

# **VALOR DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE INFEÇÃO BACTERIANA NO PÓS-OPERATÓRIO**

Ana Patrícia Ventura<sup>1</sup>; Sofia Ferreira<sup>2</sup>; Isabel Albuquerque<sup>3</sup>; Carla Pinto<sup>4</sup>; Farelá Neves<sup>5</sup>

<sup>(1)</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>(2)</sup> Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Coimbra, Portugal

<sup>(3)</sup> Laboratório de Imunoquímica do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Coimbra, Portugal

<sup>(4)</sup> Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Coimbra, Portugal

<sup>(5)</sup> Serviço de Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

Resumo .....	2
Abstract.....	4
Introdução.....	6
Materiais e métodos.....	8
Resultados.....	10
Discussão .....	18
Referências .....	24
Agradecimentos .....	27
Anexo 1.....	28
Anexo 2.....	29
Anexo 3.....	31

## RESUMO

**Introdução:** Em doentes críticos pode ser difícil distinguir sépsis de outras situações que curse com resposta inflamatória aguda, como ocorre após as intervenções cirúrgicas extensas. A procalcitonina é atualmente considerada um marcador de infecção bacteriana grave e sépsis, que poderá ser útil nesses casos.

**Objetivos:** Avaliar o perfil evolutivo da procalcitonina e da proteína C reativa no pós-operatório de crianças internadas nos Cuidados Intensivos Pediátricos, compará-las como marcadores de infecção bacteriana sistêmica, e determinar fatores que possam influenciar a evolução da PCT.

**Metodologia:** Foram incluídas crianças submetidas a cirurgia e admitidas nos Cuidados Intensivos do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, de 15 de Setembro de 2011 a 15 de Fevereiro de 2012. Procedeu-se à medição seriada da procalcitonina e proteína C reativa em diferentes períodos de tempo do pós-operatório (0, 6-12, 24-30, 48-54, 72-78, e 120-126 horas), para avaliar o perfil destes marcadores. Dividiu-se a população em estudo em infetados e não infetados, e nestes comparou-se a procalcitonina e a proteína C reativa.

**Resultados:** Foram incluídas 34 crianças, com uma mediana de idades de 12,6 anos (3 dias - 16 anos), submetidas a três tipos de cirurgias: Cirurgia Geral, Cirurgia Ortopédica e Neurocirurgia. Destas, 4 apresentavam sépsis e 30 não tinham infecção. Nos doentes sem infecção observou-se um aumento dos níveis da procalcitonina, atingindo um platô das 6-12 às 24-30 horas, que não ultrapassou os 2 ng/ml. Já nos doentes com infecção, o pico mediano foi superior a 10 ng/ml. Nesses doentes, o pico mediano da proteína C reativa foi atingido às 48-54 horas e ultrapassou os 5 mg/dl. A procalcitonina, mas não a proteína C reativa, apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com e sem infecção.

Os valores da procalcitonina nos doentes não infetados foram influenciados pelo grau de contaminação da cirurgia (sendo superior nas cirurgias limpa-contaminadas versus limpa) e pelos diferentes tipos de cirurgia (a Cirurgia Geral apresentou valores superiores face à Cirurgia Ortopédica e à Neurocirurgia no pós-operatório imediato).

**Conclusões:** O presente estudo conclui que a procalcitonina pode ser um instrumento valioso para o diagnóstico de sépsis, no período pós-operatório de crianças e adolescentes, podendo ser útil para a otimização da terapêutica antibiótica.

**Palavras-chave**

Procalcitonina, proteína C reativa, pós-operatório, sépsis, síndrome de resposta inflamatória sistémica.

## ABSTRACT

**Introduction:** In critically ill patients sepsis can be difficult to distinguish from other situations with an acute inflammatory response, as occurs after extensive surgical interventions. Procalcitonin is currently considered a marker of severe bacterial infection and sepsis, and can be useful in these cases.

**Aims:** To assess the evolutionary profile of procalcitonin and C-reactive protein in the postoperative period of children hospitalized in a Pediatric Intensive Care Unit, and compare both as markers of systemic bacterial infection. In addition, the factors that influence the evolution of PCT were determined.

**Methods:** The study included children who underwent surgery and were admitted to the Intensive Care Unit of Pediatric Hospital Carmona da Mota, between the 15<sup>th</sup> September 2011 and 15<sup>th</sup> February 2012. Serial measurements of procalcitonin and C-reactive protein were performed at different time periods after surgery (0, 6-12, 24-30, 48-54, 72-78 and 120-126 hours), to evaluate the profile of these markers. The study population was divided into infected and non-infected and procalcitonin and C-reactive protein were compared in these groups.

**Results:** 34 children were included, with a median age of 12,6 years (3 days - 16 years). Surgery was performed in three areas: General Surgery, Orthopedic Surgery and Neurosurgery. Of these children, 4 had sepsis and 30 had no infection. In non-infected patients increased levels of procalcitonin were observed, reaching a plateau from 6-12 to 24-30 hours, which did not exceed 2 ng/ml. In infected patients, the median peak was greater than 10 ng/ml. In these, the median peak of C-reactive protein was reached at 48-54 hours and exceeded 5 mg/dl. Procalcitonin, but not C-reactive protein, showed statistically significant differences between patients with and without infection. The values of procalcitonin in non-

infected patients were influenced by the degree of wound contamination (higher in clean-contaminated versus clean surgery) and in different areas of surgery (the values in General Surgery were superior in comparison to Orthopedic Surgery and Neurosurgery, in the immediate postoperative period).

**Conclusions:** This study concludes that procalcitonin can be an important marker for the diagnosis of sepsis in the postoperative period of children and adolescents, which may be useful to optimize the antibiotic therapy.

**Key Words**

Procalcitonin, C-reactive protein, postoperative, systemic inflammatory response syndrome.

## INTRODUÇÃO

A procalcitonina (PCT), a pró-hormona da calcitonina, é uma proteína de fase aguda constituída por 116 aminoácidos. [LeMoullec *et al.* (1984)] Normalmente é produzida nas células C da tiróide, mas em resposta a endotoxinas bacterianas ou citocinas pró-inflamatórias passa a ser produzida por diversos tipos de células e órgãos. [Müller *et al.* (2001)]

Segundo Meisner (2010), a PCT é considerada atualmente um marcador diagnóstico de infecção bacteriana grave e sépsis. O seu valor normal situa-se abaixo dos 0,05 ng/ml e a sépsis condiciona níveis elevados desse marcador no plasma. Enquanto valores entre os 2 e 10 ng/ml tornam o diagnóstico de sépsis muito provável, valores iguais ou superiores a 10 ng/ml tornam-no quase certo.

