



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo de revisão

Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional[☆]

Francisco J.B. Aguiar^a, Mario Ferreira-Júnior^b, Maria M. Sales^c, Luiz M. Cruz-Neto^a,
Luiz A.M. Fonseca^d, Nairo M. Sumita^c, Nilo J.C. Duarte^c, Arnaldo Lichtenstein^{b,*},
Alberto J.S. Duarte^c

^a Serviço de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Clínica Geral e Propedêutica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, SP, Brasil

^c Divisão de Laboratório Central - LIM03, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP, Brasil

^d Serviço de Imunologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de maio de 2012

Aceito em 10 de julho de 2012

Palavras-chave:

PCR

Proteína C reativa

Exames laboratoriais

Uso clínico

Keywords:

CRP

C-reactive protein

Laboratory tests

Clinical use

R E S U M O

A proteína C reativa (PCR) é uma das proteínas de fase aguda cuja solicitação tem crescido de forma exponencial em vários países, incluindo o Brasil. Neste estudo, a utilidade da PCR em diversas situações clínicas foi revisada por um grupo de médicos composto por especialistas em Medicina Interna, Emergências Médicas, Terapia Intensiva, Rastreamento e Medicina Laboratorial com o objetivo de analisar a literatura pertinente e propor diretrizes para o uso mais racional desse exame laboratorial. O resultado foi a criação de fluxogramas orientadores da solicitação de PCR adaptados a quatro ambientes assistenciais diferentes, sendo eles unidades de terapia intensiva, pronto-socorro, enfermarias e ambulatórios. Esses fluxogramas e uma discussão mais detalhada sobre as diversas indicações clínicas do exame são apresentados neste estudo.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use

A B S T R A C T

C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein whose requests have been growing exponentially in several countries, including Brazil. In this study, the use of CRP in several clinical situations was reviewed by a group of physicians comprised by specialists in internal medicine, medical emergencies, intensive care, screening, and laboratory medicine, aiming to analyze the applicable literature and to propose guidelines for a more rational use of this laboratory test. The result was the creation of flowcharts guiding CRP request, adjusted to four different healthcare environments, namely, intensive care units, emergency room, wards, and outpatient clinics. These flowcharts, as well as a more detailed discussion on several clinical recommendations for the test, are presented in this study.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

[☆]Trabalho realizado no Grupo de Estudos para o Uso Racional do Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

*Autor para correspondência: Rua Capote Valente, 127/101, Pinheiros, São Paulo, SP, 05409-000, Brasil

E-mail: alichten@usp.br (A. Lichtenstein)

0104-4230/\$ - see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Utilidade clínica da proteína C reativa e da velocidade de hemossedimentação

A proteína C reativa (PCR) é uma das proteínas de fase aguda (PFA). Proteínas de fase aguda são aquelas cuja concentração sérica aumenta ou diminui pelo menos 25% durante estados inflamatórios. No entanto, apesar do nome, elas também podem sofrer alterações durante processos inflamatórios crônicos. Perrakos e Vincent identificaram 3370 referências contendo estudos clínicos e experimentais de 178 diferentes PFAs usadas como biomarcadores de sepse.¹ Entretanto, os testes baseados em dosagens de PFAs mais utilizados atualmente são apenas dois: velocidade de hemossedimentação (VHS) e PCR.

A VHS, velocidade com que os eritrócitos se sedimentam no plasma, depende da concentração de fibrinogênio (que é uma PFA), sendo medida indireta dessa concentração. É influenciada pela forma, tamanho e número dos eritrócitos, assim como por outros componentes do plasma, como as imunoglobulinas. Isso pode resultar em imprecisão e erro.²

A PCR foi descoberta em 1930 e recebeu esse nome porque reagia com o polissacarídeo-C dos pneumococos na fase aguda da pneumonia pneumocócica. A dosagem da PCR é, portanto, determinação direta de uma PFA e na presença de quadros inflamatórios suas concentrações séricas alteram-se mais rapidamente e sua variação é mais ampla que a da VHS. Em pós-operatório apresentam maior sensibilidade para detectar complicações do que elevações de VHS, de leucócitos, de frequência cardíaca ou do aparecimento de febre.³ Ao contrário da VHS, a dosagem da PCR não sofre interferência da presença de anemia, policitemia, esferocitose, macrocitose, insuficiência cardíaca congestiva ou de hipergamaglobulinemia.³ Essas características têm levado a um incremento do seu uso em detrimento da VHS, apesar da maior experiência e familiaridade com esse último teste. Nenhum dos dois testes costuma ser útil na avaliação de quadros com apresentação clínica vaga, embora sejam frequentemente utilizados nesse contexto; em todo caso, não devem ser usados para rastrear inflamação em indivíduos assintomáticos (possível exceção: estratificação de risco para doença cardiovascular). Na presença de clínica sugestiva, sua maior utilidade está na pesquisa de estados inflamatórios, sem, todavia, distinguir com precisão o mecanismo etiológico. Ocorrem elevações não só em infecção, mas na presença de inflamação sistêmica por artrite reumatoide, no infarto do miocárdio, na pancreatite necrotizante, em politrauma, em neoplasias, em vasculites e até possivelmente em alguns casos de síndrome serotoninérgica, para citar apenas algumas situações.

