



O desempenho diagnóstico da procalcitonina na febre sem foco – estudo prospectivo

Diana Moreira¹, Filipa Balona¹, Angelina Lameirão², Sandra Ramos³, Eduarda Marques¹, Graça Ferreira¹, António Vilarinho¹

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho
2. Serviço de Patologia Clínica – Microbiologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
3. Departamento de Matemática do Laboratório de Engenharia Matemática do Instituto Superior de Engenharia do Porto

Resumo

Introdução: A procalcitonina (PCT) tem sido descrita como um marcador promissor na identificação precoce de infecção bacteriana invasiva (IBI) na febre sem foco (FSF).

Objectivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da PCT, proteína C reactiva (PCR), contagem total de leucócitos (CTL) e neutrófilos (N) na identificação de IBI em crianças com FSF.

Métodos: Estudo prospectivo analítico de 254 crianças (idade: sete dias-36 meses) com FSF, admitidas na urgência pediátrica (UP) de um hospital nível três, que foram submetidas a estudo analítico para excluir IBI. As variáveis clínicas, PCT, PCR, CTL e N foram correlacionadas com a presença de IBI.

Resultados: A IBI foi diagnosticada em 57 (22,4%) crianças. A temperatura corporal máxima, a incidência de vômitos e arrepios, o doseamento da PCT, PCR, CTL e N foram significativamente mais elevados neste grupo comparativamente com o grupo de crianças sem IBI. A área abaixo da curva ROC (AUC) obtida foi: 0,967 (IC95%:0,946-0,988) para a PCT; 0,897 (IC95%:0,845-0,949) para a PCR; 0,792 (IC95%:0,728-0,856) para os N e 0,766 (IC95%:0,697-0,835) para a CTL. O ponto de corte óptimo foi 0,69 ng/ml (sensibilidade: 78,9% e especificidade: 95,4%) para a PCT e 45,5 mg/L (sensibilidade: 79,0% e especificidade: 91,4%) para a PCR. Na regressão logística multivariada, somente a PCT (OR: 10,088; IC95%:3,297-30,865; $p<0,001$) e a PCR (OR: 1,341; IC95%:1,112-1,618; $p=0,002$) foram considerados preditores independentes da presença de IBI. Para as crianças com duração de febre inferior ou igual a doze horas na admissão (21 IBI em 105 crianças), a AUC para a PCT e PCR foi 0,948 (IC95%:0,904-0,993) e 0,795 (IC95%:0,674-0,916), respectivamente ($p<0,001$).

Conclusão: A PCT e a PCR são os marcadores com maior capacidade discriminativa da presença de infecção bacteriana invasiva em crianças com febre sem foco. A PCT apresenta maior poder discriminativo nas crianças com duração de febre inferior ou igual a doze horas.

Palavras-chave: Febre sem foco, procalcitonina, proteína C reactiva, leucócitos, neutrófilos, infecção bacteriana invasiva.

Acta Pediatr Port 2011;42(6):250-7

The diagnostic performance of procalcitonin in fever without source – prospective study

Abstract

Introduction: Procalcitonin (PCT) has been described as an earlier promising marker in identifying invasive bacterial infection (IBI) in fever without source (FWS).

Aim: To assess the diagnostic performance of PCT, C reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC) and absolute neutrophil count (ANC) in identifying invasive bacterial infection (IBI) in children with fever without source (FWS).

Methods: A prospective study was conducted in 254 children (age: seven-days to 36-months) admitted with FWS, at a tertiary care paediatric emergency department. Laboratory tests were performed in all these children to exclude IBI. The clinical variables, PCT, CRP, WBC and ANC were correlated with the presence of IBI.

Results: IBI was diagnosed in 57 (22,4%) children. The higher body temperature, the incidence of vomiting and chills, the determination of PCT, CRP, WBC and ANC were significantly higher in this group than in non-IBI patients.

Prémios: Prémio da Pfizer no XI Congresso Nacional de Pediatria de Melhor Trabalho na área de Pediatria Geral.

Recebido: 22.11.2011
Aceite: 12.12.2011

Correspondência:
Diana Moreira
Serviço de Pediatria
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho
Rua Francisco Sá Carneiro
4430 Vila Nova de Gaia
dianalexmoreira@gmail.com

The area under the ROC curve (AUC) obtained was: 0,967 (95%CI: 0,946-0,988) for PCT; 0,897 (95%CI: 0,845-0,949) for CRP; 0,792 (95%CI: 0,728-0,856) for ANC and 0,766 (95%CI: 0,697-0,835) for WBC. The optimum cut-off value was 0,69 ng/ml (sensitivity:78,9%; specificity:95,4%) for PCT and 45,5 mg/L (sensitivity:79,0%; specificity:91,4%) for CRP. In the multiple regression analysis, only PCT (OR: 10,088; 95%CI: 3,297-30,865; $p < 0,001$) and CRP (OR: 1,341; 95%CI: 1,112-1,618; $p = 0,002$) were considered as significant predictors of IBI. For children with evolution of fever not exceeding twelve hours in admission (21 IBI in 105 children), AUCs for PCT and CRP were 0,948 (95%CI: 0,904-0,993) and 0,795 (95%CI: 0,674-0,916), respectively ($p < 0,001$).

