
Artigo de Revisão

PCR e PCR-US como indicador de risco em doenças crônicas não-transmissíveis: uma revisão sistemática

CRP and HS-CRP as a risk indicator in chronic non-transmissible diseases: a systematic review



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i2.6911>

Greice Westphal^{1*}, Heloá Costa Borim Christinelli⁵, Ricardo Henrique Bim^{2,5}, Karine Oltramari⁵, Claudiana Marcela Siste Charal⁵, Jacqueline Andrea Herrera Santelices³, Mario Moreira Castilho^{2,5}, Regina Alves Thon^{1,5}, Carlos Alexandre Molena Fernandes^{4,5}, Nelson Nardo Junior⁵

RESUMO

Introdução: A inflamação sistêmica de baixo grau está relacionada com muitas doenças, incluindo a obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e doenças vasculares. Nesse sentido, e por ser considerado o biomarcador mais promissor nas condições crônicas de saúde, a proteína C-reativa

ultra sensível (PCR-us) vem ganhando destaque na literatura na avaliação de diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Assim, o objetivo desse estudo foi analisar estudos que tenham utilizado a PCR ou a PCR-us como indicador de risco. **Materiais e Métodos:** Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática na base SCIELO, restringindo a busca a trabalhos nacionais, com os descritores “Proteína C Reativa”, “Proteína C Reativa de Alta-Sensibilidade” e “Proteína C Reativa Ultra-Sensível”. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de seleção que incluíam estudos com seres humanos, com DCNT, com valores de PCR ou PCR-us por grupo, foram analisados 17 artigos, com um total de participantes de 12.493. De maneira geral, os resultados dos trabalhos reforçam a utilidade da PCR no diagnóstico, prognóstico e efeito de tratamento na totalidade dos estudos analisados. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que a PCR-us tem valor diagnóstico em diversos quadros crônicos de saúde, no entanto alguns cuidados devem ser observados para o adequado uso dessas informações.

Palavras-chave: PCR; PCR-us; PCR-as; DCNT.

ABSTRACT

Introduction: Low-grade systemic inflammation underlies many diseases, including obesity, type 2 diabetes, hypertension and vascular disease. In this sense, and because it is considered the most promising biomarker in chronic health conditions, the high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) has been gaining prominence in the scientific literature in the evaluation of several non-communicable chronic diseases (NCDs). Thus, the aim of this study was to analyze studies that have used CRP or

¹ Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física, UEM/UEL- Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil

² Doutor pelo Programa de Pós-Graduação associado em Educação Física, UEM/UEL- Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil

³ Universidad Católica del Maule, Talca-Chile. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital San Juan de Dios de Curicó, Maule-Chile.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Enfermagem UEM- Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil

⁵ Núcleo de Estudos Multiprofissional da Obesidade NEMO – Hospital Universitário de Maringá HUM - Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil.

***Autor Correspondente:** Universidade Estadual de Maringá – UEM.

E-mail: greicewes@gmail.com

Submetido: 12.02.2020

Aceito: 21.07.2020

hsCRP as a risk indicator. **Material and Methods:** For this purpose, a systematic review was carried out on the SCIELO database, restricting the search to national studies, with the descriptors “Protein C Reactive”, “ High-Sensitivity Protein C Reactive “ and “Protein C Reactive Ultra-Sensitive”. **Results:** After applying the selection criteria that included studies with human beings, with chronic diseases and with CRP or hsCRP values presented by group, 17 articles were analyzed, with a total of 12,493 participants. In general, the results of the studies reinforce the usefulness of CRP in the diagnosis, prognosis and treatment effect in all the studies analyzed. **Conclusion:** It is concluded, therefore, that hs-CRP has diagnostic value in several chronic health conditions, however some precautions must be observed for the appropriate use of this information.

Keywords: CRP; hsCRP; C-reactive Protein; NCDs.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são a principal causa de mortalidade no âmbito global. Entre elas destacam-se as doenças cardíacas, acidente vascular encefálico, câncer, doenças respiratórias crônicas e o diabetes mellitus tipo 2¹.

As DCNT representam um dos principais desafios da atualidade, sendo responsáveis por um número de mortes maior do que a de todas as outras causas combinadas. Elas têm em comum como agentes etiológicos comportamentos de risco como o tabagismo, o sedentarismo, o uso nocivo do álcool e a dieta não saudável². Por essa razão as DCNT correspondem ao maior desafio de saúde em países em desenvolvimento como o Brasil³⁻⁷.

Uma relação clara foi estabelecida entre biomarcadores inflamatórios e eventos cardiovasculares. O tecido adiposo perivascular, particularmente em pessoas com obesidade, parece promover inflamação local e comprometimento da função endotelial, evidenciando uma ligação entre o tecido adiposo e a doença vascular⁸. Este fato torna-se ainda mais relevante pois a obesidade tornou-se uma epidemia global afetando pessoas de todas as faixas etárias e grupos socioeconômicos, tornando-se uma das mais graves questões de saúde pública⁹. As estimativas

indicam que há cerca de 2,8 milhões de mortes por ano, em consequência ao excesso de peso^{9,10}.

