

Proteína-C reativa como biomarcador no diagnóstico precoce de infecção bacteriana na pessoa idosa

C-reactive protein as a biomarker for the early diagnosis of bacterial infections in the elderly

Renata Vittorazzi de Tassis¹, Larissa Galvão Barreto Carneiro¹, Ludmila Cade Guerzet¹, Cristiano Ventorim de Barros¹, Renato Lírio Morelato^{1,2}

Recebido da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A proteína C reativa (PCR) para o diagnóstico de infecção bacteriana na população idosa não está bem estabelecida. O objetivo deste estudo foi avaliar a importância da Proteína C reativa como biomarcador no diagnóstico precoce de infecções bacterianas em pessoas idosas. **MÉTODOS:** Foram avaliados idosos internados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES em um período de seis meses. Os níveis de PCR foram medidos em até 48 horas de internação e sua importância na predição de infecções bacterianas foi analisada. **RESULTADOS:** Incluímos para análise 141 indivíduos, sendo 50,4% (71) do sexo feminino, com 77±9 (60-97) anos de idade, 78 (55,3%) sem infecção, 36 (25,5%) infecção estabelecida por critérios clínicos e microbiológicos e 27 (19,1%) com diagnóstico provável com evidência radiológica, totalizando 63 pacientes (44,7%) com infecção. Dentre as causas não infecciosas, as mais frequentes foram insuficiência cardíaca (24,3%), acidente vascular cerebral (6,41%), cirrose hepática (6,76%), e nas infecciosas 44,4% pneumonia, 12,69% sepse e 7,92% infecção urinária. A proteína C reativa apresentou-se com ponto de corte em 49,20mg/L com sensibilidade de 68,3% e especificidade de 69,07% em área da curva de ROC 0,758 (0,67-0,83; p=0,001). **CONCLUSÃO:** A elevação da proteína C reativa, com ponto de corte ≥49,20mg/L, em pacientes analisados em até 48 horas de admissão hospitalar, mostrou-se um bom preditor de infecção

bacteriana em idosos, dentro de um contexto clínico, visto que neste grupo populacional as manifestações clínicas de infecções são frequentemente atípicas.

Descritores: Proteína C-reativa; Infecções bacterianas/diagnóstico; Idoso; Marcadores biológicos

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The C-reactive protein (CRP) for the diagnosis of bacterial infection in the elderly population is not well established. The objective of this study was to evaluate the importance of C-reactive Protein as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infections in elderly people. **METHODS:** Elderly patients hospitalized in the Santa Casa de Misericordia Hospital in Vitoria-ES on a six-month period were evaluated. C-reactive protein P levels were measured within 48 hours of admission and its importance in predicting bacterial infections was analyzed. **RESULTS:** We included 141 individuals for analysis, with 50.4% (71) were female, with 77±9 (60-97) years, 78 (55.3%) without infection, 36 (25.5%) infection established by clinical and microbiological criteria and 27 (19.1%) with probable diagnosis with radiological evidence, totaling 63 patients (44.7%) with infection. Among the non-infectious causes, the most frequent was heart failure (24.3%), stroke (6.41%), liver cirrhosis (6.76%) and, among the infectious causes 44.4% pneumonia, 12.69% sepsis, and 7.92% urinary tract infection. The C-reactive protein presented with the cutoff point at 49.20mg/L with a sensitivity of 68.3% and specificity of 69.07% in area of the ROC curve 0.758 (0.67-0.83; p=0.001). **CONCLUSION:** Elevated C-reactive protein, with a cutoff ≥49.20mg/L in patients examined within 48 hours of hospital admission, proved to be a good predictor of bacterial infection in the elderly, within a clinical context, since clinical manifestations of infection are often atypical in this population group.

Keywords: C-Reactive protein; Bacterial infections/diagnosis; Aged; Biological markers

INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas são uma importante causa de morbidade e mortalidade em idosos hospitalizados.^(1,2) Vários fatores

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil.

2. Liga Acadêmica de Geriatria e Gerontologia do Espírito Santo (LAGGES). Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES, Brasil.