Já anteriormente Meisner (2000) descreveu que a PCT é preferencialmente induzida durante infecções graves e generalizadas de origem bacteriana, parasitária ou fúngica, com manifestações sistémicas, enquanto infecções virais ou SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica) de origem não infecciosa não induzem elevações significativas da PCT.

Vários estudos concluem que proteína C reativa (pCr), uma proteína de fase aguda, é também um marcador útil para diagnóstico de SIRS e sépsis. [Póvoa *et al.* (2008); Sierra *et al.* (2004); Nie *et al.* (2010)] Segundo Póvoa *et al.* (1998) o *cut-off* ideal para o diagnóstico de sépsis, recorrendo à pCr, é 5 mg/dl.

Reconhecem-se vantagens da PCT em relação à pCr. Após estímulo apropriado a secreção da PCT inicia-se dentro de 4 horas, atingindo o seu pico às 8 horas, enquanto o pico da pCr é atingido apenas às 36 horas. [Simon *et al.* (2004)] Clinicamente a semivida da PCT é de 20 a 24 horas [Meisner (2010)], pelo que a normalização dos seus valores será rápida com

a resolução do quadro. Além disso, a PCT apresenta especificidade relativa para SIRS induzida por infecções bacterianas. [Meisner (2010)]

Em doentes críticos pode ser difícil distinguir sépsis de outras situações que cursem com resposta inflamatória aguda, como ocorre após intervenções cirúrgicas extensas, trauma abdominal, ou falência multiorgânica. [Meisner (2010)] Um aumento moderado nas concentrações de PCT é expectável em alguns doentes, após certos tipos de cirurgias, como por exemplo, em cirurgias abdominais extensas ou retroperitoneais, na ausência de infecção. [Meisner *et al.* (1998)]

O Serviço de Cuidados Intensivos (CIPE) do Hospital Pediátrico Carmona da Mota é polivalente, recebendo cerca de 400 crianças/ recém-nascidos por ano e destes, 50-60% são admitidos após intervenções de Cirurgia Ortopédica, Neurocirurgia, Transplantes Hepáticos e Renais, e Cirurgia Geral (a maioria por malformações congénitas).

Os objectivos deste estudo são:

- Avaliar o perfil evolutivo da PCT e da pCr,
- Comparar a PCT e a pCr nos doentes com e sem infecção,
- Determinar fatores que possam influenciar a evolução da PCT, no pós-operatório de crianças internadas no CIPE do Hospital Pediátrico Carmona da Mota.



## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Desenho do estudo*

Procedeu-se a um estudo observacional descritivo, com vertente exploratória, cujo método de colheita de dados foi prospectivo, realizado entre 15 de Setembro de 2011 e 15 de Fevereiro de 2012. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Coimbra. Foram incluídas crianças submetidas a cirurgia e admitidas no CIPE do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, que cumpriam os seguintes requisitos: idade superior a 72 horas, presença de cateter venoso central, e cujos pais ou o próprio adolescente (se idade igual ou superior a 16 anos) tenham assinado previamente o consentimento informado (em anexo nas páginas 31 a 34).

As cirurgias realizadas foram classificadas de acordo com o grau de contaminação em: limpa; limpa-contaminada; contaminada; e suja/infetada, segundo os critérios do Center for Disease Control and Prevention, que se encontram em anexo na página 28. Procedeu-se à medição seriada da PCT e pCr na admissão (0 horas) e em cada um dos seguintes períodos: 6-12, 24-30, 48-54, 72-78, e 120-126 horas de pós-operatório. Para avaliar a presença de SIRS em cada um desses períodos, de acordo com os critérios da Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference (que se encontram em anexo nas páginas 29 e 30), foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos/ laboratoriais: temperatura em graus Celsius, frequência respiratória em ciclos por minuto, frequência cardíaca em batimentos por minuto, e contagem sanguínea de leucócitos por  $\mu\text{l}$ . Os exames laboratoriais (hemoculturas, radiografia tórax, etc.) foram solicitados quando necessário. Classificaram-se as diversas cirurgias realizadas em 3 tipos: Neurocirurgia, Cirurgia Geral, e Cirurgia Ortopédica.

Dividiu-se a população em dois grupos: “com infecção” e “sem infecção”, onde se comparou a PCT e pCr em cada período. Dentro do grupo dos infetados foram incluídos os

casos de sépsis, com infecção suspeita ou infecção comprovada, definida de acordo com os critérios da Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference que se encontram em anexo (página 30), e ainda outras infecções.

Compararam-se os valores de PCT nas cirurgias com diferentes graus de contaminação, nas crianças com e sem SIRS e nos diferentes tipos de cirurgias realizadas, nas crianças não infetadas.

#### *Métodos laboratoriais*

Para a determinação sérica da PCT, foi usado um teste imuno-luminométrico, efetuado num aparelho de imunoensaio automático designado BRAHMS PCT sensitive KRIPTOR®. A técnica laboratorial usada para a determinação da pCr sérica foi a química seca.

#### *Análise Estatística*

Para a análise dos dados usou-se o programa Statistical Package for the Social Science®, versão 19. A caracterização da população foi feita pelo cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

Para comparação de variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Mann-Whitney (já que as variáveis em causa não reuniam condições para aplicação de testes paramétricos). Para a comparação de um número de amostras superior a 2 utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para a associação de duas variáveis qualitativas usou-se o teste exato de Fisher, já que a menor frequência esperada situava-se abaixo de 5.

Foi considerado um nível de significância estatística de 5%.

## RESULTADOS

No período considerado verificaram-se 180 admissões no CIPE, das quais 80 foram de crianças submetidas a cirurgia. Cumpriram os critérios de inclusão 34 doentes, 13 do sexo masculino (38,2%) e 21 do sexo feminino (61,8%). A mediana de idades foi de 12,6 anos (3 dias - 16 anos), estando incluídos 2 recém-nascidos. Dos admitidos, 10 apresentavam algum tipo de patologia crónica associada (síndromas genéticos, malformações congénitas, entre outras). Foram realizados diversos tipos de cirurgias, cuja distribuição é mostrada na tabela I.