Conclusion: PCT and CRP are the best markers in predicting invasive bacterial infection in the children with fever without source. The PCT is the best marker, mainly in the children with evolution of fever not exceeding twelve hours in admission.

Key-words: Fever without source; procalcitonin; C reactive protein; white blood cells; absolute neutrophil count; invasive bacterial infection.

Acta Pediatr Port 2011;42(6):250-7

Introdução

A febre é um dos principais motivos de recurso (10-35%) aos serviços de urgência pediátrica (UP), principalmente em crianças com idade inferior a 36 meses¹⁻³. Neste grupo etário, as crianças frequentemente recorrem à UP nas primeiras horas de febre. Estes factos justificam a dificuldade que existe em identificar um foco de infecção em 20% das crianças com febre⁴. Na maioria dos casos, a patologia é benigna e auto-limitada, no entanto, 2-29% (incidência variável com o grupo etário e estudo⁴⁻⁶) das crianças com febre sem foco (FSF) apresentam uma infecção bacteriana invasiva (IBI). A história clínica e o exame físico frequentemente são insuficientes na sua identificação⁷, por este motivo tem sido descrita a necessidade de reconhecer marcadores analíticos sensíveis e específicos na identificação de IBI nesta população.

Nas últimas décadas foram publicados vários protocolos clínico-analíticos na abordagem diagnóstica da FSF. Analiticamente, Baraff *et al*⁴ definiram como pontos de corte óptimo na identificação da IBI: 15000/mm³ para a contagem total de leucócitos (CTL) e 10000/mm³ para os neutrófilos (N). No entanto, o desempenho diagnóstico destes dois clássicos marcadores biológicos tem sido colocado em causa^{6,8-10}. Na última década, a proteína C reactiva (PCR) foi integrada na prática clínica dos serviços de UP como um marcador de fase aguda na identificação de infecção bacteriana. A PCR demonstrou ser um bom marcador, contudo é pouco específica na discriminação das infecções víricas e bacterianas e é incapaz de determinar a presença e a gravidade da infecção nas primeiras doze horas do processo infeccioso^{11,12}. A procalcitonina (PCT), um péptido precursor da hormona calcitonina, foi descrita em 1993¹³ como um novo marcador na identificação de infecção bacteriana. Na última década, alguns autores^{5-6,8-10,14-20} têm descrito a PCT como um marcador promissor na identificação

precoce de IBI. O tempo de semi-vida da PCT é mais curto do que o da PCR^{5,9,10} e o seu valor aumenta doze a 36 vezes, duas a seis horas após o início do estímulo infeccioso.

Os objectivos deste estudo foram avaliar o desempenho diagnóstico da PCT na identificação de IBI nas crianças admitidas na UP por FSF e comparar o desempenho desta com o da PCR, CTL e N, bem como determinar os pontos de corte óptimo destes marcadores analíticos na identificação de IBI.

Material e Métodos

Desenho do estudo e amostra populacional. Estudo prospectivo analítico realizado na UP de um hospital urbano português nível três, entre um de Fevereiro e 30 de Novembro de 2009. Neste estudo foram incluídas todas as crianças com idade compreendida entre os sete dias e os 36 meses com história de febre (definida pelos autores como temperatura rectal superior ou igual a 38° C) sem focalização detectada na história clínica e exame objectivo, que por risco de IBI foram submetidas a estudo analítico. O risco de IBI foi avaliado pelo pediatra de urgência. O projecto de investigação deste estudo foi previamente aprovado pela comissão ética da instituição em que a investigação foi realizada, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e foi obtido consentimento informado de todos os pais ou responsáveis legais das respectivas crianças incluídas no estudo. Os autores definiram como critérios de exclusão: história de antibioterapia e/ou imunizações nas 48 horas prévias à admissão, cirurgia nos sete dias prévios à admissão, patologia crónica conhecida, infecção urinária prévia ou patologia nefrourológica conhecida, febre com evolução superior a sete dias.

Protocolo do estudo. Na admissão, todas as crianças incluídas no estudo foram submetidas aos seguintes exames complementares de diagnóstico: hemograma completo, doseamento sérico da PCT e da PCR, hemocultura, tira teste urinária asséptica e urocultura. O método de colheita asséptica de urina foi realizado de acordo com a idade da criança por punção vesical, algaliação ou jacto médio. Todas as crianças com infecção do tracto urinário (ITU), segundo os critérios definidos pelos autores com crescimento significativo de um único organismo uropatogénico na urocultura, isto é, crescimento superior ou igual a 10⁴ unidades formadoras de colónias/mL (UFC/ml) na urina colhida por algaliação, superior ou igual a 5x10⁴ UFC/ml por jacto médio e superior ou igual a 10² UFC/ml por punção vesical, realizaram ecografia renopélvica e cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico-tecnécio-99m radioactivo (99mTc-DMSA) nas primeiras 72 horas de antibioterapia, com intuito de avaliar em fase aguda o atingimento renal da ITU. Os recém-nascidos com febre e as crianças febris com ar tóxico na admissão foram submetidos a punção lombar, na ausência de contra-indicação clínica na realização da mesma, e a radiografia torácica. Nestes casos foram realizados o exame citoquímico, bacteriológico e virológico do líquido cefalorraquidiano (LCR). A necessidade de realizar exames complementares de diagnóstico adicionais nas restantes crianças, bem como a instituição de terapêutica e decisão de internamento foi realizada pelo pediatra de urgência.

