



ARTIGO

AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE DA PROTEÍNA C REATIVA E DA VELOCIDADE DE HEMOSSSEDIMENTAÇÃO NA DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

PERFORMANCE EVALUATION OF C REACTIVE PROTEIN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA¹, ANTÔNIO CHAMBÓ FILHO²

RESUMO

Objetivos: Avaliar a performance da VHS e da proteína C reativa na evolução clínica e terapêutica da DIP.

Métodos: Estudo prospectivo foi realizado no período de outubro/91 à dezembro/92 em 50 pacientes atendidas no Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES. As pacientes foram divididas em dois grupos: no grupo I foram estudadas 25 pacientes com quadro clínico e laboratorial sugestivo de DIP; e no grupo II pacientes assintomáticas. Foi realizada dosagem de VHS e a proteína C reativa no momento da internação, após 48h, 72h e no 5º dia.

Resultados: A média de idade foi de 28 anos (SD6,4) no grupo I e de 29,5 anos (SD7,2) no grupo II. Os valores de proteína C reativa e VHS apresentaram-se elevados nas pacientes com DIP, não havendo diferenças entre os dois testes quanto à função de especificar o estágio da doença. A resposta ao tratamento foi indicada pela diminuição dos níveis de proteína C reativa e VHS associados a melhora dos sintomas clínicos.

Conclusões: O uso combinado dos níveis séricos de VHS e proteína C reativa associados à critérios clínicos selecionados são úteis no diagnóstico da doença inflamatória pélvica e melhora a decisão clínica em relação ao acompanhamento terapêutico.

Palavras-chave: DIPA, VHS e proteína C reativa

INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica Aguda (DIP) é um dos mais importantes problemas da saúde da mulher, atingindo-as, principalmente, na fase reprodutiva e, sendo responsável por graves seqüelas, tais como infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica⁽³⁾⁽¹⁶⁾.

A DIP tem sido descrita como uma síndrome clínica aguda (sem relação com gravidez ou cirurgia) atribuída à ascensão de microrganismos da vagina e endocérvice para endométrio, tubas de falópio e/ou estruturas contíguas⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾. Determinar a etiologia exata da DIP é difícil porque o isolamento de germes através da cultura de endo-

cérvice pode não corresponder com aquele encontrado no trato genital superior ⁽¹³⁾. Os organismos mais frequentemente implicados na etiologia da DIP são *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia tracomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e numerosas espécies aeróbicas e anaeróbicas (estes são também isolados no trato genital inferior na ausência de alguma doença ou na vaginose bacteriana) ⁽⁵⁾.

A DIP se apresenta com um amplo espectro de manifestações clínicas, que inclui dor abdominal em baixo ventre, fluxo cervical purulento, dor à mobilização uterina e dor anexial; assim como febre e leucocitose. Entretanto estes sinais e sintomas aceitos convencionalmente são baseados em observações clínicas não confirmadas. A confirmação visual da salpingite aguda por laparoscopia tem mostrado que o diagnóstico baseado em critérios clínicos é frequentemente inadequado e pode resultar em falso diagnóstico e terapia inapropriada ⁽⁴⁾⁽⁷⁾. Por outro lado, insistir em critérios clínicos muito severos também é insatisfatório e resulta de um grande número de casos negligenciados, diagnosticados incorretamente ou tratados inapropriadamente. Jacobson e Westron ⁽⁷⁾ foram capazes de confirmar o diagnóstico clínico de salpingite aguda em somente 65% das mulheres submetidas à laparoscopia por diagnóstico clínico de DIP aguda. 23% tinham a pelve aparentemente normal e as 12% restante tinham outros diagnósticos comumente associados com dor pélvica aguda (apendicite, endometrite, gravidez ectópica e cistos ovarianos).