<b>Tipo de cirurgia (n=34)</b>	<b>Número de casos</b>	<b>% de casos</b>
<b>Cirurgia Ortopédica</b>	<b>17</b>	<b>50,0</b>
Artrodese da coluna	14	41,2
Outro tipo	3	8,8
<b>Neurocirurgia</b>	<b>7</b>	<b>20,6</b>
Remodelação craniana	3	8,8
Exérese tumoral	4	11,8
<b>Cirurgia Geral</b>	<b>10</b>	<b>29,4</b>
Torácica	1	2,9
Abdominal	9	26,5

Tabela I: Distribuição de casos por tipo de cirurgia realizada.

Quanto ao grau de contaminação, pode observar-se na tabela II, que a maioria das cirurgias realizadas foram classificadas como limpas (73,5%).

<b>Grau contaminação (n=34)</b>	Número de casos	% de casos
Limpa	25	73,5
Limpa-contaminada	7	20,6
Contaminada	0	0
Suja /infetada	2	5,9

Tabela II: Distribuição de casos segundo o grau de contaminação da cirurgia.

Todas se encontravam sob terapêutica antibiótica, 2 com objetivo terapêutico *ab initio*, e as restantes 32 com finalidade profilática. Em algum momento do pós-operatório, 16 cumpriram critérios de SIRS. Na tabela III pode observar-se a distribuição de frequências de doentes com e sem infecção, bem como a classificação do tipo de infecção.

<b>Classificação (n=34)</b>	Número de casos	% de casos
<b>Com infecção</b>	<b>4</b>	<b>11,8</b>
Sépsis com infecção comprovada *	3	8,8
Sépsis com infecção provável	1	3,0
Outra infecção	0	0
<b>Sem infecção</b>	<b>30</b>	<b>88,2</b>

\* Os microrganismos implicados foram: 1) *Escherichia coli*; 2) *Propioibacterium acnes*; 3) *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*.

Tabela III- Distribuição de casos de infecção versus sem infecção, de acordo com a classificação adotada e microrganismos detetados nas diferentes culturas.

Dos 4 casos de infecção, 2 apresentavam o diagnóstico de sépsis pré-operatoriamente. Dos restantes, um cumpria critérios de sépsis às 24 horas e o outro às 72 horas de pós-operatório. Uma das crianças com sépsis faleceu, devido a uma enterocolite necrotizante com perfuração, que evoluiu para necrose intestinal e gástrica, e consequente limitação terapêutica.

No total foram processadas 148 amostras para determinação sérica de pCr e 146 para determinação sérica de PCT. A evolução das medianas da PCT e da pCr no pós-operatório, no grupo sem infecção, pode ser observada no gráfico 1.

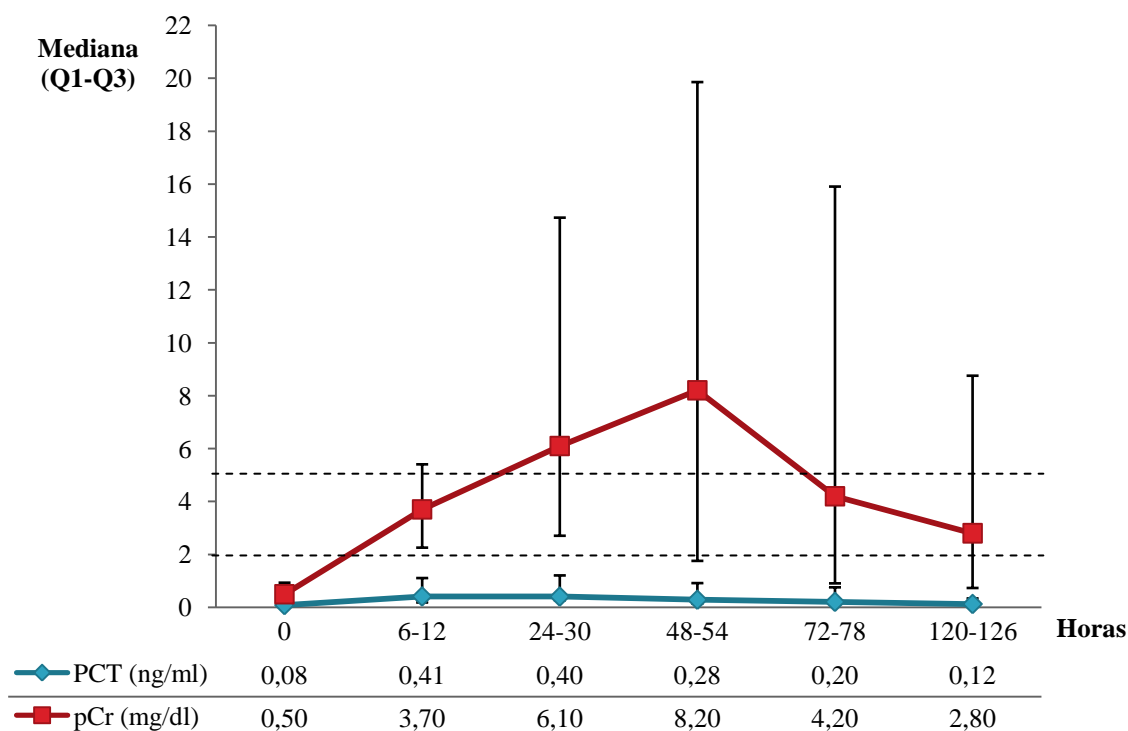


Gráfico 1: Perfil sérico da PCT e da pCr, com apresentação das medianas e amplitudes inter-quartil (Q1-Q3), no grupo sem infecção.

Neste grupo, a PCT atingiu a mediana mais elevada às 6-12 horas de pós-operatório, mantendo valores semelhantes às 24-30 horas. Posteriormente observou-se um decréscimo

progressivo. No que respeita à pCr, o pico mediano foi atingido às 48-54 horas, observando-se uma subsequente diminuição.

A evolução das medianas da PCT e pCr no pós-operatório, no grupo com infecção, pode ser observada no gráfico 2.