As crianças que tiveram alta para o domicílio foram reavaliadas clinicamente, 48 a 92 horas após a alta, numa consulta de Pediatria. O diagnóstico final foi estabelecido na reavaliação.

De acordo com o diagnóstico final, as crianças foram classificadas em dois grupos: crianças com IBI e crianças sem IBI. Foram incluídas no grupo com IBI, as crianças com: bacteriemia (identificação de bactéria patogénica na hemocultura), meningite bacteriana (pleiocitose e identificação de bactéria patogénica na hemocultura e/ou no LCR), pielonefrite aguda (urocultura com crescimento significativo associado a alterações de fase aguda detectadas na cintigrafia renal com $^{99m}\text{Tc-DMSA}$), pneumonia bacteriana (consolidação lobar diagnosticada na radiografia pulmonar, confirmada por dois pediatras da instituição onde decorreu o estudo), infecção osteoarticular de etiologia bacteriana, infecção profunda dos tecidos, gastroenterite aguda de etiologia bacteriana (isolamento de bactéria na coprocultura) em lactente com idade inferior a três meses e critérios de sépsis definida de acordo com Goldstein Brahm et al²¹ associada a melhoria clínica evidente após início de antibioterapia. As restantes crianças com culturas bacteriológicas negativas com melhoria clínica sem instituição de antibioterapia e diagnóstico de infecção vírica e/ou diagnóstico de infecção bacteriana focal no seguimento, como ITU sem atingimento renal (urocultura com crescimento significativo associado a cintigrafia renal com $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ em fase aguda sem alterações detectadas), otite média aguda (OMA), gastroenterite (GEA) em crianças com idade superior ou igual a três meses foram classificadas no grupo de crianças sem IBI.

Avaliação laboratorial. A avaliação laboratorial foi realizada no laboratório de urgência do hospital onde decorreu o estudo. A CTL e dos N foram determinadas por contagem celular automática (autoanalisador hematológico *Sysmex XT 1800i* @ da *Sysmex Corporation – Kobe Japan*), o doseamento sérico da PCR por imunoturbidimetria (reagente de PCR de 2ª geração referência número 20764930322 no equipamento *Cobas Integra 400* @ da *Roche Diagnostics – Basileia, Suíça*) e o doseamento sérico da PCT por um método imunoenzimático sanduíche quantitativo e automatizado com detecção final em fluorescência (reagente *VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT* nos aparelhos da família *VIDAS* da *bioMérieux SA – Marcy-l'Etoile/France*) com doseamento disponível em 20 minutos, margem de leitura variável entre 0,05 e 200 ng/ml com sensibilidade funcional de 0,09 ng/ml.

Variáveis demográficas, clínicas e analíticas analisadas. As variáveis analisadas foram: a idade (meses), o sexo, a temperatura corporal máxima (°C), a duração da febre na admissão (horas), outros dados da história clínica e do exame objectivo, a CTL e N, o doseamento sérico da PCT e PCR e o diagnóstico final.

Análise estatística. Nas comparações entre os dois grupos (crianças com e sem IBI), baseadas em variáveis categóricas, foi usado o teste do qui-quadrado de independência. Nos casos em que as condições de aplicabilidade do teste qui-quadrado não foram verificadas, usaram-se os resultados do teste exacto, consoantes com a Simulação de Monte-Carlo. Nas comparações entre os dois grupos em estudo baseadas em variáveis contínuas recorreu-se ao teste t para amostras independentes ou ao teste não paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney* quando

as amostras apresentavam dimensão reduzida. Para avaliar a capacidade discriminativa dos marcadores PCT, PCR, CTL e N na discriminação da presença de IBI foram construídas curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Estas curvas foram também usadas na identificação de pontos de corte dos marcadores PCR, PCT, CTL e N para a predição da presença de IBI. A identificação de preditores independentes de IBI foi realizada com recurso à regressão logística multivariada. Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS 17,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

Resultados

Descrição da amostra populacional. Durante os dez meses do estudo 306 crianças cumpriram os critérios de inclusão da amostra populacional previamente definidos pelos autores. Destas, foram excluídas 29 crianças por história de antibioterapia e/ou imunizações nas 48 horas prévias à admissão (14), cirurgia nos sete dias prévios (1), antecedentes de infecção urinária ou patologia nefrourológica conhecida (14), e 23 crianças foram perdidas por estudo analítico-imagiológico (19) e/ou seguimento (4) incompletos (Figura 1). Das restantes 254 crianças analisadas, 141 (55,5%) eram do sexo masculino. A mediana da idade foi 8 (0-24) meses; 43 (17%) crianças tinham idade inferior a três meses, cinco das quais eram recém-nascidos. A mediana da temperatura corporal máxima foi 39,2 (38-41) °C. Na admissão, a mediana da duração de febre foi 18,5 (1-144) horas; 105 (41,3%) crianças apresentavam febre com duração inferior ou igual a doze horas e 41 (16,2%) inferior ou igual a seis horas.