Muitas vezes a PCR e a VHS são usadas para estabelecer “linhas de base” e posteriormente monitorar a evolução de doenças infecciosas, autoimunes e outras.

Dinâmica da proteína C reativa

A secreção é predominantemente hepática e começa 4 a 6 horas após o estímulo; duplica a cada 8 horas e atinge o pico entre 36 e 50 horas. A PCR tem meia vida plasmática de 19 horas e mesmo após estímulo único, como trauma ou cirurgia,

pode levar vários dias até retornar a níveis basais.⁴ Por essa razão, dosagens seriadas ao longo de vários dias são mais úteis que resultados isolados.⁵ Vê-se, assim, as limitações da PCR para monitoração de pacientes críticos, uma vez que sua concentração pode ser baixa ou normal nas primeiras 12 horas do início do quadro febril de processos infecciosos. Por outro lado, em função de sua meia-vida longa, pode permanecer elevada durante a fase inicial de recuperação, embora alguns autores sugiram que a ausência de queda após 48-72 horas de tratamento ou de pós-operatório deva levar a uma reavaliação.^{4,5}

Situações clínicas e perfis de alteração

Em geral, inflamações leves e infecções virais conduzem a elevações na faixa de 10-40 mg/L, enquanto inflamações mais graves e infecção bacteriana, concentrações séricas entre 40-200 mg/L.⁶ Nesse texto, as concentrações de PCR são reportadas em mg/L mas também podem ser expressas em mg/dL. Há estudos demonstrando que concentração sérica de 100 mg/L teria sensibilidade de 80 a 85% para infecção bacteriana,² contudo, infecções virais graves também podem acarretar elevações dessa concentração sérica.⁵

Alguns autores sugerem 50 a 100 mg/L como concentração sérica ótima para separar a sepse da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).⁴ O estudo de Povoa⁷ mostra que concentração sérica de corte de 50 mg/L aumenta em quatro vezes a chance de sepse. Pierrakos,¹ porém, não recomenda o uso da PCR para separar a sepse de outras condições inflamatórias, considerando-a pouco acurada para esse fim. O problema reside não só na dinâmica da variação da PCR, já comentada, mas também na inexistência de “padrão-ouro” para o diagnóstico de sepse, que é definido pela associação entre dados clínicos e laboratoriais. Isso, em geral, dificulta a determinação da sensibilidade e da especificidade dos biomarcadores nessa condição clínica. Na verdade, alguns estudos adotam a positividade de culturas como padrão-ouro, o que é também problemático, já que são frequentes casos de sepse com culturas negativas.¹

Também muito utilizada na monitoração de doenças reumatológicas, a PCR tem a peculiaridade de não se elevar com a atividade do lúpus sistêmico, exceto na presença de serosite,⁸ poliartrite crônica ou vasculite com infarto tecidual.⁹ Na ausência dessas características, a elevação sugere infecção, preferindo-se então a VHS para detectar atividade da doença. Não são raras discordâncias como essa entre as alterações dessas provas de fase ativa; isso é esperado, porque citocinas influenciam a síntese de PFA pelos hepatócitos, e as concentrações séricas de citocinas e de outros moduladores de resposta inflamatória variam conforme a doença e a fase de evolução clínica. Outras situações em que a PCR pode permanecer entre 10 e 20 mg/L ou mesmo não se elevar são a esclerodermia, a dermatomiosite e a retocolite ulcerativa.⁵

Conclui-se que não existe teste único ideal para detectar inflamação, utilizando-se muitas vezes múltiplas dosagens de PCR e de VHS. A interpretação levará em conta vários fatores, dentre os quais o perfil temporal das variações e o contexto clínico.

Atualmente existe um método ultrassensível (US) para a dosagem de PCR. Ele mede exatamente a mesma PCR que o

exame convencional, mas é capaz de detectar concentrações muito menores da PCR (limite de detecção - 0,03 mg/L). A principal consequência prática da nova metodologia foi expressa no estudo JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) publicado em 2008.¹⁰ Esse ensaio intervencionista, que seguiu quase 18.000 indivíduos, observou que estatinas reduzem infartos e acidentes vasculares cerebrais em pessoas sem doença cardíaca ou hipercolesterolemia, mas com alterações das concentrações séricas obtidas pelo método da PCR-US. Apesar de controvérsias do volume das evidências, a dosagem pelo método US tem sido usada desde então para subsidiar a decisão de usar estatinas em prevenção primária. A indústria farmacêutica fabricante da rosuvastatina financiou o estudo, e seu principal autor tem vínculos com o laboratório, além de ser detentor de patentes relacionadas ao uso de biomarcadores inflamatórios em doença cardiovascular, incluindo o uso do próprio método US para avaliação de risco cardiovascular.⁹

A dosagem pelo método US também tem sido aplicada no prognóstico da doença coronariana estável e no da síndrome coronariana aguda.¹¹⁻¹⁸ Porém, esses resultados são questionados.¹⁹

Esses dados mostram que a dosagem da PCR pode ser útil ao clínico quando solicitada de forma criteriosa e que é fundamental para a interpretação de seus resultados o conhecimento de sua dinâmica, assim como o de suas limitações. O Quadro 1 mostra indicações clínicas para o uso da PCR, bem como algumas limitações.

