

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
DIVISÃO DE MOLESTIAS INFECCIOSAS E TROPICAIS

FREDERICO MARTINS OLIVEIRA

***ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O USO DE
PROTEÍNA C REATIVA E PROCALCITONINA NO
CONTEXTO DE INFECÇÃO BACTERIANA EM
CRIANÇAS HOSPITALIZADAS EM LEITO DE
TERAPIA INTENSIVA EM UM HOSPITAL
TERCIÁRIO***

RIBEIRÃO PRETO – SP

SETEMBRO/2022

FREDERICO MARTINS OLIVEIRA

***ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O USO DE
PROTEÍNA C REATIVA E PROCALCITONINA NO
CONTEXTO DE INFECÇÃO BACTERIANA EM
CRIANÇAS HOSPITALIZADAS EM LEITO DE
TERAPIA INTENSIVA EM UM HOSPITAL
TERCIÁRIO***

PROJETO APRESENTADO À FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO PARA SUBMISSÃO À VAGA DE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

ORIENTADOR: PROF. DR. RODRIGO DE CARVALHO SANTANA
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. GILBERTO GAMBERO GASPAR
ORIENTANDO: FREDERICO MARTINS OLIVEIRA

RIBEIRÃO PRETO – SP

SETEMBRO/2022

SUMÁRIO

1. Resumo	3
2. Introdução e Justificativa	4
3. Objetivos	9
3.1 Objetivo Geral	9
3.2 Objetivos Específicos	9
4. Materiais e Métodos	9
4.1 Delineamento do Estudo	9
4.2 Período do Estudo	10
4.3 População do Estudo e Tamanho Amostral	10
4.4 Critérios de Inclusão	10
4.5 Critérios de Exclusão	11
4.6 Coleta de Dados	11
4.7 Análise de Dados	12
5. Orçamento	15
6. Cronograma	16
7. Bibliografia	16

1. RESUMO

Infecções bacterianas graves possuem alta prevalência em faixas etárias pediátricas, apresentando altas chances de evolução para sepse/choque séptico e óbito. Neste contexto, são fundamentais medidas que maximizem a assistência em saúde de maneira a otimizar diagnóstico e manejo clínico de tais síndromes.

Neste contexto, a utilização de biomarcadores de resposta a presença do patógeno no organismo do hospedeiro pode auxiliar nas diferentes tomadas de decisões ao longo da assistência ao cuidado, seja na introdução precoce de antimicrobianos ou em sua suspensão oportuna – reduzindo, desse modo, seu uso de maneira desnecessária.

A proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) podem ser utilizadas como ferramentas laboratoriais que, associadas ao contexto clínico-propedêutico-epidemiológico do paciente, podem fornecer evidências de infecção bacteriana em atividade. Neste contexto, suas particularidades podem determinar a superioridade de um biomarcador em detrimento de outro no cenário de infecções bacterianas graves em crianças.

2. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Em 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou os indicadores relacionados a Sepsis e ao Choque Séptico do mundo. Segundo o relatório¹, trata-se de uma condição clínica de preocupação mundial, sendo de elevada prevalência e associado em quase 40% à desfechos desfavoráveis quando em leito de terapia intensiva (UTI)^{1,2}. É importante ressaltar que estes dados refletem a realidade de países desenvolvidos, sendo, dessa maneira, considerado subestimado, haja vista que países pobres e/ou em desenvolvimento carência de levantamentos mais criteriosos¹.

A sepsis infantil, assim como nas faixas etárias adultas, também se mostra como um desafio, tanto em relação ao diagnóstico quanto ao manejo. Segundo dados da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), estima-se que metade dos quadros de Sepsis anualmente sejam na faixa etária infantil e que haja 2.9 milhões de óbitos/ano de crianças decorrente desde agravo de saúde.² A prevalência de sepsis grave e choque séptico em crianças hospitalizadas varia de 1% a 26%, sendo a taxa de mortalidade em países em desenvolvimento de até 35% - sendo essa a principal causa no mundo de óbito na infância decorrente de infecção¹⁵.