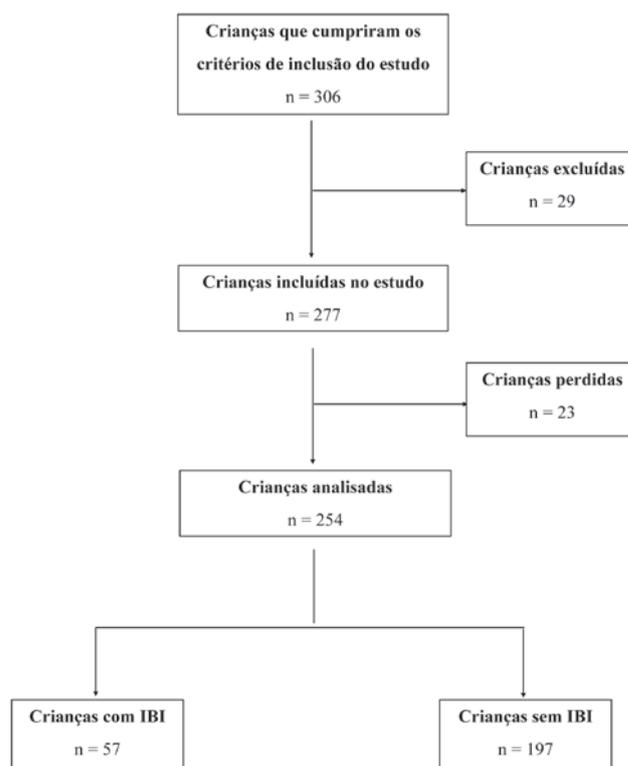


Figura 1. Fluxograma do estudo (IBI – infecção bacteriana invasiva)

Quadro I. Diagnósticos finais dos grupos de crianças com infecção bacteriana invasiva (n = 57) e sem infecção bacteriana invasiva (n = 197).

Grupo sem IBI (n = 197; 77,6%)	Grupo com IBI (n = 57; 22,4 %)
Infecção vírica provável (n = 113)	Pielonefrite aguda (n = 26)
OMA e adenoidite aguda (n = 16)	✓ <i>Escherichia coli</i> (24)
ITU sem atingimento renal (n = 14)	✓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)
✓ <i>Escherichia coli</i> (14)	✓ <i>Proteus mirabilis</i> (1)
GEA (n = 12)	Sépsis (n = 21)
✓ <i>Rotavírus</i> (6)	✓ <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B (1)
✓ <i>Salmonella enteritidis</i> (2)	✓ Sem identificação de agente (20)
✓ <i>Campylobacter</i> (1)	Pneumonia lobar (n = 4)
Infecção a H1N1 (n = 12)	Meningite (n = 2)
Bronquiolite aguda (n = 10)	✓ <i>Streptococcus</i> do grupo B (1)
✓ <i>Vírus Sincicial Respiratório</i> (5)	✓ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)
✓ <i>Adenovírus</i> (1)	GEA (idade < 3 meses) (n = 2)
Exantema súbito (10)	✓ <i>Salmonella enteritidis</i> (2)
Herpangina (4)	Etmoidite aguda (n = 1)
Infecção a Parvovírus (n = 2)	Abcesso periamigdalino (n = 1)
Escarlatina (2)	
Meningite a Enterovírus (n = 1)	
Doença de Kawasaki (n = 1)	

Legenda: IBI – infecção bacteriana invasiva; OMA – otite média aguda; ITU – infecção do tracto urinário; GEA – gastroenterite aguda; H1N1 – vírus influenza A H1N1.

Na admissão, de acordo com a triagem de Manchester^{22,23}, 88 (34,6%) crianças foram triadas como muito urgente, 119 (46,9%) como urgente e 47 (18,5%) como pouco urgente.

Noventa e cinco (37,4%) crianças foram internadas e em 88 (34,6%) crianças foi iniciada antibioterapia.

Após reavaliação clínica, de acordo com o diagnóstico final, identificaram-se 57 (22,4%) crianças com IBI e 197 (77,6%) crianças sem IBI (Quadro I). No grupo de crianças com IBI diagnosticou-se: pielonefrite aguda (PNA) em 26 (10,2%) crianças, com isolamento de *Escherichia coli* (24), *Pseudomonas aeruginosa* (1) e *Proteus mirabilis* (1) na urocultura; sépsis em 21 (8,3%) crianças, com identificação de agente em apenas uma criança (*Neisseria meningitidis* grupo B na hemocultura); pneumonia lobar em quatro crianças; meningite bacteriana em duas crianças, com isolamento de *Streptococcus* do grupo B (1) e *Streptococcus pneumoniae* (1) no LCR; GEA a *Salmonella enteritidis* em dois lactentes com idade inferior a três meses; etmoidite aguda numa criança e abscesso periamigdalino noutra. No grupo de crianças sem IBI, diagnosticaram-se: 35 (13,8%) crianças com infecção bacteriana focal (OMA ou adenoidite aguda, ITU sem atingimento renal (ITUsR), GEA e escarlatina); 48 (18,9%) crianças com infecção vírica confirmada (infecção a vírus influenza A H1N1, bronquiolite aguda, exantema súbito, GEA vírica e/ou sem identificação de agente na coprocultura, herpangina e meningite a *enterovírus*); 113 (44,5%) crianças com infecção vírica provável (culturas bacteriológicas negativas, melhoria clínica espontânea sem antibioterapia e sem sinais de infecção bacteriana focal na reavaliação) e uma criança com diagnóstico final de doença de Kawasaki.