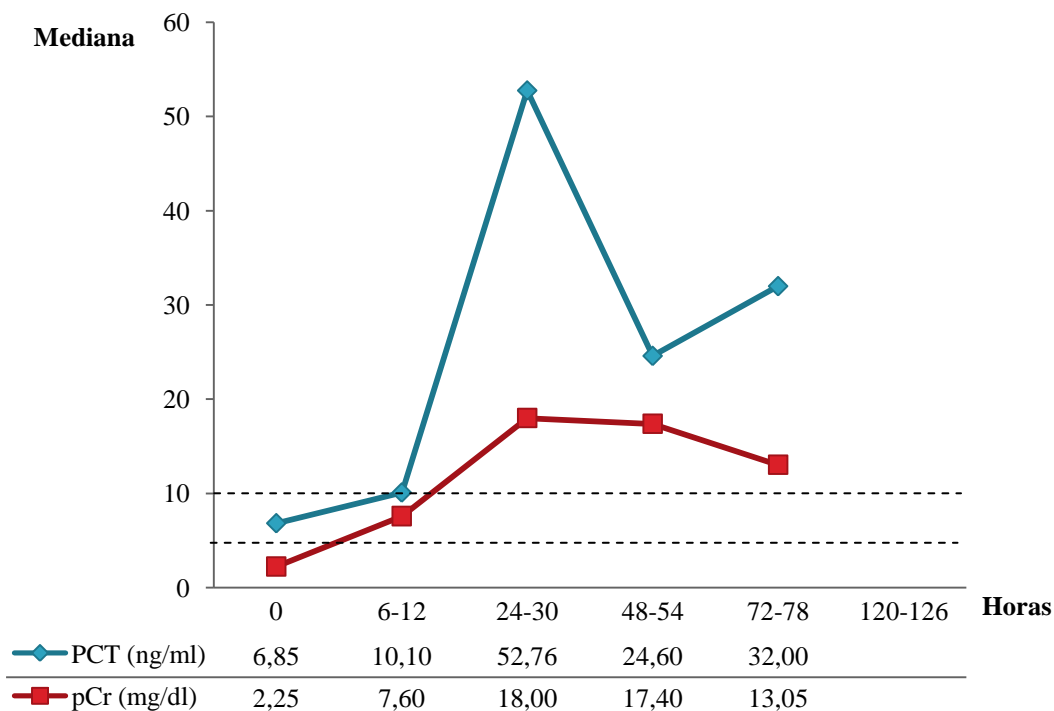


Gráfico 2: Perfil sérico da PCT e da pCr, com apresentação da mediana, no grupo com infecção. Nota: As amplitudes inter-quartil não são apresentadas face à reduzida dimensão deste grupo.

O pico mediano da PCT no grupo que apresenta infecção verificou-se às 24-30 horas de pós-operatório. Após esse período é observado um decréscimo até às 48-54 horas, e subsequente elevação às 72-78 horas. Quanto à pCr, o pico foi observado igualmente às 24-30

horas, registrando-se progressiva diminuição. Não existem dados sobre a PCT e a pCr às 120-126 horas neste grupo.

Na tabela IV são apresentadas as características dos grupos com infecção e sem infecção. Estes grupos não apresentavam diferenças quanto à idade (Teste de Mann-Whitney, com  $p > 0,05$ ), ao gênero, e à presença de patologia crônica subjacente (Teste exato de Fisher, com  $p > 0,05$ ). No entanto, a presença de SIRS em algum momento de pós-operatório foi superior nos indivíduos infetados (Teste exato de Fisher, com  $p = 0,039$ ).

Características		Grupo infetados (n=4)	Grupo não infetados (n=30)	<i>p</i>
<b>Idade</b> (mediana em meses)		80,5 (0,0-180,5)	151 (81,5-185,5)	0,322
<b>Gênero</b>	Masculino	2 (50%)	11 (36,7%)	0,627
	Feminino	2 (50%)	19 (63,3%)	
<b>Patologia crônica</b>	Sim	1 (25%)	9 (30%)	1,000
	Não	3 (75%)	21 (70%)	
<b>Crítérios de SIRS</b>	Sim	4 (100%)	12 (40%)	0,039
	Não	0	18 (60%)	
<b>Grau contaminação</b>	Limpa	1 (25%)	24 (80%)	*
	Lp-contaminada	1 (25%)	6 (20%)	
	Suja/Infetada	2 (50%)	0	
<b>Tipo de cirurgia</b>	C. Geral	2 (50%)	8 (26,7%)	*
	Ortopedia	2 (50%)	15 (50%)	
	Neurocirurgia	0	7 (23,3%)	

Tabela IV: Distribuição de diversas características, incluindo a mediana das idades (com amplitude inter-quartil) e *p* (probabilidade de significância) do grupo com infecção versus grupo sem infecção. Notas: Lp-contaminada (Limpa-contaminada); C. Geral (Cirurgia Geral); \* (não é possível realizar testes de associação, pois  $\geq 50\%$  das células têm frequência esperada  $< 5$ ).

No grupo infetado os valores medianos da PCT foram significativamente superiores nos seguintes períodos de pós-operatório: 6-12, 24-30, e 48-54 horas, quando comparados com o grupo não infetado (Teste de Mann-Whitney, com  $p < 0,05$ ). No que diz respeito à pCr não existiam diferenças estatisticamente significativas em nenhum período de tempo, quando comparados os dois grupos (Teste de Mann-Whitney, com  $p > 0,05$ ). Estes resultados podem ser consultados nas tabelas V e VI.

		PCT					
		Mediana (Q1-Q3)					
Infeção	Horas	0	6-12	24-30	48-54	72-78	120-126
	Sim (n=4)		6,85 (0,14-64,30)	0,10 (0,73-68,98)	52,76 *	24,60 *	32,00 *
Não (n=30)		0,08 (0,04-0,25)	0,41 (0,18-1,10)	0,40 (0,26-1,20)	0,28 (0,13-0,91)	0,20 (0,11-0,75)	0,12 (0,07-0,33)
<i>p</i>		0,076	0,038	0,006	0,023	0,099	X

Tabela V- Mediana, amplitude inter-quartil (Q1-Q3) da PCT, e *p* (probabilidade de significância) no grupo com infecção versus sem infecção. Nota: \* (sem casos suficientes para definir a amplitude inter-quartil); x (sem dados).



pCr						
Mediana (Q1-Q3)						
Infeção \ Horas	0	6-12	24-30	48-54	72-78	120-126
Sim (n=4)	2,25 (0,50-5,20)	7,60 (2,80-8,13)	18,00 *	17,40 *	13,05 *	X
Não (n=30)	0,50 (0,50-0,93)	3,70 (2,25-5,40)	6,10 (2,70-14,73)	8,20 (1,75-19,85)	4,20 (0,90-15,90)	2,80 (0,725-8,75)
<i>p</i>	0,253	0,242	0,066	0,230	0,401	X

Tabela VI- Mediana, amplitude inter-quartil (Q1-Q3) da pCr, e *p* (probabilidade de significância) no grupo com infecção versus sem infecção. Nota: \* (sem casos suficientes para definir a amplitude inter-quartil); x (sem dados).

