

Velocidad del evento

(Mortalidad & IM)

CardioPhase* hsCRP

Campo de aplicação - Diagnóstico in vitro para a determinação quantitativa da proteína C-reativa (CRP) no soro humano, heparina e plasma EDTA, através da imunonefelometria de partículas reforçadas com os sistemas BN*. Na resposta de fase aguda são observadas concentrações elevadas de uma série de proteínas plasmáticas, entre as quais a CRP. A determinação da CRP tem utilidade na detecção e avaliação de diferentes infecções, lesões de tecidos e processos inflamatórios com as doenças a ele associadas.

Os resultados de CRP medidos no intervalo de medição altamente sensível (hsCRP) podem servir como marcador de risco independente para a identificação de pessoas com risco de doença cardiovascular. Em conexão com os tradicionais resultados laboratoriais clínico-químicos relacionados com a síndrome coronária aguda, a determinação da hsCRP também pode servir como indicação prognóstica independente para os eventos recorrentes nos pacientes com doença coronária crónica ou síndrome coronária aguda.

Significado diagnóstico - A CRP pertence ao grupo de proteínas de fase aguda, cujas concentrações de soro ou plasma aumentam no decurso de uma resposta geral, não específica aos processos inflamatórios infecciosos e não infecciosos.

A CRP é formada pelo fígado e, normalmente, está presente nos soros e plasmas normais sob a forma de oligoproteína.

Vários quadros clínicos resultantes de lesões de tecidos, infecções ou inflamações podem originar valores elevados de CRP entre 20 a 500 mg/l, num período de tempo de quatro a oito horas após um incidente agudo.

Uma vez que valores elevados de CRP estão sempre associados a alterações patológicas, a determinação da CRP possui um elevado valor informativo para o diagnóstico, terapia e monitorização da evolução de processos inflamatórios e das doenças a eles associadas. Valores elevados de CRP não são específicos e, por conseguinte, não deverão ser interpretados sem a história clínica completa do paciente.

Estudos mostraram que a medição de CRP com testes altamente sensíveis constitui um forte indicador independente do risco de futuras doenças cardiovasculares e vasculares periféricas. A determinação de hsCRP também reforça a força comprovativa dos outros marcadores na avaliação do risco das doenças cardiovasculares e vasculares periféricas^{6, 7, 8}. Os valores elevados de CRP determinados com os testes hsCRP são úteis para o prognóstico e tratamento de pacientes com síndromes coronárias agudas.

Princípio do método - As partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal específico contra a CRP humana, quando misturadas com amostras que contêm CRP, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é feita por comparação com um padrão de uma concentração conhecida. O valor analítico de CRP do N Rheuma Standard L foi calibrado tomando por referência o preparado de referência internacional BCR - CRM 4709,10.

Reagentes

Conteúdo da embalagem comercial

Reagente **CardioPhase* hsCRP**, ref. OQIY

Cinco frascos cada com 5 ml ou três frascos cada com 2 ml

Composição - O reagente **CardioPhase* hsCRP** é constituído por uma suspensão de partículas de poliestireno carregadas com um anticorpo monoclonal (rato) contra a CRP.

Conservante - Reagente **CardioPhase* hsCRP**: Gentamicina 6,25 mg/l, anfotericina 0,625 mg/l

Advertências e medidas de precaução

1. Só para uso diagnóstico in vitro.

2. Cada dádiva individual de sangue destinada à preparação do Reagente **CardioPhase hsCRP** foi previamente examinada com vista à detecção de HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV1 e Anti-HIV2. Na preparação só foram utilizadas dádivas com resultado negativo. Independentemente disso, todos os materiais obtidos a partir de tecidos humanos ou fluidos corporais devem ser manuseados com as precauções devidas, seguindo as medidas de segurança recomendadas em caso de risco biológico, uma vez que o risco de contaminação por agentes patogénicos nunca pode ser inteiramente excluído.

Preparação do reagente - O reagente **CardioPhase* hsCRP** está pronto para uso. Antes do primeiro uso, deverá ser misturado cuidadosamente.

Estabilidade e condições de conservação

Conservação entre +2 e +8 °C:

A data de validade está indicada no rótulo.