Já foi verificado em trabalhos anteriores que quando critérios clínicos se encontram associados a outros testes, a chance do diagnóstico estar correto aumenta significativamente. Em consideração a este fato e a uma tentativa de padronizar o diagnóstico da DIP aguda, os seguintes critérios clínicos e laboratoriais têm sido utilizados para o diagnóstico ⁽³⁾⁽¹⁸⁾:

Todos os três devem estar presentes: Hiperestesia em baixo ventre; hiperestesia à mobilização do colo uterino; hiperestesia de anexos (pode ser unilateral). Os primeiros devem estar associados à um dos seguintes: temperatura igual ou superior à 38,3°C; VHS elevada, proteína C reativa elevada, fluxo vaginal ou cervical anormal e leucometria igual ou acima de 10500mm³.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa são testes inespecíficos usados na complementação diagnóstica e

A VHS, por definição, é o teste diagnóstico que mede a distância em milímetros com que os eritrócitos sedimentam em uma hora

acompanhamento da resposta terapêutica em pacientes com DIP.

A VHS, por definição, é o teste diagnóstico que mede a distância em milímetros com que os eritrócitos sedimentam em uma hora ⁽²⁾. Uma VHS alterada tem validade na obtenção de três tipos de informação: determinar ou não a presença de alguma doença; monitorar o curso e o prognóstico de uma doença já diagnosticada; e avaliar a resposta frente à terapêutica ⁽²⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Nos últimos anos tem sido reavaliado o significado diagnóstico de uma VHS elevada (acima de 100mm/h), demonstrando que as doenças mais envolvidas com altos valores de sedimentação sanguínea são infecções, doenças inflamatórias e neoplasias ⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾. A VHS é frequentemente utilizada na DIP como teste complementar de pouco valor diagnóstico, com a função de avaliar a resposta terapêutica ⁽¹⁷⁾.

A proteína C reativa foi detectada pela primeira vez por Tillet G. Francis em 1930 no soro de paciente com pneumonia pneumocócica ⁽²⁰⁾, e assim denominada por formar complexo com polissacarídeos C isolados da cápsula de pneumococo numa reação de floculação que requer o íon cálcio. O aumento da proteína C reativa na fase aguda de doenças inflamatórias ocorre precocemente, aproximadamente três horas após estimulação com hematina e 6 horas após o início de algumas doenças. A concentração máxima é atingida em 24 a 48 h, e um rápido "clearance" do plasma ocorre após o término do episódio agudo ⁽¹⁵⁾. A detecção da proteína C reativa é útil no diagnóstico precoce de lesões tissulares e no monitoramento da resposta terapêutica em doenças infecciosas. Quando se compara a proteína C reativa com a VHS é observado que: o aparecimento no soro é mais precoce que a VHS; retorna aos níveis normais mais rapidamente; sensibilidade maior; não é afetada por diminuição de contagem de hemácias e alterações nas concentrações de fibrinogênio no soro ⁽⁶⁾.

Resolvemos avaliar a utilidade de dois testes laboratoriais (VHS e proteína C reativa) na tentativa de auxiliar o diagnóstico e avaliar a eficácia terapêutica na DIP, minimizando assim suas complicações.

MATERIAL E METODOS

Um estudo prospectivo foi realizado em 50 pacientes atendidas no Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES,

no período de outubro/91 à dezembro/92.

As pacientes foram divididas em dois grupos: no grupo I foram estudadas 25 pacientes com quadro clínico e laboratorial sugestivo de Doença Inflamatória Pélvica estadiadas no grupo II de Gainesville; e no grupo II pacientes assintomáticas submetidas a uma minuciosa anamnese e exame clínico para se excluir qualquer sintoma ou doença que pudesse alterar a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa.

As pacientes do grupo I foram selecionadas segundo os critérios clínicos propostos por Jacobson et al⁽⁷⁾: febre, VHS aumentado na 1ª hora, fluxo vaginal, tumor pélvico, vômitos, sangramento vaginal, disúria, polaciúria e dor anexial à mobilização uterina. Segundo Jacobson, quando cinco destes critérios são positivos há 75% de possibilidade de haver DIP; quando seis ou sete estão positivos a probabilidade sobe para 85%; e quando oito ou nove estão positivos a probabilidade é de 95%. Foram incluídas neste estudo pacientes com oito ou mais sinais positivos.

