

Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pré-eclâmpsia

Maternal Serum Level of C-reactive Protein in Gestations Complicated by Preeclampsia

Antônio Carlos Vieira Cabral, Janaina de Freitas Lázaro, Zilma Nogueira Reis Vitral

RESUMO

Objetivo: investigar a associação entre a concentração sérica da proteína C reativa e a ocorrência de pré-eclâmpsia, bem como sua relação com a gravidade da doença.

Métodos: foram avaliadas, em estudo caso-controle transversal, 27 gestantes portadoras de pré-eclâmpsia e outras 27 sem nenhuma intercorrência clínica, no terceiro trimestre gestacional. As pacientes tiveram a dosagem sérica da proteína C reativa realizada no período antenatal, além de exames clínico e laboratoriais para diagnóstico da doença. Foram investigadas a associação entre a concentração sérica da proteína C reativa e a presença da pré-eclâmpsia e a correlação entre os valores desta proteína plasmática com os níveis da pressão arterial e excreção urinária de proteína. Empregou-se o teste de significância (χ^2) e análise de regressão pela técnica dos mínimos quadrados, considerando-se significância estatística quando $p < 0,05$.

Resultados: as gestantes portadoras de pré-eclâmpsia apresentaram níveis da pressão arterial média maiores do que seus controles ($129,9 \pm 12,1$ e $87,2 \pm 6,5$ mmHg, respectivamente) e valores médios da proteína C reativa significativamente superiores aos das normotensas ($18,9 \pm 4,9$ e $1,5 \pm 0,8$ mg/L, respectivamente). Houve associação significativa entre a elevação da concentração de proteína C reativa e a ocorrência da pré-eclâmpsia ($p < 0,0001$, "odds ratio": 20,1). Verificou-se também que a medida da pressão arterial média e a proteinúria apresentam correlação direta com a concentração da proteína C reativa circulante no sangue materno ($p = 0,001$ e $p = 0,018$, respectivamente).

Conclusão: a proteína C reativa mostrou-se um marcador efetivo da ocorrência da pré-eclâmpsia e tem significativa correlação com a gravidade da doença. O uso deste exame para diagnóstico diferencial entre os diversos quadros hipertensivos da gestante e sua utilização como marcador de prognóstico da pré-eclâmpsia merecem novos estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão. Proteína C reativa. Proteinúria.

Introdução

Há décadas, inúmeras teorias vêm sendo propostas para explicar a gênese da pré-eclâmpsia, mas até o momento nenhuma foi aceita de forma definitiva. Atualmente, dois fatores são considerados importantes no mecanismo fisiopatológico desta doença: o quadro da peroxidação lipídica e o da resposta inflamatória sistêmica exacerbada^{1,2}.

Sob vários aspectos, estas duas hipóteses se confundem em uma só, visto que podem ser entendidas como processos complementares, em que a primeira é capaz de desencadear a segunda situação clínica². Parece que gestações com invasão trofoblástica deficiente tendem a desenvolver hipóxia tissular, levando a produção aumentada de peróxido lipídico no tecido placentário e elevação desta substância na circulação fetoplacentária². A capacidade dos peróxidos lipídicos de lesar células endoteliais é conhecida de longa data, sendo este o ponto de contato entre as duas teorias, já que a resposta inflamatória sistêmica, na maior parte das vezes, se inicia com a lesão endotelial¹.

Alguns trabalhos experimentais também

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG
Correspondência: Antônio Carlos V. Cabral
Rua dos Otoni, 909, sala 1804
30150-270 – Belo Horizonte –MG
Fone: (33) 273-0559
e-mail accabral@hc.ufmg.br

demonstram que a pré-eclâmpsia constitui uma síndrome típica de exacerbação da resposta inflamatória sistêmica. A lesão endotelial com elevação das endotelinas, o aumento da agregação plaquetária e o depósito fibrinóide em diversos órgãos são componentes de um processo inflamatório sistêmico típico^{3,4}. Observa-se na gravidez normal a elevação da atividade de granulócitos, monócitos e linfócitos, caracterizando a presença de atividade inflamatória^{3,4}. No entanto, na pré-eclâmpsia a exacerbação desta atividade, caracterizada laboratorialmente pela elevação destes marcadores, constitui achado bastante sugestivo da participação do processo inflamatório na patogênese da doença¹.