Estabilidade após abertura:

Quatro semanas, desde que seja novamente conservado hermeticamente fechado, imediatamente após o uso, entre +2 e +8 °C; o reagente não pode ser congelado.

Estabilidade nos sistemas BN*:

Cinco dias, no mínimo, com 8 horas por dia, ou período de tempo equivalente.

Nota: A estabilidade "on-board" depende do sistema BN* utilizado e das condições laboratoriais. Os manuais de utilização dos sistemas BN* II e BN ProSpec® S contêm indicações mais amplas.

Outros materiais necessários

Sistema BN*

N Standard reumatológico SL, ref. OQKZ

N/T Controlos reumatológicos SL/1 e SL/2, ref. OQDB e OQDC

Soro de controlo de apolipoproteína CHD, ref. OUPH

N Reagente suplementar/precipitação, ref. OUMU

N-Diluyente, ref. OUMT

BN* II Evaporation Stoppers (opcionais), ref. OVLE

Material de consumo e equipamento descrito no manual de utilização dos sistemas BN*.

Amostras - Para a medição, deverão ser usadas amostras de soro humano ou plasma heparinizado e EDTA conservadas tão frescas quanto possível (conservadas durante 8 dias, no máximo, entre +2 e +8 °C, ou amostras congeladas. Se as amostras forem congeladas num período de tempo de 24 horas após a colheita, podem ser conservadas durante 8 meses a uma temperatura inferior a -20 °C, se for evitada a repetição da descongelação e da congelação. As amostras de soro devem estar completamente coaguladas e não apresentar partículas ou vestígios de fibrina após a centrifugação. As amostras lipémicas ou as amostras congeladas que se apresentem turvas após a descongelação, deverão ser clarificadas através de centrifugação (10 min. a 15.000 x g) antes da determinação.

Procedimento

Indicações

1. Os pormenores para a manipulação dos sistemas BN* deverão ser retirados do manual de utilização.
2. Antes da medição no sistema BN* 100, é necessário que os reagentes e as amostras tenham atingido a temperatura ambiente (+15 a +25 °C). Os reagentes e as amostras conservadas entre +2 e +8 °C também podem ser utilizados directamente no sistema BN* II / BN ProSpec®.
3. A medição das amostras no sistema BN* 100 deverá ser executada aprox. à mesma temperatura ambiente (máximo 3 °C de desvio), a que foi registada a curva de referência.

Protocolos de ensaio nos sistemas BN* - Os protocolos de ensaio (para o soro e o plasma respectivos) estão contidos no manual de utilização e no software do respectivo instrumento. Todos os passos são executados automaticamente pelo sistema.

Definição da curva de referência - As curvas de referência são obtidas por uma calibração de pontos múltiplos. Para a definição, são efectuadas, automaticamente, séries de diluição do N Standard reumatológico SL com N Diluyente. As diluições do padrão têm de ser utilizadas dentro de 4 horas. A curva de referência permanece válida durante 4 semanas.

Pode ser utilizada para além desse período de tempo, desde que os controlos com os respectivos valores nominais dependentes do processo, como p. ex., os N/T Controlos reumatológicos SL/1 e SL/2 ou o soro de controlo de apolipoproteína CHD se encontrem novamente compreendidos dentro do intervalo de confiança respectivo. Se for utilizado um outro lote de reagente, é necessário efectuar uma nova curva de referência. Os intervalos de medição exactos dependem da concentração de proteína de cada lote de N Standard reumatológico SL. Os intervalos de medição típicos estão indicados no manual de utilização do respectivo sistema BN* .

Medição de amostras do paciente - As amostras são diluídas automaticamente com N Diluyente na relação 1:400 (CRP1) ou 1:20 com o protocolo de ensaio de sensibilidade (CRP2). As diluições têm de ser medidas num espaço de tempo de 4 horas. Para os valores medidos que se situem fora do intervalo de medição, a medição pode ser repetida a partir de uma diluição de amostra superior ou inferior (somente com o protocolo de ensaio CRP1). As repetições de medição feitas a partir de outras diluições de amostras estão descritas no manual de utilização dos sistemas BN*.

