O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes

The role of C-Reactive Protein (CRP) in the detection of early systemic inflammation in smokers

LUCIANA WEIS – Médica (Ex-residente de Clínica Médica da Universidade Luterana do Brasil).
GABRIEL BORGES SCHWANCK – Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
JÚLIA SCHMIDT SILVA – Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
LUIZ GUILHERME DE SABOYA LENZI – Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
MÔNICA BRAGA MACHADO – Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
RODRIGO BALOTIN – Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
GERALDO PEREIRA JOTZ – Professor Adjunto de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA e do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.
FÁBIO MARASCHIN HAGGSTRÄM – Professor Adjunto do Curso de Medicina da ULBRA.
EDUARDO WALKER ZETTLER – Professor Adjunto do Curso de Medicina da ULBRA.

Serviço de Pneumologia da Universidade Luterana do Brasil

✉ Endereço para correspondência:
Prof. Dr. Eduardo Walker Zettler
Rua Gen. Ibá Mesquita Ilha Moreira, 180/1401.
91340-190 – Porto Alegre, RS, Brasil
💻 ewzettler@terra.com.br

RESUMO

Introdução: A Proteína C Reativa (PCR) é um marcador de atividade inflamatória em diversas situações clínicas. Sabe-se que o tabagismo pode por si só induzir inflamação sistêmica e que é o principal fator de risco para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A DPOC está associada com uma inflamação crônica das vias aéreas e com uma inflamação sistêmica de baixo grau. Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de PCR em indivíduos saudáveis e tabagistas sem manifestações clínicas de DPOC, correlacionando-os com a função pulmonar e a carga tabágica. Material e métodos: Foram estudados 30 tabagistas e 30 controles não-tabagistas, que realizaram dosagem da PCR sérica e medida do pico de fluxo expiratório. Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da PCR nos fumantes (2,19 ± 1,33 mg/L) e controles (2,68 ± 2,75 mg/L). Houve uma correlação significativa entre os níveis de PCR e a carga tabágica medida em anos/maço (R2 = 0,2962). Os tabagistas que fumavam mais de 10 anos/maço apresentaram níveis de PCR significativamente maiores (4,3 ± 4,17 mg/L) em relação aos que fumavam menos de 10 maços/ano (1,88 ± 1,12 mg/L). Conclusão: A PCR foi capaz de detectar a presença de inflamação sistêmica em fumantes de mais de 10 anos/maço antes mesmo de estes apresentarem manifestações clínicas de DPOC, podendo ser útil no diagnóstico precoce desta doença.

UNITERMOS: Proteína C Reativa, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Tabagismo, Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: *C-Reactive Protein (CRP) is a marker of inflammatory activity in several clinical situations. Was known that smoking can itself to induce systemic inflammation and it is the major risk factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). COPD is associated with a chronic inflammation of the airways and with a low-grade systemic inflammation. Objective: The objective of this study was to evaluate the CRP levels in healthy individuals and in smokers without clinical manifestations of COPD, correlating it with the pulmonary function and tobacco load. Materials and Methods: Were studied 30 current smokers e 30 never-smokers controls, that performed CRP dosing and peak expiratory flow measurement. Results: No difference was found between CRP levels in smokers (2.19 ± 1.33 mg/L) and controls (2.68 ± 2.75 mg/L). Was found a significant correlation between CRP levels and the tobacco load measured in pack/years (R2 = 0.2962). Smokers that smoke more than 10 pack/years showed CRP levels significantly higher (4.3 ± 4.17 mg/L) than who smokes less than 10 pack/years (1.88 ± 1.12 mg/L). Conclusion: CRP was able to detect the presence of systemic inflammation in smokers of more than 10 pack/years, just before them present clinical manifestations of COPD, and could be useful in the early diagnosis of this disease.*

KEY WORDS: *Reactive C Protein, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Smoking, Inflammation.*

INTRODUÇÃO

A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida pelo fígado a fim de combater a invasão de antígenos. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a IL-6. Elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas, como, por exemplo, em doenças reumáticas e cardiovasculares, infecções, neoplasias, *Diabetes Mellitus*, obesidade, doença periodontal, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), ta-

Recebido: 20/3/2007 – Aprovado: 3/4/2007

09-84-O papel da Proteína C Reativa PCR.pmd128 22/08/2007, 11:02

bagismo e outras doenças relacionadas com inflamação sistêmica (1,2).