Foi coletado 15ml de sangue nas pacientes dos dois grupos para realização de hemograma, VHS e proteína C reativa no momento da internação, antes do início do tratamento, sendo que a VHS e a PcR foram repetidas após 72h e no 5º dia do tratamento. Foi realizado teste de GRAM e cultura para Gonococo em meio de Thayer-Martin e Imunofluorescência direta para Clamídia nas pacientes do grupo I e II.

As pacientes do grupo I foram tratadas com Penicilina cristalina 5.000.000 UI endovenoso (EV) 4/4 horas e cloranfenicol 1gr EV 6/6 horas. Quando não havia resposta clínica em 48 horas era associado Gentamicina 80 mg EV 8/8 horas. O tratamento foi mantido por 10 a 15 dias. Em todos os casos foi realizado o tratamento do parceiro sexual. As 25 pacientes com diagnóstico de DIP II foram tratadas sob regime hospitalar com um tempo médio de internação de 5 dias, permanecendo com medicação injetável por 3 dias ou até apresentar resposta terapêutica satisfatória.

As pacientes responderam a um termo de consentimento verbal concordando em participar do estudo.

RESULTADOS

A média de idade foi de 28 anos (SD6,4) no grupo I e de 29,5 anos (SD7,2) no grupo II. Não

A VHS é frequentemente utilizada na DIPA como teste complementar de pouco valor diagnóstico, com a função de avaliar a resposta terapêutica

houve uma diferença estatisticamente significativa em relação ao número de gestações e a presença de DIP. Quanto à etnia, foi observado uma frequência predominante de mulatas: 56% no grupo I e 48% no grupo II. O

número de parceiros sexuais apresentou associação com a presença de DIP, que não foi detectada em nenhuma paciente sem atividade sexual. A avaliação pelos critérios de Jacobson encontram-se descrita no Quadro 1. No Quadro 2 estão descritos os resultados dos exames utilizados para a identificação dos agentes etiológicos responsáveis pela infecção.

Quadro 1: Diagnóstico presumível de DIP através dos critérios clínicos propostos por Jacobson (N=25).

Sinais de Jacobson	Presente n (%)	Ausente n (%)
Dor	25 (100)	-
Febre	23 (92)	2 (8)
VHS >15mm (1ª hora)	25 (100)	-
Fluxo vaginal anormal	24 (96)	1 (4)
Sangramento vaginal	12 (48)	13 (52)
Tumor pélvico	8 (32)	17 (68)
Vômitos	19 (76)	6 (24)
Disúria/Polaciúria	24 (96)	1 (4)
Dor à mobilização útero	25 (100)	-

Quadro 2: Diagnóstico de infecção por CT ou GC como agentes envolvidos na infecção (N=25).

Testes	Positivo* n (%)	Negativo** n (%)
RIF para Clamídia	12 (48)	13 (52)
Cultura para Gonococo	10 (40)	15 (60)

CT: *Chlamydia trachomatis* GC: Gonococo

* Duas pacientes apresentaram os dois testes positivos.

** Três pacientes apresentaram os dois testes negativos

Figura 1: Índice de positividade de proteína C reativa e VHS (N=50).

Na avaliação do hemograma foi verificado leucocitose com desvio à esquerda em todas as pacientes, sendo esta alteração mais discreta nas pacientes com DIP por Clamídia. A leucocitose e a hipertermia, quando presentes no início do tratamento, retornaram ao normal após três dias de tratamento em 95% das pacientes. O EAS associado à urocultura se manteve sem alterações em todas as pacientes. Estes dados fornecidos foram necessários para a confirmação do diagnóstico e exclusão de diagnósticos diferenciais. Ultrassonografia pélvica e laparoscopia não foram incluídas por não terem sido realizadas em todas as pacientes.