Controlo interno de qualidade - Os controlos N/T reumatológicos SL/1 e SL/2 ou o soro de controlo da apolipoproteína CHD deverão ser utilizados após o estabelecimento de cada curva de referência, após a primeira utilização de uma carga de reagente e em cada série de amostras. Na preparação e na avaliação, os controlos são tratados como as amostras do paciente. O valor nominal e o intervalo de confiança estão indicados na tabela de valores dos respectivos controlos. Se o resultado das medições de controlo se situar fora do intervalo de confiança, a determinação do controlo deverá ser repetida. Se o desvio for confirmado através da repetição da medição, deverá ser registada uma nova curva de referência. Os resultados para os pacientes não devem ser emitidos, até a causa do desvio ser identificada e eliminada.

Cálculo dos resultados da análise - A avaliação é efectuada automaticamente em mg/l ou numa unidade de massa derivada seleccionada pelo utilizador no sistema BN*.

Limitações do procedimento - As turvações e partículas podem interferir na determinação. Por isso, as amostras que contêm partículas deverão ser centrifugadas antes da determinação. As amostras lipémicas ou turvas que não se conseguem clarificar com a centrifugação (10 min. a aprox. 15.000 x g) deverão ser excluídas da determinação.

Não foi possível verificar qualquer interferência com bilirubina até 600 mg/l, hemoglobina livre até 10 g/l e triglicéridos até 16 g/l.

As amostras dos pacientes podem conter anticorpos heterófilos que podem provocar falsos resultados elevados ou falsos resultados baixos nos testes imunológicos. Este teste foi concebido de modo a que a influência do anticorpo heterófilo seja mínima. Todavia, não se pode garantir a supressão completa dos seus efeitos. Os resultados deste teste deverão ser sempre interpretados em conexão com os antecedentes do paciente, o quadro clínico e os outros resultados laboratoriais.

Devido aos efeitos matriciais, as amostras de controlo ou amostras de investigação interlaboratorial podem apresentar resultados diversos, em função dos métodos de determinação utilizados. Por isso, poderá ser necessário proceder à avaliação destes resultados com base em valores específicos do método pré-fixados.

Recomendações da comissão de peritos AHA/CDC5:

A determinação de hsCRP não deverá ser utilizada como substituição para os factores de risco cardiovasculares tradicionais. A utilização das directivas de tratamento para as síndromes coronárias agudas não deverá depender do nível da concentração de hsCRP.

Nos pacientes com doença coronária crónica ou síndrome coronária aguda, a determinação de hsCRP pode ser útil como indicação prognóstica independente.

No caso de o teste ser utilizado para a avaliação do risco, os pacientes que apresentem, depois da repetição do teste, um aumento de hsCRP (>10 mg/l) persistente e incompreensível, deverão ser examinados para detectar causas não cardiovasculares.

A comissão de peritos não apoia a generalização do screening como medida pública de saúde, a todos os adultos, para detectar a hsCRP.

Nos pacientes com indícios de infecção aguda, processos inflamatórios sistémicos ou trauma, não deverá proceder-se ao teste de avaliação do risco cardiovascular, até a situação se extinguir.

A aplicação de medidas de prevenção secundárias deverá depender não apenas da determinação da hsCRP, mas sim de uma série de factores de risco (avaliação global do risco).

A repetição das determinações de CRP, não deverá ser utilizada como controlo terapêutico.

Devido à variabilidade intra-individual do valor de CRP, deverão ser efectuadas duas medições separadas de CRP para a avaliação do risco, sendo ideal um intervalo de duas semanas entre as mesmas.

O resultado de hsCRP é um marcador de risco independente.