Algumas alterações já detectadas em mulheres portadoras de pré-eclâmpsia reforçam clínica e laboratorialmente este conceito estabelecido em animais de experimentação, como a ativação de neutrófilos e monócitos por meio de estudo com citometria de fluxo⁵. No entanto, o mecanismo que desencadeia a resposta inflamatória sistêmica exacerbada nas pacientes portadoras de pré-eclâmpsia não está bem esclarecido, embora se saiba que o quadro de deportação trofoblástica sistêmica seja capaz de ativar esta resposta⁵.

Também há indícios de que não só a pré-eclâmpsia, mas também alguns tipos de crescimento intra-uterino restrito, apresentem exacerbação do processo inflamatório⁶, o que denota pontos em comum entre os mecanismos responsáveis pela gênese destas duas entidades.

A proteína C reativa (PCR), sintetizada no fígado, está presente em baixas concentrações nas gestações normais. Em situações mórbidas agudas, tais como nas infecções, processos inflamatórios ou de destruição tecidual, ela se eleva rapidamente. Sua presença no sangue pode ser detectada a partir de reação de precipitação específica⁷. Sua precocidade tem sido especialmente valorizada na sinalização do processo inflamatório em doenças cardiovasculares, pois se acredita que sua produção possa ser estimulada pela lesão do endotélio vascular⁷. Estudos comparativos mostram-se tratar de marcador mais sensível na detecção da resposta inflamatória endotelial, em relação a outros como o soro amilóide A, interleucina 6, Apo A, Apo B e homocisteína⁷. No entanto, sua inespecificidade faz com que fatores como o tabagismo e a obesidade, entre outros, possam produzir resultados falsos positivos.

As tentativas de se associar a pré-eclâmpsia às dosagens séricas da PCR são ainda incipientes. Rebelo et al.⁸ verificaram que a PCR está aumentada de duas a três vezes durante o terceiro trimestre em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia, em relação às gestantes sem a referi-

da doença, diferença que se exacerba no puerpério. Estudos também apontam um aumento na concentração da PCR, já no primeiro trimestre gestacional, em mulheres que desenvolverão pré-eclâmpsia ao final da gravidez, em relação aos controles que não apresentarão esta doença⁹. Assim, acredita-se que seja possível que o quadro de resposta inflamatória crônica esteja presente antes das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, sendo a PCR e também outras citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, potenciais marcadores precoces do processo patológico nestas situações.

Considerando que os conceitos da pré-eclâmpsia como um quadro de exacerbação da resposta inflamatória sistêmica são verdadeiros e que a PCR é importante marcador da resposta inflamatória, o presente estudo pretende verificar a existência de alteração no nível sérico da PCR em pacientes com pré-eclâmpsia e, ainda, buscar uma possível correlação entre gravidade da doença e sua concentração plasmática na circulação materna.

Pacientes e Métodos

No período de março de 2000 a junho de 2001 foi realizado um estudo transversal caso-controle envolvendo 27 pacientes portadoras de pré-eclâmpsia e outras 27 gestantes sem nenhuma intercorrência clínica. No momento da inclusão no estudo, os grupos foram pareados quanto à paridade e idade gestacional, que variou de 25 a 40 semanas.

Para o diagnóstico de pré-eclâmpsia consideramos os critérios do "National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy"¹⁰. A verificação da pressão arterial foi realizada na posição sentada, considerando-se o 5º som de Korotkoff. A proteinúria foi determinada em todas as gestantes, empregando-se fita medidora, em escala de 1 a 3 cruzes, em amostra única, após a verificação da pressão arterial.

As principais características clínicas e obstétricas das gestantes estudadas estão apresentadas na Tabela 1. Observou-se que as gestantes dos grupos hipertenso e normotenso apresentavam idade gestacional e paridade semelhantes, atendendo ao pareamento proposto.

A dosagem sérica da PCR foi realizada no período antenatal, ao serem selecionadas para o estudo. Para isto, foram retirados cerca de 5 mL de sangue venoso em tubo sem anticoagulante. A técnica para dosagem foi quantitativa, por nefelometria, empregando-se 0,5 mL de soro. O valor de referência para normalidade não poderia exceder a 6,0 mg/L.