As doenças cardiovasculares e os acidentes vasculares cerebrais são um grande problema de saúde pública em todo o mundo. Um dos fatores de risco modificáveis para essas doenças, que tem desempenhado um papel de destaque nesse processo, é o sobrepeso e a obesidade¹¹. A obesidade é reconhecida como uma doença crônica, envolvendo problemas metabólicos como hipertensão, dislipidemia e diabetes, que estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares^{12,13}.

Há evidências na literatura que comprovam que a Proteína C-Reativa (PCR) elevada está associada a altos índices de adiposidade, índice de massa corporal (IMC) elevado, circunferência da cintura e relação cintura quadril aumentadas¹⁴.

Em uma revisão sistemática, Choi, Joseph e Pilote (2013)¹⁵ evidenciaram que, a cada 1 kg de redução de peso em adultos, obtida por meio de intervenções cirúrgicas, dieta, exercícios ou estilo de vida saudável, a mudança no nível de PCR foi de -0.13 mg/L^{-1} . A perda de peso pode levar diretamente a redução nos níveis de PCR, reduzindo o excesso de lipídios armazenados nos adipócitos, que são hipertrofiados na obesidade¹⁶.

A inflamação vascular tem um papel crucial na patogênese da aterosclerose e medeia vários dos estágios de desenvolvimento da placa de ateroma. Assim, os biomarcadores inflamatórios constituem uma ferramenta valiosa na avaliação da evolução deste processo, permitindo mensurar os efeitos de diversos recursos terapêuticos. Neste contexto, a proteína C reativa (PCR), determinada por métodos de alta sensibilidade (PCR-as), também chamada de ultra-sensível (PCR-us) é o biomarcador mais extensamente estudado¹⁷.

O termo PCR de alta sensibilidade (PCR-as) é aplicado ao método desenvolvido nos anos 90, capaz de detectar concentrações séricas de PCR em níveis mais baixos que os métodos laboratoriais prévios. O seu limiar de detecção é de $0,3 \text{ mg/L}$. Por isso, deve ser este o método laboratorial utilizado quando se pretende avaliar o risco cardiovascular que está associado à inflamação vascular sistêmica crônica observado no processo aterosclerótico^{17,18}.

A adição de informações sobre inflamação

pela PCR-us a história de infarto do miocárdio dos pais antes dos 60 anos melhorou significativamente algoritmos globais de previsão de risco¹⁹. No entanto, parece que uma combinação de biomarcadores séricos oferece melhores possibilidade de estratificação do risco do que qualquer um deles de forma isolada²⁰.

Isso está de acordo com I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica²¹ e com a atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017²² que afirmam que a dosagem da proteína C-reativa ultrasensível pode ser empregada na estratificação de risco cardiovascular e possui capacidade de reclassificação nos indivíduos de risco intermediário. Entre os novos biomarcadores séricos, a PCR-us emergiu como o mais promissor em situações crônicas²⁰.

Existem dois estágios de inflamação a aguda e a crônica. A inflamação aguda é um estágio inicial da inflamação (imunidade inata) mediada pela ativação do sistema imunológico. Ela auxilia o corpo a evitar infecções, dura um curto período e geralmente é considerada uma inflamação terapêutica. Se a inflamação persiste por um longo período de tempo, é chamado de inflamação crônica^{23,24}. A maioria das DCNT são causadas por uma inflamação crônica. Esta caracteriza-se como uma resposta de longo prazo que leva a mudanças progressivas nos tipos de células presentes no local da inflamação, caracterizada pela destruição e cicatrização simultâneas do tecido pelo processo inflamatório^{24,25}.

O indicador mais promissor para detectar a inflamação, infecção e doenças vasculares e cardiovasculares é a Proteína C-reativa (PCR)²⁶. A PCR é uma proteína de fase aguda, produzida pelo fígado e está envolvida na disfunção endotelial aterosclerótica^{26,27}. Valores utilizados na avaliação do risco ainda não são consensuais, no entanto, são frequentes classificações baseadas nas concentrações de PCR-us menores do que 1,0 mg/L como indicadores de baixo risco. Ao passo que valores entre 1,0 mg/L e 3,0 mg/L indicariam risco intermediário e valores superiores a 3,0 mg/L indicariam alto risco²⁸. Por outro lado, valores mais elevados são observados em inflamações leves e infecções virais, na faixa de 10 a 40 mg/L, enquanto que inflamações mais graves e infecção bacteriana resultam em concentrações séricas entre 40 a 200 mg/L²⁹.

A PCR-us foi desenvolvida para identificar pequenas alterações nas concentrações de PCR. Níveis elevados de PCR-us, são influenciados por infecção ou inflamação, associada à maior incidência de riscos cardiovasculares, causada pela obesidade, velhice, hipertensão, diabetes e tabagismo^{26,27,30}.

