

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

Gabriela Henkes Fuzer

**PROCALCITONINA COMO UM BIOMARCADOR NO ACOMPANHAMENTO E
PROGNÓSTICO DA SEPSE**

Santa Cruz do Sul
2018

Gabriela Henkes Fuzer

**PROCALCITONINA COMO UM BIOMARCADOR NO ACOMPANHAMENTO E
PROGNÓSTICO DA SEPSE**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Jane Dagmar Pollo Renner
Co-orientador: Marcelo Carneiro

Santa Cruz do Sul
2018

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Magda e aos meus amigos do coração Janete e Paulo pelo incentivo, compreensão, orientação, força e amor para acreditar não somente nesse trabalho que reúne todo conhecimento profissional que aprendi nessa caminhada, mas por acreditar em minhas escolhas, e hoje poder me orgulhar de chegar até aqui.

A minha orientadora, Prof^a Dra. Jane Dagmar Pollo Renner, pela atenção, pelo tempo que disponibilizou, pelo apoio, carinho e todo o amor a mim dedicado para que fosse feito o melhor neste trabalho, direcionando - me nessa pesquisa. Pela amizade que construímos nessa vida acadêmica, por ser minha inspiração como profissional e também como ser humano incrível. Que possamos ter muitas trocas e que esse seja só começo da caminhada.

O meu coorientador, Dr. Marcelo Carneiro, pelo tempo, dedicação, inspiração, ao conhecimento a mim passado. Muito obrigada.

Ao pessoal do Laboratório Santa Cruz, em especial aos Farmacêuticos Bioquímicos Leonardo, Adriana, Gian Carlo, Lia Mariza, Melissa e Caio Fernando por todo aprendizado, conhecimento, paciência e compreensão do tempo que necessitei me afastar para dedicar-me a este trabalho de curso.

Aos meus colegas de curso de Farmácia e amigos para vida, em especial Débora Granja, Caroline Marques, Sílvio Ortolan e João Pedro, por todo apoio, pelas conversas, por todas as dificuldades que enfrentamos ao longo dessa caminhada, pelos momentos bons de lazer, risadas, festas e por estarem sempre ao meu lado me apoiando. Obrigada.

RESUMO

A sepse e a falência de múltiplos órgãos e sistemas são responsáveis por aproximadamente 80% de todos os óbitos em Unidades de Terapia Intensiva - UTIs. A presença de biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso resulta em seu uso na triagem, no diagnóstico, no prognóstico, na monitorização da resposta terapêutica e no uso racional de antibióticos. Um dos biomarcadores que é utilizado nas UTIs como diagnóstico e prognóstico da sepse é a procalcitonina. A determinação da PCT diária, clinicamente, na sepse é útil durante o processo séptico, pode haver um aumento acentuado na PCT sérica, indicando frequentemente uma exacerbação da doença. Diante desse contexto, o objetivo deste estudo é avaliar a utilidade da procalcitonina no acompanhamento e prognóstico da sepse. Estudo de coorte, prospectivo observacional, utilizando-se a coleta de sangue para quantificar a procalcitonina de pacientes com sepse na UTI adulto no período de agosto a novembro 2018. Foi realizado, também, um estudo retrospectivo para verificar a frequência de sepse em pacientes da UTI-Adulto do Hospital Santa Cruz no município de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, no período de fevereiro de 2017 a setembro de 2018. A metodologia deste estudo foi dividida em 3 etapas: Etapa 1, aplicação de um questionário com o corpo clínico médico do HSC sobre a utilização e a aplicação da procalcitonina como marcador de prognóstico e acompanhamento de pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo (UTI) adulta e pediátrica; na etapa 2, acompanhamento dos pacientes com sepse e dosagem de procalcitonina (PCT); e na etapa 3, coleta de dados retrospectivos dos pacientes com sepse no intervalo de fevereiro de 2017 a setembro de 2018. As dosagens de PCT no soro foram realizadas no momento do diagnóstico. Os resultados foram analisados no SPSS versão 23.0, e expressos como média \pm desvio-padrão. No questionário realizado por médicos e residentes do Hospital de estudo sobre a utilidade da PCT, verificamos que a utilidade da PCT como marcador de prognóstico na sepse e monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana foram as mais votadas. Dosou-se os níveis de PCT e PCR de três pacientes no momento zero da internação e a média de PCT foi de 12,34 (DP=17,24) e da PCR foi de 23,54 (DP=11,33), ambas acima do valor normal. Na coleta dos dados sociodemográficos e clínicos retrospectivos, foram diagnosticados um total de 26 pacientes com sepse na UTI. Houve uma prevalência do sexo masculino (53,8%), idade mais de 60 anos (84,6%), a maioria dos pacientes foi a óbito (55,6%), diagnosticada com infecção comunitária (81,5%), sendo as comorbidades mais frequentes foram às cardíacas (74,1%). Quanto ao escore SOFA a maioria teve a escala 0 e 1 (88,5%). A média total de internação foi de 7,54 (DP=6,3) dias. A PCR no momento da internação 13,8 (DP=11,64) e Lactato no momento da internação foi de 2,36 (DP=0,96). A PCT e PCR de 3 pacientes no momento zero da internação, foram realizadas, porém não foi possível acompanhá-los, pois foram a óbito no período de 24 horas. A média da PCT e da PCR apresentaram-se acima dos valores normais.

Palavras - chave: Sepse, SIRS, Procalcitonina, PCR.

ABSTRACT

Sepsis and failure of multiple organs and systems account for approximately 80% of all deaths in Intensive Care Units (ICUs). The presence of biomarkers in response to an infectious insult results in its use in screening, diagnosis, prognosis, monitoring of therapeutic response and the rational use of antibiotics. One of the biomarkers that is used in ICUs as a diagnosis and prognosis of sepsis is procalcitonin. The clinical determination of daily PCT in sepsis is useful during the septic process, there may be a marked increase in serum PCT, frequently indicating an exacerbation of the disease. In view of this context, the purpose of this study is to evaluate the utility of procalcitonin in the monitoring and prognosis of sepsis. A prospective, observational cohort study using blood collection to quantify procalcitonin from patients with sepsis in the adult ICU from August to November 2018. A retrospective study was also carried out to verify the frequency of sepsis in patients from the ICU-Adult of Santa Cruz Hospital in the city of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, from February 2017 to September 2018. The methodology of this study was divided into three stages: Step 1, application of a questionnaire with the medical team of the HSC on the use and application of procalcitonin as a marker of prognosis and follow-up of severe patients hospitalized in intensive care units (ICU) adult and pediatric; in stage 2, follow-up of patients with sepsis and procalcitonin dosage (PCT); and in step 3, retrospective data collection of patients with sepsis from February 2017 to September 2018. Serum PCT assays were performed at the time of diagnosis. The results were analyzed in SPSS version 23.0, and expressed as mean \pm standard deviation. In the questionnaire conducted by physicians and residents of the study Hospital on the usefulness of PCT, we verified that the usefulness of PCT as a marker of prognosis in sepsis and monitoring of the therapeutic response to antimicrobial therapy were the most voted. The PCT and CRP levels of three patients were measured at zero time of hospitalization and the mean PCT was 12.34 (SD = 17.24) and the PCR was 23.54 (SD = 11.33), both above normal value. In the collection of socio-demographic and clinical retrospective data, a total of 26 patients with sepsis in the ICU were diagnosed. There was a prevalence of males (53.8%), age over 60 years (84.6%), the majority of patients died (55.6%), diagnosed with community infection (81.5%), being the most common comorbidities were cardiac (74.1%). Regarding the SOFA score, the majority had a scale of 0 and 1 (88.5%). The mean total hospitalization was 7.54 (SD = 6.3) days. The CRP at the time of hospitalization 13.8 (SD = 11.64) and Lactate at the time of admission was 2.36 (SD = 0.96). The PCT and PCR of 3 patients at zero time of hospitalization were performed, but it was not possible to follow them, since they died within 24 hours. Mean of PCT and CRP were above normal values.

Key words: Sepsis, SIRS, Procalcitonin, PCR.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP/SCCM	<i>American College of Chest Physician e Society of Critical Care Medicine</i>
BASES Study	<i>(Brazilian Sepsis Epidemiological Study)</i>
BSIs	Diagnóstico rápido das infecções sanguíneas
BCs	Culturas de sangue
DP	Desvio padrão
ED	Departamentos de emergência
HSC	Hospital Santa Cruz do Sul
IF	Imunoensaio de fluorescência
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-12	Interleucina 12
LPS	Endotoxina
(MHC) de classe II	Complexo principal de histocompatibilidade de classe II
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C-reativa
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PMNs	Leucócitos polimorfonucleares
qSOFA	quickSOFA
RS	Rio Grande do Sul
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SP	São Paulo
SOFA	Escore de Avaliação de Falha de Órgãos
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TLR -Toll-like	Receptor
TNF α	Fator de necrose tumoral α
UTI	Unidade de terapia Intensiva
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
SP	São Paulo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
3.1. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse.....	11
3.2 Aspectos fisiopatológicos e imunológicos - SEPSE.....	13
3.3 Epidemiologia da sepse	15
3.4 Biomarcadores da sepse.....	15
3.4.1 Proteína C-reativa	16
3.4.2 Procalcitonina	17
3.4.2.1 Procalcitonina como biomarcador da Sepse.....	18
3.4.2.2 Procalcitonina como biomarcador das Infecções Bacterianas.....	20
3.5 Diagnóstico laboratorial da procalcitonina PCT	22
3.5.1 Análise laboratorial.....	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 Tipo de estudo	25
4.2 Local de estudo	25
4.3 População e amostra	25
4.4 Critérios de inclusão e de exclusão	26
4.5 Procedimentos metodológicos.....	26
4.5.1 Coleta de dados e amostras clínicas	26
4.5.2 Análise da procalcitonina	27
4.5.3 Análise de dados	27
4.6 Considerações éticas.....	27
5 RESULTADOS	29
5.1 ETAPA 1: Questionário	29
5.2 ETAPA 2: Acompanhamento dos pacientes com PCT	30
5.3 ETAPA 3: Questionário retrospectivo.....	31
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÕES.....	36
8 PERSPECTIVAS.....	37

REFERÊNCIAS	38
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o Corpo Clínico.....	46
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes ou responsáveis.....	49
ANEXO C – QUESTIONÁRIO PARA O CORPO CLÍNICO	52
ANEXO D – FICHA DE DADOS DOS PACIENTES	53
ANEXO E – PARECER CEP	55

1 INTRODUÇÃO

A sepse e a falência de múltiplos órgãos e sistemas são responsáveis por aproximadamente 80% de todos os óbitos em UTI (DEWAR et al., 2009). Os progressos em biologia celular e molecular mostraram, nos últimos anos, que a agressão bacteriana ou de seus subprodutos (endotoxinas, LPS), não são os únicos responsáveis pela deterioração clínica dos pacientes em choque. A imunidade do paciente e os diferentes tipos de agressões querem infecciosas ou não, como pancreatite ou trauma desempenham papel importante. A identificação de mediadores, dos mecanismos envolvidos na produção das alterações fisiológicas, metabólicas e celulares, é de grande interesse. Assim como o papel das células endoteliais, das moléculas de interação célula-endotélio, do endotélio do trato intestinal, pois estão envolvidos na perda da capacidade de homeostase do organismo (FERREIRA, MELLO, SILVA, 2014).

A sepse foi definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Para a preparação clínica, a disfunção orgânica pode ser representada por um aumento do escore de Avaliação de Falha de Órgãos (SOFA) sequencial de 2 pontos ou mais, junto a uma mortalidade intra-hospitalar superior a 10%. O choque séptico deve ser definido como um subconjunto da sepse em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas estão associadas a um maior risco de mortalidade. Pacientes com choque séptico podem ser clinicamente identificados por um requisito vasopressor para manter uma pressão arterial média de 65 mm Hg ou maior e um nível sérico de lactato superior a 2 mmol / L (> 18 mg/dL) na ausência de hipovolemia. Estes dados estão associados a taxas de mortalidade hospitalar superiores a 40%. Os critérios constituem um novo índice clínico chamado quickSOFA (qSOFA): taxa respiratória de 22 / min ou mais, alteração da função arterial ou pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou menos (SINGER et al., 2016).