Tabela 1 - Características das gestantes por grupo de estudo.

	Hipertensas (n = 27)	Normotensas (n = 27)	p
Idade gestacional (semanas)	33,4 ± 3,9	34,1 ± 3,8	0,53
Paridade	2,0 ± 1,4	2,2 ± 1,3	0,70
Pressão arterial média (mmHg)	129,9 ± 12,1	87,2 ± 6,5	<0,00001 (s)
PCR (mg/L) (média ± EP)	18,9 ± 4,9	1,56 ± 0,8	0,002 (s)

EP: erro padrão, PCR: proteína C reativa, s: significante

Os casos foram então analisados sob dois aspectos. Estudou-se a associação entre a alteração da PCR (valores superiores a 6,0 mg/L) e a ocorrência de pré-eclâmpsia. Também foi verificada a existência de correlação entre a concentração sérica da PCR e os níveis médios da pressão arterial (PAM) e entre esta mesma proteína circulante e a proteinúria.

Os valores da PAM, PCR, idade gestacional e paridade dos dois grupos foram comparados empregando-se o teste *t* de médias. Para verificar a associação entre a ocorrência de pré-eclâmpsia e níveis anormais da PCR empregou-se teste do tipo χ^2 . A correlação entre PCR e PAM e entre PCR e excreção urinária de proteínas, avaliadas como variáveis contínuas, foi obtida por meio de análise de regressão, pela técnica dos quadrados mínimos. A análise dos dados foi executada empregando-se o programa Minitab Inc.[®], versão 11.12, de 1996. O nível de significância aceitável para os testes de hipótese foi $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da UFMG e as gestantes forneceram consentimento de participação.

Resultados

As gestantes portadoras de pré-eclâmpsia apresentaram níveis da PAM, em média, maiores do que seus controles, como esperado (129,9 ± 12,1 e 87,2 ± 6,5 mmHg, respectivamente) e ainda valores médios da PCR significativamente superiores às normotensas, (18,9 ± 4,9 e 1,5 ± 0,8 mg/L, respectivamente), conforme mostrado na Tabela 1.

Na Tabela 2 são apresentados os resultados da concentração sérica da PCR como valor normal e alterado, considerando-se o corte de 6,0 mg/L, por grupo de estudo. O valor anormal do teste esteve associado ao diagnóstico da pré-eclâmpsia ($p < 0,0001$, "odds ratio": 20,1), sendo que entre as 27 gestantes com teste anormal, 21 apresentavam a doença.

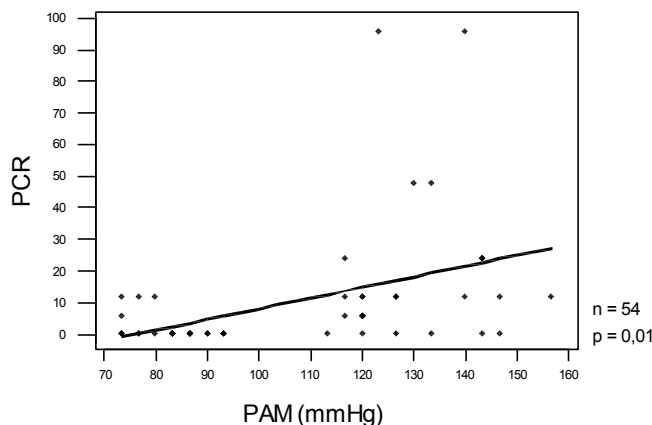
Na Figura 1, a PCR foi plotada em função da PAM em mmHg, sendo também expressa a equa-

ção de regressão. Ficou evidente a existência de correlação positiva entre as duas variáveis.

Tabela 2 - Relação entre PCR alterada e ocorrência de pré-eclâmpsia.

	Hipertensas (n = 27)	Normotensas (n = 27)	Total
PCR alterado	21	4	25
PCR normal	6	23	29
Total	27	27	54

χ^2 : 21,53, $p < 0,0001$ (com correção de Fisher); "odds ratio": 20,1 (IC 4,2 a 108,54)
IC: intervalo de confiança; p: significância; PCR: proteína C reativa



PCR = -25,7 + 0,338 PAM, (IC: 0,18 a 0,49), $p = 0,001$.