Diante do exposto e considerando que as revisões sistemáticas sobre essa temática são escassas e não estão atualizadas, sendo a mais recente do ano de 2013, o objetivo deste estudo é apresentar/analisar o uso da PCR em diferentes DCNT em estudos realizados no Brasil que utilizaram a PCR ou PCR-us como marcador de risco, bem como os valores encontrados e diferentes pontos de corte empregados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura abrangendo o período de 2002 a agosto de 2019 na base de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online) Brasil. Foi feita essa delimitação para a busca de artigos pois o objetivo do trabalho é identificar o uso desse biomarcador em estudos nacionais. Assim, após leitura dos títulos e dos resumos encontrados, os estudos com as seguintes características foram selecionados: desenho prospectivo em pacientes e avaliação do valor prognóstico da proteína C-reativa mensurado por método de alta sensibilidade ou a dosagem da PCR. Foram excluídos estudos de revisão, relatos ou estudos de caso, estudos experimentais com modelo animal, estudos que categorizaram os resultados sem apresentar valores de estatística descritiva da PCR ou PCR-us e os estudos internacionais.

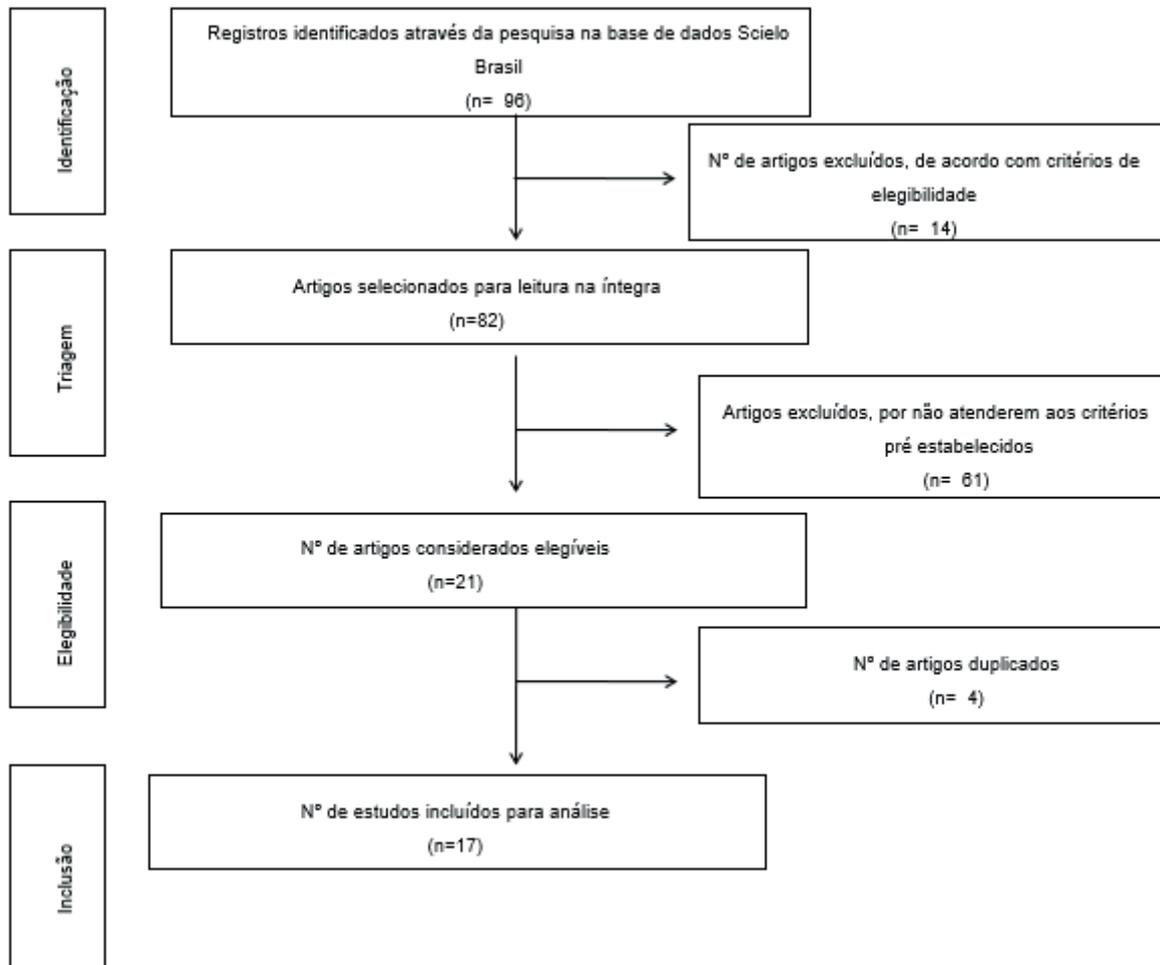
Os artigos foram identificados por busca bibliográfica na base de dados: Scielo Brasil. A descrição dessa revisão de literatura está apresentada na figura 1. Os termos de busca foram definidos por meio do dicionário DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo utilizados os seguintes termos: Proteína C reativa, Proteína c reativa de alta sensibilidade, proteína c reativa ultra-sensível, proteína c reativa, proteína c-reativa, proteína c-reativa de alta sensibilidade, proteína c-reativa ultra-sensível. Sendo que foram realizadas combinações, utilizando-se a preposição "AND" entre o termo proteína c-reativa e os demais.