A presença de biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso resulta em seu uso na triagem, no diagnóstico, no prognóstico, na monitorização da resposta terapêutica e no uso racional de antibióticos (ANDRIOLO et al., 2014). Os biomarcadores que são utilizados nas UTIs como diagnóstico e prognóstico são a Proteína C-reativa e a Procalcitonina.

A procalcitonina (PCT), peptídeo precursor da calcitonina, hormônio envolvido na homeostase do cálcio, apresenta níveis séricos extremamente reduzidos em indivíduos normais (0,1 a 0,5ng/mL), sendo utilizada como biomarcador de prognóstico (AZEVEDO et al., 2012). A infecção é ponto chave fisiopatológico primário para o aumento da PCT sérica,

podendo ser de origem exógena ou via translocação endógena de toxinas bacterianas através da parede intestinal ou outras barreiras epiteliais, resultando no aparecimento de LPS na circulação. Ocorrendo então, uma liberação secundária dos mensageiros principais, citocinas antiinflamatórias e pró-inflamatórias principais. Outras moléculas mensageiras podem ser identificadas, mas dados atuais mostram que mediadores como TNF α (assim como IL-1 β e IL-6) abrangem os estímulos proximais específicos para hiperprocalcitonemia (REDL et al., 2001 ; WHANG et al., 2000; DOMENECH et al., 2001; PREAS et al., 2001).

Os níveis de PCT na sepse, na infecção sistêmica e na inflamação severa, geralmente aumentam acentuadamente, chegando a valores muito mais acentuados do que os níveis normais. Estudos clínicos em seres humanos mostram que valores mais elevados de PCT no soro ocorrem em pacientes com sepse (BECKER et al., 2010). A determinação da PCT diária, clinicamente, na sepse é útil (BECKER et al., 2007; CASTELLI et al., 2009; HOCHREITER et al., 2009). Durante o processo séptico, pode haver um aumento acentuado na PCT sérica, indicando frequentemente uma exacerbação da doença (JENSEN et al., 2006).

Diante do exposto, fica claro que a PCT é um biomarcador sensível para determinar e acompanhar o processo da sepse e o objetivo desse estudo foi avaliar a utilidade da procalcitonina como um biomarcador no acompanhamento e prognóstico da sepse.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a utilidade da procalcitonina como um biomarcador no acompanhamento e prognóstico da sepse.

2.2 Objetivos específicos

- Questionar o corpo clínico médico do HSC em quais situações eles prescreveriam o exame procalcitonina como marcador de prognóstico e acompanhamento de pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo (UTI) adulta;

- Verificar retrospectivamente a frequência de sepse na UTI – Adulto do HSC de 2017 a 2018.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse.

A infecção é uma resposta inflamatória que o organismo produz à presença de microrganismos ou a invasão do tecido estéril do hospedeiro. Dependendo da suscetibilidade do hospedeiro à doença, falta de resistência adequada ou até mesmo não apresentando imunidade ao combate dos patógenos, o organismo produz diferentes respostas inflamatórias à invasão, podendo levar à resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sepse (SIQUEIRA-BATISTA, 2011).

O avanço nos estudos de ciência médica vem progredindo no sentido de entendimento e consequências que as doenças podem acarretar, levando a novas técnicas de diagnóstico e terapêutica. Revertendo alguns conceitos e terminologias. Muitas dessas terminologias deixaram de existir, não em decorrência de medidas terapêuticas ou preventivas, mas por avanços da melhor compreensão da fisiopatologia (NATHENS et al., 1996, SIQUEIRA-BATISTA, 2011; SINGER et al., 2016)

Na antiga Grécia usava-se o termo *Sepse* para descrever casos onde havia putrefação e estava associado com doença e morte (BONE et al., 1996, SALLES 1999). A infecção bacteriana se tornou a condição clínica da sepse. Antigamente, pacientes com falência de múltiplos órgãos não poderiam ser mantidos vivos e aqueles com infecções graves morriam rapidamente, já que os antimicrobianos estavam apenas começando a ser usados (BONE et al., 1996; SALLES, 1999).

A sepse ou síndrome séptica, falência de múltiplos órgãos e sistemas são responsáveis por aproximadamente 80% de todos os óbitos em UTI (DEWAR et al., 2009). Os progressos em biologia celular e molecular mostraram, nos últimos anos, que a agressão bacteriana ou de seus subprodutos (endotoxinas, LPS), não são os únicos responsáveis pela deterioração clínica dos pacientes em choque. A imunidade do paciente e os diferentes tipos de agressões querem infecciosas ou não, como pancreatite ou trauma desempenham papel importante. A identificação de mediadores e dos mecanismos envolvidos na produção das alterações fisiológicas, metabólicas e celulares o papel das células endoteliais, das moléculas de interação célula-endotélio, do endotélio do trato intestinal são de grande interesse, porque estão envolvidos na perda da capacidade de homeostase do organismo (FERREIRA, MELLO, SILVA, 2014).

Na sepse por bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, vírus e fungos e, em doenças não infecciosas, como a pancreatite, o trauma, a reação à droga, nas doenças autoimunes, no

choque hemorrágico, queimaduras extensas, entre outras, ocorrem estimulação inflamatória. Estudos clínicos e terapêuticos variados têm tentado diminuir a mortalidade dessas disfunções graves, porém com pouco sucesso e com conclusões discordantes (JÚNIOR et al., 2010).

Em 1991, Chicago, foi realizada a primeira conferência da *American College of Chest Physician e Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*, chefiadas pelo Dr. Roger Bone, com objetivo de buscar uma definição mais prática sobre resposta inflamatória à infecção, buscando o reconhecimento mais precocemente possível da doença e conseqüentemente a interação com a terapêutica certa em um espaço de tempo menor. Também permitindo uma avaliação consistente, utilizando métodos de pontuação de gravidade da doença (“scores”), para melhor determinação do prognóstico dos pacientes com sepse.

O termo *Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)* foi proposto para descrever a reação inflamatória desencadeada pelo organismo frente a qualquer agressão infecciosa ou não infecciosa. *Sepse* é a resposta inflamatória sistêmica do organismo frente ao estímulo infeccioso, e inclui a presença de dois ou mais de alguns critérios clínicos para o diagnóstico, conforme mostra a Figura 1:

Figura 1: Critérios clínicos para diagnóstico da sepse

Tabela – Dois ou mais 4 critérios clínicos são necessários para o diagnóstico da sepse.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura corporal > 38 °C ou < 36 °C 2. Frequência respiratória > 20 movimentos/minuto ou pCO₂ < 32 mmHg 3. Frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto 4. Leucocitose > 12.000 células/mm³, ou < 4.000 células/mm³ ou mais que 10% de células imaturas na periferia.

Fonte: Salles et al.,1999

A infecção é a causa mais comum de SIRS, associado com a ação de citocinas derivada de macrófagos que agem em órgãos e sistemas com receptores específicos (EPSTEIN et al., 1993). Em trabalho publicado sobre a história natural de SIRS, viu-se que em 3708 pacientes admitidos no estudo, 68% deles encontravam-se dentro dos critérios para SIRS. Desses 68%, 26% desenvolveram sepse, 18% desenvolveram sepse grave e 4% choque

séptico. A taxa de mortalidade foi crescente na seguinte ordem: SIRS (7%), sepse (16%), sepse grave (20%) e choque séptico (46%) (SALLES et al., 1999).

Em 2016 foi realizado o terceiro consenso de sepse e choque séptico (*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*), que limitou algumas definições anteriores que havia um foco excessivo na inflamação, onde a sepse evoluiu num fluxo contínuo através de sepse severa para choque, e inadequada especificidade e sensibilidade para os critérios da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (SINGER et al., 2016).

A sepse foi definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção. Para a preparação clínica, a disfunção orgânica pode ser representada por um aumento do escore de Avaliação de Falha de Órgãos (SOFA) sequencial de 2 pontos ou mais, junto a uma mortalidade intra-hospitalar superior a 10%. O choque séptico deve ser definido como um subconjunto da sepse em que anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas estão associadas a um maior risco de mortalidade do que apenas com sepse. Pacientes com choque séptico podem ser clinicamente identificados por um requisito vasopressor para manter uma pressão arterial média de 65 mm Hg ou maior e um nível sérico de lactato superior a 2 mmol / L (> 18 mg/dL) na ausência de hipovolemia. Estes dados estão associados a taxas de mortalidade hospitalar superiores a 40%. Os critérios constituem um novo índice clínico chamado quickSOFA (qSOFA): taxa respiratória de 22 / min ou mais, alteração da função arterial ou pressão arterial sistólica de 100 mm Hg ou menos (SINGER et al., 2016).

3.2 Aspectos fisiopatológicos e imunológicos - SEPSE

Atualmente, sabe-se que a resposta do hospedeiro é variável e individual, e que envolve diretamente a multiplicação de células marcadoras que participam da resposta inflamatória ao insulto infeccioso. A resposta específica de qualquer paciente depende do foco da infecção, do patógeno causador da infecção e do hospedeiro (podendo apresentar predisposição genética e doenças coexistentes), com diferentes respostas a níveis local, regional e sistêmico. A identificação do foco inicial da infecção é importante para se pensar na provável etiologia de um quadro de sepse, que se torna vital para a estimativa da sensibilidade do microrganismo frente aos antimicrobianos testados (BATISTA et al., 2011).

Identificar sepse em pacientes criticamente doentes se tornou um grande desafio (LEVY et al., 2003; DELLINGER et al., 2004). A maior parte das decisões tomadas para pacientes

com sepse grave são baseados em dados clínicos e laboratoriais ainda pouco precisos. Por este motivo, estudos vêm sendo desenvolvidos para melhorar o conhecimento da fisiopatologia da inflamação sistêmica e também para identificação de preditores mais precisos de prognóstico (COHEN et al., 2001).

A visão original de sepse foi relatada sobre sua resposta frente à endoxina, um polissacarídeo que se encontra nas paredes celulares de bactérias Gram-negativas. O sistema imunológico inato é estimulado pela endotoxina, que por sua vez estimula células de resposta, como neutrófilos e macrófagos, produzindo uma cascata de citocinas inflamatórias incluindo TNF, IL-1 e IL-6. Estas citocinas ocasionam a SRIS, que desencadeia uma série de mudanças fisiológicas resultando na disfunção orgânica e na deterioração típica de sepse grave (HOTCHKISS et al., 2003).

Em alguns estudos de autópsia feitos por Hotchkiss e colegas (2003), para propor um novo paradigma para o desenvolvimento de sepse grave, descobriu-se que os pacientes que vieram a óbito por sepse, tiveram uma significativa depleção de células T CD4 e células B, mostrando que sepse representa uma série de sequências à infecção em que o sistema imune inato gera primeiramente um estado inflamatório, seguido por imunossupressão do sistema imune adaptativo. Viu-se então, que o sucesso para ter melhores resultados não era a sobrevivência da fase inicial do pró-inflamatório, e sim a resolução da disfunção imunológica secundária. Além de apoptose (morte programada) de linfócitos, outros aspectos da associação de sepse a imunossupressão incluem prejuízo de função de macrófagos, com perda do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, que são moléculas importantes para apresentação de antígenos da superfície celular (MONNERET et al., 2006).

Na fase pró-inflamatória da sepse macrófagos apresentadores de antígeno (APCs), patrulham o tecido extravascular e fagocitam os detritos celulares. Quando há presença de bactérias, e é reconhecida pelos receptores tipo toll (TLRs), são produzidas as citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1 e IL-6, estimulando também a produção de procalcitonina e quimiocinas por células locais, especialmente as células endoteliais. A inflamação sistêmica ocasiona o derramamento da medula óssea de leucócitos polimorfonucleares (PMNs), os quais são atraídos para o local da inflamação, estimulando o fígado para produzir proteína-C reativa (PCR). Se os macrófagos encontrarem dificuldade em matar as bactérias fagocitadas, dentro do fagolisossoma, eles produzem IL-12. A citocina inicia quaisquer células T CD4 cujos receptores de células T (TCRs) reconheçam o antígeno bacteriano no contexto de MHC, que por sua vez, recebe um sinal positivo via estimulação B7 / CD28, para diferenciar células T em Th1, aumentando o estado pró-inflamatório. Todos esses mecanismos são respostas do

sistema imunológico normal, o que ocorre no caso de pacientes que apresentam SIRS e sepse é uma resposta bem mais atenuada (FREITAS et al., 2016).