Peculiaridades assistenciais de unidades de terapia intensiva, enfermarias, pronto-socorros e ambulatórios gerais

Unidades de terapia intensiva (UTI), enfermarias, pronto-socorros (PS) e ambulatórios são ambientes distintos, que atendem desde o paciente crítico da UTI ao indivíduo sadio

que procura um ambulatório para exame periódico. A prevalência e a gravidade das doenças diferem muito entre esses locais. Esse fato tem consequências na solicitação de exames e na sua interpretação. Por exemplo: quanto menor for a probabilidade de doença, maior será a chance de um exame positivo ser um falso-positivo, situação frequente em pacientes ambulatoriais assintomáticos. Inversamente, em pacientes graves, com alta probabilidade de comorbidades, um teste negativo tem maior probabilidade de ser um falso-negativo. Esses princípios se aplicam, na prática, à interpretação de qualquer teste (exceto na eventualidade incomum de testes com sensibilidade e/ou especificidade de 100%).

A dosagem seriada (a intervalos mínimos de 24 horas) deve ser reservada a pacientes em estado crítico. Alguns deles estão em coma e/ou ventilação mecânica, ou seja, em condições que dificultam a avaliação clínica; nesse ambiente, o maior risco de infecções associadas aos procedimentos e às condições clínicas justifica essa iniciativa.

Mesmo com as limitações apontadas acima, em nossa instituição, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em São Paulo, hospital de nível terciário e que compreende ambientes diversos como ambulatórios, enfermarias, unidades de terapia intensiva e pronto-socorro, o número de pedidos de PCR saltou de 50.365 em 2006 para 254.817 em 2011, representando aumento de 405%. O maior aumento relativo anual (70%) ocorreu entre 2006 e 2007, portanto, antes da publicação do estudo JUPITER, cujas recomendações levaram ao aumento da dosagem da PCR pelo método US. O maior número de solicitações de PCR ocorre em PS e UTI. Parte desse aumento não é justificado por indicação clínica precisa e tem acarretado custos crescentes, sem que se detectem benefícios para os pacientes.

Estudo de Santos *et al.* sobre solicitações de PCR em PS de hospital universitário, onde também foi constatado aumento significativo, verificou que 25% dos pedidos relacionavam-se à investigação diagnóstica de pneumonia e 13,5% a casos de febre a esclarecer.²⁰

Quadro 1 – Indicações clínicas e limitações para o uso da proteína C reativa.

Situações clínicas possíveis	Infecção aguda Infecção crônica Pós-operatório Neoplasias Doença cardiovascular aguda Inflamação sistêmica não infecciosa (p.ex. artrite reumatoide, lúpus com serosite ou vasculite, pancreatite necrotizante)
Utilidade do analito	Auxílio ao diagnóstico clínico Monitoração de atividade inflamatória durante a evolução clínica Acompanhamento da efetividade do tratamento antibiótico ou anti-inflamatório Detecção de complicações infecciosas pós-operatórias Possível indicador de prognóstico para doenças coronarianas
Resultados esperados	Inflamações leves e infecções virais: 10 a 40 mg/L Inflamações graves e infecções bacterianas: 40 a 200 mg/L Sepse: superior a 50 mg/L
Limitações do uso	Não está indicada para detecção de doença, seja em pacientes assintomáticos ou na presença de sintomas vagos A eventual demora na sua elevação pode causar interpretação errônea e retardar o tratamento antibiótico ou anti-inflamatório Níveis pouco elevados (10 a 20 mg/L) são encontrados na esclerodermia, dermatomiosite, retocolite ulcerativa e lúpus sem serosite ou vasculite

Justificativas e objetivos

Considerando que o número de solicitações de dosagem sérica da PCR tem se revelado excessivo e frequentemente inoportuno, implicando em desconforto e eventuais riscos para os pacientes, além de custos crescentes, optou-se pela realização deste estudo, cujos objetivos foram contribuir para:

- a melhoria da qualidade do cuidado aos pacientes, pela redução do desconforto causado pelas coletas de sangue e da chance de resultados falso-positivos e possíveis consequências diagnósticas e/ou terapêuticas equivocadas;
- a educação médica, oferecendo diretrizes orientadoras a respeito das indicações de solicitação da PCR, reduzindo o excesso de solicitações de forma a tornar essa prática mais racional e efetiva;
- a redução dos gastos laboratoriais com esse analito, possibilitando a implantação de outros parâmetros diagnósticos, incluindo aqueles discriminadores de inflamação e infecção.

