 70% of renal cell carcinoma patients. *J Intern Med* 1996; 240:133-41.
 16. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:1794-8.
 17. Masuda H, Kurita Y, Suzuki A et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 320 cases. *Int J Urol* 1997; 4:247-53.
 18. Seymour JF, Talpaz M, Hagemeister FB, Cabanillas F, Kurzrock R. Clinical correlates of elevated serum levels of interleukin 6 in patients with untreated Hodgkin's disease. *Am J Med* 1997; 102:21-8.
 19. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:1477-85.
 20. Rai GS. Erythrocyte sedimentation rate and disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1979; 27:382-3.
 21. Ike RW, Arnold WJ. Specialized procedures in the management of patients with rheumatic diseases. In: Bennett JC, Plum F eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996; 1455-9.
 22. Samara AM, Costallat LTL. Laboratório em doenças reumáticas. In: Samara AM ed. *Reumatologia*. São Paulo, Sarvier, 1985; 28-52.
 23. Cunha SFC, Cunha DF. Suporte Nutricional. In: Dutra de Oliveira JE, Marchini JS eds. *Ciências Nutricionais*. São Paulo, Sarvier, 1998; 288-303.
 24. Haber HL, Leavy JA, Kessler PD et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 324:353-8.
 25. Torre D, Zeroli C, Giola M et al. Acute-phase proteins and levels of interleukin 1B, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in children with pertussis. *Am J Dis Child* 1993; 147:27-9.