3.3 Epidemiologia da sepse

A sepse é uma das causas infecciosas com grande relevância em termos de saúde pública. Angus et al. (2001) estudaram 192.980 casos de sepse grave, compreendidos em uma coorte de mais de 6,5 milhões de pacientes internados em 847 hospitais em sete estados estadunidenses e estimaram sua incidência, custo e prognóstico. A incidência de sepse grave foi de três casos por mil habitantes (751.000 casos/ano para a população dos Estados Unidos da América – incidência que se tornou um parâmetro comum nos ensaios sobre sepse), o que resultaria em 215.000 mortes/ano (28,6% dos casos). Os casos estudados relativos aos países membros da União Européia não diferem muito deste panorama, estimando-se a ocorrência de 150.000 óbitos/ano devido à sepse (ANGUS et al., 2001). No Brasil, os aspectos epidemiológicos da sepse têm sido investigados, destacando-se *BASES Study (Brazilian Sepsis Epidemiological Study)* – estudo de coorte multicêntrico e observacional realizado em cinco unidades de terapia intensiva públicas e também privadas –, no qual se identificou uma densidade de incidência de sepse de 57,9 por 1000 pacientes-dia (95% IC 51,5- 65,3).(SILVA et al., 2004) A taxa de letalidade de pacientes com SIRS (independente se devido a sepse ou outra causa), sepse, sepse grave e choque séptico foi 24,2%, 33,9%, 46,9%, e 52,2%, respectivamente.

Estudo multicêntrico PROGRESS, do qual fizeram parte sete unidades de tratamento intensivo (UTIs) nacionais, de extrema preocupação, revelou que as taxas de letalidade nas UTIs no Brasil foram maiores (56%) que aquelas de outros países em desenvolvimento (45%) e de países desenvolvidos (30%), apesar de não existirem diferenças nas idades medianas de cada grupo, nem nos escores de prognóstico e de disfunção orgânica (BATISTA et al., 2011).

Estudos terminológicos, detecção precoce, associados à um adequado tratamento tem se mostrado decisivo para um desenlace mais favorável da sepse. Revisitar os principais aspectos da sepse, como sua etiologia, patogênese, clínica, diagnóstico e tratamento, são de suma importância (BATISTA et al., 2011).

3.4 Biomarcadores da sepse

A presença de biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso resulta em seu uso na triagem, no diagnóstico, no prognóstico, na monitorização da resposta terapêutica e no uso racional de antibióticos. São de extrema necessidade para obtenção de evidências objetivas na

existência de um processo infeccioso. O conhecimento da presença destes biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso possibilita o seu uso, de acordo com potenciais utilizações clínicas, que incluem triagem, diagnóstico, prognóstico, monitorização da resposta terapêutica e uso racional de antibióticos. (ANDRIOLO et al., 2014)

O biomarcador pode ser definido como uma característica passível de ser medida objetivamente e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patológicos e/ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (MARSHALL et al., 2009). Devido evidências que vem sendo estudadas sobre o uso de biomarcadores, confirmam que seu uso deve ser criterioso, devendo-se compreender sua indicação, utilização e aplicabilidade, associada à avaliação clínica (SALLUH et al., 2008). Há alguns biomarcadores que identificam precocemente distúrbios com pior prognóstico, com uma melhor correlação com a gravidade clínica, sendo favorável seu uso como estratificadores de risco e de prognóstico como a Proteína C-reativa e a Procalcitonina (KAPLAN et al., 2011).

3.4.1 Proteína C-reativa (PCR)

A proteína C-reativa (PCR), um biomarcador utilizado na sepse, é uma proteína de fase aguda, inespecífica, que aumenta de 4 a 6 horas após um gatilho inflamatório, infeccioso ou não, e tem um tempo de duplicação de 8 horas, com picos de 36 a 50 horas, apresentando tempo de meia-vida de 19 horas. Seu nível cai rapidamente com a resolução da inflamação, e se elevava em infecções bacterianas (MCWILLIAM et al., 2010). Em relação ao seu uso como biomarcador de diagnóstico, quando em dosagem única, sua sensibilidade e especificidade são limitadas para diferenciação entre infecção bacteriana grave e infecção benigna ou não bacteriana, bastante aplicado na emergência pediátrica. Em uma revisão sistemática sobre a acurácia diagnóstica da PCR para detecção de infecção bacteriana em crianças não hospitalizadas com febre, a sensibilidade e a especificidade estimadas foram, respectivamente, de 77% e 79% (SANDERS et al., 2008)

Devido à sua limitada especificidade, o uso combinado da PCR com outros biomarcadores vem sendo testado (SANDERS et al., 2008). Quando combinado com outro biomarcador, como a interleucina 8 (IL-8), seus níveis aumentados parecem ser um bom preditor de diagnóstico nas primeiras 24 horas (SANTOLAYA et al.; 2013). Quando comparado, isoladamente, com outros biomarcadores (como a interleucina 6 - IL-6 e procalcitonina - PCT) em pacientes com câncer e neutropenia febril, sua acurácia para diagnóstico de infecção bacteriana grave (sepse/sepse grave) é inferior (KITANOVSKI et al., 2013).

Estudos em adultos criticamente doentes, principalmente em pacientes com pneumonia comunitária grave, têm demonstrado que o acompanhamento dos valores seriados da PCR e sua variação durante os primeiros 5 a 7 dias de evolução clínica em resposta a antibioticoterapia, têm melhor valor como preditor de prognóstico do que o uso apenas de seus valores absolutos (PÓVOA et al., 2013)(COELHO et al., 2012). É importante lembrar que, por não ser um biomarcador específico para distinção de infecção versus inflamação, ou para distinguir agentes infecciosos específicos, seu uso, deve estar sempre associado à avaliação clínica do paciente na beira do leito, utilizando-se também de critérios clínicos para tomada de decisões. Seu uso associado também a outros biomarcadores, quando disponíveis, como a PCT, a IL-6 e a IL-8, também é promissor para aumentar sua especificidade em diagnóstico de infecções e também para avaliar mudanças de condutas terapêuticas, como a troca de antibioticoterapia (OLIVEIRA, 2015).

3.4.2 Procalcitonina (PCT)

A procalcitonina (PCT), peptídeo precursor da calcitonina, hormônio envolvido na homeostase do cálcio, apresenta níveis séricos extremamente reduzidos em indivíduos normais (0,1 a 0,5ng/ml). Mais recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico. Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de PCT têm mostrado resultados variáveis (AZEVEDO et al., 2012).

Bioquimicamente, a PCT é uma proteína de 116 aminoácidos e peso molecular de 13 kdaltons. A sequência de 32 aminoácidos da calcitonina esta localizada entre a 60° e 91° posição da cadeia da PCT. É sintetizada principalmente nas células “C” para foliculares da tireoide, e possui estrutura idêntica a PCT liberada no plasma durante os processos inflamatórios, mesmo sendo comprovadamente liberada de outros tecidos, conforme demonstrado em pacientes tireoidectomizados (MARUNA et al., 2000). O produto original do gene CALC-1 (localizado no braço curto do cromossomo 11), que é o responsável pela produção da PCT nas células C da tireoide e, provavelmente durante a inflamação, é um peptídeo de 141 aminoácidos chamado pré-procalcitonina (MARUNA et al., 2000).

A pré-procalcitonina após clivagem por endopeptidases resulta em PCT. Que após nova clivagem e adição de cisteínas nas posições 1 e 7, responsáveis por uma ponte dissulfídica, torna-se calcitonina, que pode se ligar ao receptor específico e ser secretada. Esta proteólise ocorre somente intracelularmente, pois não há enzimas capazes de clivar a PCT em calcitonina no meio extracelular, e, portanto, em indivíduos saudáveis não são detectados níveis séricos significativos da PCT. A PCT que escapa da proteólise intracelular e é secretada

na circulação apresenta meia-vida de 25-30 horas, enquanto a calcitonina apresenta meia-vida de 4-5 minutos, visto não existir no plasma enzimas capazes de converter a PCT em calcitonina. Como não apresenta espacialmente o anel de 7 aminoácidos na terminação N (ponte dissulfídica), não apresenta influencia no metabolismo do cálcio (MARUNA et al., 2000).

A calcitonina foi identificada pela primeira vez em 1962 em experiências com tireoides de cães, e denominada como hormônio calciotropico. Os precursores intracelulares da calcitonina apenas foram descritos em 1975 e o principal precursor, a procalcitonina (PCT), teve sua exata estrutura conhecida em 1981. Inicialmente havia dúvidas sobre sua real função, visto que em pessoas saudáveis, seus níveis estão abaixo do detectável pelos exames laboratoriais, e era inicialmente observado seu aumento apenas em pacientes com carcinoma medular da tireoide, e carcinomas de pequenas células do pulmão. Em 1993 surgiram relatos de aumento da PCT em pacientes com infecções, bem como a relação dos seus níveis com a gravidade da doença e com resposta a antibioticoterapia (ASSICOT et al., 1993).

3.4.2.1 Procalcitonina como biomarcador da Sepsis

Os níveis de PCT na sepsis, na infecção sistêmica e na inflamação severa, geralmente aumentam acentuadamente, chegando a valores muito mais acentuados do que os níveis normais. Estudos clínicos em seres humanos mostram que valores mais elevados de PCT no soro ocorrem em pacientes com sepsis. Também se encontram aumentados em pneumonia, lesão respiratória aguda, e outras infecções e inflamações graves, como a pancreatite, apendicite, queimaduras, multitrauma e cirurgia extensiva (BECKER et al., 2010).

Os níveis do teste específico da PCT sérica em seres humanos e em animais experimentais correlacionam-se com a gravidade da condição e permanecem elevados durante o decorrer do processo inflamatório (BECKER et al., 2007). Pacientes com SIRS podem ter níveis muito elevados de PCT sérico, no entanto, na sepsis esses níveis aumentam abruptamente. Notavelmente, os níveis que ocorrem nas infecções virais sistêmicas geralmente são menores do que na infecção bacteriana, mas ocasionalmente se sobrepõem (THAYVIL et al., 2005).

Estudos fisio-farmacológicos sobre a toxicidade da PCT in vivo para avaliar seus efeitos, indicaram ser potencialmente nocivos. Com base em vários estudos anteriores revelando que o metabolismo da PCT em hamsters era muito semelhante ao dos humanos, desenvolveu-se um modelo de peritonite séptica virulenta, com a colocação intraperitoneal de grânulos de ágar contendo quantidades pré-ensaiadas de *Escherichia coli* (NYLÉN et al.,

1998; STEINWALD et al., 1999). A mortalidade de 72 h dos hamsters, bem como os níveis séricos de PCT, correlacionou-se bem com o número de bactérias administradas. Foi então ajustada à dose bacteriana para atingir uma mortalidade de aproximadamente 50%. Logo após a PCT que tinha sido mostrada anteriormente não tóxica em animais normais, foi injetada intraperitonealmente em hamsters sépticos. Em repetição de resultados, isso resultou em mortalidades próximas de 100% (NYLÉN et al., 1998).

A determinação da PCT diária, clinicamente, na sepse é mais útil durante o processo séptico, podendo haver um aumento acentuado na PCT sérica, indicando frequentemente uma exacerbação da doença (JENSEN et al., 2006; BECKER et al., 2007; CASTELLI et al., 2009; HOCHREITER et al., 2009). No entanto, durante o curso de um processo séptico, podem ocorrer complicações, como hipotensão, choque, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória ou coagulação vascular disseminada (CASTELLI et al., 2004).

A elevação dos níveis de PCT ocorre, normalmente, de forma mais precoce, entre 2 – 6 horas após estímulo infeccioso, já a PCR ocorre em torno de 24 - 36 horas. A PCT *in vivo* é estável, possuindo meia-vida entre 20 e 24 horas, já a concentração *in vitro* se reduz a 6%, se mantida a 4°C, em 24 horas (ANDRIOLO; 2004). O valor de PCT circulante em pessoas saudáveis ocorre em níveis inferiores a 0,1ng/ml, ou seja, abaixo do limite de detecção dos métodos rotineiramente disponíveis. Concentrações acima de 0,5ng/ml indicam ou a existência de um processo infeccioso agudo ou a resposta inflamatória sistêmica, e concentrações elevadas ou persistentemente altas, indicam pior prognóstico (ANDRIOLO; 2004).