Método e procedimento

Em setembro de 2010, a Divisão de Laboratório Central (DLC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) reuniu um grupo multidisciplinar de médicos especialistas em Medicina Interna, Emergências Médicas, Terapia Intensiva e Medicinas Ambulatorial e Laboratorial com o objetivo de estudar formas de melhorar o padrão de solicitação de exames laboratoriais e, desse modo, tentar evitar ou atenuar riscos associados ao uso inadequado dos mesmos, como por exemplo, espoliação do paciente, diagnósticos sem valor clínico (*overdiagnosis*), diagnósticos incorretos (falso-positivos e falso-negativos), intervenções e tratamentos desnecessários (*overtreatment*), depressão ou ansiedade do paciente, relação custo-benefício ruim e desperdício de recursos financeiros.

Sob a coordenação do Diretor da DLC, oito médicos convidados, todos com atividades no HC-FMUSP e experiência na assistência a pacientes em suas respectivas áreas, contando com o apoio de três residentes de Clínica Médica e Medicina Laboratorial, elaboraram o projeto "Uso Racional do Laboratório Clínico". Como parte do desenvolvimento do projeto, o grupo reuniu-se semanalmente, entre janeiro e dezembro de 2011, para analisar estudos, recomendações e diretrizes publicadas na literatura científica, nacional e internacional, e para discutir e estabelecer critérios práticos que norteassem a solicitação, em um primeiro momento, dos seguintes testes laboratoriais: 1) PCR por método US e não US; 2) cálcio total e iônico; 3) testes de função tireoidiana (TSH e T4 livre); 4) vitamina D; 5) hemocultura para aeróbios e anaeróbios. Os testes acima foram escolhidos por estarem entre os mais solicitados no HC-FMUSP e que fazem parte da curva A, que engloba os exames laboratoriais cuja soma corresponde a 80% da demanda da DLC. Entretanto, o motivo deste trabalho é apenas a análise e estabelecimento de fluxogramas para orientar o uso racional de PCR-US ou não, deixando para apreciações posteriores os demais exames referidos acima, também estudados por este grupo.

Assim, o estudo foi norteado pelas publicações sobre as dosagens da PCR pelos métodos convencional e US direcionadas para:

- a prática clínica nos contextos da medicina de urgência, emergência, de enfermaria e ambulatorial, assistencial ou preventiva;
- o ensino médico de graduação e pós-graduação;
- a análise do impacto financeiro associado à solicitação dos testes.

Trata-se de uma revisão não sistemática da literatura, na qual foram usados os seguintes unitermos: *c-reactive protein*, *high sensitive c-reactive protein*, *infection*, *inflammation*, *coronary disease*. Os 76 trabalhos selecionados foram divididos, apresentados e discutidos entre os participantes do grupo ao longo das reuniões semanais de duas horas de duração, enquanto suas conclusões eram anotadas e sistematizadas pelo residente de Medicina Laboratorial.

O fluxograma de decisão foi a forma escolhida pelo grupo para condensar e apresentar os resultados do trabalho. Os motivos que levaram a tal escolha foram a facilidade de visualização das situações em que a solicitação da PCR está indicada e a sua repetição permitida/recomendada; adaptação para uso em diferentes contextos médicos (UTI, PS, enfermaria, ambulatório); possibilidade de aperfeiçoamento ou detalhamento a partir de situações clínicas básicas, tanto gerais quanto específicas, em um mesmo fluxograma; o dinamismo e o potencial didático da mesma, que permite incluir, inclusive, alertas que bloqueiem eletronicamente as repetições desnecessárias. Além disso, o fluxograma de decisão que resume tanto o conhecimento científico formal acumulado e publicado, quanto a experiência clínica dos componentes do grupo de trabalho, pode facilitar o diálogo com o pessoal de outras áreas também envolvidas com a requisição de exames, como, por exemplo, tecnologia da informação (TI), administrativa, operacional e de controle de custos do próprio laboratório clínico.

A construção de cada passo do fluxograma foi cuidadosamente planejada, analisada e discutida pelo grupo, e a definição do seu formato atual, aqui apresentado, corresponde ao consenso interno resultante da análise das evidências científicas disponíveis ponderadas pela prática clínica de todos os participantes.

O valor de discussões didáticas baseadas em evidências^{20,21} e do estabelecimento de diretrizes²² para racionalizar e eventualmente reduzir solicitações de exames inapropriadas é comprovado em alguns estudos. Assim, por atuar em hospital de ensino, além de pretender explorar o potencial didático dos fluxogramas, o grupo procura conjugar sua implantação a discussões sobre o uso e interpretação da PCR com alunos de graduação, residentes e corpo clínico.

Resultados e comentários

Nas Figs. 1 e 2 são apresentados os fluxogramas de decisão para a solicitação da PCR em diversos contextos da atenção médica, como UTI, pronto-socorro, enfermaria e ambulatório.