Sabe-se que o tabagismo é o principal fator de risco para a DPOC e que esta está associada com inflamação de vias aéreas e inflamação sistêmica de baixo grau, sendo um importante fator de risco para aterosclerose. A DPOC aumenta o risco de doença cardiovascular em duas a três vezes (1-3).

Indivíduos que apresentam uma redução da função pulmonar apresentam risco aumentado para diversas doenças, tais como isquemia aguda do miocárdio, AVC isquêmico, arritmias, falência respiratória e caquexia. Pacientes com DPOC também têm risco aumentado de mortalidade por doenças cardiovasculares (1,2).

Pacientes tabagistas ativos apresentam níveis de PCR mais elevados quando comparados com não-tabagistas, sugerindo um efeito aditivo do fumo e da redução da função pulmonar nos marcadores de inflamação sistêmica (2,3).

A dosagem da PCR também tem um papel importante em pacientes portadores de DPOC como fator prognóstico, sendo capaz de predizer desfechos clínicos como hospitalizações e mortalidade por essa doença (4).

Este estudo tem como objetivo principal avaliar os níveis de PCR em tabagistas sem manifestações clínicas de DPOC e controles não-tabagistas saudáveis, correlacionando-os com a carga tabágica e a função pulmonar, procurando determinar se a PCR é capaz de ajudar no diagnóstico precoce dessa doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Pneumologia e Clínica Médica do Hospital Independência do Complexo Hospitalar ULBRA, durante os meses de junho e julho de 2006. Foram incluídos indivíduos com idade entre 18 e 40 anos, de ambos os sexos, tabagistas e não-tabagistas, sem sintomas de DPOC, que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento informado. Foram excluídos pacientes que apresentavam comorbidades que sabidamente elevam os níveis de PCR, como: doença cardiovascular, doença reumatológica, *Diabetes Mellitus*, infecção atual ou nos últimos 30 dias, obesidade, doença neoplásica, doença renal crônica, DPOC ou qualquer outra situação clínica relacionada com inflamação sistêmica.

Foram considerados tabagistas aqueles que responderam "sim" à seguinte pergunta: "Você fuma diariamente (independente da quantidade)?".

Os participantes responderam questionário a respeito do seu hábito tabágico, sendo calculado o número de *pack-years* (anos/maço), através da fórmula: (Anos de fumo x nº de cigarros/dia) / 20.

A função pulmonar foi determinada através da medida do pico de fluxo expiratório (PFE), utilizando-se aparelho portátil do tipo *Mini-Wright peak flow meter*, sendo considerada válida a maior de três medidas realizadas.

A dosagem sérica da PCR foi determinada pelo método de nefelometria no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Luterano, seguindo técnica laboratorial padrão.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* (SPSS), versão 15.0. Para comparação entre médias foi usado o teste t de Student, para comparação entre proporções o teste do Qui-Quadrado e para a determinação de correlações entre variáveis foi calculado o coeficente de correlação de Pearson (r), sendo considerado significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 30 indivíduos tabagistas e 30 não-tabagistas (grupo-controle). Os dados demográficos dos participantes do estudo estão descritos, a seguir, na **Tabela 1**.

Observa-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos dos fumantes e não-fumantes em relação ao sexo, função pulmonar e níveis séricos de PCR. O grupo dos fumantes apresentou idade média significativamente superior ($30,0 \pm 5,59$ anos) à dos não-fumantes ($25,8 \pm 4,35$ anos).

Os resultados das medidas da PCR sérica de cada paciente dos grupos de fumantes e não-fumantes estão demonstrados na **Figura 1**.

A **Figura 2** demonstra a correlação entre os valores da PCR e a carga tabágica dos pacientes fumantes.

Não foi encontrada uma correlação significativa entre a dosagem de PCR e a medida do PFE: **r = 0,172** ($p = 0,363$); também não se verificou correlação entre o número de anos/maço fumados pelos pacientes e a medida do PFE: **r = 0,013** ($p = 0,947$).