A linha contínua representa a reta de regressão.

IC: intervalo de confiança; p: significância; PAM: pressão arterial média; PCR: proteína C reativa

Figura 1 - Correlação entre a pressão arterial média e a concentração plasmática da proteína C reativa.

A correlação entre a PCR e a proteinúria, ilustrada pela Figura 2 e expressa pela equação de regressão, também foi direta e significativa.

Discussão

A relação da pré-eclâmpsia com a resposta inflamatória exacerbada já está razoavelmente definida^{1,11}. Não há dúvidas de que existe ativa-

ção do processo inflamatório precocemente na fisiopatologia da doença. No entanto, o exato momento em que o processo se inicia permanece desconhecido¹². Para Redman et al.¹, provavelmente a invasão trofoblástica insuficiente que se observa nas gestações complicadas pela pré-eclâmpsia já seria decorrência da exacerbação inflamatória. Para Rebelo et al.⁸, que verificaram a ativação de vários marcadores da resposta inflamatória na pré-eclâmpsia, o processo decorre da lesão endotelial. Ambas as hipóteses são compatíveis com o achado de Luthy et al.⁹, que encontraram, desde o primeiro trimestre, a PCR elevada nas mulheres que ao final da gravidez apresentariam pré-eclâmpsia.

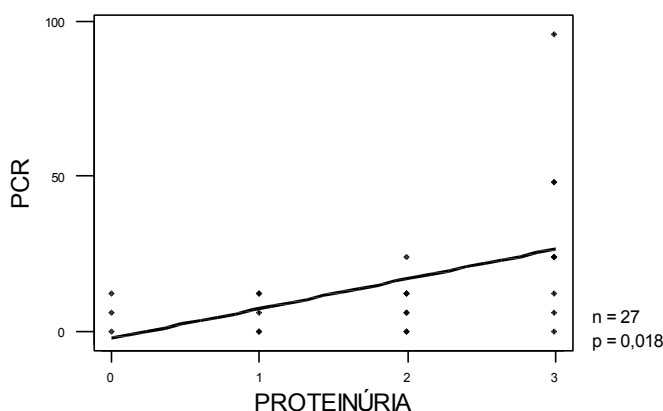


Figura 2 - Correlação entre proteinúria e concentração plasmática da proteína C reativa.

Não há dúvidas de que a PCR é um marcador de grande sensibilidade das inflamações sistêmicas, mas é também de baixa especificidade, podendo positivar-se em situações diversas⁷. Um aspecto importante que verificamos em nosso estudo foi a nítida correlação entre os níveis da PCR com o aumento da gravidade da pré-eclâmpsia, seja representado pela elevação da PAM ou pela acentuação da proteinúria, fazendo-nos acreditar que o agravamento da doença possa estar relacionado com a exacerbação da resposta inflamatória ou extensão da lesão endotelial. A diferença encontrada entre os níveis médios da PCR nas gestantes pré-eclâmplicas em relação aos controles (Tabela 1) e a presença de associação entre um valor anormal desta proteína e a presença da doença (Tabela 2) não deixa dúvida que este é um importante marcador da doença, mas não há uma boa definição de como ele deva ser utilizado, se para diagnóstico diferencial ou como prognóstico da doença. Este aspecto merecia avaliações futuras, bem como o acompanhamento destes níveis em usuárias bem selecionadas de aspirina, na

determinação do prognóstico neste grupo específico. Estudos realizados em pacientes com vasculopatias sugerem uma ação importante do ácido acetilsalicílico na redução da resposta inflamatória endotelial¹³.

A PCR mostrou-se um efetivo e significativo marcador da presença da pré-eclâmpsia. Também, encontrou-se nítida correlação entre o aumento da PCR na circulação sanguínea e o agravamento dos níveis pressóricos e da excreção urinária de proteína nesta doença. Acredita-se que um valor acima de 6,0 mg/L da PCR plasmática possa ter valor diagnóstico e prognóstico do agravamento desta doença.