No Brasil, um estudo recente, multicêntrico, realizado com crianças em leito de terapia intensiva almejou estimar de maneira nacional os dados relacionados a sepsis pediátrica e a mortalidade relacionada à condição clínica no país. Haja vista a proporcionalidade territorial e heterogeneidade dos recursos e assistência em saúde, sempre houve limitações quando a fidelidade dos dados⁴. Segundo Souza, D.C. et al⁴, que inclui apenas faixa etária pediátrica estando em leito de terapia intensiva no momento da inclusão no estudo, a prevalência do diagnóstico de sepsis grave ou choque séptico foi de 25.6%, enquanto a taxa de mortalidade de 19.8%. Os dados corroboram com a preocupação crescente das organizações de saúde, demonstrando que a sepsis infantil ainda é uma condição clínica que carece de atenção.

Apesar de sua prevalência e mortalidade, somente em 2005 foram publicadas as definições específicas para sepse na faixa etária pediátrica.³ Em vista de sua relevância, tanto no contexto de assistência à saúde quanto no que se refere à saúde pública, faz-se fundamental o aprimoramento de ferramentas que auxiliem o diagnóstico precoce e o manejo adequado e próximo ao ideal. Os recursos empregados na assistência em sepse pediátrica visam, sobretudo, redução da mortalidade associada ao quadro clínico.

A sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção^{3,15}, enquanto o choque séptico é definido pela presença de hipotensão persistente que requer a utilização de vasopressores.¹⁵ Em 2019, o Instituto Latino-Americano de Sepse, publicou o documento de protocolo clínico para manejo da sepse pediátrica³, o qual inclui a SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória) com critério para diagnóstico de sepse (Tabela 1). Embora os critérios de SIRS para definição de sepse não sejam mais necessários, eles ainda permanecem como uma ferramenta de boa aplicabilidade para detecção de tal condição, sobretudo em locais de baixos recursos, favorecendo, assim, a suspeita clínica precoce.^{15,16}

Critérios diagnósticos de SIRS em pediatria
Alteração da temperatura corporal – hipertermia ou hipotermia
Taquicardia – frequência cardíaca inapropriada para idade na ausência de estímulos externos
Taquipneia ou necessidade de ventilação mecânica - na ausência de fator prévio que justifique a alteração
Alteração de leucócitos – leucocitose ou leucopenia na ausência de uso de quimioterápico que justifique tal alteração

Tabela 1. Critérios definidores de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica em população pediátrica.

No contexto de suspeita clínica ou confirmação de sepse, diferentes recursos em saúde podem contribuir para o auxílio à assistência ao paciente. Os exames laboratoriais podem guiar a elucidação diagnóstica bem como evolução clínica após a introdução terapêutica adequada³. Nesse contexto, a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT)

são biomarcadores que fazem parte do arsenal laboratorial que são, quando disponíveis, utilizados na prática e recomendados pelos protocolos.^{3,5}

A proteína C reativa (PCR) foi um marcador reconhecido no contexto infeccioso em um paciente com infecção por pneumococo, sendo, decorrente deste fato a origem de seu nome – proteína que reage a presença dos polissacarídeos capsulares⁶. Após anos de estudos e correlações fisiopatológicas, observou-se que trata de um marcador de produção hepática induzido pela cadeia de resposta inflamatório, estando associado ao estímulo positivo realizado pela interleucina 6 (IL-6)^{7,8}. Nesse contexto, é importante salientar que tanto respostas inflamatórias desencadeadas por agente infeccioso tanto àquelas não infecciosas podem estimular a produção deste marcador. Sabe-se, portanto, que a PCR não se trata de um marcador específico de infecção bacteriana e/ou sepse^{6,7,8}.

A PCR é um biomarcador de fase aguda e é, dessa maneira, possível observar elevações de níveis séricos 6-8 horas após o gatilho imunológico^{7,8}. Trata-se uma proteína pentâmera muito importante para mecanismos da resposta imune inata, capaz de desencadear a ativação do sistema complemento, sobretudo, da via C1 clássica⁷. Ainda que elevação dos níveis de PCR se dê de maneira temporalmente curta, as quedas dos níveis séricos podem ser retardatárias em relação a evolução clínica favorável, podendo ser um fator confundidor de avaliação de desfecho e/ou evolução.⁷