As buscas foram realizadas por dois pesquisadores (GW e NNJ) de forma independente e finalizadas em agosto de 2019. A busca bibliográfica resultou em 96 artigos e, desses, 82 foram selecionados para leitura na íntegra. Após seleção dos artigos, apenas 17 manuscritos foram selecionados para o presente artigo. Os demais foram excluídos por abordarem temas que não

estavam diretamente relacionados com a temática do presente trabalho. Os artigos selecionados foram comparados em relação aos seguintes parâmetros: tamanho da amostra, doença, tipo de PCR ou PCR-us, unidade de medida de PCR (mg/L ou mg/dl).

A Figura 1 apresenta o processo de seleção dos artigos científicos para análises.

Figura 1. Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



RESULTADOS

Entre os 96 artigos publicados no período de 2002 a 2019 após a aplicação dos critérios de inclusão estes foram reduzidos a 17 estudos. Desses, o maior número de estudos foi realizado nos estados de Minas Gerais (MG) (n=3), Rio Grande do Sul (RS) (n=3), São Paulo (SP) (n=3) e Santa Catarina (SC) (n=3). Seguidos do Paraná (PR) (n=2), Rio de Janeiro (RJ) (n=1), Bahia (BA) (n=1) e Pernambuco (PE) (n=1), conforme demonstra a tabela 1.

Quanto ao tamanho da amostra, a menor

amostra foi composta por 19 participantes e a maior por 11.011. Enquanto que o número de pessoas do sexo masculino participantes nos estudos selecionados foi de 9.087, já as mulheres foram 3.095, com um total de 12.493 participantes.

Sobre as doenças, os artigos selecionados apresentavam hipertensão, diabetes mellitus tipo 1, doença obstrutiva grave das artérias carótidas, obesidade, sobrepeso, ateromatose nas coronárias, disfunção erétil, dislipidemia cardiopatia isquêmica crônica estável, artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca (Quadro 1).

Os valores de PCR e PCR-us encontrados nos estudos variaram entre 18,9 mg/L e 0,14 mg/dl, com média de 4,66 e desvio padrão de 4,68. Quanto a quantidade de artigos que apresentaram a unidade de medida com mg/dL (n=6) e mg/L (n=11). A quantidade de artigos que apresentavam a PCR (n=6), enquanto que a PCR-us (n=10),

sendo que em um estudo isto não foi definido, conforme apresentado no quadro 1.

Tabela 1. Apresenta os autores, ano de publicação, origem e tamanho amostral dos estudos selecionados 2002-2018.

Autores	Ano de publicação	Estado	Amostra
Cabral et al. ³¹	2002	MG	54
Piccirillo et al. ³²	2004	RJ	114
Silva et al. ³³	2007	RS	70
Brasil et al. ³⁴	2007	MG	245
Lima et al. ³⁵	2007	MG	89
Borges et al. ³⁶	2007	SP	30
Blauth et al. ³⁷	2008	RS	119
Zambon et al. ³⁸	2010	SP	222
Costa et al. ³⁹	2010	PR	56
Vieira et al. ⁴⁰	2011	BA	60
Nary et al. ⁴¹	2013	SP	11011
Koerich et al. ⁴²	2013	SC	24
Iop et al. ⁴³	2015	SC	19
Lins et al. ⁴⁴	2015	PE	209
Tedesco et al. ⁴⁵	2016	PR	29
Schommer et al. ⁴⁶	2016	RS	123
Migliori et al. ⁴⁷	2018	SC	19

Quadro 1. Dados dos estudos: autores, doença, valores de PCR e unidade de medida.