Estudos vêm sendo realizados para correlacionar a dosagem sérica de PCT na admissão do paciente e sua dosagem seriada, no decorrer da internação, com a gravidade de doença, falência múltipla de órgãos e mortalidade, sendo considerado um possível marcador de prognóstico (HAN et al., 2003; LI et al., 2014). Uma *coorte* em um hospital terciário americano, com 78 crianças com critérios para sepse e choque séptico, e 12 crianças graves sem sepse, a PCT que se mostrou elevada em crianças com sepse bacteriana estava relacionada com desfecho ruim (HAN et al., 2003). Em outro estudo prospectivo observacional em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, na cidade de São Paulo, envolvendo 689 pacientes admitidos em 2 anos, sendo 59 crianças com critérios de sepse e 65 de choque séptico, os níveis plasmáticos de PCT à admissão permitiram a diferenciação entre sepse e choque séptico. Os resultados obtidos sugerem validade do uso da PCT no diagnóstico auxiliar de quadros sépticos em crianças e sua utilidade como indicador de gravidade dos

pacientes, podendo ser útil na indicação de internação de pacientes na unidade de terapia intensiva pediátrica ou não (FIORETTO et al., 2007).

3.4.2.2 Procalcitonina como biomarcador da Infecções Bacterianas

A infecção é ponto chave fisiopatológico primário para o aumento da PCT sérica, podendo ser de origem exógena ou via translocação endógena de toxinas bacterianas através da parede intestinal ou outras barreiras epiteliais, resultando na aparência de LPS na circulação. Após, ocorre uma liberação secundária dos mensageiros principais, citocinas antiinflamatórias e pró-inflamatórias principais. Outras moléculas mensageiras podem ser identificadas, mas dados atuais mostram que mediadores como TNF α (assim como IL-1 β e IL-6) abrangem os estímulos proximais específicos para hiperprocalcitonaemia (REDL et al., 2001 ; WHANG et al., 2000; DOMENECH et al., 2001; PREAS et al., 2001).

Alguns estudos em pacientes pediátricos criticamente doentes demonstraram que sua acurácia na detecção de infecção bacteriana é melhor, quando comparada com a PCR. Uma metanálise publicada em 2014 sobre o uso da PCT na avaliação de lactentes febris, de sete estudos, com 2.317 pacientes como teste diagnóstico de infecções bacterianas graves, demonstrou que valores séricos menores que 0,3ng/dL podem ser úteis para excluir infecções graves, como teste adicional à avaliação clínica, fator fundamental para a determinação da conduta terapêutica nestes pacientes (ENGLAND et al., 2014).

Em um grande estudo, realizado com 53 médicos de cuidados primários, recrutaram 458 adultos com infecções respiratórias agudas, os quais mostravam a necessidade do uso de antibióticos (BRIEL et al., 2008). Estes pacientes foram submetidos aleatoriamente para terapia guiada por PCT ou terapia padrão. As diretrizes do estudo foram: nível sérico PCT <100 pg mL⁻¹- antibióticos fortemente desencorajados; PCT 100-250 pg · mL⁻¹- antibióticos desencorajados; PCT > 250 pg · mL⁻¹- antibióticos recomendados. Foram realizados exames de monitoramento semanalmente no período de um mês. Não foi relatada a diferença no número de dias perdidos no trabalho e sem diferença na infecção em curso ou na recaída. O grupo guiado por PCT apresentou uma taxa de receita significativamente inferior ao grupo de terapia padrão.

Empregando uma estratégia de orientação da PCT, foi notória as diminuições do tratamento com antibiótico em pacientes hospitalizados com pneumonia comunitária (CHRIST-CRAIN et al., 2006) e em doença pulmonar obstrutiva crônica (STOLZ et al., 2007), podendo também ter reduzido a duração do tratamento em pacientes com sepse (NOBRE et al., 2008; HOCHREITER et al., 2009). A medida da PCT, além de ter um

importante papel na assistência no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias (MÜLLER et al., 2007), mostra muita esperança como arma contra o excesso de antibióticos.

Uma coorte publicada em 2015 com 82 crianças com diagnóstico de meningite demonstrou que os níveis séricos de PCT estão relacionados com a gravidade do paciente com meningite bacteriana, e que a queda da PCT em resposta ao tratamento foi um bom preditor de prognóstico (ASSICOT et al., 1993). Outra metanálise publicada em 2015, envolvendo o uso da PCT em pacientes pediátricos, para diagnóstico de infecção de pielonefrite aguda, demonstrou que valores de PCT maiores ou iguais a 1,0ng/mL apresentavam melhor desempenho diagnóstico (91% de especificidade) quando comparados a um valor maior ou igual a 0,5ng/ mL (76% de especificidade e 86% de sensibilidade) (GUSMANN et al., 2001).

O uso da PCT como preditor de bacteremia e sepse em crianças com câncer e neutropenia febril também vem sendo feito, mostrando que sua acurácia em alguns estudos é melhor que a da PCR. (MANFREDI et al., 2008; SAKR et al., 2008; FRIERL et al., 2008) Novos estudos vêm sendo realizados sobre o uso da PCT em situações onde é importante diferenciar um quadro de SRIS e sepse, como em pós-operatório de cirurgias cardíacas, nos quais o uso de antibióticos pode aumentar a nefrotoxicidade em pacientes submetidos à circulação extracorpórea intraoperatória. Uma coorte prospectiva monocêntrica de 62 crianças com diagnóstico de SRIS e sepse demonstrou que valores maiores de PCT foram encontrados em pacientes com escore *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) maiores ou iguais a 12, quando comparadas aos pacientes com PELOD abaixo de 12, nos primeiros 5 dias de admissão. Este estudo demonstrou que os níveis de PCT estavam relacionados à gravidade e à disfunção orgânica em pacientes com sepse, sem demonstrar relação, no entanto, com a mortalidade (ICARDI et al., 2009).

Sabe-se que a utilização de biomarcadores na sepse precisa estar sempre correlacionada com a clínica do paciente, podendo aumentar a sensibilidade e a especificidade de diagnóstico e do prognóstico, quando comparado ao uso de um único biomarcador. Alguns biomarcadores, como a proteína C-reativa e a procalcitonina, têm mostrado um papel importante na prática clínica. O uso da procalcitonina pode ser útil na orientação, introdução ou na suspensão de antibióticos em pacientes com infecção clínica grave (LANZIOTTI et al., 2016).

3.5 Diagnóstico laboratorial da procalcitonina PCT

O tempo de resposta de diagnósticos, especialmente diagnóstico rápido das infecções sanguíneas (BSIs), em departamentos de emergência (ED), vem sendo um desafio para profissionais e instituições de saúde (RIEDEL et al., 2011).

Para a maioria dos pacientes o ponto de referência e primeiros cuidados são os departamentos de emergência (EDs). Onde é feito a avaliação do paciente e diagnóstico precoce de bacteremia, que é de extrema importância e também um desafio (RIEDEL et al., 2008; FONTANAROSA et al., 1992). Para que se torne possível o diagnóstico é utilizado culturas de sangue (BCs), que até então considerados “padrão-ouro” para diagnóstico de sepse (WEINSTEIN et al., 1997). No entanto os resultados de certos testes como identificação de organismos definitivos e testes de susceptibilidade antimicrobiana, normalmente não estão disponíveis em 12 à 48h. Um espaço de tempo que desfavorece o diagnóstico e melhora do paciente, atraso este, que levou a busca por alternativas de avaliação de testes moleculares e inflamatórios mais rápidos (BOSSINK et al., 1999; MEISNER et al., 2005; RANGELFRAUSTO et al., 1995)

Um dos pontos desfavoráveis em BCs é altas taxas de resultados falso-positivos, devido a organismos contaminantes da pele (*Staphylococcus coagulase negativa*), o que torna desnecessárias medidas de diagnóstico, hospitalização e terapia antimicrobiana.

Os níveis de procalcitonina no soro se mostram acima dos valores normais ($> 1,0$ ng / mL) em pacientes com sepse e com infecções bacterianas clinicamente significativas. Já em algumas infecções por vírus, seu nível não se mostra elevado. Estudos recentes baseados principalmente na crítica de cuidados avaliaram a procalcitonina como ferramenta de diagnóstico na definição de pacientes com sepse, inflamação sistêmica e síndrome de resposta (SIRS) (CHRIST CRAIN e MULLER., 2005; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2004 25). Uma vez que a análise de procalcitonina pode ser realizada em um espaço de tempo menos e mais favorável para diagnóstico, menos de uma hora, tendo em vista que a procalcitonina é de grande utilidade na configuração de departamentos de emergência (ED), auxiliando na avaliação de pacientes febris em risco de bacteremia e sepse.

Em um departamento de emergência (ED) foram realizados estudos sobre o uso da procalcitonina como marcador de diagnóstico rápido das infecções sanguíneas (BSIs) em 367 adultos, apresentando sintomas de infecção sistêmica. As amostras de soro coletadas foram obtidas ao mesmo tempo em que as culturas de sangue, disponíveis a partir de 295 pacientes. Níveis de procalcitonina menores de $0,1$ ng / mL foram considerados negativos; todos outros níveis, acima de $0,1$ ng / mL, foram considerados positivos. Em 16 dos pacientes, havia

evidência de BSI por cultura de sangue e 12 (75%) de 16 pacientes apresentaram nível de procalcitonina de mais de 0,1 ng / mL. Em 186 (63,1%) de 295 amostras (total coletado), os valores de procalcitonina mostraram-se inferiores a 0,1 ng / mL com culturais negativos.

O limite calculado para valores de procalcitonina foi de 0,1475 ng / mL com sensibilidade de 75% e especificidade de 79%. Comparado com hemoculturas o valor preditivo positivo foi 17% e o valor preditivo negativo 98%. Confirmando assim que o marcador de infecção Procalcitonina (PCT) é de grande utilidade para excluir sepsis e inflamação sistêmica em departamentos de emergência (ED).

Em pessoas saudáveis, os valores da concentração do PCT no plasma é abaixo de 0,1 ng / mL. O aumento do nível de PCT ocorre rapidamente após uma infecção bacteriana com consequências sistêmicas. Em grandes cirurgias, queimaduras graves ou em recém-nascidos, ela também pode se mostrar elevada. No entanto, ela retorna ao respectivo valor normal rapidamente. Infecções virais, colonização bacteriana, infecção localizada, distúrbios alérgicos, doenças autoimunes e rejeição de transplantes, normalmente não induzem uma resposta significativa PCT (valores < 0,5 ng/mL).

Portanto, com o teste de PCT é possível avaliar a concentração de PCT, e também monitorar os riscos de progressão de sepse grave e choque séptico nos pacientes.

3.5.1 Análise laboratorial

A procalcitonina pode ser analisada por varias técnicas de imunoensaio, dependendo dos equipamentos que realizam ensaios do tipo quimioluminescencia. Os ensaios de quimioluminescência se baseiam em uma reação química, que ao ser processado gera energia luminosa. Durante a reação química, os reagentes se transformam em estados intermediários eletronicamente excitados, passando para outro estado menos excitado, liberando a energia absorvida na forma de luz. Os testes são automatizados em uma serie de equipamentos robustos, como o equipamento VIDAS da Biomerieux (VAZ; TAKEI; BUENO, 2007).

Testes rápidos de procalcitonina (Point Of Care) estão sendo validados como o teste de procalcitonina da marca Kovalent, que é realizado em um leitor portátil de cassetes por imunoensaio de fluorescência. E uma técnica baseada na ligação de anticorpos com fluorocromos, podendo ser direta ou indireta. Na IF direta detecta-se o antígeno pesquisado propriamente dito: coloca-se a amostra a ser analisada numa placa especifica para fluorescência, a seguir, adiciona-se o conjugado (anticorpo específico marcado com fluorocromo). Já na IF indireta a placa de fluorescência já vem com antígenos específicos, testa-se o soro do paciente e depois adiciona-se um anti-anticorpo marcado com fluorocromo.