A PCT, por sua vez, trata-se de uma molécula composta por 116 aminoácidos sendo a precursora da Calcitonina. Em condições de normalidade, os níveis de procalcitonina sérico são extremamente baixos. Este fato está relacionado a produção e armazenamento deste biomarcador.⁹

De forma sucinta, as células C neuroendócrinas da tireoide são estimuladas por meio de regulação hormonal a produzirem o hormônio calcitonina. O gene CALC-1 localizado nas células C determina a produção da PCT que é então armazenada no complexo de Golgi destas células – justificando seus níveis séricos baixos no contexto de homeostase (< 0.1 ng/ml).⁹

Em vigência de infecções bacterianas, o gene CALC -1 apresenta regulação positiva, o que o torna expresso em outras células além das C neuroendócrinas (Figura 1). Esta biodisponibilidade, faz com que o PCT aumente seus níveis séricos e seja um biomarcador compatível com infecções bacterianas vigentes⁹. Diferente do que ocorre com a PCR, a PCT apresenta elevação sérica cerca de 6 horas após o insulto infeccioso, sendo, portanto, um marcador precoce.

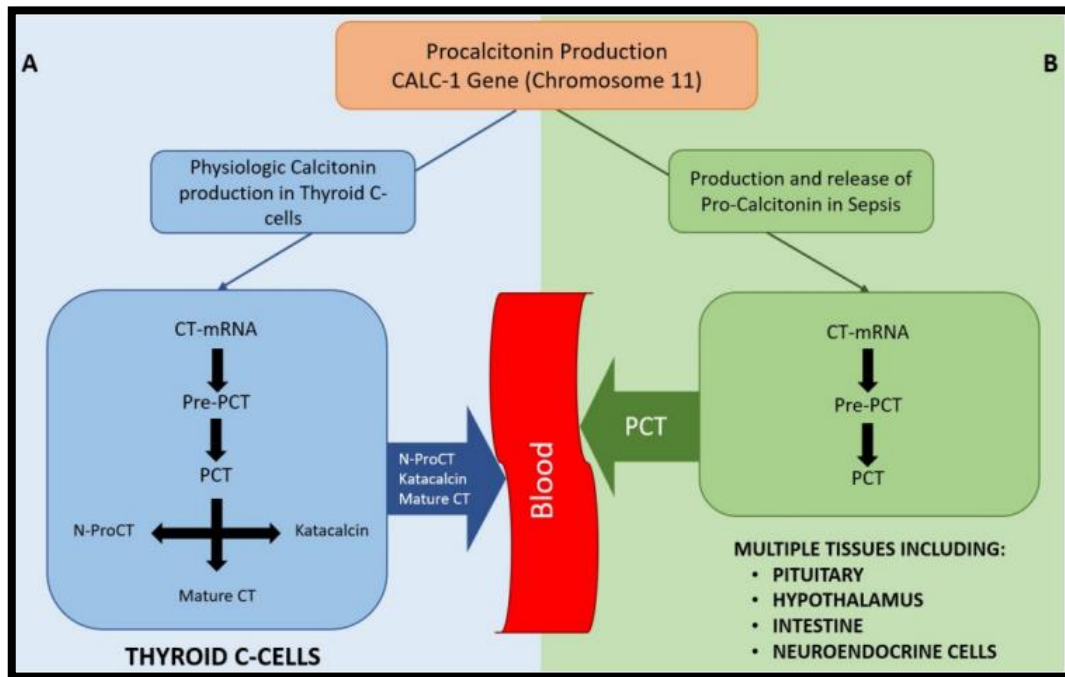


Figura 1. Produção tireoidiana de PCT em condições de ausência de infecção bacteriana determinadas pela regulação endócrina associada a baixos títulos séricos da molécula (lado A), enquanto a presença de infecção bacteriana estimula tecidos extratireoidianos a produzirem e secretarem no sangue o biomarcador (lado B). Adaptado de PAUDEL, R. *et al.* (2020)

No contexto de infecções virais, há aumento de produção de interferon – gama, uma citocina solúvel dimerizada, que apresenta contra regulação a produção de PCT, ou seja, o aumento dos níveis circulantes de desta citocina parece estar associado a valores baixos ou normais de PCT¹⁰. Desse modo, a PCT não somente pode ser utilizada como biomarcador de infecção bacteriana como também pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre possíveis etiologias do quadro clínico (infecção bacteriana versus infecção viral, por exemplo).¹⁰