Autores	Doença/Condição	Valor PCR (mg/L) ou (mg/dl)	Unidade de medida
Cabral et al. ³¹	Hipertensas (Pré-eclampsia)	Hipertensas (n=27): 18,9±4,9; Normotensas (n=27): 1,56±0,8	Não definido (mg/L)
Piccirillo et al. ³²	Diabetes Mellitus tipo 1	Não diabéticos (n=66) = 0,14 (0,01– 2,41) Diabéticos (n=48) = 0,23 (0,01–2,90)	PCR-us (mg/dL)
Silva et al. ³³	Doença obstrutiva grave das artérias carótidas	Grupo 1(assintomático) (n=28) 0,67±0,8 Grupo 2 (com sintomas) (n=42) 1,54±1,7	PCR-us (mg/dL)
Brasil et al. ³⁴	Obesidade sobrepeso	Grupo obesidade (n=131) = 1,43±2,74 Grupo controle (n=114) = 0,42±2,83	PCR-us (mg/L)
Lima et al. ³⁵	Ateromatose nas coronárias	Grupo controle = 4,3 ± 2,9 Grupo ateromatose leve/mod = 10,7 ± 12,5 Grupo ateromatose grave = 12,8 ±15,5	PCR-us (mg/L)
Borges et al. ³⁶	Obesidade e hipertensão	Dieta pré-tratamento (n = 10): 0,48 ± 0,45 Dieta pós-tratamento (n = 10): 0,44 ± 0,31 Orlistat pré-tratamento (n = 14): 0,95± 0,81 Orlistat pós-tratamento (n = 14): 0,51±0,41	PCR (mg/dL)
Blauth et al. ³⁷	Sobrepeso e Obesidade	Sobrepeso e Obesidade (n=119): 2,63 ± 2,07	PCR (mg/L)
Zambon et al. ³⁸	Disfunção Erétil (DE)	Grupo Controle (n=111) = 1,7 (1,9-3,7) Grupo com DE (n=111) = 2,1 (3,1-5,1)	PCR-us (mg/L)
Costa et al. ³⁹	Obesidade	Pré-operatório: 11,33 ± 10,82 Pós-operatório 6 meses: 5,96 ± 5,95 Pós-operatório 12 meses: 3,62 ± 4,49	PCR (mg/dL)
Vieira et al. ⁴⁰	Dislipidemia Cardiopatia isquêmica crônica estável	Homens (n=24) = 2,65±3,1 Mulheres (n=36) = 5,37±9,54	PCR-us (mg/L)
Koerich et al. ⁴²	Artrite reumatoide	Geral: 10,69±11,78 Baixa Atividade da doença: 4,17±3,19 Moderada Atividade da doença: 9,17±6,90 Alta Atividade da doença: 17,38±18,51	PCR (mg/L)
da Rosa Iop. ⁴³	Artrite reumatoide	GA (n=9) = 3,78±3,11 GC = Não tem	PCR (mg/L)
Lins et al. ⁴⁴	Obesidade Diabetes Mellitus tipo 2	Pacientes com complicação = 7,2 Pacientes sem complicação = 3,7	PCR-us (mg/dL)
Tedesco et al. ⁴⁵	Obesidade/Cirurgia Bariátrica (CB)	Antes CB = 8,4±6,31 Depois da CB = 3,5±3,17	PCR (mg/dL)
Schommer et al. ⁴⁶	Insuficiência Cardíaca	Grupo Masculino (n=74) = 11 (0,8-101) Grupo Feminino (n=49) = 7,80 (0,9-180)	PCR-us (mg/L)
Migliori et al. ⁴⁷	Obesidade/Cirurgia Bariátrica (CB)	Pré-cirurgia PCR = 0,80±0,54 Pós-cirurgia PCR = 3,32±9,70	PCR-us (mg/L)

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi pesquisar na literatura estudos que avaliaram o uso da PCR ou da PCR-us como marcador de risco em pessoas com DCNT. Encontramos um número relativamente baixo de artigos, sendo que a maioria dos trabalhos apresentaram valores de PCR e PCR-us elevados. Tal afirmação se justifica ao se comparar os achados de Choi, Joseph e Pilote (2013)¹⁵ cuja revisão apresentou valores médios de PCR de 1,25 mg/L sendo o maior valor encontrado de 5,62 mg/L, ao passo que na presente revisão o valor médio observado entre os estudos foi de 4,66 mg/L e o valor máximo foi de 18,9 mg/L.

Além da PCR, a PCR-us auxilia na identificação de indivíduos sob o risco de desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV)⁴⁸. Vale ressaltar que, a 7ª Diretriz Nacional de Hipertensão Arterial e de Dislipidemias apontam que a dosagem da PCR-us, dentre as proteínas de fase aguda, é estável, disponível e apresenta coeficientes de variação aceitáveis (< 10%). Esta mesma diretriz diz ainda que os indivíduos classificados com risco cardiovascular intermediário, devem ser reclassificados para alto risco caso apresentem alguns fatores agravantes, dentre eles o valor de PCR-us maior que o ponto de corte de 2mg/l⁴⁹.

Entre as condições de saúde ou doenças que foram alvo das pesquisas selecionadas nessa revisão, destacam-se a Pré-eclâmpsia³¹, Diabetes Mellitus Tipo 1³², doença obstrutiva de artérias carótidas³³, Inflamação de baixo grau em crianças e adolescentes³⁴, Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica⁵⁰, Hipertensão e Obesidade Central³⁶, Obesidade³⁷, Disfunção erétil³⁸, Obesidade e cirurgia bariátrica³⁹, Doença arterial coronariana⁴⁰, pré-hipertensão⁴¹, artrite reumatoide⁴², diabetes e cirurgia bariátrica⁴⁴, Obesidade e cirurgia bariátrica⁴⁵, insuficiência cardíaca⁴⁶, Obesidade e cirurgia bariátrica⁴⁷.

Entre estes estudos revelou-se que a PCR se mostrou um efetivo e significativo marcador da pré-eclâmpsia. Além disso, apresentou uma evidente correlação entre o aumento da PCR e o agravamento dos níveis pressóricos em gestantes. Assim, sugeriu-se que valores acima de 6,0 mg/L da PCR plasmática possam ter valor diagnóstico e prognóstico do agravamento desta condição³¹.

Em relação ao Diabetes mellitus Tipo 1, há relatos de níveis elevados das proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa, entre outras. Também se considera que a persistência de níveis elevados de PCR representariam um estado de inflamação crônica leve que possivelmente é um dos responsáveis pela aterosclerose acelerada entre essa população³².