Considera-se agora apenas o grupo sem infecção (n=30). Verificou-se que as medianas da PCT são superiores nas cirurgias limpa-contaminadas quando comparadas com as limpas, às 0 e às 24-30 horas de pós-operatório (Teste de Mann-Whitney, com  $p < 0,05$ ). Observou-se que a mediana da PCT às 6-12 horas foi superior nas crianças que cumpriam critérios de SIRS, face àquelas que não cumpriam (Teste de Mann-Whitney, com  $p = 0,048$ ). Na comparação entre as medianas da PCT nos diferentes tipos de cirurgias, verificou-se que existiam diferenças apenas às 0 horas (Teste de Kruskal-Wallis, com  $p = 0,003$ ), apresentando a Cirurgia Geral valores superiores aos da Cirurgia Ortopédica e aos da Neurocirurgia. Os resultados apresentados estão sumariados na tabela VII.

Não infetados (n=30)						
PCT						
Mediana (Q1-Q3)						
Horas	0	6-12	24-30	48-54	72-78	120-126
<b>Grau contaminação</b>						
Limpa (n= 24)	0,06 (0,04-0,12)	0,38 (0,18-0,74)	0,36 (0,23-0,52)	0,25 (0,11-0,48)	0,16 (0,12-0,55)	0,11 (0,07-0,30)
Lp-contaminada (n=6)	0,61 (0,21-1,74)	1,40 (0,24-1,95)	2,30 (0,70-6,55)	1,03 (0,13-2,68)	0,57 (0,09-1,30)	0,20 (0,07-0,50)
<i>P</i>	0,002	0,204	0,033	0,125	0,456	0,481
<b>SIRS</b>						
Não	0,07 (0,04-0,13)	0,35 (0,16-0,70)	0,29 (0,11-1,41)	0,17 (0,08-0,67)	0,14 (0,07-0,87)	0,17 *
Sim	0,24 (0,09-2,70)	1,15 (0,34-1,73)	1,20 *	0,65 *	0,38 *	0,05 *
<i>P</i>	0,110	0,048	0,236	0,604	0,724	0,180
<b>Tipo de cirurgia</b>						
C. Geral (n=8)	0,61 (0,16-1,05)	1,25 (0,29-1,83)	1,20 (0,27-3,05)	1,03 (0,12-2,68)	0,57 (0,09-1,30)	0,20 (0,07-0,50)
Ortopedia (n=15)	0,07 (0,05-0,12)	0,24 (0,18-0,85)	0,29 (0,23-0,63)	0,25 (0,15-0,72)	0,18 (0,12-0,70)	0,12 (0,09-0,34)
Neurocirurgia (n=7)	0,04 (0,04-0,10)	0,47 (0,14-0,74)	0,45 (0,24-0,51)	0,18 (0,08-0,38)	0,14 *	0,06 *
<i>P</i>	0,003	0,233	0,215	0,308	0,430	0,159

Tabela VII: Mediana, amplitude inter-quartil (Q1-Q3) da PCT e *p* (probabilidade de significância) segundo o grau de contaminação, presença ou não de SIRS, e tipo de cirurgia, nas crianças não infetadas. Notas: Lp-contaminada (Limpa-contaminada); C. Geral (Cirurgia Geral); \* (sem casos suficientes para definir a amplitude inter-quartil).

## DISCUSSÃO

Vários estudos relatam uma indução da PCT após determinados tipos cirurgias, como por exemplo, cirurgia cardíaca associada a circulação extra-corporal e cirurgias abdominais. [Meisner *et al.* (1998), Arkader *et al.* (2004), Arkader *et al.* (2006)]. No entanto, existem poucos estudos sobre a evolução da PCT no pós-operatório em pediatria, e os que existem são sobretudo constituídos por crianças submetidas a cirurgia cardíaca, o que salienta a importância do estudo realizado.

Meisner (2010) após análise de alguns estudos conduzidos em crianças e em adultos, concluiu que o perfil de indução pós-operatória não específica da PCT caracteriza-se por atingir habitualmente o pico no primeiro dia de pós-operatório (mais raramente no segundo) seguindo-se uma fase de diminuição lenta e gradual dos valores até à sua normalização (alguns dias depois). No presente estudo as medianas da PCT às 6-12 e às 24-30 horas de pós-operatório são semelhantes e superiores aos restantes períodos de tempo, atingindo-se um platô.

Obtém-se uma curva de perfil de pCr no grupo sem infecção, com o pico às 48-54 horas (mais tardio face à PCT) e posterior declínio. Na meta-análise publicada por Simon *et al.* (2004), concluiu-se que o pico da pCr é atingido após as 36 horas, o que está em concordância com os resultados obtidos.

Arkader *et al.* (2004) (2006) concluiu que no pós-operatório de cirurgia cardíaca sem complicações infecciosas, na população pediátrica, o pico da PCT não ultrapassa os 2 ng/ml. Também Mokart *et al.* (2005) relatou um pico mediano de PCT inferior a esse valor, após cirurgia de exérese tumoral abdomino-pélvica, em doentes adultos não infetados. De facto, e em concordância com esses resultados, as medianas da PCT obtidas nos doentes não infetados não ultrapassam os 2 ng/ml (valor que traduz o *cut-off* para sépsis muito provável). Por outro

lado, a pCr apresenta medianas superiores a 5 mg/dl (*cut-off* para o diagnóstico de sépsis) em alguns períodos de tempo, nesse grupo.