Os valores de proteína C reativa e VHS apresentaram-se elevados nas pacientes com DIP,

*A prevenção primária,
através do controle das
infecções no trato genital,
é a melhor estratégica
na abordagem
da DIPA*

não havendo diferenças entre os dois testes quanto à função de especificar o estágio da doença (Gráfico 1). Após análise dos resultados, a proteína C reativa demonstrou ter sensibilidade e especificidade maiores que a VHS, com 8% de falso-negativos e 16% de falso-positivos. Já a VHS apresentou 16% de falso-negativos e 24% de falso-positivos. A resposta ao tratamento foi indicada pela diminuição dos níveis de proteína C reativa e VHS associados a melhora dos sintomas clínicos. Foi observado declínio de 42% nos valores de proteína C reativa no 3º dia de tratamento e de aproximadamente 80% no 5º dia. Os valores de VHS declinaram mais lentamente, em torno de 36% no 5º dia.

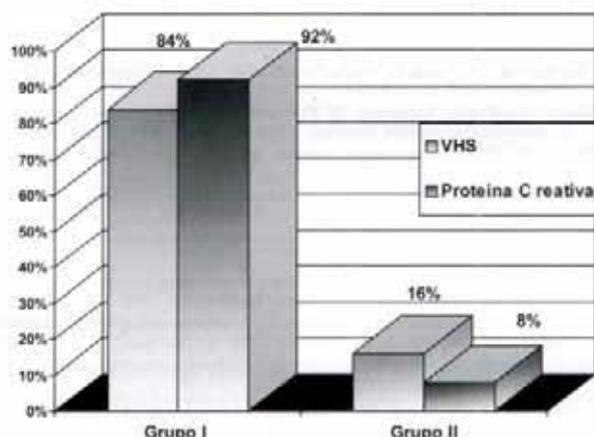
preditivos da proteína C reativa e VHS (18)(10). Nos resultados deste estudo não foi realizado esta comparação, mas foi encontrado que nas pacientes com DIP 84% apresentavam níveis plasmáticos de VHS elevados e

92% aumento de proteína C reativa com um pico mais agudo, o que sugere que este último teste é mais sensível que a VHS no diagnóstico e acompanhamento terapêutico da doença.

Em relação à adequação antibiótica, esta deve ser baseada na resposta terapêutica (diminuição da febre, desaparecimento da dor, etc.). Estes dados demonstram que que níveis elevados de proteína C reativa retornam rapidamente ao normal quando o tratamento é efetivo, portanto as dosagens repetidas podem ser utilizadas na avaliação da resposta terapêutica. Neste aspecto a proteína C reativa foi superior à VHS na monitorização da DIP. Pepys (1981), Teisala (1990) e Reljic(1998) demonstraram que apesar da proteína C reativa e VHS não serem marcadores específicos para infecções bacterianas elas apresentam níveis elevados em inflamações e em condições que envolvem trauma de tecidos e/ou necroses⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁹⁾. Miettinen et al (1993) obtiveram resultados semelhantes ao deste estudo, verificando que a dosagem da VHS ajuda mas não apresenta poder de decisão no diagnóstico da DIP; enquanto que a dosagem de proteína C reativa é de importância como marcador de avaliação para resposta terapêutica, onde observaram resultados semelhantes ao de Angerman et al, que monitoraram 16 pacientes com DIP⁽¹¹⁾⁽¹⁰⁾.

As dosagem de proteína C reativa e VHS podem auxiliar no diagnóstico e na avaliação da resposta terapêutica apesar de serem marcadores inespecíficos. Não se pode excluir, entretanto, a necessidade de uma laparoscopia quando acessível, e quando o diagnóstico não foi conclusivo.