A Fig. 1 ilustra as recomendações para a dosagem em pacientes de UTI. Pela vulnerabilidade clínica de alguns desses pacientes e dos riscos associados a certos procedimentos, a dosagem da PCR diária pode ser útil ao diagnóstico complementar de infecções agudas. O acompanhamento de sua curva diária (a intervalos mínimos de 24 horas), com verificação de tendência de queda ou elevação, constitui um dado a mais na avaliação clínica diária do paciente. A dosagem em intervalos menores que 24 horas não deve ser realizada. A dosagem pelo método US nunca está indicada para avaliação de possível complicação infecciosa

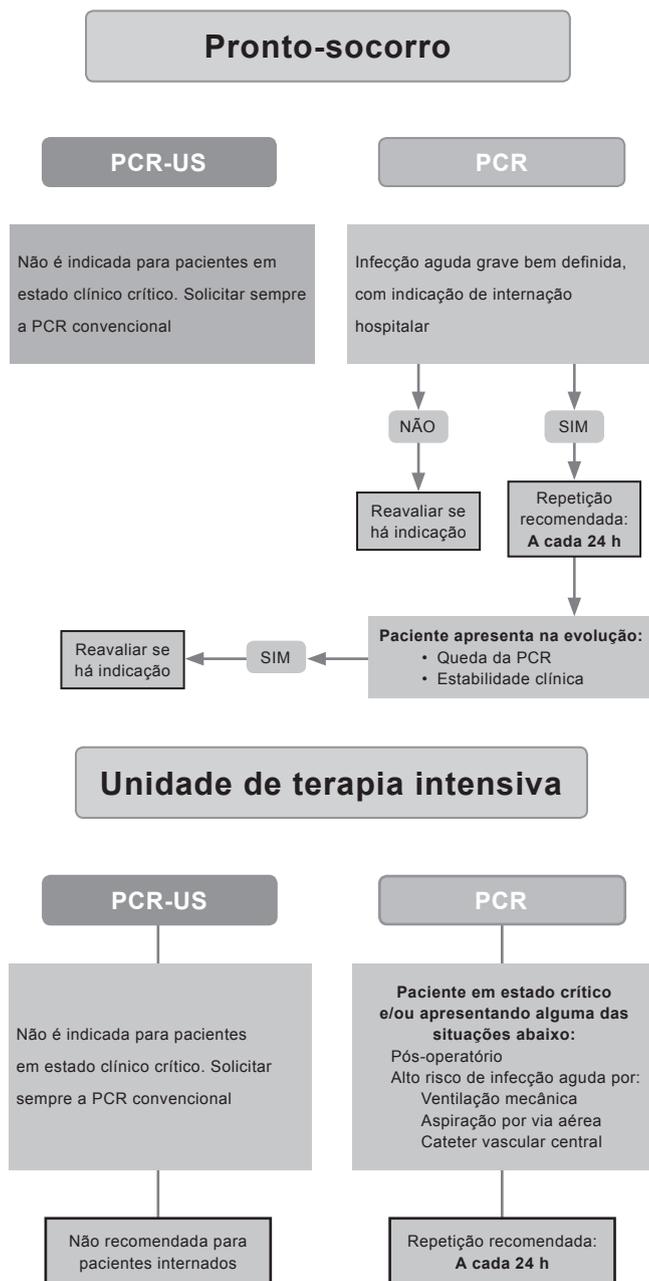


Fig.1 – Fluxograma para a solicitação da proteína C reativa em pronto-socorro e em unidade de terapia intensiva. PCR-US, proteína C reativa ultrassensível; PCR, proteína C reativa.

Recentemente, a dosagem de PCR pelo método US foi sugerida como indicador prognóstico de desfechos cardíacos em pessoas com doença coronariana estável (DCE) ou síndrome coronariana aguda (SCA), entretanto, as evidências científicas atuais são insuficientes para recomendá-la como meio de determinar a aplicação de terapias específicas para a SCA ou para a prevenção secundária de eventos coronarianos, o que torna a sua solicitação discutível, mesmo nesses casos.²³

Na Fig. 1 estão indicadas as situações em que a dosagem da PCR pode ser útil no contexto de pronto-socorro. Muito tem sido publicado sobre PCR em nesse ambiente, no entanto, são poucas as evidências de sua utilidade.²⁴⁻²⁷ A seguir, avaliaremos esse analito em algumas situações específicas em que foi estudado.

Dor abdominal não traumática: em 2007, Bundy et al.²⁸ publicaram uma revisão de literatura quanto aos métodos diagnósticos frente à hipótese de apendicite aguda em crianças. O valor da PCR foi classificado como inconsistente. Estudos retrospectivos como o de Chen e Wang²⁹ e o de Wu et al.³⁰ analisaram valores de corte de PCR versus achados cirúrgicos, mostrando boa correlação; no entanto essas publicações não estudaram a PCR como variável de indicação cirúrgica. Em adultos, outros diagnósticos além da apendicite podem ser causa de abdome agudo inflamatório, como diverticulite não complicada e sem indicação cirúrgica. Conclui-se que a história clínica, exame físico e métodos de imagem são procedimentos diagnósticos mais relevantes nessa condição clínica. Caso se faça a opção pela dosagem da PCR, também aqui a evolução da curva diária deverá ser interpretada.