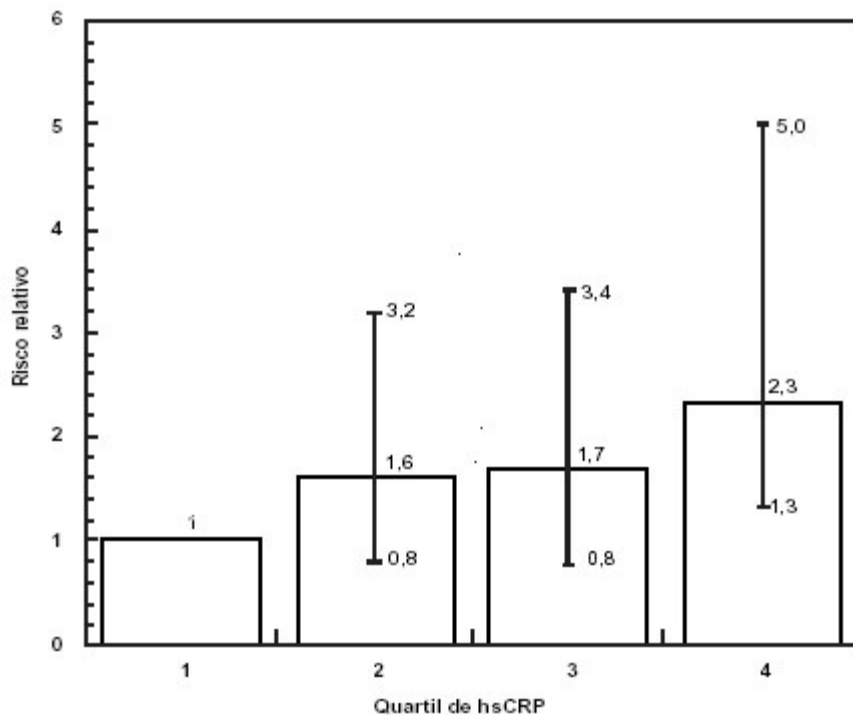
O nível do valor de hsCRP, pode motivar os pacientes a melhorar o seu estilo de vida.

Interpretação dos resultados - As ocorrências medicinais actuais que possam originar lesões de tecidos, infecções ou inflamações e eventuais valores elevados de CRP, deverão ser tomadas em consideração na interpretação dos resultados.

Avaliação do risco nas doenças cardiovasculares e doenças vasculares periféricas:

Vários estudos investigaram a utilidade da determinação de hsCRP no prognóstico das doenças cardiovasculares.

Num subgrupo de 280 participantes do Physicians' Health Study, foram determinados valores iniciais para uma multiplicidade de biomarcadores, incluindo a hsCRP. O grupo foi observado durante um período de nove anos, para se verificar o desenvolvimento das doenças arteriais periféricas (PAD = peripheral arterial disease). O gráfico seguinte mostra o risco relativo (intervalo de confiança de 95%) de desenvolvimento de uma PAD, como função do quartil da concentração de hsCRP¹².



A comissão de peritos AHA/CDC formulou as seguintes directivas para a avaliação do risco:

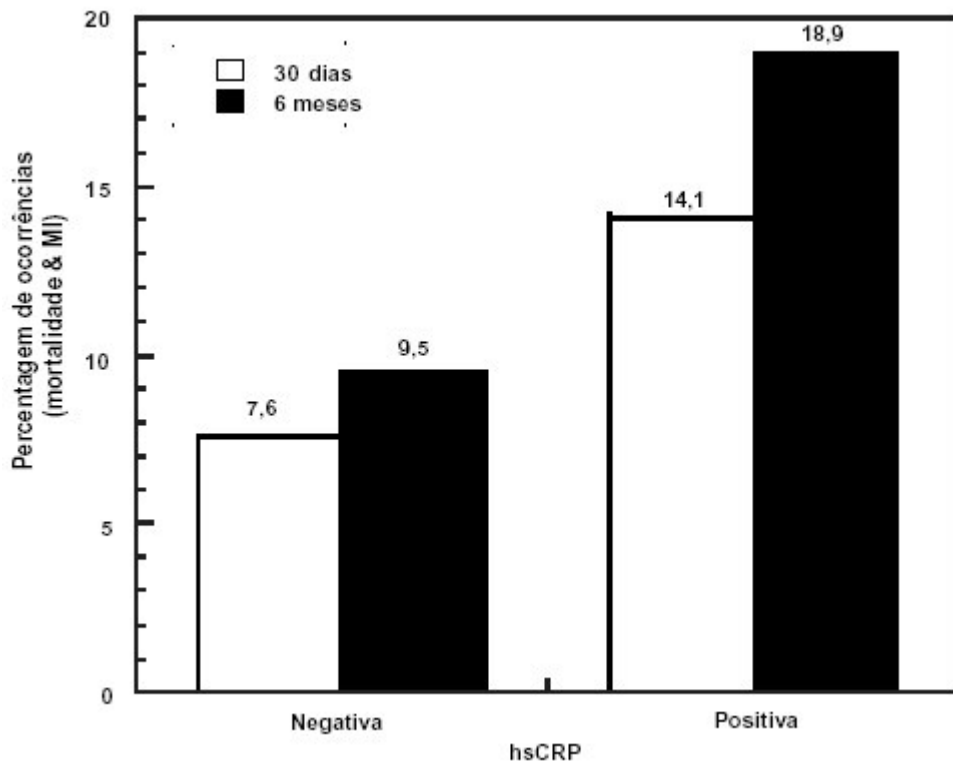
Risco	hsCRP (mg/l)
baixo	< 1,0
médio	1,0 - 3,0
alto	> 3,0