Na população pediátrica alguns estudos sugerem correlação entre os níveis séricos de PCT que possam contribuir para o diagnóstico de infecção bacteriana bem como uma correlação com prognóstico¹². No

entanto, uma vez que algumas publicações demonstraram não haver associação, trata-se de um tema que merece atenção e carece de novos estudos.¹²

A PCT ainda se relacionada à evolução dos quadros de infecção por bactéria. A queda dos níveis séricos está diretamente relacionada a resolução dos quadros infecciosos, podendo ser, portanto, um biomarcador útil não somente no diagnóstico, como também auxiliar complementar no tempo de antibioticoterapia.¹

Haja vista a crescente preocupação em melhoria do emprego de recursos a fim de otimizar à assistência em saúde, faz-se necessário um olhar cauteloso sobre a sepse infantil, dado sua prevalência e taxas de mortalidade. A ideia de otimizar recursos que auxiliem o diagnóstico precoce, minimize desfechos desfavoráveis, auxiliem no manejo adequado e uso racional de antimicrobianos no contexto de infecções bacterianas graves é urgente.

Desta forma, a natureza central deste trabalho se dá na busca de um biomarcador que contribua, dentro de um contexto clínico – propedêutico – epidemiológico, como ferramenta à assistência em saúde da população pediátrica no contexto de infecções bacterianas graves. Sendo a PCT uma molécula de aumento de expressão em vigência de infecções bacterianas, com alta correlação fisiopatológica e precocidade de elevação, acredita-se que seu valor preditor seja o de maior fidelidade ao diagnóstico infeccioso. Assim, este presente estudo tem como H1: a PCT tem correlação direta com as infecções bacterianas; H0: a PCT tem pouca correção com as infecções bacterianas.

3. OBEJTIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar os biomarcadores proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) no contexto de suspeita de infecção bacteriana em uma população pediátrica como ferramenta auxiliar diagnóstica, bem como marcador de seguimento após instituição de antimicrobianos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o uso da PCT como biomarcador para diagnóstico no contexto de suspeita clínica de infecções bacterianas graves na faixa etária pediátrica;
- Observar o comportamento da PCT durante a antibioticoterapia estabelecendo possível correlação clínica entre queda dos títulos e tempo de uso de antimicrobianos;
- Avaliar se há correlação entre os valores quantitativos de PCT elevados e desfechos clínicos desfavoráveis no contexto de infecções bacterianas graves na faixa etária pediátrica;
- Avaliar a sensibilidade e especificidade da PCT no diagnóstico e cura clínica de infecções bacterianas graves na população pediátrica.
- Comparar os biomarcadores proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) durante o curso terapêutico em uma população pediátrica.

MATERIAIS E METÓDOS

3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional longitudinal prospectivo que avaliará crianças hospitalizadas em leito de terapia intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC FMRP) e na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (UE HC FMRP USP) com suspeita de infecção bacteriana grave. Foi estabelecido contato com a Prof. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti sobre a realização do estudo em ambos os serviços de assistência.

4.2 PERÍODO DO ESTUDO

Serão analisados os dados coletados durante o período de 6 meses após a implementação da coleta laboratorial dos marcadores.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO E TAMANHO AMOSTRAL

Serão pacientes de faixa etária pediátrica (> 28 dias de vida até 18 anos) que estejam hospitalizados em leito de terapia intensiva (UTI pediátrica) no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HC FMRP USP) e na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (UE HC FMRP USP).

O tamanho amostral será dado por conveniência, de maneira a obter o maior número de pacientes dentro do período estabelecido que estejam aptos a serem inseridos dentro do estudo (aqueles que respeitem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo projeto).

O tempo de seguimento de cada paciente se dará do momento da suspeita clínica de infecção bacteriana grave até o momento da suspensão do antimicrobiano ou 21 dias após o início da terapia antimicrobiana.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Faixa etária pediátrica.
- Internação em UTI pediátrica.
- Suspeita clínica de infecção bacteriana adquirida na comunidade: Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) conforme critérios estabelecidos pela literatura (tabela 2)
- Suspeita clínica de infecção bacteriana adquirida em ambiente hospitalar conforme critérios estabelecidos pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), a saber: pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV); infecção de corrente sanguínea associada à cateter

(ICS); e infecção do trato urinário (ITU) associada ao uso de sonda vesical de demora (SVD) (tabelas 3,4 e 5).