Como preditor de mortalidade: para pacientes que apresentam critérios de gravidade evidentes, a PCR inicial seguida de curva diária representa um índice a mais dentre os já estudados. Merece atenção o fato de que, aqui, a PCR não é estudada como fator discriminativo de internação e sim de prognóstico em populações onde a decisão pela internação já está tomada; mesmo assim, o estudo de Lee et al.³¹ mostra que a PCR tem desempenho inferior a escore clínico.

Pneumonia: embora esteja incluído em diretrizes de avaliação de pacientes com pneumonia de comunidade, o valor da PCR como fator discriminativo de decisões pontuais essenciais, como, por exemplo, internação versus tratamento domiciliar, não foi estudado de maneira satisfatória. Cabe lembrar que esse critério continua contemplando escore clínico. Gonzales et al.⁹ avaliam o uso da PCR na decisão do médico prescrever antibióticos para pacientes com queixa aguda de tosse e sua conclusão foi de que a utilização da PCR teve efeito nulo nessa decisão. Outra vez a sugestão do presente estudo é a da solicitação da PCR para pacientes com pneumonia que serão internados segundo os critérios clássicos de decisão. Merece menção que o diagnóstico de pneumonia requer exame de imagem.

O paciente febril, sem foco definido: Lee et al.^{31,32} lembram da necessidade do entendimento da dinâmica da PCR ao se avaliar seu resultado. Sendo assim, pacientes com início de quadro febril há menos de 12 horas podem apresentar valores baixos de PCR sem que isso signifique ausência de gravidade. Nessas circunstâncias, quem supervaloriza resultados laboratoriais pode incorrer em erro. Como já citado, escore clínico tem melhor desempenho na avaliação de gravidade do que o valor isolado da PCR.

Sugere-se, enfim, que se utilize em pronto-socorro a dosagem da PCR apenas para síndromes infecciosas agudas que apresentem indicação clínica de internação.

Para pacientes internados em enfermaria clínica (Fig. 2), principalmente em fase de investigação diagnóstica de doença inflamatória sistêmica ou infecção aguda não identificada (por exemplo, febre de origem indeterminada), com ou sem com fatores de risco identificáveis (por exemplo, risco de aspiração por via aérea ou cateter vascular central), a repetição diária da dosagem pode ser útil, principalmente, enquanto houver indefinição ou instabilidade do quadro clínico. Nos casos de definição diagnóstica ou de estabilização da evolução do paciente, a repetição ou deve ser suprimida ou sua frequência deve ser reduzida, a critério do médico assistente. Nas situações supracitadas não está justificada a dosagem da PCR pelo método US.

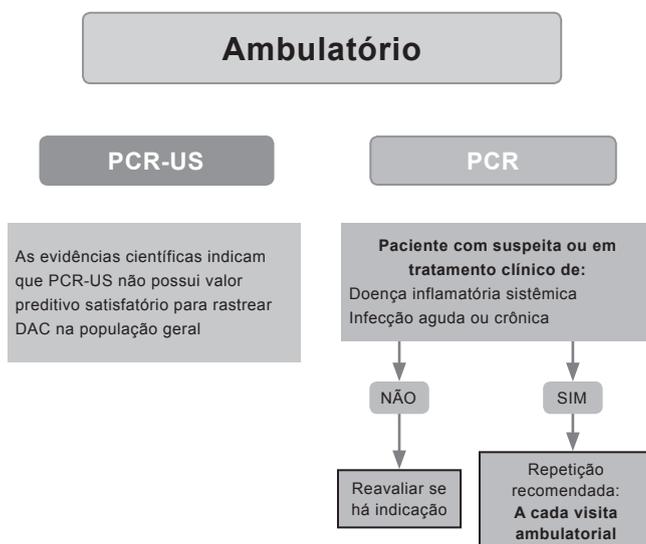


Fig. 2 – Fluxograma para a solicitação da proteína C reativa em ambulatório e enfermaria. PCR-US, proteína C reativa ultrasensível; PCR, proteína C reativa; DAC, doença arterial coronária.

A internação, em enfermaria clínica, de pacientes com quadro prévio conhecido de doença coronariana estável também não justifica por si só a indicação de dosagem pelo método US.²³

Por fim, a Fig. 2 resume as situações clínicas em que a dosagem da PCR está indicada como parte de investigação diagnóstica ou acompanhamento de longo prazo de doença conhecida, em ambulatório. Nos casos de forte suspeita de doença inflamatória sistêmica ou infecção aguda ou crônica, a PCR elevada é um indicador complementar não específico de atividade de doença, porém não é possível, com base nos conhecimentos atuais, definir patamares capazes de discriminar, com boa especificidade, doenças inflamatórias de infecciosas, nem doenças bacterianas de virais⁵ (Quadro 1). Já nos casos de doença inflamatória ou infecciosa crônica já diagnosticada, a repetição periódica da PCR (por exemplo, a cada retorno para consulta ambulatorial) pode ajudar a indicar a presença de atividade de doença ou o impacto do esquema de tratamento.