Data de aceite: 21/09/2014 – Data de submissão: 24/09/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Renato Lírio Morelato

Rua Doutor João Santos Neves, 143 – Vila Rubim

CEP: 29020-020 – Vitória, ES, Brasil

Telefone: (27) 3212-7200 – E-mail: renato.morelato@emescam.br

Trabalho realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES).

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

umentam seu risco quando comparados aos jovens; dentre eles, podemos destacar: sedentarismo, comorbidades crônicas não transmissíveis, declínio da imunidade e o próprio envelhecimento que os tornam mais vulneráveis à fatores estressantes internos e externos. Muitas vezes, as manifestações clínicas são atípicas, apresentando-se como um estado confusional agudo, quedas ou inapetência sem a presença dos sinais clássicos de infecção, tais como: taquicardia, taquipnéia, hiper ou hipotermia, hipotensão arterial, hipoxemia ou leucocitose.⁽³⁾

Portanto, o reconhecimento e o diagnóstico de infecções bacterianas pode ser um desafio, particularmente em sua fase inicial; todavia, a existência de biomarcadores que possam prevê-las com razoável sensibilidade e especificidade facilitaria a terapêutica empírica. Para detectá-las e monitorizar o seu tratamento, a proteína C-reativa (PCR) é utilizada normalmente como marcador biológico;^(4,5) entretanto, sua importância para o diagnóstico precoce ainda não está bem estabelecida na população geriátrica.⁽⁶⁾

MÉTODOS

Foi realizado um estudo analítico transversal, observacional, de pessoas idosas (≥60 anos de idade) de ambos os sexos internadas no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória-Espírito Santo, procedentes ou não do setor de emergência, avaliados nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar. Foram excluídos os portadores de neoplasia diagnosticada, tromboembolismo pulmonar, declínio da função renal (valor de creatinina ≥2,5mg/dL), história de internação nos últimos três meses ou após permanência por mais de 24 horas em prontos atendimentos. As variáveis clínicas e laboratoriais foram coletadas durante a avaliação inicial (até 48 horas da internação hospitalar), as evidências radiológicas sugestiva de infecção foram confirmadas pelo radiologista que participou do estudo e as culturas microbiológicas confirmadas durante o período de permanência hospitalar. Os pacientes foram recrutados no período de seis meses - setembro de 2011 a março de 2012, após esclarecimento do objetivo do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente ou seu representante legal.

As variáveis dependentes foram a presença de infecção bacteriana segundo os critérios estabelecidos pela *International Sepsis Definition Conference (ISDC)*⁽⁷⁾: a) definitiva, com infecção estabelecida pela avaliação clínica e presença de critério microbiológico; b) provável, com manifestação clínica de infecção mais evidência radiológica, sem a confirmação microbiológica; c) possível: com fatores clínicos de infecção, porém sem confirmação radiológica ou microbiológica. Incluímos no grupo-infecção os dois critérios iniciais, pois muitos pacientes classificados com infecção possível não foram confirmados posteriormente. Os pacientes sem infecção foram alocados no grupo controle.

Foram incluídos como variáveis independentes: a idade; o gênero; os marcadores clínicos de infecção - temperatura (TA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial sistólica (PAS); os marcadores laboratoriais - leucócitos, neutrófilos (segmentados e bastões), sódio, ureia, creatinina e a PCR. Os exames laboratoriais foram realizados e analisados dentro da rotina laboratorial do hospital. A técnica disponível para determinação da PCR foi o da aglutinação. Partículas de látex es-

tabilizadas e sensibilizadas com anticorpos anti-proteína C-reativa humana foram aglutinadas macroscopicamente quando a PCR estava presente em concentrações maiores do que 6mg/L. O sistema utilizado foi o látex PCR Labitest Turbiquest.^(8,9)

Para avaliar a normalidade das variáveis empregamos o teste Komogorov-Smirnov, valores ≤ 0,05 foram considerados não paramétricos. As variáveis contínuas paramétricas (média e desvio padrão) foram comparadas pelo teste t para amostras independentes e as não paramétricas ou dicotômicas (percentagem) foram empregados o teste de Mann Whitney. O ponto de corte (*re off points*), a sensibilidade e a especificidade para a variável preditora foi determinada pela distribuição na curva ROC (em inglês: *Receiver Operating Characteristic*). Foram considerados significantes os valores ≤ 0,05 no intervalo de confiança de 95%. Para a análise dos dados empregamos o software SPSS 19.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM (nº 042/2011).

RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados 213 indivíduos com 76±9 (60-104) anos de idade, posteriormente excluídos 72 pacientes (33,8%): 30 (14,1%) com infecção possível, 32 (15%) com neoplasias diversas e 10 (4,69%) com alteração da função renal.

Incluímos para análise 141 indivíduos: com 77±9 (60-97) anos de idade, 50,4% (71) do sexo feminino; 63 pacientes (44,7%) apresentavam infecção bacteriana: definitiva em 36 (57,14%) e provável em 27 (42,86%); os 78 (55,3%) restantes sem infecção (controles). Dentre as causas não infecciosas, as mais requentes foram: insuficiência cardíaca (24,3%), acidente vascular cerebral (6,41%) e cirrose hepática (6,76%), e das infecciosas: 44,4% apresentaram pneumonia bacteriana, 12,69% sepse e 7,92 % infecção urinária. A distribuição da amostra encontra-se representada na tabela 1.

Tabela 1. Representação das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes sem e com infecção bacteriana

| | Sem infecção (78) | Com infecção bacteriana (63) | P |
|--------------|-------------------|------------------------------|---------|
| Idade (anos) | 74±8 | 80±9 | <0,001 |
| PAS (mmHg) | 134±29 | 121±25 | 0,008 |
| FC (bpm) | 83±18 | 88±18 | 0,12 |
| FR (ipm) | 18±6 | 19±8 | 0,68 |
| TA (°C) | 36±0,6 | 36±0,8 | 0,07 |
| PCR | 30,18±28 | 56,18±21 | <0,001* |
| Hb | 12,75±1,7 | 10,94±1,78 | 0,01 |
| Leucocitos | 10428±4932 | 12418±9055 | 0,23* |
| Bastões | 608±1001 | 1647±2485 | <0,001* |
| Segmentados | 7712±4019 | 9039±7312 | 0,09* |
| Ureia | 50,34±27,40 | 61,79±37,31 | 0,01 |
| Creatinina | 1,24±0,49 | 1,23±0,68 | 0,88 |
| Sódio | 136±4 | 138±8 | 0,77 |

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; TA: temperatura axilar; PCR: proteína C reativa; Hb: hemoglobina. Teste t para amostra independente e Teste de Mann Whitney*.

A PCR, as variáveis laboratoriais e clínicas foram plotadas na curva ROC para análise (Figuras 1 e 2) e representadas na tabela 2.

O ponto de corte da proteína C reativa e sua distribuição por percentil estão representados na tabela 3.

DISCUSSÃO

Em nossa amostra observamos que nos pacientes com infecção bacteriana a PCR (ACR 0,758; IC 95% 0,67-0,83) apresentou-se como um bom biomarcador, sendo isto congruente com o estudo sobre a resposta inflamatória sistêmica na sepse.⁽¹⁰⁾ Dentre os outros parâmetros analisados, os neutrófilos bastonetes (ACR 0,673 IC 95% 0,58-0,763) e a ureia (0,596 IC95% 0,49-0,69) também se mostraram úteis. Encontramos um ponto de corte da PCR de 49,20mg/L, com sensibilidade de 68,3% e especificidade de 69,07%, com sua melhor avaliação no intervalo entre 43 a 70mg/L, corroborando a afirmativa da literatura que demonstra que a PCR é uma proteína de fase aguda, produzida em excesso pelo fígado quando há um processo inflamatório.⁽¹⁰⁾