Os pacientes fumantes foram subdivididos de acordo com a sua carga tabágica em dois grupos: **fumantes > 10 anos/maço** e **fumantes < 10 anos/maço**. Foi realizada uma comparação entre os níveis de PCR nesses dois subgrupos, cujos resultados são demonstrados no **Figura 3**.

DISCUSSÃO

Vários estudos na literatura já demonstraram que em pacientes fumantes os níveis de PCR tendem a ser mais elevados do que nos não-fumantes (1-6). O trabalho realizado por Bazzano *et al* estudou os valores de PCR em 4.187 fumantes atuais, 4.791 ex-fumantes e 8.375 nunca-fumantes. Ob-

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes do estudo

	Não-fumantes (n = 30)	Fumantes (n = 30)	p
Homens/mulheres	18/12	16/14	0,7944
Idade (anos)	25,8 (4,35)	30,0 (5,59)	0,0019
Tabagismo (anos/maço)	–	10,5	–
PFE (% do previsto)	84,7	77,8	0,7234
PCR (mg/L)	2,19 (1,33)	2,68 (2,75)	0,3833

Resultados estão expressos como média (desvio-padrão)

09-84-O papel da Proteína C Reativa PCR.pmd129 22/08/2007, 11:02

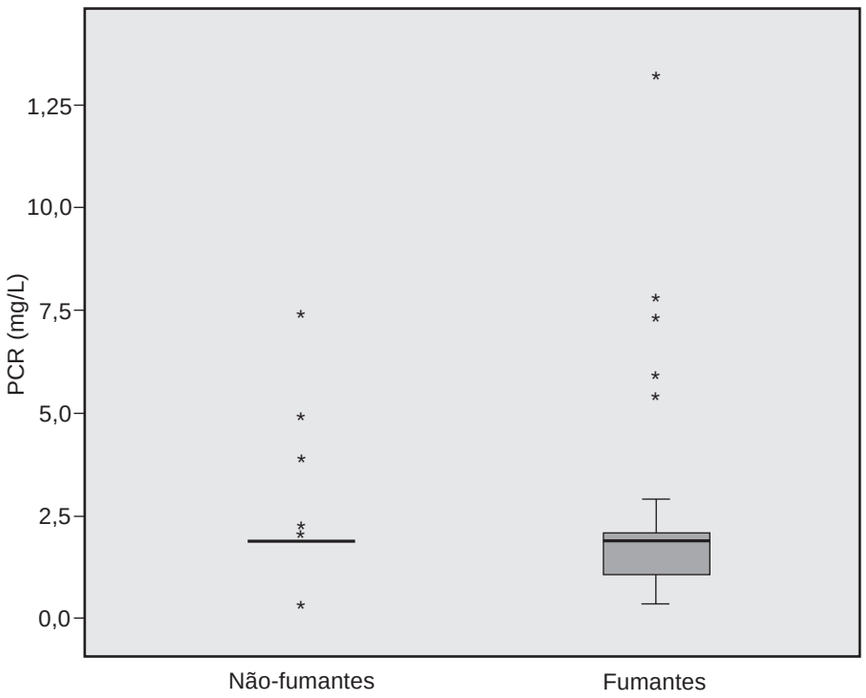


Figura 1 – Diagrama de dispersão dos valores da PCR sérica – Os valores médios de PCR encontrados no grupo dos não-fumantes (2,19 ± 1,33 mg/L) foram estatisticamente semelhantes aos valores médios observados no grupo dos fumantes (2,68 ± 2,75 mg/L).