Comparação entre os grupos de crianças com e sem IBI. A caracterização e respectiva comparação das variáveis demográficas, clínicas e analíticas entre os grupos de crianças com e sem IBI são apresentadas no Quadro II. A temperatura corporal máxima,

a incidência de vômitos, a incidência de arrepios, o doseamento da PCT, PCR, CTL e N foram significativamente mais elevados no grupo de crianças com IBI comparativamente com o grupo de crianças sem IBI (p<0,05). Na Figura 2, apresenta-se em diagramas de extremos e quartis, a comparação dos marcadores PCT, PCR, CTL e N entre os grupos de crianças com e sem IBI.

Quadro II. Caracterização e comparação das variáveis demográficas, clínicas e analíticas entre os grupos de crianças com e sem infecção bacteriana invasiva (IBI).

Variáveis	Grupo sem IBI (n = 197)	Grupo com IBI (n = 57)	P
Idade (meses)	9,7±8,1*	12,4±9,4*	NS
Evolução da febre (horas)	26,9±26,2*	31,1±29,2*	NS
Temperatura máxima (°C)	39,2±0,6*	39,5±0,6*	0,040
Irritabilidade (%)	26,9	38,6	NS
Recusa alimentar (%)	15,2	21,1	NS
Exantema (%)	22,8	21,1	NS
Vômitos (%)	8,1	19,3	0,016
Arrepios de frio (%)	2,0	14,0	<0,001
Crises convulsivas (%)	7,1	3,5	NS
Contagem total de leucócitos (mm ³)	11622±5349*	18354±7765*	<0,001
Neutrófilos (mm ³)	5919±3697*	11979±6854*	<0,001
Proteína C reactiva (mg/L)	17,2±19,1*	85,3±60,5*	<0,001
Procalcitonina (ng/ml)	0,18±0,30*	4,28±9,20*	<0,001

Legenda: * média ± desvio padrão; NS – não significativo; p – nível de significância. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

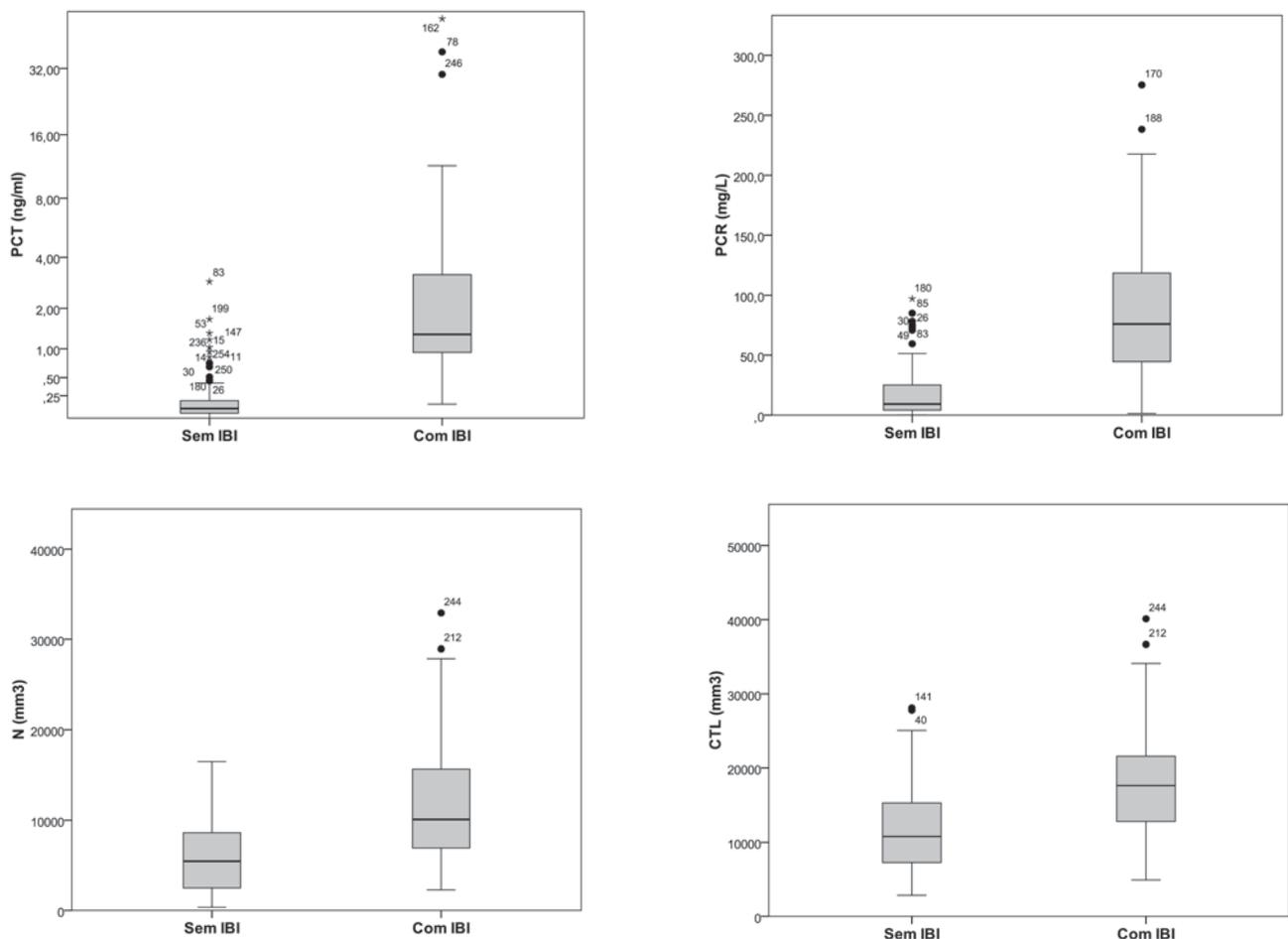


Figura 2. Comparação dos marcadores PCT, PCR, CTL e N entre o grupo de crianças com e sem infecção bacteriana invasiva (PCT – procalcitonina; PCR – proteína C reactiva; CTL – contagem total de leucócitos; N – neutrófilos; IBI – infecção bacteriana invasiva. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.)