O perfil da PCT e pCr nos doentes com infecção depende do momento do início da sépsis (pré versus pós-cirúrgica; período de tempo após cirurgia). No presente estudo, este grupo apresenta valores de PCT acima do esperado para um pós-operatório normal e sem intercorrências, estando sempre acima dos 10 ng/ml (*cut-off* para o diagnóstico quase certo de sépsis) após as 0 horas. Para além da avaliação dos valores isolados de PCT, a sua integração num perfil evolutivo permite diferenciar uma progressão pós-operatória expectável (sem complicações infecciosas) de uma situação de sépsis. Nesse caso os níveis decrescem mais lentamente e são frequentemente mais elevados do que o esperado, ou com o decorrer do tempo aumentam em vez de diminuir. [Meisner (2010)]

Quando se comparam as características do grupo infetado versus não infetado, verifica-se que quanto à idade, género e patologia crónica subjacente os dois grupos são semelhantes. Tal como é verificado, é expectável que existam diferenças significativas entre os doentes com e sem critérios de SIRS, entre o grupo infetado versus sem infecção. Isto porque a SIRS é um critério necessário e indispensável para definir sépsis.

Apesar de não ser possível proceder à comparação estatística, há a destacar a ocorrência de cirurgias sujas/infetadas apenas no grupo de infetados, já que esses 2 doentes em particular se apresentavam infetados pré-operatoriamente no local cirúrgico. Além disso, nenhum doente submetido a Neurocirurgia apresentou complicações infecciosas.

Arkader et al. (2006) observou que a PCT, mas não a pCr, é capaz de discriminar SIRS não infecciosa de sépsis, após cirurgia cardíaca. Também Mokart *et al.* (2005) descreveu a existência de diferenças estatisticamente significativas nos valores da PCT no primeiro dia após cirurgia, entre os doentes a quem foi diagnosticado sépsis *a posteriori* versus doentes

sem intercorrências infecciosas, não sendo o mesmo observado com a pCr. Os resultados obtidos estão em concordância com esses autores. De facto, apenas a PCT apresenta valores significativamente superiores nos doentes com sépsis. No entanto, esta observação deverá ser interpretada com cautela face ao número diminuto de doentes com sépsis em relação aos não infetados, o que condiciona a representatividade desse grupo. Pelo contrário, Nie *et al.* (2010) e Sierra *et al.* (2004) concluíram que a pCr apresenta valores significativamente superiores nos doentes com sépsis versus aqueles que apresentam apenas SIRS (respetivamente, em adultos internados numa Unidade de Cuidados Intensivos, e após cirurgia por lesão traumática aguda da espinhal medula). No entanto, ambos reconheceram a baixa especificidade deste marcador.

Na meta-análise publicada por Simon *et al.* (2004) concluiu-se que a validade diagnóstica da PCT é superior à da pCr, tanto no diagnóstico diferencial entre infeções bacterianas e virais, como na distinção entre infeções bacterianas e causas não infecciosas de SIRS. Também Mokar *et al.* (2005) concluiu que a PCT tem maior especificidade que a pCr para resposta inflamatória induzida por sépsis. Este autor propõe o cut-off de 1,1 ng/ml para a PCT, já que contempla uma boa especificidade e sensibilidade, atingindo esta última 100% quando se associam os critérios de SIRS.

Outra vantagem da PCT sobre a pCr, proposta por Casado-Flores *et al.* (2003) baseia-se na sua relação com a gravidade da doença infecciosa e com o prognóstico, ajudando a decidir qual a forma de tratamento mais adequada.

Identificaram-se alguns fatores que influenciam a PCT no pós-operatório. No estudo realizado, as cirurgias limpa-contaminadas evidenciam valores de PCT superiores, quando comparadas com as cirurgias limpas, nos indivíduos não infetados. Nas cirurgias limpas não há penetração de espaços anatómicos colonizados por natureza, sendo expectável que não

induzam valores tão elevados desse marcador como numa cirurgia onde há algum grau de contaminação. Além disso, os diferentes tipos de cirurgia estão associados a um grau de contaminação habitual (por exemplo, a Neurocirurgia é por norma uma cirurgia limpa, já a Cirurgia Geral é habitualmente uma cirurgia com algum grau de contaminação), podendo este facto condicionar o resultado, como se expõe adiante.

Meisner *et al.* (1998) descreveu uma variabilidade inter-cirurgica, relatando que diferentes tipos de cirurgias, com diferentes extensões, em diferentes locais anatómicos produzem variabilidade dos valores de PCT. Nesse estudo, concluiu-se que as cirurgias gastrointestinais são aquelas que conduzem a uma maior elevação de PCT. Segundo Meisner *et al.* (2006), num estudo sobre a cinética de indução da PCT após diferentes tipos de trauma, existia uma tendência para níveis mais elevados de PCT após traumas abdominais. Assim, e visto que no presente estudo, dos 10 doentes submetidos a Cirurgia Geral, 9 foram sujeitos a cirurgia abdominal, e na grande maioria a procedimentos gastrointestinais, é expectável que os valores da PCT sejam superiores nesses doentes.

Castelli *et al.* (2004), após estudo de uma população médico-cirúrgica internada numa Unidade de Cuidados Intensivos de adultos, concluiu que os valores da PCT apresentavam diferenças estatisticamente significativas nos doentes com e sem critérios de SIRS. No presente estudo, apenas um período de tempo mostra aumento dos valores da PCT nas crianças não infetadas, com SIRS versus sem SIRS. É importante referir que só 12 doentes não infetados tiveram critérios de SIRS em algum momento de pós-operatório. De facto, pode existir uma subestimação deste parâmetro. Se por um lado a avaliação dos critérios de SIRS foi bastante condicionada no pós-operatório imediato, já que a temperatura e a frequência respiratória não puderam ser consideradas (anestesia geral reduz a temperatura e altera a frequência respiratória, e por isso estes não podem ser consideradas como critérios de SIRS

nesse período). Por outro, e visto que sob o grupo de doentes não infetados não recaiu suspeita clínica de infecção, critérios como leucocitose/leucopenia e frequência respiratória não foram avaliados na maioria das situações, após a transferência para a enfermaria.

O estudo realizado apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, destaca-se a pequena dimensão da população em estudo, que se deveu a diversos fatores. Só foi possível a participação de crianças com cateter venoso central, já que a colheita propositada de sangue para este fim não seria ética. Além disso, nem todos os pais/adolescentes aceitaram a inclusão. E a partir do momento em que foi retirado o cateter venoso central, as colheitas ficaram condicionadas, impossibilitando a conclusão da avaliação de alguns doentes. Outra limitação já mencionada foi a falta de dados para definir critérios de SIRS em determinados períodos de tempo.