Recentemente, a associação de doença coronária com concentrações séricas elevadas de PCR dosada pelo método US (cutoff habitual: 3,0 mg/L) e seu papel potencial como indicador suplementar na estratificação de risco cardiovascular oferecida por modelos preditores (por exemplo, índice de Framingham) induziu a um aumento de solicitação do teste em âmbito ambulatorial. Entretanto, diante da falta de evidências científicas suficientes que atestem que a redução das concentrações séricas de PCR previna eventos coronarianos secundários, sua solicitação torna-se questionável, mesmo para portadores de doença cardiovascular (DCV) bem estabelecida. Também não há evidências conclusivas de que a dosagem da PCR pelo método US, no rastreamento primário de DCV, modifique a tendência de morbidade ou de mortalidade da população geral.^{33,34}

Discussão

A diversificação recente do repertório de exames complementares ao diagnóstico e acompanhamento clínico, com técnicas mais modernas e sofisticadas, tem certamente colaborado para o aprimoramento dos cuidados médicos. Por outro lado, em várias situações, o excesso de solicitação de exames laboratoriais pode acarretar prejuízos à saúde e consumir recursos financeiros que poderiam ser mais bem aplicados. Citam-se as principais causas para o crescimento da demanda por exames laboratoriais:

1. Supervalorização do exame laboratorial, em detrimento do exame físico ou história clínica;
2. Postura médica defensiva;
3. Inobservância do princípio básico: antes de pedir um teste deve-se avaliar se ele poderá trazer informação adicional;
4. Insegurança ou inexperiência profissional;
5. Redução do tempo da consulta médica;
6. Padronização de “exames de rotina” (testes solicitados como parte de uma “rotina” padronizada e não de modo seletivo, caso a caso);
7. Envelhecimento da população mundial, com o decorrente aumento de comorbidades;
8. Advento de novos testes para detecção precoce de doenças crônicas de alta morbimortalidade em indivíduos assintomáticos (rastreamento, *check-up* ou *screening*);
9. Influência dos meios de comunicação e conflitos de interesse;
10. Ausência de protocolos padronizados de atendimento (*guidelines*) nas instituições de ensino;
11. Desconhecimento do custo dos procedimentos.

A dosagem da PCR em hospitais universitários ou exclusivamente assistenciais tem apresentado forte tendência de aumento de solicitações, porém, sem que uma apreciação crítica do processo tenha sido feita até o momento. Nesse sentido, é possível que a disponibilidade do método US, que permite a detecção da PCR em concentrações séricas significativamente baixas, pode estar transmitindo aos médicos a falsa sensação

de estarem diante de um método mais acurado que o antigo, estimulando, assim, a sua solicitação generalizada, mesmo em situações em que esse não tem indicação, como no caso de diagnóstico ou acompanhamento de doenças inflamatórias ou infecciosas agudas ou crônicas.

Tendo sido introduzida recentemente na prática clínica, a dosagem pelo método US ainda carece de um corpo de evidências que embase, de forma conclusiva, recomendações ou diretrizes para a sua utilização, principalmente na condução dos casos de doença arterial coronária, na qual parece residir, embora ainda com contornos mal definidos, a sua principal utilidade clínica.

A apresentação desses fluxogramas de decisão para solicitação da PCR no contexto de UTI, PS, enfermagem e ambulatório talvez seja a primeira iniciativa no sentido de colaborar para o estabelecimento de diretrizes nesse assunto. Eles têm a intenção de orientar médicos, alunos e residentes de medicina quanto às principais indicações dos exames e sua periodicidade, estimulando a reflexão saudável sobre a real necessidade da solicitação e o impacto que o resultado obtido terá sobre a conduta médica a ser adotada. Como regra geral, se for alta a probabilidade da conduta independer do resultado do exame, a solicitação do mesmo deve ser evitada, visando não causar confusão no raciocínio clínico.

A indicação norteada da dosagem da PCR pode ter efeito determinante na saúde e na evolução dos casos clínicos, pois ajuda a evitar erros interpretativos e intervenções intempestivas, como, por exemplo, no caso de solicitação de PCR a intervalos menores que 24 horas para pacientes de UTI ou PS com doença inflamatória ou infecciosa, ou ainda no caso do uso da dosagem pelo método US para rastrear DCV em indivíduos da população geral. É salutar lembrar que exames incorretamente interpretados como normais (falso-negativos) transmitem ao médico e ao paciente uma falsa sensação de segurança, enquanto os incorretamente interpretados como alterados (falso-positivos) podem gerar uma "bola de neve" de outros procedimentos diagnósticos, muitos deles invasivos, com risco potencial de prejuízo à saúde. O mesmo pode ocorrer quando há mudanças de tratamento sem justificativa clínica baseadas em alterações não significativas dos indicadores de atividade inflamatória.