Não se observou uma relação de dependência significativa ($p=0,346$) entre a presença de IBI e o facto de a criança ter (27,9%) ou não idade inferior a três meses (21,3%).

Capacidade discriminativa das variáveis analíticas na identificação de IBI. Na Figura 3, são apresentadas as curvas ROC construídas para avaliar a capacidade discriminativa dos marcadores PCT, PCR, CTL e N na identificação de IBI. A área abaixo da curva ROC (AUC) obtida foi: 0,967 (IC95%:0,946-0,988) para a PCT; 0,897 (IC95%:0,845-0,949) para a PCR; 0,792 (IC95%:0,728-0,856) para os N e 0,766 (IC95%:0,697-0,835) para a CTL. A diferença entre as AUC da PCT ou da PCR e as AUC da CTL ou N foi estatisticamente significativa ($p<0,05$), bem como a diferença entre a AUC da PCT e da PCR. Neste estudo (Quadro III), o ponto de corte óptimo foi 0,69 ng/ml (sensibilidade:78,9% e especificidade:95,4%) para a PCT e 45,5 mg/L (sensibilidade:79,0% e especificidade:91,4%) para a PCR, 9195/mm³ (sensibilidade:60,7% e especificidade:79,2%) para os N e 14650/mm³ para a CTL (sensibilidade:64,3% e especificidade:72,1%).

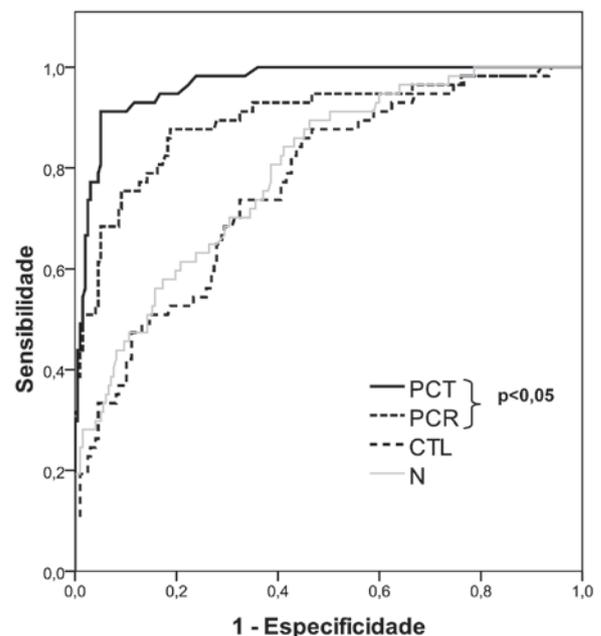


Figura 3. Curvas ROC para avaliar a capacidade discriminativa dos marcadores PCT, PCR, CTL e N na identificação de infecção bacteriana invasiva (ROC – Receiver Operating Characteristic; PCT – procalcitonina; PCR – proteína C reactiva; CTL – contagem total de leucócitos; N – neutrófilos. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.)

Quadro III. Capacidade discriminativa da PCT, PCR, CTL e N na identificação de infecção bacteriana invasiva.

AUC	PCT: 0,967	PCR: 0,897	N: 0,792	CTL: 0,766
(IC 95%)	(0,946-0,988)	(0,845-0,949)	(0,728-0,856)	(0,697-0,835)
Pontos de corte	≥ 0,69 (ng/ml)	≥ 45,5 (mg/L)	≥ 9195 mm ³	≥ 14650 mm ³
Sensibilidade	78,9%	79,0%	60,7%	64,3%
Especificidade	95,4%	91,4%	79,2%	72,1%
VPP	83,3%	70,7%	45,3%	40,2%
VPN	94,0%	91,8%	87,4%	87,7%

Legenda: ROC – Receiver Operating Characteristic; AUC – área abaixo da curva ROC; PCT – procalcitonina; PCR – proteína C reactiva; CTL – contagem total de leucócitos; N – neutrófilos; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

Regressão logística multivariada. Das variáveis clínicas e analíticas estudadas na regressão logística multivariada, somente a PCT (OR:10,088; IC95%:3,297-30,865; p<0,001) e a PCR (OR:1,341; IC95%:1,112-1,618; p=0,002) foram considerados preditores independentes da presença de IBI.