Já em relação à doença obstrutiva de artérias carótidas constatou-se que níveis elevados de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) correlacionam-se com instabilidade da placa de carótidas. Com isso acredita-se que os níveis de PCR-us podem contribuir para uma redefinição dos critérios de tratamento cirúrgico da doença cerebrovascular³³.

Em um estudo que comparou crianças e adolescentes eutróficos (sem excesso de peso) com um grupo formado por crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, verificou-se que os primeiros tinham níveis de PCR-us significativamente mais baixos do que as do grupo com excesso de peso, sendo de $0,42 \pm 2,83$ mg/L e de $1,43 \pm 2,74$ mg/L, respectivamente. Além disso, as crianças/adolescentes com excesso de peso apresentaram, ao contrário das eutróficas, alterações na pressão arterial (18,1% na PAS; 10,3% na PAD), níveis elevados de triglicérides (33,0%), redução dos níveis de HDL-c (33,6%) e hiperinsulinemia (2,8%)³⁴.

Em outros três estudos incluídos nessa revisão foram analisados DCNT altamente prevalentes e de difícil controle como o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e um distúrbio associado a essas doenças que é a disfunção erétil. A partir destes trabalhos destaca-se que o DM2 e HAS podem contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e os processos inflamatórios relacionados a estas doenças podem ser considerados importantes fatores prognósticos das mesmas. Nesse sentido, observou-se que os níveis plasmáticos de PCR-us foram significativamente mais altos nos grupos DM2 e HAS quando comparado com o grupo controle. Concluindo-se que a presença combinada de DM2 e HAS promoveu uma maior expressão do estado inflamatório, refletido pelos níveis plasmáticos de PCR-us⁵⁰. Para avaliar os efeitos da perda de peso nos níveis de PCR de mulheres hipertensas Borges et al. (2007)

testaram os efeitos de uma dieta hipocalórica ou da combinação de dieta hipocalórica aliada ao uso do medicamento Orlistat com objetivo de redução ponderal, nos níveis de adipocitocinas, na PCR e na sensibilidade à insulina. Após 16 semanas de intervenção observou-se que a diminuição da PCR foi linearmente relacionada à quantidade de peso perdido, em ambos os grupos. Além disso, os autores sugerem que a redução da PCR é mais dependente da redução da gordura abdominal que da perda de peso em si. Em conjunto, os achados do estudo indicaram que a perda de peso superior a 5% se associa à melhora do perfil inflamatório e à redução da resistência à insulina, independentemente de aumentos dos níveis de adiponectina ou de reduções dos níveis de TNF- α ³⁶.

O estudo de Zambon et al. (2010) investigou homens com e sem disfunção erétil diagnosticados em um programa de saúde. Uma vez que a disfunção erétil está associada a doenças cardiovasculares foi avaliado o risco cardiovascular através dos critérios de Framingham (FRS), da dosagem de proteína C-reativa e da presença de síndrome metabólica. Os resultados revelaram que homens com disfunção erétil apresentaram maior risco cardiovascular, de acordo com o FRS, bem como em relação aos níveis de PCR. Com isso, concluiu-se que a disfunção erétil grave parece estar associada a síndrome metabólica³⁸.

No estudo de Costa et al., (2010) cujo objetivo foi avaliar a evolução metabólica e a atividade inflamatória em 56 pacientes com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica. Os pacientes foram avaliados, mediante parâmetros clínicos e laboratoriais, antes do procedimento cirúrgico e após seis e 12 meses. Foram observadas melhoras no estado metabólico e inflamatório após tratamento cirúrgico, com isso reduziu-se, substancialmente, as comorbidades associadas com o risco cardiovascular aumentado³⁹.

Em um estudo que avaliou a razão triglicérides/HDL-C, e os níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) para a avaliação clínica e laboratorial do risco cardiovascular de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), a análise dos dados mostrou correlação positiva entre a PCR-as e a razão triglicérides/HDL-C apenas para o sexo feminino ($r = 0,4$; $p = 0,04$). A análise dos demais parâmetros não mostrou significância. Concluiu-se que a razão triglicérides/HDL-C e a

PCR-as podem ser utilizadas como indicadores do aumento do risco cardiovascular em mulheres com DAC⁴⁰.

Em um estudo com amostra de 11.011 indivíduos adultos com média de idade de 43 anos, submetidos a um protocolo de revisão periódica de saúde de um hospital particular de São Paulo durante o período de 2006 a 2009 que avaliou a associação entre fatores de risco tradicionais, síndrome metabólica, esteatose hepática, resposta hiper-reativa da pressão arterial (PA) ao exercício e inflamação subclínica. A análise dos dados indicou que a pré-hipertensão é uma condição clínica altamente prevalente nessa população (53,9%) e está associada, de maneira independente, a síndrome metabólica, esteatose hepática, resposta hiper-reativa da PA durante o exercício e maior grau de inflamação subclínica⁴¹.