**Em conclusão:**

- Nos doentes não infetados a PCT atinge um platô das 6-12 às 24-30 horas, decrescendo posteriormente. A pCr apresenta uma ascensão mais tardia.
- Um valor de PCT igual ou superior a 2 ng/ml no pós-operatório deve alertar para um diagnóstico muito provável de sépsis, enquanto níveis inferiores podem traduzir um pós-operatório sem intercorrências infecciosas. Já valores acima de 10 ng/ml conferem bastante certeza a esse diagnóstico.
- Determinações de pCr sérica superiores a 5 mg/dl não devem ser interpretados como indicadores de infecção bacteriana no pós-operatório.
- Este estudo corrobora a hipótese de que a PCT pode ser um instrumento valioso para o diagnóstico de sépsis, no período pós-operatório de crianças e adolescentes.

- O grau de contaminação e o tipo de cirurgia realizada, bem como a presença de SIRS são fatores que parecem influenciar os níveis de PCT no pós-operatório.
- Do uso deste marcador podem advir potenciais vantagens. Na suspeita de infecção bacteriana no pós-operatório, um perfil anormal na evolução da PCT pode constituir uma indicação para iniciar terapêutica antibiótica, ou por outro lado um perfil normal pode limitar a sua utilização. Este marcador pode também ser usado como indicador de efetividade da terapêutica, permitindo adaptá-la às necessidades individuais. Assim, torna-se possível uma melhor racionalização do uso de antibióticos, com consequente diminuição das resistências bacterianas e dos custos económicos.



## REFERÊNCIAS

- Arkader R, Troster E J, Abellan D P, Lopes M R, Júnior R R, Carcillo J A, Okay T S (2004) Procalcitonin and C-Reactive Protein Kinetics in Postoperative Pediatric Cardiac Surgical Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 18: 160-165
- Arkader R, Troster E J, Lopes M R, Júnior R R, Carcillo J A, Leone C, Okay T S (2006) Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Archives of Disease Childhood* 91: 117-120
- Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote J A, Nieto M (2003) Serum Procalcitonin in Children With Suspected Sepsis: A Comparison With C-Reactive Protein and Neutrophil Count. *Pediatric Critical Care Medicine* 4: 190-195
- Castelli G P, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L (2004) Procalcitonin and C-reactive protein during Systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care* 8: R234-R242
- LeMoullec J M, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS (1984) The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Letter* 167: 93-97
- Meisner M, Adina H, Schmidt J (2006) Correlation of Procalcitonin and C-Reactive Protein to Inflammation, Complications, and Outcome During the Intensive Care Unit Course of Multiple-Trauma Patients. *Critical Care* 10: R1

- Meisner M, Schaikowsky KT, Hutzler A, Schick C, Schmidt J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive care medicine* 24: 680-684
  
- Meisner M (2000) *Procalcitonin - A new, innovative infection parameter* (3rd edition). New York: Thieme.
  
- Meisner M (2010) *Procalcitonin- Biochemistry and Clinical Diagnosis*. Bremen-London-Boston: UNI-MED Verlag AG.
  
- Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun J P, Delpero J R, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL (2005) Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *British Journal of Anaesthesia* 94: 767-773
  
- Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 396-404
  
- Nie H, Jiang D, Ou Y, Quan Z, Hao J, Bai C, Huang X, An H (2011) Procalcitonin as an early predictor of postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 49: 715-720

- Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H (1998) C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Medicine* 24: 1052–1056
  
- Sierra R, Rello J, Bailén M A, Benítez E, Gordillo A, León C , Pedraza S (2004) C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine* 30: 2038-2045
  
- Simon L, Gauvin F, Amre D K, Saint-Louis P, Lacroix J (2004) Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 39: 206-217

## AGRADECIMENTOS

À Brahms® pela oferta dos Kits necessários à determinação da PCT.

À equipa dos Laboratórios de Imunoquímica e Química do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, pela imensa disponibilidade.

A toda a equipa (médicos, enfermeiros e secretária) do CIPE do Hospital Pediátrico Carmona da Mota, que tão prontamente colaboraram neste estudo.

Aos outros serviços desse Hospital, nomeadamente ao Serviço de Ortopedia, Cirurgia e Neurocirurgia, pois sem a sua colaboração este estudo não teria sido possível.

Ao Dr. João Casalta pelas sugestões dadas relativamente à análise estatística.

## ANEXO 1

### CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE CIRURGIA (CDC <sup>1</sup>)

#### 1. Limpa

- Feridas operatórias não infetadas, sem inflamação, não penetrando o trato respiratório, gastrointestinal, genitourinário, ou cavidade oral;
- Encerramento primário;
- Drenagem fechada, se esta foi necessária;
- Feridas incisionais, após trauma não penetrante, se cumprirem critérios.

#### 2. Limpa-contaminada

- Penetração do trato respiratório, digestivo, genitourinário ou cavidade oral, sob condições;
- Controladas e sem contaminação fora do habitual;
- Cirurgia ao trato biliar, apêndice, vagina ou orofaringe, não havendo qualquer evidência de infecção;
- Rotura importante na técnica.

#### 3. Contaminada

- Incisões em que é encontrada inflamação aguda não purulenta;
- Feridas abertas, frescas, acidentais;
- Cirurgias com uma quebra major na técnica asséptica (ex. massagem cardíaca aberta) ou contaminação com conteúdo gastrointestinal.

#### 4. Suja / Infetada

- Feridas traumáticas antigas com tecidos desvitalizados;
- Feridas com infecção clínica ou víscera perfurada.

<sup>1</sup> Garner J S (1985) Guidelines for prevention of surgical wounds infections. Disponível em <http://www.cdc.gov>.

## ANEXO 2

### DEFINIÇÃO DE SÍNDROME DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

(Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference<sup>2</sup>)

**Presença de pelo menos 2 (devendo um deles ser major) dos 4 critérios:**

Major

- Temperatura central  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- Leucócitos (tabela VIII) elevados ou diminuídos para a idade (não incluída leucopenia induzida pela quimioterapia) ou  $> 10\%$  de neutrófilos imaturos.