Duração da febre na admissão inferior ou igual a doze horas. Das 105 crianças com duração da febre inferior ou igual a doze horas na admissão, 21 (20%) apresentavam IBI. Neste subgrupo de crianças, o doseamento da PCT, PCR, CTL e N também foram significativamente mais elevados no grupo de crianças com IBI comparativamente com o grupo de crianças sem IBI (p<0,001). Neste subgrupo, a PCT apresentou maior poder discriminativo da presença de IBI em relação à PCR. A AUC para a PCT e PCR foi 0,948 (IC95%:0,904-0,993) e 0,795 (IC95%:0,674-0,916), respectivamente (p<0,001). As AUCs para os N (0,728; IC95%:0,612-0,845) e CTL (0,700; IC95%:0,579-0,822) revelaram-se inferiores às obtidas para a PCT e PCR (ver Figura 4).

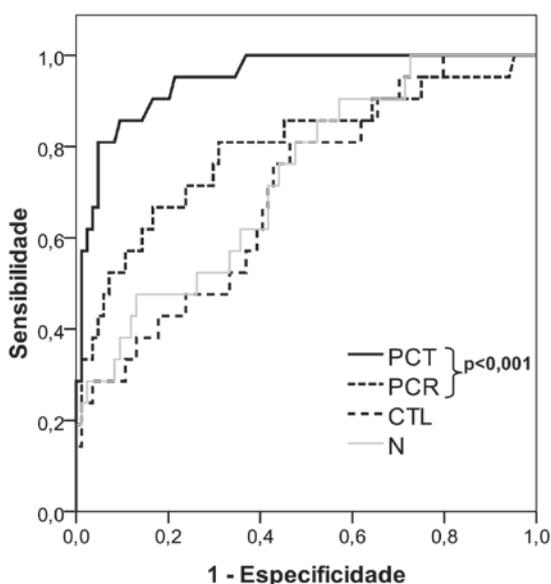


Figura 4. Curvas ROC para a PCT, PCR, CTL e N na identificação de IBI no grupo de crianças com duração da febre na admissão inferior ou igual a doze horas (ROC – Receiver Operating Characteristic; PCT – procalcitonina; PCR – proteína C reactiva; CTL – contagem total de leucócitos; N – neutrófilos; IBI – infecção bacteriana invasiva. Considerou-se uma probabilidade de erro de tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais).

Infecção do tracto urinário febril. Das 40 crianças do estudo com diagnóstico inaugural de ITU febril, diagnosticou-se PNA em 26 (65%) crianças e ITUsR em catorze (35%). Das variáveis analíticas estudadas, apenas a CTL não se revelou significativamente mais elevada no grupo de crianças com PNA (incluídas no grupo de crianças com IBI) comparativamente com o grupo de crianças com ITUsR (incluídas no grupo de crianças sem IBI). Neste subgrupo, a AUC obtida foi: 0,962 (IC95%:0,876-1,000) para a PCT; 0,783 (IC95%:0,635-0,931) para a PCR e 0,717 (IC95%:0,551-0,884) para os N. O ponto de corte óptimo foi: 0,94 ng/ml (sensibilidade:76,9% e especificidade:92,9%) para a PCT e 51,7 mg/L (sensibilidade:69,2% e especificidade:71,4%) para a PCR.

Discussão

Nesta amostra populacional, a prevalência da IBI foi de 22,4%, superior à reportada em alguns estudos²⁴ previamente realizados em serviços de UP, mas semelhante a outros com idêntica selecção da amostra^{5-6,9,15}. Neste estudo, a IBI mais frequente foi a PNA (10,2%), seguida da sépsis (8,3%), pneumonia lobar (1,6%) e meningite (0,8%). O número de crianças internadas (37,4%) foi inferior ao constatado num estudo semelhante⁹. Os resultados sugerem que as crianças com FSF e temperatura corporal mais elevada, arrepios e vômitos apresentam maior risco de IBI.

À semelhança de outros estudos previamente publicados^{6,8-10,15,17,19}, este estudo confirma que a PCT e a PCR apresentam desempenho diagnóstico superior à CTL e N na identificação de IBI nas crianças com FSF. Da análise das curvas ROC, constatou-se que a PCT apresenta a maior AUC sem áreas de sobreposição num IC95%. Na regressão multivariada, somente a PCT e a PCR foram considerados preditores independentes da presença de IBI. Contraditoriamente, Isaacman *et al*²⁴ não detectaram diferença significativa entre as AUCs da PCR, CTL e N, tal como mais recentemente Manzano *et al*²⁵ descreveram semelhante desempenho diagnóstico entre a PCT, PCR, CTL e N no diagnóstico da IBI. Estes resultados contraditórios são provavelmente devidos à heterogeneidade do desenho dos estudos e aos diferentes critérios de inclusão. De salientar que Manzano *et al*²⁵, não determinaram o envolvimento renal das ITU pela cintigrafia renal com ^{99m}Tc-DMSA, tendo incluído todas as ITU no grupo de crianças com IBI. Consideramos que este facto pode alterar significativamente a validade dos dados, uma vez que 88,9% das IBI nesse estudo correspondiam a ITU.

O ponto de corte óptimo para a PCT na identificação da IBI neste estudo foi 0,69 ng/ml (sensibilidade:78,9% e especificidade:95,4%), enquanto que em estudos com população semelhante variou entre 0,5 ng/ml^{6,8,17} e 0,9 ng/ml^{9,15}. O ponto de corte óptimo para a PCR foi 45,5 mg/L (sensibilidade:79,0% e especificidade:91,4%), em comparação com a margem variável entre 27,5 e 70,0 mg/L dos estudos previamente publicados^{6,8-9,15,24}. Muito próximos dos pontos de corte óptimo classicamente usados¹⁻⁴ (N: 10000/mm³; CTL: 15000/mm³) para os N e CTL nos protocolos de abordagem diagnóstica da FSF,

no nosso estudo os pontos de corte óptimo calculados foram 9195/mm³ (sensibilidade:60,7% e especificidade:79,2%) para os N e 14650/mm³ (sensibilidade:64,3% e especificidade:72,1%) para a CTL.