A explicação para os achados do presente estudo pode ser respaldada na teoria que apresenta a pré-eclâmpsia como doença inflamatória típica, de caráter sistêmico e de apresentação exacerbada, pois a lesão endotelial que caracteriza a pré-eclâmpsia é parte da resposta inflamatória e capaz de explicar a elevação da PCR.

Finalizando, é importante ressaltar a necessidade de investigações mais detalhadas que busquem relação mais consistente da pré-eclâmpsia com a resposta inflamatória sistêmica, o que tornará possível a consolidação de novos marcadores de diagnóstico ou mesmo de predição, contribuindo sobremaneira para melhoria da propedêutica desta doença.

ABSTRACT

Purpose: to investigate the association between serum C-reactive protein concentration and preeclampsia occurrence, as well as its relation to the disease severity.

Patients and Methods: twenty-seven preeclamptic pregnant women and 27 pregnant women with no clinical interurrences, in the third trimester of pregnancy, were evaluated in a transversal case-control study. Serum C-reactive protein dosage, besides clinical examination and laboratory tests for the diagnosis of the disease, were performed in the antenatal period. The association between C-reactive protein and the presence of preeclampsia, and the correlation between plasma protein values and blood pressure values were investigated. The χ^2 significance test and regression analysis through the square minimum technique were used, and the results were considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

Results: the preeclamptic pregnant women presented mean blood pressure levels higher than their controls (129.9 ± 12.1 and 87.2 ± 6.5 mmHg, respectively) and significantly higher C-reactive protein mean values than the normotensive women (18.9 ± 4.9 and 1.56 ± 0.8 mg/L, respectively). There was a significant association between the C-reactive protein concentration increase and preeclampsia occurrence ($p < 0.0001$, odds ratio: 20.1). It was also observed that the mean arterial pressure and proteinuria presented a direct correlation with the circulating C-reactive protein in

maternal blood ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively).
 Conclusion: *C-reactive protein is an effective marker of preeclampsia occurrence and significantly correlates with the disease severity. The use of this test for the differential diagnosis of pregnant women in several hypertensive situations and its utilization as a marker of preeclampsia prognosis deserve further studies.*

KEY-WORDS: *Hypertension. C-reactive protein. Proteinuria.*

Referências

1. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499-506
2. Kim YH, Ahn B, Song TB, Byun J. Lipide peroxidation and total peroxy radical trapping ability of umbilical venous blood plasma in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S75.
3. Faas MM, Bakker WW, Valkhof N, Baller JF, Schuiling GA. Plasma endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha concentrations in pregnant and cyclic rats after low dose endotoxin infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:429-30.
4. Fass MM, Schuiling GA, Linton EA, Sargent IL, Redman CW. Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:351-7.
5. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, et al. Maternal systemic inflammation: a mechanism of disease in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S11.
6. Sabatier F, Bretelle F, D'Ercole C, Boublil L, Sampol J, Dignat-George F. Neutrophil activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1558-63.
7. Rocha MOC, Pedroso ERP, Fonseca JGM, Silva OA. A resposta inflamatória. In: Enio Pietra. *Terapêutica Clínica*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p. 235-248.
8. Rebelo I, Carvalho-Guerra F, Pereira-Leite L, Quintanilha A. Comparative study of lactoferrin and other blood markers of inflammatory stress between preeclamptic and normal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64:167-73.
9. Luthy D, Williams M, Zhang C, Walsh S, Walsh D, Sorensen T. Elevated first trimester serum C-reactive protein and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:S77.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
11. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1365-70.
12. VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2000; 47:38-48.
13. Hauth J, Sibai B, Caritis S, et al. Maternal serum thromboxane B2 concentrations do not predict improved outcomes in high-risk pregnancies in a low-dose aspirin trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1193-9.

Recebido em: 17/9/01

Aceito com modificações em: 25/1/02

ERRATA

Associação entre a Incisura Diastólica das Artérias Uterinas e a
 Histologia do Leito Placentário em Grávidas
 com Pré-eclâmpsia

RBGO nº 07 - vol 23 - 2001, página 435

TABELAS: 2, 3 e 5

TESTE EXATO DE FISHER $p < 0,05$ em vez de $p = 0,05$