Gráfico 1



DISCUSSÃO

A prevenção primária, através do controle das infecções no trato genital, é a melhor estratégia na abordagem da DIP, mas o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz podem minimizar os problemas causados pelas sequelas da infecção. Apesar da laparoscopia ser um método de grande importância para estabelecer o diagnóstico, ele não está disponível em todos os serviços, podendo nestes casos o clínico utilizar métodos menos invasivos que associados à critérios clínicos selecionados ajudam no diagnóstico⁽²¹⁾.

Shalla et al (1984) e Lehtinem et al (1986) demonstraram em seus trabalhos que a proteína C reativa é muito sensível nas emergências ginecológicas, e principalmente na detecção da DIP onde apresenta altos níveis de concentração plasmática⁽¹⁵⁾⁽⁹⁾. Swett e Miettinen avaliaram o aumento da VHS como critério para diagnóstico de DIP e encontram resultados positivos após comparação dos valores sensitivos e

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein regarding the clinical and therapeutic evolution of pelvic inflammatory disease.

Methods: A prospective study was conducted from October/91 to December/92 in 50 patients that had attended the Gynecological department of University hospital. The patients were divided into two groups: in group 1 were

studied 25 patients with PID; and in the group 2 asymptomatic patients. They were tested to erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the admission, after 48h, 72h and 5 days.

Results: Mean age was 28 years (SD6.4) in group 1 and 29.5 years (SD7.2) in group 2. The levels of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were higher in patients with PID. There were not differences between the two tests in relation the severity of PID. The response to antimicrobial therapy was indicated by decreasing levels of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein associated to clinical recuperation.

Conclusions: Combined use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels associated with clinical criteria are useful in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease and augments the clinical decision making regarding treatment.

Keywords: PID, ESR, C-reactive protein

BIBLIOGRAFIA

1. Angerman NS, Evans MJ, Moravec WD, Schumacher GF, Hajj SN. C-reactive protein in the evaluation of antibiotic therapy for pelvic infection. *J Reprod Med* 1980; 25(2):63-66.
2. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate: From folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78:1001-1009.
3. Centers of Disease Control 1989 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMWR* 1989; 34 (45).
4. Centers of Disease Control. 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMWR* 1997; 47:79-85.
5. Fincher RE, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 145: 1581-1583.
6. Guimarães RX, Guerra CC. Interpretação clínica das provas laboratoriais, 4ª edição, Savier, 1990; 604-606.
7. Jacobson L, Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease: diagnostic and prognostic value routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105: 1088-1098.
8. Kushner I. The acute phase reactants and the erythrocyte sedimentation rate. In: Kelly W, Harris E, Ruddy S, Sledge C, eds. *Text book of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders 1981. 669-676.
9. Lehtinen M, Laine S, Heinonen P, Teisala K, Miettinen A et al. Serum C-reactive protein in acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 158-159.
10. Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, Paavonen J. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(5): 1143-1149.
11. Newkirk GR. Pelvic inflammatory disease: a contemporary approach. *Am Fam Physician* 1996; 53 (4):1127-1135.
12. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 653-657.
13. Reljic M, Gorisek B. C-reactive protein and the treatment of pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(2):143-150.
14. Romanowski B. Pelvic inflammatory disease: Current approaches. *Can Fam Physician* 1993; 39: 346-349.
15. Shalla WO, Arko RJ, Thompson SE. Evaluation of C-reactive protein latex agglutinin in Sexually Transmitted Diseases. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 1171-1173.
16. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8(4): 821-840.
17. Sox Jr HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: Guidelines for rational use. *Ann Intern Med*. 104: 515-523, 1986.
18. Sweet RL. Pelvic inflammatory disease and infertility in women. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 199-215.
19. Teisala K, Heinonen PK. C-reactive protein in assessing antimicrobial treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1990; 35(10): 953-958.
20. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-565.
21. Washington AE, Arno PS, Brooks MA. The economic cost of pelvic inflammatory disease. *JAMA* 1986; 255:1735.