Os resultados quantitativos são liberados em 15 minutos; A amostra pode ser de sangue total, soro, plasma e/ou urina; A calibração padronizada e definida para cada teste através de um microchip de identificação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Este é um estudo de coorte, prospectivo observacional, utilizando-se a coleta de sangue para quantificar a procalcitonina de pacientes com sepse na UTI adulto no período de agosto a novembro de 2018. Foi realizado também um estudo retrospectivo para verificar a frequência de sepse em pacientes da UTI – Adulto, no período de fevereiro de 2017 a setembro de 2018.

4.2 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido em pacientes adultos internados na unidade de tratamento intensivo do Hospital Santa Cruz, situado no município de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul.

Santa Cruz do Sul é um município que se localiza na encosta inferior do nordeste do estado do Rio Grande do Sul, abrange uma área de 733,409 km², com uma população estimada em 127.429 pessoas, possui clima subtropical temperado e apresenta altitude média de 122m acima do nível do mar (<http://www.santacruz.rs.gov.br/>).

O Hospital Santa Cruz é uma entidade filantrópica, sem fins lucrativos, sendo este um hospital escola que oferece residência multiprofissional integrada em saúde em intensivismo. Possui o Prêmio Top Ser Humano/Categoria Empresa, Credenciamento como unidade de assistência em alta complexidade cardiovascular e certificado definitivo como Hospital de Ensino, recebidos em 2012. A instituição possui 234 leitos, cerca de 900 funcionários, sendo o corpo clínico formado por 211 médicos, dos quais dez leitos estão na UTI Adulto, estes são separados em três áreas, uma com oito leitos separados por cortinas e duas áreas com um leito cada uma, são os leitos de isolamento, separados por gesso acartonado (<http://www.hospitalstacruz.com.br/>).

4.3 População e amostra

A metodologia deste estudo foi dividida em 3 etapas:

- ETAPA1: Aplicação de um questionário ao corpo clínico médico do HSC sobre a utilização e a aplicação da procalcitonina como marcador de prognóstico e acompanhamento de pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo (UTI) adulta e pediátrica;

Foi aplicado um questionário via e-mail com o corpo clínico médico do HSC sobre a utilização e a aplicação da procalcitonina como marcador de prognóstico e acompanhamento de pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo (UTI) adulta e pediátrica;

- ETAPA 2: Estudo prospectivo e observacional, com aplicação de uma ficha de dados dos pacientes internados na UTI-adulta, maiores de 18 anos, com critérios de sepse, no período de agosto a novembro de 2018.

Foi utilizada a dosagem de PCT para o acompanhamento de pacientes com sepse. Também foi dosada a proteína C reativa (PCR) para comparação com a PCT. A dosagem da PCT e da PCR foi realizada pelo laboratório assistente do hospital Santa Cruz. A solicitação dos exames foi realizada pelo médico assistente da UTI adulto.

- ETAPA 3: Estudo retrospectivo da frequência de sepse na UTI- Adulto no período de fevereiro de 2017 a setembro de 2018 com aplicação de uma ficha de dados dos pacientes com critérios de sepse, acima de 18 anos.

4.4 Critérios de inclusão e de exclusão

Na 1 etapa do estudo, foram incluídos todos os médicos do corpo clínico que aceitarem a responder o questionário e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO A). Foram excluídos os médicos que não preencheram todas as perguntas do questionário.

Na 2 etapa do estudo foram incluídos pacientes da unidade de UTI adulto com idade > 18 anos; não gestantes; que preencheram critérios para sepse do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* (2016), ou seja, sepse associada a pelo menos uma disfunção orgânica e/ou sinais de hipoperfusão tecidual que não responde à administração intravenosa de 20ml/kg de fluido, precisando de infusão de droga vasoativa. Os responsáveis pelos pacientes assinaram o TCLE (ANEXO B). Foram excluídos do estudo pacientes que não possuem todos os dados disponibilizados nos prontuários médicos e no banco de dados do hospital.

Na etapa 3 foram pesquisados todos os pacientes acima de 18 anos que internaram na UTI-Adulto e tiveram os critérios de sepse.

4.5 Procedimentos metodológicos

4.5.1 Coleta de dados e amostras clínicas

Na 1 etapa foi aplicado um questionário, por via e-mail, sobre a utilização e a aplicação da procalcitonina para o corpo clínico médico do hospital Santa Cruz, com as seguintes perguntas: se eles utilizariam a PCT para diagnósticos de infecções por vírus e bactérias

(meningites); como marcador de prognóstico na sepse; na pneumonia associada à ventilação mecânica; na distinção entre pielonefrite aguda e infecção do trato urinário na pediatria; no prognóstico de pacientes cirúrgicos pré até o pós operatório; no monitoramento da resposta terapêutica à terapia antibacteriana; no diagnóstico de infecção bacteriana em doentes neutropênicos; no diagnóstico diferencial da pneumonia bacteriana x viral (ANEXO C).

Na 2 etapa, foi acompanhado os pacientes com sepse e foi realizado a dosagem de PCT no período de fevereiro a maio de 2018. Também foi dosado a PCR para comparação com a PCT. A dosagem da PCT e da PCR foi realizada pelo laboratório assistente do hospital Santa Cruz. A solicitação dos exames foi realizada pelo médico assistente da UTI adulto. Também foi coletado os dados dos pacientes que incluiu dados demográficos, tempo de permanência, desfecho, paciente clínico ou cirúrgico, escore APACHE IV, risco de óbito, escore SOFA na chegada, sitio da infecção, culturas incluindo resultados das hemoculturas colhidas na primeira hora, germes isolados, *checklist* do pacote de seis horas, uso de corticosteroides para choque séptico, uso de ventilação mecânica protetora, controle da glicemia, glicemia média das primeiras 24 horas e o *clearance* de PCT de 24 e 48 horas (ANEXO D).

Na etapa 3 foi coletado os dados retrospectivos dos pacientes internados na UTI-Adulto, utilizando o mesmo questionário da etapa 2.

4.5.2 Análise da procalcitonina (PCT)

As dosagens de PCT no soro foram realizadas no momento do diagnóstico da sepse e repetidas ao final das primeiras 24 e 48 horas do início do tratamento. A análise de PCT foi realizada por um leitor portátil de cassetes por imunoensaio de fluorescência. A amostra pode ser de sangue total. A calibração é padronizada e definida para cada teste através de um microchip de identificação. O equipamento leitor é ichroma Reader (Kovalent do Brasil Ltda). (AZEVEDO et al., 2012).

4.5.3 Análise de dados

Os resultados foram analisados no SPSS versão 23.0, e expressos como média \pm desvio-padrão, mediana com intervalos interquartis ou proporções. As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas com os testes exato de Fisher e qui-quadrado e, entre variáveis contínuas, com teste t de Student ou U de Mann-Whitney.

4.6 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul atendendo a Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde,

e aprovado sob o número do parecer 2.809.303 (ANEXO E). O corpo clínico médico e os responsáveis legais receberam as informações referentes aos objetivos do estudo, e ao concordarem assinarão o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO A e B). O material coletado das pacientes foi utilizado unicamente para fins de pesquisa, sendo após a finalização do projeto, descartadas corretamente. Os dados da pesquisa foram mantidos em sigilo e o nome das participantes permanecerá no anonimato.

5 RESULTADOS

5.1 ETAPA 1: Questionário

Foi aplicado um questionário via e-mail com o corpo clínico médico do HSC contendo alguns dados pessoais (Figura 2) e um breve resumo do teste de PCT com oito alternativas de como avaliar a sua utilidade. A partir disto, eles, poderiam selecionar três alternativas que achassem mais relevantes para a utilização da PCT.

Das alternativas as mais relevantes foram escolhidas; verificar a utilidade da PCT como marcador de prognóstico na sepse e monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana (Figura 3).

Figura 2: Dados pessoais e de formação da equipe médica.

	N(%)
Total entrevistados	36
Média de idade (\pmDP), em anos	36,5 (\pm 7,6)
Sexo	
Masculino	28 (77,8)
Feminino	8 (22,2)
Especialidade (17 diferentes)	
Ortopedia e traumatologia	6 (16,7)
Clínica médica	5 (13,9)
Medicina intensiva	4 (11,1)
Outras	21 (58,3)
Anos de formação	
< 1 ano	-
1-5 anos	12 (33,3)
6-10 anos	7 (19,4)
11-15 anos	8 (22,2)
16-20 anos	4 (11,1)
>20 anos	5 (13,9)

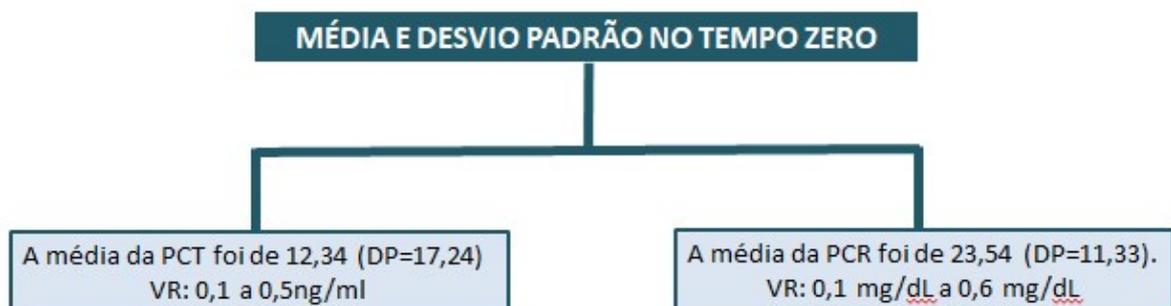
Figura 3: Questionário realizado com médicos a respeito da utilidade da PCT.

UTILIDADE DO EXAME	N (%)
1.Diagnóstico de infecções por vírus e bactérias (meningites)	8 (22,2)
2. Marcador de prognóstico na sepse	25 (69,4)
3. Pneumonia associada à ventilação mecânica	9 (25,0)
4.Distinção entre pielonefrite aguda e ITU na pediatria	4 (11,1)
5.Prognóstico de pacientes cirúrgicos pré até o pós operatório	11 (30,5)
6.Monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana	24 (66,7)
7.Diagnóstico de infecção bacteriana em doentes neutropênicos	10 (27,8)
8.Diagnóstico diferencial da pneumonia bacteriana versus viral	8 (22,2)

5.2 ETAPA 2: Acompanhamento dos pacientes com PCT

Foram realizados a PCT e PCR de três pacientes no momento zero da internação, não foi possível acompanhá-los, pois foram a óbito no período de 24 horas. A média da PCT foi de 12,34 (DP=17,24) e da PCR foi de 23,54 (DP=11,33) (Figura 4).

Figura 4: Média e desvio padrão dos teste de PCT



5.3 ETAPA 3: Questionário retrospectivo

Os dados sócios demográficos e clínicos retrospectivos encontram-se na tabela 1. No ano de 2017 foram diagnosticados 10 pacientes com sepse e no ano de 2018 até setembro foram 16 pacientes com sepse na UTI. Prevaleram os pacientes do sexo masculino (53,8%), idade acima de 60 anos (84,6%), a maioria dos pacientes foram a óbito (55,6%), as comorbidades mais frequentes foram as cardíacas (74,1%), a maioria foi diagnosticada com infecção comunitária (81,5%). Quanto ao escore SOFA a maioria teve a escala 0 e 1 (88,5%). A média total de internação foi de 7,54 (DP=6,3) dias. A glicemia média de 24 horas foi de 140,43 (DP=58,68), PCR de 13,8 (DP=11,64) e Lactato de 2,36 (DP=0,96).

Tabela 1: Dados sócio demográficos e clínicos de pacientes internados na UTI de um Hospital de ensino do Vale do Rio Pardo.