Um estudo avaliou pacientes com artrite reumatoide e a relação da PCR com a atividade da doença. Os valores médios de PCR foram elevados, $10,69 \pm 11,78$ mg/L, reforçando a presença de processo inflamatório. Além disso, observou-se uma relação direta entre o nível de atividade da doença e os níveis de PCR, com médias de 4,17, 9,17 e de 17,38 mg/L para os grupos de baixa, moderada e alta atividade da doença, respectivamente⁴².

Dois estudos envolvendo a cirurgia bariátrica (CB) analisaram o uso da PCR. Um deles em pacientes diabéticos antes da CB indicou que o nível sérico de PCR pré-operatória foi mais elevado no grupo que apresentou complicações após o procedimento cirúrgico do que no grupo sem complicações. Além disso, verificou-se que valores mais altos de PCR, dois dias após a CB estão associados a complicações pós-operatórias, em especial para o vazamento intestinal⁴⁴. O outro estudo avaliou o processo inflamatório causado pela obesidade a partir dos valores de PCR, nos momentos pré e pós-cirúrgico. Para tanto foram utilizados dados de prontuários de 29 pacientes de ambos os sexos submetidos à gastroplastia. Foi verificada redução dos níveis de PCR após a operação, demonstrando diminuição do processo inflamatório⁴⁵.

Diante desses achados ressalta-se a importância do uso da PCR e da PCR-us em diferentes condições clínicas/doenças, conforme

um relatório técnico da OMS, de modo a aprimorar o diagnóstico dessas condições e avaliar o impacto das ações terapêuticas⁵¹.

Um estudo prospectivo realizado com 89 indivíduos adultos demonstrou a PCR como um dos mais prevalentes e importantes preditores de risco cardiovascular quando comparado aos fatores de risco tradicionais nos indivíduos com antecedente familiar de doença coronariana⁵².

Destaca-se que a PCR-us, conforme afirmam Tibaut et al. (2019) é o mais promissor entre os novos biomarcadores séricos para a avaliação em situações crônicas²⁰. É importante também destacar, conforme relata o FDA (2005), que devido as variações intraindividuais dos níveis de PCR, na faixa de 30 a 60%, medições seriais podem ser necessárias para estimar a média real da PCR, dependendo do uso pretendido. Além disso, o teste para qualquer avaliação de risco não deve ser realizado enquanto houver indicação de infecção, inflamação sistêmica ou trauma¹⁸. Entre as limitações do presente estudo inclui-se o fato de terem sido usados quase que exclusivamente estudos de delineamento transversal, limitando a relação de causalidade. Apesar disso, os achados reforçam a utilidade da PCR e da PCR-us em diferentes doenças crônicas não transmissíveis. Sendo que a presente revisão sistemática amplia e atualiza outras 4 revisões sistemáticas realizadas por Correia e Esteves (2011), Laks et al, (2011), Cardoso et al. (2012), e Choi, Joseph e Pilote (2013)^{15,53-55}.

REFERÊNCIAS

- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715–23.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. World Heal Organ. 2010;53(9):1689–99.
- Lessa I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Cien Saude Colet.* 2004;9(4):931–43.
- Malta DC, Silva Jr JB da. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2013;22(1):151–64.
- Malta DC, Morais Neto OL de, Silva Junior JB da. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2011;20(4):425–38.
- Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: Prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saude Publica.* 2012;46(SUPPL.1):126–34.
- Schmidt MI, Duncan BB, E Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949–61.
- Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11(1):1–15.
- World Obesity Federation. World Obesity Federation confirms “Obesity Is a Chronic Disease” [Internet]. 2017. Available from: <http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/NCD18_Useful_Information_.pdf>.
- Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10026):1377–96. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)>.
- Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveladze K, Brown M, Mcpherson K. High Rates of Obesity and Non-Communicable Diseases Predicted across Latin America. *PLoS One.* 2012;7(8):1–6.
- Ärnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation.* 2010;121(2):230–6.
- Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177–83.
- McGill MR, Gronowski AM. Increased C-reactive protein in healthy controls. *Clin Chem.* 2018;64(1):242–3.
- Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):232–44.