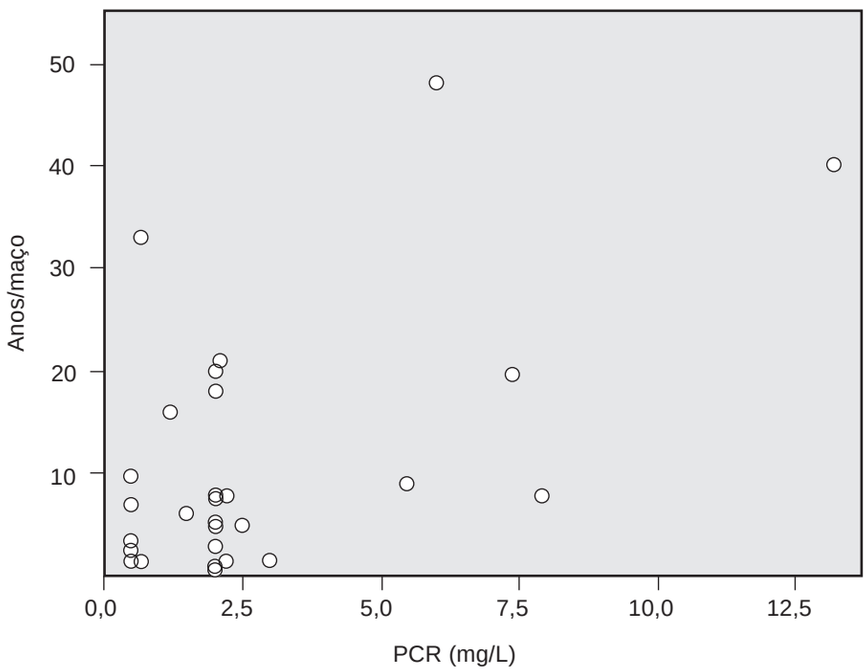


Figura 2 – Correlação entre os valores da PCR sérica e a carga tabágica – Observou-se uma correlação positiva entre os níveis séricos de PCR e o número de anos/maço fumados: r = 0,544 (p = 0,002).

servou-se que a PCR apresentou o dobro de chance de ser mais elevada de maneira clinicamente significativa nos pacientes fumantes quando comparados com os não-fumantes (3).

Outro estudo, de Wannamethee *et al*, avaliou 2.920 homens, de 60 a 79 anos, sem história de Infarto Agudo do Miocárdio, Angina, Acidente Vascular Cerebral e *Diabetes Mellitus*. Foi demonstrado que os níveis séricos da PCR eram significativamente superiores nos tabagistas quando comparados com os que nunca haviam fumado (5).

Entretanto, em nosso estudo, que analisou uma população bem mais jovem (18 a 40 anos), igualmente tabagista, mas sem evidências clínicas de DPOC, essa diferença não pôde ser confirmada, pois nesse grupo não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da PCR quando comparados com o grupo de controles saudáveis.

Já o trabalho de Gan *et al* analisou 7.685 pacientes, maiores de 40 anos, correlacionando os níveis de PCR com o estado tabágico atual, determinado pela dosagem de cotinina sérica, e com a função pulmonar, determinada pela espirometria. Encontrou-se um risco 3,3 vezes maior de apresentar PCR elevada naqueles pacientes que permaneciam fumando e tinham uma função pulmonar pior, quando comparados com os não-fumantes com boa função pulmonar. Os autores concluíram então que existe um efeito aditivo entre o tabagismo e a DPOC na inflamação sistêmica (6).

No nosso estudo não foi observada essa correlação significativa entre a função pulmonar, avaliada pela medida do pico de fluxo expiratório (PFE), e os níveis de PCR sérica. É necessário ressaltar que a espirometria seria o método ideal para a determinação da função pulmonar, mas não foi possível realizá-la em todos os pacientes neste estudo, devido a problemas técnicos. No entanto, o uso da medida do PFE na detecção de pacientes portadores de DPOC em estudos populacionais tem sido preconizado na impossibilidade da realização do estudo espirométrico, com rendimento diagnóstico bastante aceitável (7).