Por último, os fluxogramas podem ser úteis ao gestor de saúde preocupado em manter a boa qualidade da assistência médica dada aos clientes cobertos pelo serviço que administra, sem deterioração financeira da instituição. Raciocinando de forma simplista, a dosagem da PCR pelo método US custa, em média, cinco vezes mais do que a dosagem da PCR pelo método não US. Portanto, se solicitada de forma indevida e ainda com periodicidade acima do necessário, o seu impacto em relação ao total de despesas do atendimento pode ser significativo e crescer exponencialmente ao longo da internação ou acompanhamento ambulatorial. Agregando-se a isso os custos desnecessários provenientes da realização de outros procedimentos, diagnósticos ou terapêuticos indicados em virtude de falso-positivos, ou de complicações ou sequelas de exames ou tratamentos introduzidos incorretamente, as cifras podem chegar a níveis alarmantes.

O trabalho apresentado é uma tentativa preliminar de estimular o uso racional das dosagens laboratoriais de PCR

e está embasado em evidências científicas disponíveis e na experiência clínica de um grupo multidisciplinar de médicos familiarizados com o tema.

Como possíveis limitações do estágio atual dos fluxogramas de decisão divulgados neste artigo, vale citar: 1) a falta de uma revisão sistemática e completa da literatura que, apesar de desejável, em função de sua complexidade, poderia retardar sobremaneira a divulgação do trabalho sem garantia de que agregaria valor à revisão dirigida e que foi empreendida; 2) a impossibilidade, até o momento, de testar os fluxogramas propostos na prática clínica de UTI, PS, enfermarias clínicas e ambulatórios de hospitais e outros serviços de saúde, públicos e privados, universitários ou assistenciais exclusivos, pode representar uma barreira para a sua implantação.

Por outro lado, a divulgação dos fluxogramas no seu estágio atual de desenvolvimento pode permitir que os interessados os testem no contexto de suas inserções profissionais específicas e os aprimorem à luz de suas próprias realidades de trabalho.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010, 14:R15.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
- Wallach J. Interpretação de testes laboratoriais. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351:17-29.
- Ho KM. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:234-41.
- Clyne B, Olsaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-25.
- Póvoa P.C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:235-43.
- Borg EJT, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 1990;17:1642-8.
- Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC. High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1:53-5.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest F, Gotto AM Jr, Kastelein JJP et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A

- et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
13. Haverkate E, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimorec JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997;349:462-66.
 14. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997;349:462-6.
 15. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB et al. Prognostic value of C-reactive protein and plasma amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
 16. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-95.
 17. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-82.
 18. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*. 2008;264:295-314.
 19. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Medicine*. 2010;7(6):e1000286.
 20. Santos IS, Benseñor IM, Machado JB, Fedeli LM, Lotufo PA. Intervention to reduce C-reactive protein determination request for acute infections at an emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29(12):965-8.
 21. Ward PCJ, Harris IB, Burke MD, Horwitz C. Systematic instruction in interpretive aspects of laboratory medicine. *J Med Educ*. 1976;51:648-56.
 22. Prat G, Lefrève M, Nowak E, Tonnelier JM, Renault A, L'Her E et al. Impact of clinical guidelines to improve appropriateness of laboratory tests and chest radiographs. *Intensive Care Med*. 2009;35:1047-53.
 23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M et al. 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;107:499-511.
 24. Adams NG. Diagnostic use of C-reactive protein in bacteraemic emergency department patients. *Emerg Med Austral*. 2005;17:371-5.
 25. Antonescu-Turcu AL, Tomic R. C-reactive protein and copeptin: prognostic predictors in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Curr Opin Pulmon Med*. 2009;15:120-5.
 26. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R et al. Copeptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-67.
 27. Flanders SA, Stein J, Shochat G et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med*. 2004;116:529-35.
 28. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA*. 2007;298:438-51.
 29. Chen SC, Wang SM. C-Reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 1996;14:101-3.
 30. Wu HP, Lin CY, Chang CF, Chang YJ, Huang CY. Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2005;23:449-53.
 31. Lee CC, Hong MY, Lee NY, Chen PL, Chang CM, Ko WC. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30:562-9.
 32. Gonzales AEM, Camargo CA, Ma J, Plautz M, Maselli JH, McCulloch CE et al. C-Reactive protein testing does not decrease antibiotic use for acute cough illness when compared to a clinical algorithm. *J Emerg Med*. 2011;41:1-7.
 33. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-Reactive protein as a risk factor for coronary heart disease. A Systematic Review and Meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-95.
 34. Michael E. A persistently elevated C-reactive protein level in pneumonia may indicate empyema. *Critical Care*. 2008;12:409.