Dentre os poucos estudos publicados para avaliar o ponto de corte da PCR no diagnóstico de infecção bacteriana em pessoas idosas, Sierra e cols. (2004) encontraram uma sensibilidade de 94,3% e especificidade de 87,3% utilizando um ponto de corte de 80mg/L em pacientes portadores de sepse em unidade de terapia intensiva.⁽¹¹⁾ Liu et al., sugeriram que um valor de corte entre 30 e 60mg/L apresenta boa sensibilidade para diagnóstico de infecção bacteriana nos idosos; no entanto, o nível de PCR de 60mg/L ou mais apresentou a melhor combinação de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo⁽⁶⁾. Vincent et al., concluíram que os níveis de PCR como biomarcador na sepse são mais úteis para excluir o diagnóstico de infecção do que para afirmá-lo, pois idosos possuem níveis basais de PCR elevados antes mesmo da internação hospitalar devido presença de múltiplas comorbidades associadas a processos inflamatórios inerentes ao envelhecimento.⁽¹²⁾ Segundo Kabagambe et al., a associação de biomarcadores é mais útil na previsão de riscos do que os biomarcadores individuais.⁽¹³⁾

Apesar de não encontrarmos significância estatística em relação aos parâmetros clínicos, a PCR deve ser usado como adjuvante para o diagnóstico de infecção bacteriana e nunca substituir a avaliação clínica.

Foram apurados 63 pacientes com infecção bacteriana, dentre eles os três diagnósticos mais comuns foram pneumonia (44,4%), sepse (12,69%) e infecção do trato urinário (7,92%). Comparando com a literatura percebemos uma semelhança entre alguns dados com participação de celulite e úlceras de pressão com terceira causa infecciosa.⁽⁶⁾

Podemos citar algumas limitações observadas no estudo: inicialmente, o critério clínico para o diagnóstico de infecção, pois empregamos um critério para sepse, considerado controverso,

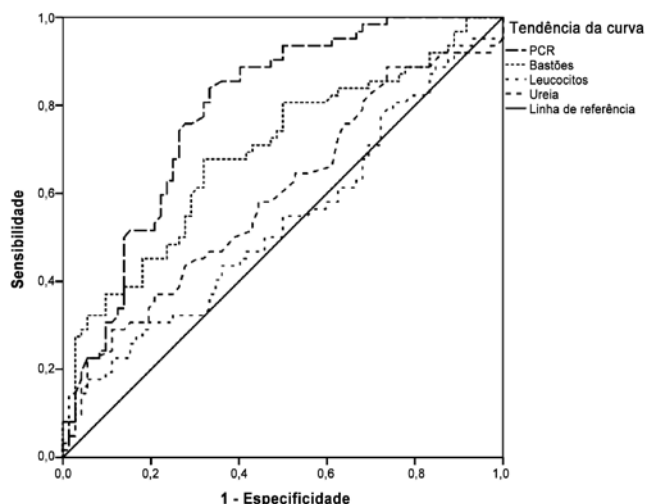


Figura 1. Curva ROC de PCR e variáveis laboratoriais.

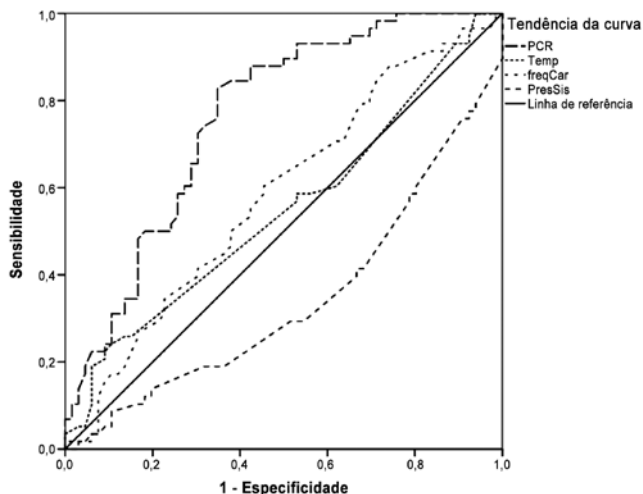


Figura 2. Curva ROC de PCR e variáveis clínicas.