VARIAVEIS	N (%) ou Media (DP)
Sexo	
Feminino	12(46,2)
Masculino	14(53,8)
Idade	
41-60 anos	4(15,4)
> 61 anos	22(84,6)
Desfecho clínico	
Alta	11(40,7)
Óbito	15
Comorbidades	
Cardíacas	20(74,1)
Pulmonares	4(14,8)
Malignidade	1(3,7)
Endócrina	1(3,7)
Sítio de infecção	
Urinário	3(11,1)
Pulmonar	4(14,8)
Abdominal	2(7,4)
Pele	2(7,4)
Não especificado	15(55,6)
Infecção com dispositivo invasivo	
Sim	3(11,1)
Não	23(85,2)
Infecção de origem	
Comunitário	22(81,5)
Hospitalar	4(14,8)
Esc SOFA	
0	12(46,2)
1	11(42,3)
2	2(7,7)
3	1(3,8)
Tempo de internação na UTI	3,20(2,3)
Tempo (total de internação)	7,54(6,3)
Glicemia (média de 24hs)	140,42(58,68)
PCR (dia da internação)	13,85(11,64)
Lactato (dia da internação)	2,36(0,96)

6 DISCUSSÃO

Este trabalho teve o intuito de confirmar resultados de análises anteriormente estudadas ao mostrar que alterações dinâmicas da procalcitonina, traduzidas por concentrações plasmáticas e pelo *clearance* após 24 e 48 horas, é um biomarcador eficiente de prognóstico da sepse grave e choque séptico. No entanto, neste estudo não se conseguiu comprovar, ainda, a eficiência e a utilidade da PTC como marcador de prognóstico em pacientes com sepse, devido a um baixo número de casos, no período. Nesse sentido buscou-se analisar dados retrospectivos de pacientes com sepse internados na UTI-Adulto no período de 2017 a setembro de 2018. Também foi analisado o conhecimento da equipe médica e residentes sobre a utilidade da PCT no Hospital de estudo.

A principal causa de morte em UTIs é representada pelo alto risco de sepse e suas complicações. Ainda que iniciativas como o *Surviving Sepsis Campaign* tenham melhorado substancialmente na sobrevida desses pacientes, não reúne indicadores que identifiquem pacientes com prognóstico desfavorável precocemente. Isso possibilitaria que houvesse reavaliações em relação ao diagnóstico de complicações e necessidade de modificações no tratamento dos pacientes, e, que em tempo hábil, pudessem ser uteis para mudar o curso desfavorável.

O acréscimo de um biomarcador, como a PCT, à rotina de avaliação do paciente com sepse grave e choque séptico, tratado de acordo com as estratégias do *Surviving Sepsis Campaign* (DELLINGER, et al., 2008) e que ao final de 24 a 48 horas de tratamento, possa prever o desfecho seria de grande utilidade, para a reavaliação do paciente, identificação de fontes perpetuadoras de gravidade, intervenções e até alterações de conduta. Contribuindo assim, para a redução da morbimortalidade. No presente estudo realizou-se um questionário com médicos e residentes sobre a avaliação da utilização da PCT, onde as alternativas de escolha mais relevantes foram verificar a utilidade da PCT como marcador de prognóstico na sepse e monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana.

Embora certos marcadores biológicos venham a ser uteis para identificação de pacientes com risco de infecção, disfunção orgânica, insuficiência renal e outros, e que também possam vir a orientar as decisões clínicas, ainda não está muito claro. A sepse continua sendo, até o momento, um diagnóstico clínico. Contudo, tanto a PCT quanto a PCR podem e devem ser usadas de forma criteriosa para auxiliar nas decisões do paciente crítico, juntamente com os parâmetros convencionais. A medição sequencial diária de marcadores inflamatórios é muito

mais valiosa para orientar a terapia. Particularidades dos dois testes devem ser levadas em consideração (LOBO & LOBO, 2007). A PCT em indivíduos normais apresenta concentrações indetectáveis ou muito baixas (0,1 a 0,5ng/ml). Na ocorrência de colonização e de infecções virais os níveis permanecem abaixo de 2ng/ml. Na sepse os níveis se encontram geralmente acima de 3ng/ml e no choque séptico podem chegar a mais de 100ng/ml. No presente estudo não foi possível acompanhar os pacientes já que foram a óbito nas primeiras 24 horas de internação na UTI-Adulto. Mas a PCT esteve alterada no momento zero da internação como a PCR.

Recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico (AZEVEDO et al., 2012). A infecção é ponto chave fisiopatológico primário para o aumento da PCT sérica (REDL et al., 2001 ; WHANG et al., 2000; DOMENECH et al., 2001; PREAS et al., 2001). Determinações isoladas dos níveis séricos de PCT, tanto na sepse grave, quanto no choque séptico, têm mostrado resultados variáveis (MENG, F.S., et al., 2009; JENSEN, J. U. et al., 2006). Resultados de estudos refere que valores elevados de PCT não podem prever desfecho do paciente grave. Mas, a análise de valores evolutivos da PCT mostrou-se mais útil na avaliação de prognóstico.

No presente estudo, analisamos os dados sociodemográficos e clínicos retrospectivos de 26 pacientes internados na UTI-Adulto no período de 2017 e 2018. Foram diagnosticados 10 e 16 pacientes com sepse e no ano de 2017 e 2018 respectivamente. O Hospital onde foi realizado o presente estudo é referência cardiovascular, de médio porte, localizado no Vale do Rio Pardo, no da região central do Rio Grande do Sul.

Do total de pacientes estudados, prevaleceu o sexo masculino (53,8%), idade mais de 60 (84,6%) anos, a maioria dos pacientes foi a óbito (55,6%), diagnosticada com infecção comunitária (81,5%). As comorbidades mais frequentes foram às cardíacas (74,1%), da mesma forma demonstrado por (FEIJÓ et. al., 2006). Quanto ao escore SOFA a maioria dos pacientes se manteve entre a escala 0 e 1 (88,5%). A média total de internação foi de 7,54 (DP=6,3) dias.

Da mesma forma, segundo estudo de (SANTOS et. al., 2016) com caráter descritivo, retrospectivo e quantitativo, realizado no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) de um hospital localizado na região central de São Paulo – SP foram analisados 11 prontuários de pacientes que estiveram internados em duas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde observou-se maior concentração 7 (64%) de prontuários com registros de pacientes na faixa etária maior ou igual a 75 anos e menor que 90 anos. O sexo masculino 7 (64%) prevaleceu no estudo, os motivos de internação na UTI foram de pacientes com diagnóstico de doenças

respiratórias 5 (45,4%); com doenças cardiovasculares 3 (27,3%); com doenças neurológicas 2 (18,2%) e por outro motivo 1 (9,1%).

A glicemia média de 24 horas dos pacientes foi de 140,43 (DP=58,68), PCR no momento da internação 13,8 (DP=11,64) e Lactato no momento da internação foi de 2,36 (DP=0,96). Ao avaliar dados retrospectivos de paciente com sepse, foi possível identificar que a PCR teve uma média de 13,85. A proteína C-reativa (PCR), é uma proteína de fase aguda, inespecífica, que aumenta de 4 a 6 horas após um gatilho inflamatório, infeccioso ou não, tendo um tempo de duplicação de 8 horas. Seu nível cai rapidamente com a resolução da inflamação, e se elevava em infecções bacterianas (MCWILLIAM et al., 2010). Seu uso como biomarcador de diagnóstico, quando em dosagem única, sua sensibilidade e especificidade são limitadas para diferenciação entre infecção bacteriana grave e infecção benigna ou não bacteriana, bastante aplicado na emergência pediátrica (SANDERS et al., 2008).

A maior parte dos biomarcadores de infecção disponíveis ainda não são métodos práticos para serem usados, por estarem ainda muito restritos a trabalhos de pesquisa. Atualmente, a determinação dos níveis séricos de PCR ou PCT podem ser de grande ajuda no cuidado ao paciente crítico, juntamente com os parâmetros convencionais (LOBO et. al., 2007).

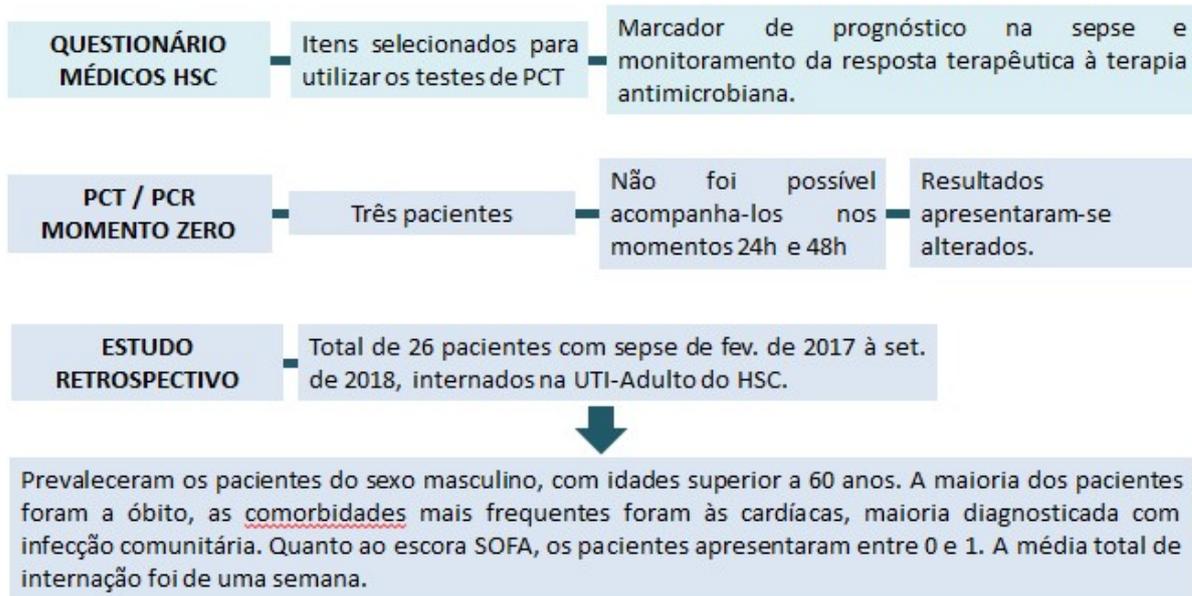
7 CONCLUSÕES

Foi realizado um questionário com médicos do Hospital Santa Cruz - HSC e verificou-se que a utilidade da PCT, como marcador de prognóstico na sepse e o monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana, foram os itens mais selecionados para utilizar a PCT.

A PCT e PCR de 3 pacientes no momento zero da internação, foram realizadas, porém não foi possível acompanhá-los, pois foram a óbito no período de 24 horas. A média da PCT e da PCR apresentaram-se alteradas.

Realizou-se um estudo retrospectivo com 26 pacientes internados na UTI-Adulto com sepse no período de 2017 a 2018 e verificou-se a prevalência de pacientes do sexo masculino com idade mais de 60 anos. A maioria dos pacientes foram a óbito, as comorbidades mais frequentes foram às cardíacas, a maioria foi diagnosticada com infecção comunitária. Quanto ao escore SOFA a maioria teve a escala 0 e 1. A média total de internação foi de uma semana.

Figura 5: Esquema de conclusão das etapas realizadas.



8 PRESPECTIVAS

O processo de avaliação da utilidade da Procalcitonina, apresentado neste trabalho deu apenas os seus primeiros passos, com a demonstração de que sua prescrição é aprovada pelos médicos, principalmente para verificar sua utilidade como marcador de prognóstico da sepse e também no monitoramento da resposta terapêutica à terapia antimicrobiana. Porém a implantação do teste de PCT em uma UTI – adulto de um hospital referência é um processo contínuo que demanda tempo, cooperação das equipes envolvidas no cuidado com o paciente, e também recursos financeiros para a compra dos testes de PCT. Hoje, a PCT não faz parte dos exames do SUS, por ser um teste novo como poucos estudos até o momento e de um preço um pouco oneroso. Existem melhorias e modificações a fazer, sobretudo na perspectiva de torná-lo um exame de protocolo em UTI no prognóstico de sepse em pacientes graves. Em relação a estudos fundamentais sobre PCT, é necessário compreender e modelar a sua utilidade com a atual situação dos pacientes graves nas UTIs- Adulto. Desta forma, análises de acompanhamento dos valores evolutivos de PCT mostram-se mais úteis, do que somente valores elevados, na avaliação de prognóstico.

Estudos e um melhor conhecimento na prática da presença destes biomarcadores na resposta a um insulto infeccioso possibilitam o seu uso clínico, na triagem, diagnóstico, prognóstico, monitorização da resposta terapêutica, na diminuição do tempo de internação, no uso racional de antibióticos e na diminuição da morbidade e mortalidade dos pacientes.

Este trabalho continuará no próximo ano visando obter resultados mais precisos quanto ao entendimento de que a Procalcitonina venha a auxiliar e se concretizar como teste para protocolo de UTIs em pacientes graves.