No subgrupo de crianças com duração de febre inferior ou igual a doze horas na admissão (41,3% das crianças incluídas no estudo), a PCT apresentou maior desempenho diagnóstico na identificação de IBI do que a PCR ($p < 0,001$), de acordo com os resultados previamente publicados^{6,9,15}. No subgrupo das crianças com diagnóstico de ITU febril, identificou-se ITUsR em 35% da amostra, como já previamente descrito noutros estudos²⁶⁻²⁷ e a PCT revelou superioridade em relação aos outros marcadores na identificação do atingimento renal, à semelhança de outros estudos²⁶⁻²⁷.

Este estudo decorreu na UP de um hospital português nível 3, com uma área de influência de aproximadamente 53 724 crianças com idade inferior aos 15 anos. Em Portugal, as vacinas conjugadas contra a doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serótipo b e *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (MenC) integram o Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 2000 e 2006, respectivamente. A vacina conjugada anti-pneumocócica heptavalente (VCP7) foi introduzida em 2001 apenas como prescrição individual, não tendo sido até ao momento integrada no PNV das crianças saudáveis. Assim sendo, a evolução exacta da sua cobertura vacinal nas crianças portuguesas é desconhecida. Segundo o conhecimento dos autores, este estudo prospectivo representa o primeiro a nível nacional sobre o desempenho diagnóstico da PCT, PCR, CTL e N na identificação de IBI, no qual todas as crianças com FSF e aparente risco de IBI foram incluídas.

Uma das limitações deste estudo foi o critério de diagnóstico etiológico da pneumonia bacteriana, tendo por base apenas as alterações radiológicas, uma vez que a radiografia pulmonar por si só é pouco sensível em diferenciar a pneumonia vírica da bacteriana²⁸. Contudo, os autores consideram que este facto não afectou significativamente a validade dos resultados, dada a baixa incidência da pneumonia lobar neste estudo e a melhoria clínica evidente após o início da antibioterapia. Outra limitação identificada pelos autores foi a baixa prevalência de bacteriemia nas crianças classificadas com sépsis, segundo os critérios de Goldstein Brahm *et al*²¹. Apesar de todas as crianças incluídas no estudo terem realizado hemocultura, não foi definido previamente pelos autores o volume mínimo de sangue em função da idade da criança.

Conclusão

Os autores confirmaram que a PCT e a PCR são os marcadores analíticos com maior capacidade discriminativa da presença de infecção bacteriana invasiva em crianças com febre sem foco. A PCT apresentou o maior desempenho diagnóstico na identificação de infecção bacteriana invasiva, principalmente no subgrupo de crianças com duração de febre inferior ou igual a doze horas na admissão e nas crianças com diagnóstico de infecção do tracto urinário febril, nas quais revelou maior poder preditivo na identificação de pielonefrite aguda.

No entanto, dado o custo mais elevado e a menor experiência clínica da PCT, o seu doseamento na abordagem diagnóstica das crianças com febre sem foco deve ser reservado para os subgrupos acima citados e/ou situações clínicas dúbias com elevado risco de infecção bacteriana invasiva.

Referências

1. Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, *et al*. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
2. Denise KS, Bukont EL. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *Am Fam Physician* 2007;75:1805-11.
3. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53:167-194.
4. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000;36:602-14.
5. Reina MP, Alcántara IR, Micó SV, López-Prats Lucea JL, Modesto i Alapont V. Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:403-12.
6. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein test in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
7. McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children. *Pediatrics* 1985;76:167-71.
8. Fernández LA, Luaces CC, García GJJ, Fernández PJ. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895-903.
9. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
10. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008;122:701-10.
11. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacterial versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988;113:641-6.
12. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-47.
13. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
14. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-17.
15. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, *et al*. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localizing signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160:95-100.

16. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620-30.
17. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005; 94:155-8.
18. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:34-41.
19. Guen CG, Delmas C, Launay E, Caillon J, Loubersac V, Picherot G, et al. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis* 2007;39:157-9.
20. Fernández LA, Luaces CC, Valls TC, Ortega RJ, García GJJ, Mira VA, et al. Procalcitonina en el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en lactantes febriles. *An Esp Pediatr* 2001;55:321-8.
21. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Critic Care Med* 2005;6:2-8.
22. Mackway-Jones K, Marsden J, Windle J. *Emergency Triage: Manchester Triage Group*. Second edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006.
23. Roukema J, Steyerberg EW, van Meurs A, Ruige M, Lei J, Moll HA. Validity of the Manchester Triage System in paediatric emergency care. *Emerg Med J* 2006; 23:906-10.
24. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:905-9.
25. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Devlin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011;96:440-6.
26. Güven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydn F, Gungor F, Akman S, et al. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin? *Nucl Med Commun* 2006;27:715-21.
27. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004;114:249-55.
28. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66:ii1-ii23.