Estratificação do risco:

A medição da hsCRP pode contribuir para o diagnóstico dos pacientes com síndromes coronárias agudas.

Ficou demonstrado que um valor de CRP > 10 mg/l no estado prematuro (6 a 24 horas após a ocorrência dos sintomas) indicia um aumento de risco momentâneo (30 dias a 1 ano) para a repetição de ocorrências cardíacas.

Um subestudo do estudo CAPTURE com 447 pacientes investigou os efeitos clínicos dos valores elevados de CRP na estratificação do risco em pacientes com angina pectoris instável. Como o gráfico seguinte mostra, os pacientes com CRP > 10 mg/l sofreram, com mais frequência, uma ocorrência cardíaca mortalidade ou enfarte do miocárdio (MI), do que os pacientes com CRP < 10 mg/l.



Intervalo de referência

Os valores típicos de CRP para os indivíduos saudáveis estão indicados na bibliografia com = 3 mg/l, 15.

O intervalo de referência para a CRP no soro de 2147 indivíduos testados saudáveis determinado com **CardioPhase*** hsCRP, foi de:

90% 1,69 mg/l

95% 2,87 mg/l.

Neste estudo foi investigada a "Coorte de Estanislau", constituída por 1151 homens e 996 mulheres com idade compreendida entre 5 e 71 anos. Todos os participantes eram de origem europeia e não existiam diagnósticos de doenças graves e/ou crônicas (como o cancro ou doenças vasculares).

Deste estudo foram excluídos os indivíduos sob o efeito de medicamentos inibidores de inflamação ou antibióticos. Uma vez que a CRP é um indicador não específico para os mais diversos processos de doença e os intervalos de referência estão sujeitos a muitas grandezas de influência que podem ser diferentes para cada população examinada, cada laboratório deverá determinar os seus intervalos de referência próprios.

Características de performance da determinação

Sensibilidade - A sensibilidade analítica da determinação é definida pelo limite inferior da curva de referência e depende, assim, da concentração de proteína no padrão N Standard reumatológico SL. O limite típico de detecção para a CRP situa-se em 0,175 mg/l para medições efectuadas com uma diluição de amostra de 1:20. A determinação décupla de uma amostra com um teor de CRP de 0,41 mg/l forneceu um coeficiente de variação 7,6 %.

Especificidade - Não se conhecem reacções cruzadas do anticorpo utilizado.

Precisão - As determinações com o reagente **CardioPhase* hsCRP** forneceram os seguintes coeficientes de variação (CV):

Precisão			
Teor de CRP (mg/l)	Intra-ensaio (n=20) CV (%)	Teor de CRP (mg/l)	Inter-ensaio (n=10) CV (%)
0,5	3,1	0,5	2,5
1,1	3,8	1,3	3,8
2,1	3,4	2,1	2,1
15	4,0	14	2,6
26	2,3	24	3,9
62	4,4	56	5,7

Comparação de métodos - Com o **CardioPhase* hsCRP** (y) foram analisados 71 soros com concentrações de CRP até aprox. 500 mg/l e, em paralelo, com o kit de N Latex CRP (x). A comparação de resultados através da análise de regressão forneceu a seguinte equação de regressão: $y = 0,95 x + 1,43$ mg/l.

Nota - Os valores indicados para a performance da determinação representam resultados típicos e não deverão ser considerados como especificação para o reagente **CardioPhase* hsCRP**.

Bibliografia

V. Folheto Informativo em inglês.

* BN e **CardioPhase** são marcas da Dade Behring Marburg GmbH nos EUA.

BN Pro Spec é uma marca registada da Dade Behring Marburg GmbH nos EUA, Alemanha e noutros países.