REFERÊNCIAS

- ALVES-FILHO, J. C. et al. The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock*, v. 30, Suppl. 1, p. 3–9, 2008.
- AMARA, S. G. et al. Alternative RNA procession in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*, v. 298, n. 5871, p. 240-244, 1982.
- AMMORI, B. J. et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancrea*, v. 27, n. 3, p. 239-243, 2003a.
- AMMORI, B. J. et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *British Journal of Surgery*, v. 90, n. 2, p. 197-204, 2003b.
- ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, v. 29, n. 7, p. 1303–1310, 2001.
- ARKADER, R. et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, v. 91, n. 2, p. 117-120, 2006.
- ASSICOT, M. et al. High sérum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, v. 341, n. 8844, p. 515-518, 1993.
- AZEVEDO, J. R. et al. Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 39, n.6, p. 456-61, 2012.
- BASSIM, C. W. et al. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *Journal of Dental Research*, v. 87, n. 7, p. 630–634, 2008.
- BECKER, K. L. et al. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinologica*, v. 92, n. 4, p. 746–751, 1979.
- BECKER, K. L. et al. Calcitonin in tissues of thyroidectomized monkey. *Experientia*, v. 36, n. 4, p. 609–610, 1980.
- BECKER, K. L.; SNIDER, R.; NYLEN, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 3, p. 941-952, 2008.
- BECKER KL ET AL., Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *Journal of Endotoxin Research*, v.9, p. 367–374, 2003.

BECKER KL, et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J the Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism*, v. 89, p 1512–1525, 2004.

BECKER KL, SNIDER RH, NYLÉN ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical Care Medicine*, v. 36, p. 941–952, 2007.

BHANDARI, V. et al. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics*, v. 121, n. 1, p. 129-134, 2008.

BILLETER, A. et al. Early sérum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World Journal of Surgery*, v. 33, n. 3, p. 558-566, 2009.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 69, n. 3, p. 89-95, 2001.

BONE, Roger C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine*, v. 125, n. 8, 680-687, 1996.

BOSSINK, A. W; GROENEVELD, A. B; THIJS, L. G. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase- α 1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clinical infectious diseases*, v. 29, n. 2, p. 398-407, 1999.

BOZZA, F. A. et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care*, v. 11, n. 2, p. R49, 2007.

BREALEY D. *et al.* (2002). Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, v. 360, p. 219–223.

BRIEL M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections. *Archives Intern Medicine*, v.168, p 2000–2007, 2008.

BRUN-BUISSON C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Medicine* 26 (Suppl 1): S64–S74, 2000.

BURGESS TC, KELLY RB Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu Rev Cell Biol* v. 3, p. 243–294, 1987.

CABÁN-HERNÁNDEZ, K. et al. Development of two antibody detection enzyme-linked immunosorbent assays for serodiagnosis of human chronic fascioliasis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 52, n. 3, p. 766-772, 2014.

CASTELLI GP et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and organ failure. *Critical Care Medicine*, v. 8, p. R234–R242, 2004.

CASTELLI GP, et al. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Critical Care Medicine* v.37, p. 1845–1849, 2009.

CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?. *Swiss Medical Weekly*, v. 135, n. 31-32, p. 451-460, 2005

CLECH, C. et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, v. 34, n. 1, n. 102-107, 2006.

COHEN, J. et al. New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, v. 29, n. 4, p. 880-886, 2001.

COELHO LM, SALLUH JI, SOARES M, BOZZA FA, VERDEAL JC, CASTRO-FARIANETO HC, LAPA E SILVA JR, BOZZA PT, PÓVOA P. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care*, v. 16, n. 2:R53, 2012.

DEITCH, Edwin A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Annals of Surgery*, v. 216, n. 2, p. 117-134, 1992.

DELLINGER, R. Phillip, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Intensive care medicine*, v. 34, n. 1, p. 17-60, 2008.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013.

DE OLIVEIRA, B. M. Use of biomarkers in the management of febrile neutropenia episodes in children with cancer. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 38, n. 2, p. 93-94, 2016.

DEWAR, D. et al. Postinjury multiple organ failure. *Injury*, v. 40, n. 9, p. 912-918, 2009.

DINARELLO, C. A.; GELFAND, J.A.; WOLFF, S. M. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA*, v. 269, n. 14, p. 1829-1835, 1993.

DORMAN, Todd. Sobrevivendo diretrizes de sepse um movimento contínuo para melhor cuidar de pacientes com sepse. *Intensive Care Med*, v. 17, n. 6, p. 4683, 2016.

ENGLAND, J. T.; DEL VECCHIO, M. T.; ARONOFF, S. C. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *The Journal of Emergency Medicine*, v. 47, n. 6, p. 682-688, 2014.

FAIX, James D. Established and novel biomarkers of sepsis. *Biomarkers in Medicine*, v. 5, n. 2, p. 117-130, 2011.

FEIJÓ, Carlos Augusto Ramos, et al. Morbimortalidade do idoso internado na unidade de terapia intensiva de hospital universitário de Fortaleza. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 18 n. 3, p. 263-7, 2006.

FERREIRA, RC.; MELLO, RR.; SILVA, KSA sepse neonatal como fator de risco para alteração no neurodesenvolvimento em prematuros de muito baixo peso ao nascer. *Jornal de Pediatria*, v. 90, n. 3, 2014.

FIORETTO, J. R. et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflammation Research*, v. 59, n. 8, p. 581-586, 2010.

FLIERL, M. A. Functions of the complement components C3 and C5 during sepsis. *The FASEB Journal*, v. 22, n. 10, p. 3483-3490, 2008.

FONTANAROSA, P.B. et al. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Annals of emergency medicine*, v. 21, n. 7, p. 842-848, 1992.

FREITAS, R.B., SANTIAGO, M.T., BAHIA, C.P., PEREIRA, L.P., DE MELLO, C.M., NOGUEIRA, A.C., DIAS, A.D.P., CAPAVERDE, M.R., FERRARI, C.V. AND ANTONIOL, T., Aspectos relevantes da sepse. *Revista Científica FAGOC-Saúde*, v.1, n.2, p. 26-33, 2016.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis?. *Journal of critical care*, v. 19, n. 3, p. 152-157, 2004.

GUTSMANN, T. et al. Dual role of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in neutralization of LPS and enhancement of LPS-induced activation of mononuclear cells. *Infection and Immunity*, v. 69, n. 11, p. 6942-6950, 2001.

HAN, Y. Y. et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 4, n. 1, p. 21-25, 2003.

HURLEY, James C. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins*, v. 5, n. 12, p. 2589-2620, 2013.

ICARDI, M. et al. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 47, n. 12, p. 3914-3919, 2009.

JENSEN, J. U. et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine*, v. 34, n. 10, p. 2596-602, 2006.

JÚNIOR, J. A. L., DAVID, C. M., HATUM, R., SOUZA, P. C. S., JAPIASSÚ, A., PINHEIRO, C. T., & DIAS, F. S. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.18, n.1, p. 9-17, 2010.

KAPLAN, J. M.; WONG, H. R. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 12, n. 2, p. 165-173, 2011.

KARZAI, W. et al. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, v. 25, n. 6, p. 329-334, 1997.

KITANOVSKI, L. et al. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Supportive Care in Cancer*. V. 22, n. 1, p. 269-277, 2014.

LAMONTAGNE, F. et al. Systematic review of reviews including animal studies addressing therapeutic interventions for sepsis. *Critical Care Medicine*, v. 38, n. 12, p. 2401-2408, 2010.

LANZIOTTI, V. S. et al. Uso de biomarcadores na sepsis pediátrica: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 4, p. 472-482, 2016.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, v. 31, n. 4, p. 1250-1256, 2003.

LI, Z. et al. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, ID 641039, 2014.

LOBO, S. M; LOBO, F. R. M. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, v. 19, n. 2, p. 210-215, 2007.

MANFREDI AA, ROVERE-QUERINI P, BOTTAZZI B, GARLANDA C, MANTOVANI A. MARUNA P, NEDELNÍKOVÁ K, GÜRLICH R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research*, v.49 Suppl 1:S57-61, 2000.

MARSHALL, J. C.; REINHART, K.; INTERNATIONAL SEPSIS FORUM. Biomarkers of sepsis. *Critical Care Medicine*, v. 37, n. 7, p. 2290-2298, 2009.

MAURI, T. et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Medicine*, v. 36, n. 4, p. 621-629, 2010.

MEISNER, M. Biomarkers of sepsis: clinically useful?. *Current opinion in critical care*, v. 11, n. 5, p. 473-480, 2005.

MENG, F.S., et al. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clinical biochemistry*, 42.10-11: 1025-1031, 2009.

McWILLIAM, S.; RIORDAN, A. How to use: C-reactive protein. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, v. 95, n. 2, p. 55-58, 2010.

MONNERET, G. et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Medicine*, v. 32, n. 8, p. 1175-1183, 2006.

MÜLLER, B. et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86, n. 1, p. 396-404, 2001.

NATHENS, A. B.; MARSHALL, J. C. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? *World Journal of Surgery*, v. 20, n. 4, p. 386-391, 1996.

OSUCHOWSKI, M. F. et al. Stratification is the key: inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis. *Critical Care Medicine*, v. 37, n. 5, p. 1567-1573, 2009.

PARRILLO, Joseph E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *The New England Journal of Medicine*, v. 328, n. 20, p. 1471-1477, 1993.

PIERCE, R.; BIGHAM, M. T.; GIULIANO, J. S. Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 26, n. 3, p. 292-298, 2014.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care*, v. 15, n. 4, p. R169, 2011.

Reorganized text. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* v. 141, n.1, p. 428, 2015.

REY, C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Medicine*, v. 33, n. 3, p. 477-484, 2007.

RIEDEL, S. et al. Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *Journal of clinical microbiology*, v. 46, n. 4, p. 1381-1385, 2008.

ROBERTSON, C. M.; COOPERSMITH, C. M. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection*, v. 8, n. 5, p. 1382-1389, 2006.

RUSSWURM S, WIEDERHOLD M, OBERHOFFER M, STONANS I, ZIPFEL PF, REINHART K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* v. 37, n.8, p.789-97, 1999.

SALLUH, J. I.; NOBRE, V.; PÓVOA, P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Critical Care*, v. 18, n. 3, p. 142, 2014.

SANDERS, S. et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *The Journal of Pediatrics*, v. 153, n. 4, p. 570-574, 2008.

SANTOS, A. M.; SOUZA, G. R. B.; OLIVEIRA, A. M. L. Sepsis em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa, São Paulo*, v. 61, p. 3-7, 2016.

SANTOLAYA, M. E. et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 32, n. 12, p. 1318-1323, 2013.

SAKR, Y. et al. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 7, 2014-2022, 2008.

SALLES MJ, SPROVIERI SR, BEDRIKOW R, PEREIRA AC, CARDENUTO SL, AZEVEDO PR, SILVA TM, GOLIN V. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepsis 3/4 revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.45, n.1, p.86-92, 1999.

SIMON, L. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 39, n. 2, p. 206-217, 2004.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n.8, p. 801-10, 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, R. S. et al. Sepse: atualidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 23, n. 2, p. 207-216, 2011.

SOBEL, Jack D. Changing epidemiology of invasive candidiasis in intensive care units--much ado about nothing? *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 7, p. 2188-2189, 2008.

UZZAN, B. et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, v. 34, n. 7, p. 1996-2003, 2006.

VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. *Imunoensaios: fundamentos e aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 372, 2007.

WACKER, C. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 5, p. 426-435, 2013.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o Corpo Clínico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Procalcitonina no acompanhamento e prognóstico da sepse.

Nome: _____ **Protocolo:** _____

Objetivos e relevância do estudo:

Vários estudos demonstraram que a procalcitonina (PCT) apresenta elevada sensibilidade e especificidade para determinar a sepse, pneumonia bacteriana de outros processos inflamatórios pulmonares e necrose pancreática de necrose séptica do pâncreas. Determinações seriadas de PCT têm sido utilizadas para determinar o tempo de tratamento de pneumonias e outras infecções. Nós queremos, através deste questionário, verificar se você utilizaria a dosagem de procalcitonina, se caso o laboratório Santa Cruz disponibilizasse no Hospital Santa Cruz, na cidade Santa Cruz do Sul, RS.