09-84-O papel da Proteína C Reativa PCR.pmd130 22/08/2007, 11:02

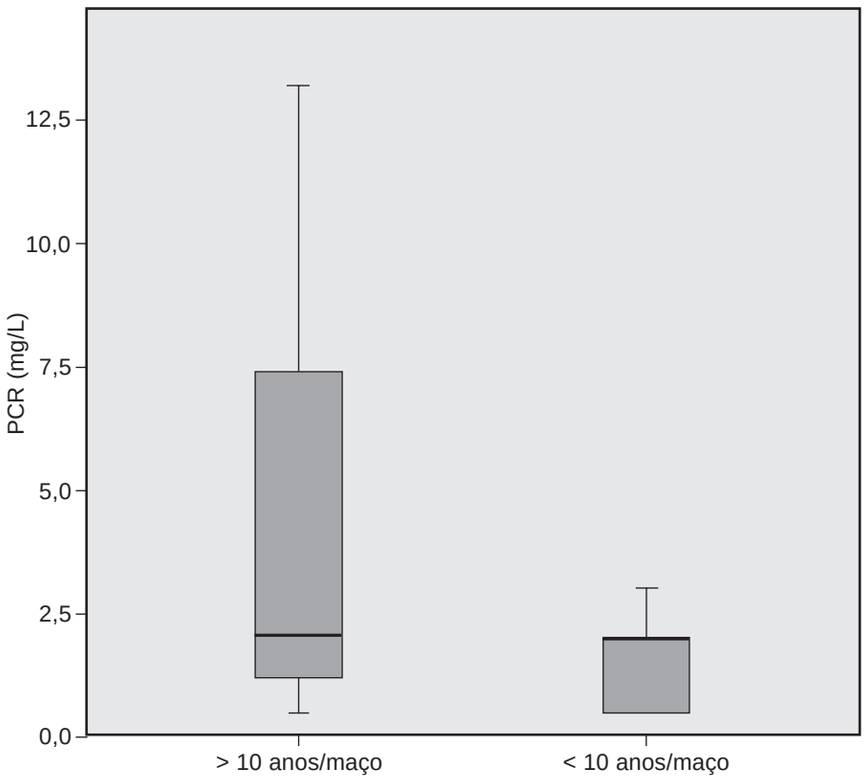


Figura 3 – Diagrama de dispersão dos valores da PCR sérica em fumantes > 10 anos/maço e < 10 anos/maço – Observou-se que os 10 pacientes que fumavam mais de 10 anos/maço apresentavam níveis médios de PCR sérica (4,3 ± 4,17 mg/L) significativamente superiores aos dos 20 pacientes que fumavam menos de 10 anos/maço (1,88 ± 1,12 mg/L) – p = 0,0205.

Nosso trabalho revelou uma correlação positiva entre a PCR e a carga tabágica medida em anos/maço, o que não foi observado no estudo recentemente publicado por Pinto-Plata *et al*, onde esta variável não obteve significância estatística numa análise multivariada de fatores preditores de aumento da PCR em pacientes já portadores de DPOC (8).

Neste trabalho de Pinto-Plata *et al*, não se observou uma elevação significativa na PCR em pacientes tabagistas não-portadores de DPOC, quando comparados com um grupo-controle de não-fumantes (8). Entretanto, não foi feita uma estratificação desses fumantes sem DPOC de acordo com a sua carga tabágica, como foi realizado no nosso estudo, que revelou que apenas nos tabagistas de mais de 10 anos/maço havia um aumento significativo nos valores da PCR.

Dessa forma, o estudo atual sugere que a PCR é capaz de detectar a presença de inflamação sistêmica em fumantes de mais de 10 anos/maço antes mesmo de estes virem a apresentar as manifestações clínicas de DPOC, podendo vir a ser uma ferramenta de utilidade no diagnóstico precoce dessa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFIELD GM, EDA S, ERIKSDOTTIR G, RUMLEY A, LOWE GDO, PEPYS MB, GUDNASON V. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350(14): 1387-97.
2. SIN DD, MAN SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003; 107(11): 1514-9.
3. BAZZANO LA, HE J, MUNTNER P, VUPPUTURI SS, WHELTON PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular diseases in the United States. Ann Intern Med 2003; 138(11): 891-7.
4. DAHL M, VESTBO J, LANGE P, BOJESEN SE, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD BG. C-reactive Protein as a Predictor of Prognosis in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2006 Oct 19; [Epub ahead of print].
5. WANNAMETHEE SG, LOWE GDO, SHAPER AG, RUMLEY A, LENNON L, WHINCUP PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. Eur Heart J 2005; 26(17): 1765-73.
6. GAN WQ, MAN SFP, SIN DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. Chest 2005; 127(2): 558-64.
7. JACKSON H, HUBBARD R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. BMJ 2003; 327(7416): 653-4.
8. PINTO-PLATA VM, MÜLLEROVA H, TOSO JF, FEUDJO-TEPIE M, SORIANO JB, VESSEY RS, CELLI BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and nonsmokers. Thorax 2006; 61(1): 23-8.

09-84-O papel da Proteína C Reativa PCR.pmd131 22/08/2007, 11:02