Minor

- Taquicardia (tabela VIII), na ausência de estímulos externos, fármacos, ou estímulos dolorosos; ou qualquer elevação persistente inexplicada da frequência cardíaca num período de 0,5 a 4 horas; ou bradicardia, para crianças menores de 1 ano de idade, na ausência de estímulo vagal externo,  $\beta$ -bloqueadores ou doença cardíaca congênita; ou qualquer redução persistente inexplicada da frequência cardíaca durante um período de 0,5 horas.
- Frequência respiratória (tabela VIII) média superior a 2 desvios padrão para a idade ou necessidade de ventilação mecânica em contexto de processo agudo, não relacionado com doença neuromuscular ou anestesia geral.

Idade	Taquicardia	Bradycardia	FR Ciclos/min	Leucócitos ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	TAS (mm Hg)
	Batimentos/min				
0 dias - 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana - 1 mês	>180	<100	>40	>19,5 ou <5	<75
1 mês - 1 ano	>180	<90	>34	>17,5 ou <5	<100
2 - 5 anos	>140	NA	>22	>15,5 ou <6	<94
6 - 12 anos	>130	NA	>18	>13,5 ou <4,5	<105
13 - 18 anos	>110	NA	>14	>11 ou <4,5	<117

**Tabela VIII.** Sinais vitais e laboratoriais específicos por idade (os valores mais baixos da frequência cardíaca, leucócitos e tensão arterial sistólica correspondem a -2 desvio-padrão, enquanto os valores mais elevados da frequência cardíaca, respiratória e leucócitos correspondem a +2 desvio-padrão); NA (não aplicável); FR (frequência respiratória); TAS (tensão arterial sistólica).

## DEFINIÇÃO DE SÉPSIS

(Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference<sup>2</sup>)

Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e presença de uma infecção suspeita (através do exame físico, exames imagiológicos ou testes laboratoriais) ou comprovada (por cultura positiva, técnica de coloração de tecidos, ou reação de polimerização em cadeia).

<sup>2</sup> Goldstein B, Giror B, Randolph A, and members of the Internacional Pediatric Sepsis Consensus Conference (2005)

Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Medicine* 6: 2-8

## ANEXO 3

### CONSENTIMENTO INFORMADO (PAIS)

Projeto de investiga o: Valor da procalcitonina como marcador de infeção bacteriana no pós-operatório

Caros pais,

Temos em curso um projeto de investiga o, que pensamos que contribuir  para uma melhoria na assistência às crianças submetidas a cirurgia.

Trata-se de um estudo que será proposto para todas as crianças que necessitem de internamento em Cuidados Intensivos no período pós-operatório.

O seu objetivo   avaliar a evolu o de dois marcadores sanguíneos (procalcitonina e proteína C reativa) que poderão ajudar a distinguir infeção de inflama o após uma cirurgia. Esta distin o   importante pois permite evitar o uso indevido de antibióticos e o reconhecimento atempado da infeção e o seu pronto tratamento.

Para tal, necessitamos de colher amostras de sangue, no primeiro, segundo, terceiro e quinto dias após a cirurgia. A quantidade de sangue em cada amostra   muito pequena, não sendo por isso prejudicial para o seu filho/a. A grande maioria das crianças submetidas a cirurgia tem cateteres para administra o de medica o e colheitas de sangue, e portanto, nestes casos, não será necessário puncionar o seu filho/a para as colheitas do estudo, e dentro do possível, estas serão realizadas em conjunto com as colheitas habituais.

Este estudo foi aprovado pela comissão de  tica do hospital.

Todos os dados utilizados para este estudo serão mantidos an nimos e confidenciais.

Se tiver alguma d vida ou questão que não tenha sido esclarecida neste pedido de consentimento informado, estamos disponíveis para qualquer esclarecimento adicional.

O seu consentimento   voluntário. A sua recusa não necessita de qualquer explica o, será respeitada e, em nada, prejudicar  o seu filho/a. Se decidir participar no estudo tem o direito de desistir em qualquer momento.

Cordialmente,

Ana Ventura, Andrea Dias, Carla Pinto, Leonor Carvalho, Teresa Dionísio, Alexandra Dinis



Confirmo que, após ter lido esta informação, estou devidamente informado/a e dou o meu consentimento para que o meu/minha filho/a seja incluído/a no projeto de investigação em causa. Tenho direito a reconsiderar esta decisão em qualquer momento do estudo, sem prejuízo para o meu filho.

Nome da criança: \_\_\_\_\_

Nome do pai/mãe: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome do informante: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## CONSENTIMENTO INFORMADO (ADOLESCENTES)

Projeto de investigação: Valor da procalcitonina como marcador de infeção bacteriana no pós-operatório

Caro jovem,

Temos em curso um projeto de investigação, que pensamos que contribuirá para uma melhoria na assistência às crianças e adolescentes submetidos a cirurgia.

Trata-se de um estudo que será proposto para todas as crianças e adolescentes que necessitem de internamento em Cuidados Intensivos no período pós-operatório.

O seu objetivo é avaliar a evolução de dois marcadores sanguíneos (procalcitonina e proteína C reativa) que poderão ajudar a distinguir infeção de inflamação após uma cirurgia. Esta distinção é importante pois permite evitar o uso indevido de antibióticos e o reconhecimento atempado da infeção e o seu pronto tratamento.

Para tal, necessitamos de colher amostras de sangue, no primeiro, segundo, terceiro e quinto dias após a cirurgia. A quantidade de sangue em cada amostra é muito pequena, não sendo por isso prejudicial. A grande maioria das pessoas submetidas a cirurgia tem cateteres para administração de medicação e colheitas de sangue, e portanto, nestes casos, não serão necessárias punções para as colheitas do estudo, e dentro do possível, estas serão realizadas em conjunto com as colheitas habituais.

Este estudo foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

Todos os dados utilizados para este estudo serão mantidos anónimos e confidenciais.

Se tiveres alguma dúvida ou questão que não tenha sido esclarecida neste pedido de consentimento informado, estamos disponíveis para qualquer esclarecimento adicional.

O teu consentimento é voluntário. A tua recusa não necessita de qualquer explicação, será respeitada e, em nada, te será prejudicial. Se decidires participar no estudo tens o direito de desistir em qualquer momento.

Cordialmente,

Ana Ventura, Andrea Dias, Carla Pinto, Leonor Carvalho, Teresa Dionísio, Alexandra Dinis

Confirmo que, após ter lido esta informação, estou devidamente informado/a e dou o meu consentimento para ser incluído no projeto de investigação em causa. Tenho direito a reconsiderar esta decisão em qualquer momento do estudo, sem qualquer prejuízo.

Nome do adolescente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome do informante: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_