Tabela 2. Área da curva roc de variáveis clínicas e laboratoriais no intervalo de confiança

| | ACR (IC 95%) | EPM | p |
|----------------------------|--------------------|-------|--------|
| PCR | 0,758 (0,67-0,83) | 0,050 | <0,001 |
| Bastões | 0,673 (0,58-0,763) | 0,044 | <0,001 |
| Ureia | 0,596 (0,49-0,69) | 0,040 | 0,05 |
| Frequência cardíaca | 0,593 (0,49-0,63) | 0,049 | 0,06 |
| Temperatura axilar | 0,554 (0,45-0,69) | 0,052 | 0,29 |
| Frequência respiratória | 0,534 (0,43-0,63) | 0,051 | 0,49 |
| Leucócitos | 0,528 (0,58-0,763) | 0,046 | 0,57 |
| Pressão arterial sistólica | 0,366 (0,27-0,45) | 0,047 | 0,06 |

ACR: área da curva ROC; EPM: erro padrão da média; p: significância do teste estatístico.

Tabela 3. Valor da PCR em cada percentil e seu ponto de corte

| Proteína – C reativa | Valor de PCR | Sensibilidade | Especificidade |
|----------------------|--------------|---------------|----------------|
| Percentil 25 | 10,5 | 93,7% | 40% |
| Percentil 50 | 43,00 | 73% | 70% |
| Percentil 75 | 70,95 | 34,9% | 84,3% |
| Ponto de corte | 49,20 | 68,3% | 69,07% |

publicado em 2003,⁽⁷⁾ pela ausência de outro mais sensível e factível; os poucos estudos publicados sobre tema em pacientes idosos com infecção bacteriana; um único valor de PCR coletado em 48 horas de admissão que poderia não refletir o verdadeiro curso clínico da doença e a presença de comorbidades ocultas como neoplasias ou doenças inflamatórias não diagnosticadas na avaliação inicial. Além disso, a dificuldade de se obter o diagnóstico de certeza de infecção durante avaliação inicial, já que muitos pacientes tiveram o tratamento realizado de maneira empírica, com exclusão de 16,5% da amostra inicial por não podermos confirmá-la posteriormente.

Concluindo, valores PCR superiores a 49,20mg/L, em pacientes analisados dentro de 48 horas de admissão hospitalar, foi um bom preditor de infecção bacteriana dentro de um contexto clínico; sendo assim, mostrou-se como um biomarcador útil para prever o diagnóstico precoce em pacientes idosos. Por ser um teste rápido, de baixo custo e prontamente disponível em qualquer serviço, pode ser utilizado como parte de rastreio e servir como guia aos clínicos para administração rápida e eficiente de antibióticos ou evitar o seu uso de forma indiscriminada.

REFERÊNCIAS

1. Drame M, Jovenin N, Novella JL, Lang PO, Somme D, Laniece I. et al. Predicting early mortality among elderly patients hospitalised in medical wards via emergency department: the SAFES cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(8):599-604.
2. Einsiedel LJ, Fernandes LA, Woodman RJ. Racial disparities in infection-related mortality at Alice Springs Hospital, Central Australia 2000-2005. *Med J Aust*. 2008;188(10):568-71.
3. Albert S, Schafer V, Brade V. [Epidemiology and therapy of bacterial infections in geriatrics]. *Z Gerontol Geriatr*. 2000;33(5):357-66. German.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;340(17):1376.
5. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
6. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalasena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age Ageing*. 2010;39(5):559-65.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6. Review
8. Labtest diagnóstica S.A. Látex PCR: instruções de uso. Lagoa Santa (MG): Labtest diagnóstica; 2011.
9. Ravel laboratório clínico. Aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6ª ed. Rio de Janeiro.1997.
10. Al-Subaie N, Reynolds T, Myers A, Sunderland R, Rhodes A, Grounds RM, et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2010;105(3):318-25.
11. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2038-45.
12. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patients: C-reactive Protein. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):241-51.
13. Kabagambe EK, Judd SE, Howard VJ, Zakai NA, Jenny NS, Hsieh M, et al. Inflammation biomarkers and risk of all-cause mortality in the reasons for geographic and racial differences in Stroke cohort. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):284-92.