Procedimentos:

Os voluntários que decidirem participar da pesquisa serão entrevistados para responderem algumas questões relacionadas a utilização da procalcitonina por via e-mail.

Local de estudo:

O questionário será por via e-mail não demorando mais do que 2 minutos.

Riscos e desconfortos:

Não haverá riscos na coleta de informações.

Benefícios:

O corpo clínico médico do hospital Santa Cruz poderá solicitar o exame procalcitonina como auxílio no acompanhamento e prognóstico de pacientes graves.

Desistência na participação do estudo:

A participação de cada indivíduo neste estudo é voluntária, ou seja, quem não quiser participar do estudo está livre para fazê-lo.

Compensação financeira:

Não haverá nenhum pagamento aos profissionais que concordarem em participar da pesquisa.

Confidencialidade das informações:

Toda a informação que será fornecida pelos participantes do estudo e os resultados será considerada confidencial e será somente conhecida pela equipe envolvida no estudo, isto é, não será permitido o acesso a terceiros. Todos os questionários serão identificados através de um código criado na entrada do estudo, este código será a única identificação utilizada no

banco de dados do estudo. Este banco de dados será utilizado para a análise dos dados e divulgação dos mesmos no meio científico.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização de minha imagem e voz de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que eu não possa ser identificado através desses instrumentos (imagem e voz).

Fui, igualmente, informado:

da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;

da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;

de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O Pesquisador Responsável por este Projeto de Pesquisa é a Prof^a. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner, se houver alguma dúvida estas podem ser esclarecidas por mim em qualquer momento pelo telefone (51) 998263124. O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do telefone: 051 3717 7680.

Data ___ / ___ / ____

Nome e assinatura do Participante

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso

Nome e assinatura do responsável pela obtenção do presente consentimento

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes ou responsáveis

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Procalcitonina no acompanhamento e prognóstico da sepse.

Nome: _____ Protocolo: _____

Objetivos e relevância do estudo: O seu familiar poderá ter microrganismos resistentes que não poderão ser diagnosticados pelas técnicas no laboratório. Portanto, este trabalho tem por finalidade o desenvolver métodos moleculares, que são mais eficazes, no diagnóstico de doenças infecciosas e de genes envolvidos na resistência antimicrobiana provenientes de seu sangue.

Procedimentos: Os voluntários que decidirem participar da pesquisa serão entrevistados para responderem algumas questões relacionadas a sua internação e permitirá a que o laboratório nos dê uma amostra do seu sangue.

Local de estudo: Os procedimentos de coleta de dados e de amostras serão realizados no Hospital Santa Cruz, no município de Santa Cruz do Sul -RS, e as análises microbiológicas e moleculares serão realizadas na UNISC, no laboratório de Microbiologia Clínica e Biotecnologia.

Riscos e desconfortos: Não haverá riscos, já que serão fornecidas uma pequena parte das amostras biológicas (sangue) que serão coletados para os exames laboratoriais.

Benefícios do estudo: Desenvolver métodos que possibilite o diagnóstico de bactérias mais precocemente, e assim facilitar o tratamento, reduzindo o tempo de permanência do paciente no hospital e a melhoraria do tratamento.

Desistência na participação do estudo: A participação de cada indivíduo neste estudo é voluntária, ou seja, quem não quiser participar do estudo está livre para fazê-lo.

Compensação financeira: Não haverá nenhum pagamento aos sujeitos que concordarem em participar da pesquisa.

Confidencialidade das informações: Toda a informação que será fornecida pelos participantes do estudo e os resultados será considerada confidencial e será somente conhecida pela equipe envolvida no estudo, isto é, não será permitido o acesso a terceiros. Todos os questionários e materiais coletados serão identificados através de um código criado na entrada do estudo, este código será a única identificação utilizada no banco de dados do estudo. Este banco de dados será utilizado para a análise dos dados e divulgação dos mesmos no meio científico.

Perguntas e dúvidas relacionadas ao estudo:

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos

procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização de minha imagem e voz de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa.

Fui, igualmente, informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Este termo de consentimento explica de forma clara o estudo que está sendo proposto e convida os indivíduos a participar, no entanto se houver alguma dúvida estas podem ser esclarecidas pela equipe do estudo, através da Prof^a. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner em qualquer momento pelo telefone (51) 98263124 ou através da Secretária Tatiana do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pelo telefone (51) 3717-7680.

O significado da assinatura:

A assinatura abaixo significa que você entendeu a informação que lhe foi fornecida sobre o estudo e sobre este termo de consentimento. Se você assinar este documento significa que você concorda em participar do estudo. O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

Nome e assinatura do Voluntário/Data

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso/Data

Nome e assinatura do responsável pela obtenção do presente consentimento/Data

ANEXO C – QUESTIONÁRIO PARA O CORPO CLÍNICO

Curso de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

Procalcitonina no diagnóstico de doenças infecciosas

Pesquisadora: Gabriela Henkes Fuzer

Professora Orientadora: Jane Dagmar Pollo Renner

Questionário

Nome:

() UTI ADULTO () UTI NEO PEDIATRIA () CLÍNICAS () BLOCO ()

A procalcitonina (PCT), peptídeo precursor da calcitonina, que em resposta a estímulo infeccioso bacteriano o nível sérico se eleva. Estudos demonstraram que a procalcitonina apresenta elevada sensibilidade e especificidade para distinguir vários processos infecciosos. Determinações seriadas de PCT têm sido utilizadas para determinar o tempo de tratamento de pneumonias e outras infecções.

Se o laboratório fornecesse este exame, em que situação abaixo você utilizaria? **Escolha 3 alternativas:**

- () avaliar a utilidade da procalcitonina nos diagnósticos de infecções por vírus e bactérias (meningites);
- () verificar a utilidade da procalcitonina como marcador de prognóstico na sepse;
- () verificar a utilidade da procalcitonina na pneumonia associada à ventilação mecânica;
- () avaliar a utilidade da procalcitonina na distinção entre pielonefrite aguda e infecção do trato urinário na pediatria;
- () avaliar a utilidade da procalcitonina no prognóstico de pacientes cirúrgicos pré até o pós operatório;
- () monitoramento da resposta terapêutica à terapia antibacteriana;
- () diagnóstico de infecção bacteriana em doentes neutropênicos;
- () diagnóstico diferencial da pneumonia bacteriana x viral.

ANEXO D – FCHA DE DADOS DOS PACIENTES

Registro Paciente: n.º	2. Atendimento: n.º
3. Nome do Paciente:	
4. Idade:	5. Nasc.: ____/____/____
6. Sexo: (1) Feminino (2) Masculino	
7. Tipo de internação: (1) Clínica (2) Cirúrgica eletiva (3) Cirúrgica de urgência	
8. Data de internação: ____/____/____	9. Tempo de internação pré-UTI: ____ dias
10. Data de internação na UTI: ____/____/____	11. Tempo de internação em UTI: ____ dias
12. Data de internação pós UTI: ____/____/____	13. Tempo TOTAL de internação: ____ dias
14. Data da alta/ transferência/Óbito: ____/____/____	15. Desfecho Clínico: (1) Alta (2) Transferência outro hospital (3) Óbito
16. Sinais clínicos de infecção da corrente sanguínea: (1) Sim (2) Não	
17. Comorbidades: (1) Cardíacas (2) Pulmonares (3) Neurológicas (4) Malignidade (5) Endocrinológica (6) Renal Aguda (7) Renal Crônica (8) Hepática (9) Imunodeficiência	
Observação: _____ -	
18. Escore APACHE IV _____	
19. Risco de óbito,	
20. Escore SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>) na chegada () 0 () 1 () 2 () 3 () 4	
21. Número de critérios de SIRS no momento do diagnóstico () Temperatura corporal > 38C (febre) ou <36C (hipotermia); () Frequência respiratória > 20 incursões respiratórias/minuto (taquipnéia) ou uma pressão parcial de CO2 no sangue arterial < 32mmHg. () Frequência cardíaca > 90 batimentos cardíacos/minuto. () Aumento ou redução significativos do número de células brancas (leucócitos) no sangue periférico (>12.000 ou <4.000 células/mm ³), ou presença de mais 10% leucócitos jovens (bastões).	
22. Sítio de infecção	
23. Infecção ligada a dispositivo invasivo: (1) Sim (2) Não	
24. Infecção de origem: (1) Comunitária (2) Nosocomial	
25. Uso de ATB antes da coleta da amostra: (1) Sim (2) Não	
26. Hemocultura positiva (1ª amostra): (1) Sim (2) Não ____/____/____	27. Hemocultura positiva (2ª amostra): (1) Sim (2) Não ____/____/____
21. Microrganismo isolado na hemocultura:	

	29.
28. Outro tipo de culturas positivas	
29. Microrganismos isolados	
30. Drogas resistentes:	
31 Drogas sensíveis:	
32. Mecanismo de Resistência: (1) ESBL (2) KPC (3) NDM (4) MBL (5) MRSA (6) VRE	
33. checklist do pacote de seis horas.	
34. uso de corticosteroides para choque séptico (1) Sim (2) Não	
35. uso de ventilação mecânica protetora (1) Sim (2) Não	
36. glicemia média das primeiras 24 horas _____	
37. PCT	
24 horas _____ 48 horas _____ <i>clerance</i> PCT _____	

ANEXO E – PARECER CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROCALCITONINA NO ACOMPANHAMENTO E PROGNÓSTICO DA SEPSIS

Pesquisador: JANE DAGMAR POLLO RENNER

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 81369317.5.0000.5043

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.809.303

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul da acadêmica Gabriela Henkes Fuzer sob a orientação da profª Jane Dagmar Pollo Renner. Durante o processo séptico, pode haver um aumento acentuado na PCT sérica, indicando frequentemente uma exacerbação da doença. O foco do estudo é investigar se a procalcitonina (tipo de biomarcadores que identificam precocemente distúrbios com pior prognóstico, com uma melhor correlação com a gravidade clínica, sendo favorável seu uso como estratificadores de risco e de prognóstico) é útil no acompanhamento e prognóstico da sepse?

Objetivo da Pesquisa:

Principal:

- Avaliar a utilidade da procalcitonina no acompanhamento e prognóstico da sepse.

Secundário:

- Verificar com corpo clínico médico do HSC se eles prescreveriam o exame procalcitonina como marcador de prognóstico e acompanhamento de pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo(UTI) adulta e pediátrica;

- Verificar a utilidade da procalcitonina como marcador de prognóstico da sepse na UTI adulto;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Na etapa 01, Poderá haver um desconforto ou constrangimento em responder o questionário.

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário **CEP:** 96.915-000
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7000 **E-mail:** cep@unisc.br



Contribuição do Pesquisador: 2.000,000

Na etapa 02: Poderá haver um desconforto na coleta de sangue e risco de hematoma na região da coleta.

Benefícios:

Na etapa 01: O corpo clínico-médico do hospital Santa Cruz poderá solicitar o exame procalcitonina como auxílio no acompanhamento e prognóstico de pacientes graves.

Na etapa 02: Trará benefícios futuros que possibilite o diagnóstico de bactérias mais precocemente, e assim facilitar o tratamento, reduzindo o tempo de permanência do paciente no hospital e a melhoria do tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está claro no que diz respeito a metodologia da pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão OK.

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ok, sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado e em condições a ser executado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1035392.pdf	01/08/2018 13:31:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCGABIO10818.pdf	01/08/2018 13:30:59	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLMEDICOS.pdf	01/08/2018 13:28:44	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERESPONSABILIZADO1.pdf	01/08/2018 13:27:52	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Parecer Anterior	CARTAPENDENCIA.pdf	01/08/2018	JANE DAGMAR	Aceito

Endereço: Av. Independência, nº 2203 -Bloco E, sala 503
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-000
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7680 E-mail: cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 0.009.000

Parecer Anterior	CARTAPENDENCIA.pdf	13:27:27	POLLO RENNER	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_gabi.pdf	19/12/2017 12:53:07	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Orçamento	orcamento_gabi.pdf	19/12/2017 12:52:48	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Declaração de instituição e infraestrutura	Aceito.pdf	14/12/2017 03:30:47	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 09 de Agosto de 2018

Assinado por:
Renato Nunes
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência, nº 2200 - Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário CEP: 96315-900
UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7000 E-mail: cep@unisc.br