16. Selvin E, Paynter N, Erlinger T. The Effect of Weight Loss on C-Reactive Protein. *Arch Intern Med.* 2007;167:31–9.
17. Silva D, Lacerda AP de. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):733–45.
18. FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Review Criteria for Assessment of C-Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays. *Guid Ind FDA Staff.* 2005;1–114.
19. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation.* 2008;118(25):2243–51.
20. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, Sinkovič A, Valentova V, Filipova S, et al. Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. *Hear Lung Circ.* 2019;28(5):667–77.
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:1–27.
22. Faludi, Izar, Saraiva, APM C, Bianco HT, A AN. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2Supl.1):76.
23. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1175–83.
24. Aggarwal BB, Vijayalekshmi R V., Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):425–30.
25. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: Potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Exp Biol Med.* 2016;241(8):783–99.
26. Soeki T, Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis. *Int Heart J.* 2016;57(2):134–9.
27. Barrea L, Di Somma C, Muscogiuri G, Tarantino G, Tenore GC, Orio F, et al. Nutrition, inflammation and liver-spleen axis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(18):3141–58.
28. Oda E, Oohara K, Abe A, Veeraveedu PT, Watanabe K, Kato K, et al. The optimal cut-off point of C-reactive protein as an optional component of metabolic syndrome in Japan. *Circ J.* 2006;70(4):384–8.
29. Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Proteína C reativa: Aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(1):85–92.
30. Goldstein JA, Chandra HR, O'Neill WW. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular events at one year. *Am J Cardiol.* 2005;96(1):56–60.
31. Cabral ACV, Lázaro J de F, Vitral ZNR. Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pré-eclâmpsia. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2002;24(1):09–13.
32. Piccirillo LJ, Gonçalves M de FR, Clemente ELS, Gomes M de B. Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(2):253–60.
33. Silva DDO, Albuquerque LC, Narvaes LB, Goldani MA, Pereira GC. Proteína C reativa e instabilidade clínica na doença. *J Vasc Bras.* 2007;6(2):124–9.
34. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):477–80.
35. Lima LM, Carvalho MDG, Loures-Vale AA, Neto CPDF, Garcia JCDF, Saad JA, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *J Bras Patol e Med Lab.* 2007;43(2):83–6.
36. Borges RL, Ribeiro-Filho FF, Carvalho KMB, Zanella MT. Impacto da perda de peso nas adipocitocinas, na proteína C-reativa e na sensibilidade à insulina em mulheres hipertensas com obesidade central. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):409–14.
37. Blauth F, Lara GM, Wagner SC, Reichert CL. Associação entre fatores de risco cardiovascular e proteína C-reativa em mulheres idosas. *J Bras Patol e Med Lab.* 2008;44(2):83–8.
38. Zambon JP, Mendonça RR de, Wroclawski ML, Karam Junior A, Santos RD, Carvalho JAM de, et al. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(3):137–40.

39. Costa L Della, Valezi AC, Matsuo T, Dichi I, Dichi JB. Repercussão da perda de peso sobre parâmetros nutricionais e metabólicos de pacientes obesos graves após um ano de gastroplastia em Y-de-Roux. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(2):96–101.
40. Vieira EA, Carvalho WA, Júnior RA, Couto FD, Couto RD. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *J Bras Patol e Med Lab*. 2011;47(2):113–8.
41. Nary FC, Santos RD, Laurinavicius AG, Conceição RD de O, Carvalho JAM de. Relevance of prehypertension as a diagnostic category in asymptomatic adults. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(3):303–9.
42. Koerich J, Armanini KK, Iop R da R, Borges Júnior NG, Domenech SC, Gevaerd M da S. Avaliação do equilíbrio corporal de pacientes com artrite reumatoide. *Fisioter e Pesqui*. 2013;20(4):336–42.
43. Iop R da R, Shiratori AP, Ferreira L, Borges Júnior NG, Domenech SC, Gevaerd M da S. Capacidade de produção de força de preensão isométrica máxima em mulheres com artrite reumatoide: um estudo piloto. *Fisioter e Pesqui*. 2015;22(1):11–6.
44. Lins DC, Campos JM, Paula PS De, Galvão-Neto M, Pachu E, Cavalcanti N, et al. Proteína c reativa em diabéticos antes do bypass gástrico como possível marcador de complicação pós-operatória. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo) [Internet]*. 2015;28(suppl 1):11–4. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202015000600011&lng=en&tlng=en>.
45. Bioquímicas A, Tedesco AK, Biazotto R, Souza T, Paula M, Cambi C, et al. Artigo Original Pré e Pós-Operatório De Cirurgia Bariátrica: Algumas Alterações Bioquímicas. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29:67–71.
46. Schommer VA, Stein AT, Marcadenti A, Wittke EI, Galvão ALC, Rosito GBA. Increased ultrasensitive C-reactive protein is not associated with obesity in hospitalized heart failure patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(3):352–8.
47. Baseado I, Valor NO, Pcr DA, Migliore R, Kleber J, Gentile A, et al. Impacto da Cirurgia Bariátrica no Estado Inflamatório Baseado No Valor Da PCR. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(4):10–3.
48. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 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(3):499–511.
49. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):104.
50. Lima LM, Carvalho MDG, Soares AL, Sabino ADP, Fernandes AP, Novelli BA, et al. High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):956–60.
51. World Health Organization. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. *Who/Nmh/Nhd/Epg/147*. 2014; Accessed at 15.12.2018.
52. Sailam V, Karalis DG, Agarwal A, Alani F, Galardi S, Covalsky V, et al. Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score. *Clin Cardiol*. 2008;31(11):542–5.
53. Correia LCL, Esteves JP. Proteína C-reativa e prognóstico em síndromes coronarianas agudas: revisão sistemática e metanálise. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):76–85.
54. Laks R, Araújo LMQ, Almada Filho C de M, Cendoroglo MS. A importância do HDL-C e da PCR na avaliação do risco cardiovascular em idosos longevos. *Einstein (São Paulo)*. 2011;
55. Cardoso, Anajás da Silva; Vieira, Caroline Evelin Nascimento Kluczynik; Amorim, Suellen Dantas de; Medeiros CCM. C-reactive protein, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a systematic review. *J Nurs Ufpe Online*. 2012;6(9):2234-42.