- Suspeita Clínica de sepse sem foco definido/claro conforme critérios do Instituto Latino-Americano de Sepse (tabela 6)³, contemplando, desse maneira, pacientes que apresentem critérios clínicos para o agravo e que, no entanto, não apresentem agente microbiológico insolado.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- < 28 dias de vida

- > 18 anos de idade

- Pacientes pós procedimento cirúrgico.

- Pacientes com imunossupressão grave: Pacientes em quimioterapia para câncer, pacientes com infecção pelo HIV e contagem de linfócitos CD4+ menor que 200 células, imunodeficiência primária ou uso de corticoides por mais de 14 dias em dose superior a 20mg de prednisona ou equivalente.

4.6 COLETA DOS DADOS

Será utilizado o sistema de prontuário médico informatizado (ATHOS) para coleta de dados:

- Dados demográficos, como idade e sexo

-Dados laboratoriais, como o resultado dos biomarcadores do estudo tanto ao diagnóstico quanto ao longo do seguimento, bem como de culturas para bactérias de diferentes sítios.

- Dados clínicos, como avaliação médica sob suspeita de infecção bacteriana, uso e tempo de antimicrobianos e desfecho clínico.

- Dados radiológicos, como alterações radiográficas.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Serão realizadas análises descritivas entre o biomarcador PCT x suspeita clínica de infecção bacteriana realizada pelo médico assistente x critérios de infecção bacteriana estabelecidos na literatura. Os critérios utilizados serão:

- àqueles estipulados pelo centro de vigilância epidemiológico (tabelas 3,4 e 5)¹¹, quando a suspeita clínica for infecção bacteriana associada à assistência em saúde;
- àqueles estipulados pela literatura especializada (tabela 2), quando a suspeita clínica for pneumonia bacteriana adquirida na comunidade;
- àqueles estipulados pelo IAS (tabela 6), quando a suspeita clínica for sepse sem foco definido.

Serão feitas ainda análises comparativas entre os valores de PCT e PCR, levando em consideração a maior especificidade daquele biomarcador em detrimento deste no contexto de infecções bacterianas, quanto a:

- diagnóstico de infecção bacteriana;
- desfecho clínico;
- suspensão de antibioticoterapia.

Por fim, analisaremos o comportamento da PCT ao longo dos primeiro 21 dias, com dosagens estipuladas no D0 (dia da suspeita clínica), D5 (cinco dias após o início da terapia antimicrobiana), D10 (dez dias após o início da terapia antimicrobiana), no D15 (quinze dias após o início da terapia antimicrobiana) e no D21 (vinte e um dias após o início da terapia antimicrobiana). Em casos que a terapia antimicrobiana seja escalonada, deverá ser realizada nova coleta de PCT no dia da troca, bem como no dia de interrupção da terapia.

Características Clínicas de Pneumonia Severa
Alterações
Febre (>38,5°C) Frequência respiratória > 50 ipm Dificuldade severa de respiração/ Dispneia Choro Batimento nasal Apneia Cianose Alteração do estado mental

Tabela 2. Características clínicas sugestivas de pneumonia severa adquirida em comunidade. ¹³

Critérios diagnósticos de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica		
Radiológico	Clínico	Labotarial
<p>- Nos pacientes SEM doença pulmonar ou cardíaca de base, um exame de imagem é aceitável.</p> <p>- Paciente COM doença pulmonar ou cardíaca de base (exemplos: síndrome de desconforto respiratório agudo, displasia bronco pulmonar, edema pulmonar, ou doença pulmonar obstrutiva crônica), deve ter DOIS ou mais exames de imagem seriadas, com intervalo preferencial de 72 horas,</p> <p>Achados, persistentes, novos ou progressivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado; • Opacificação/Consolidação • Cavitação. • Pneumatocele 	<p>Pelo menos UM dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (temperatura >38°C) ou Hipotermia (<35 °C) em crianças >28 dias e ≤ 1 ano - Leucopenia (<4.000 cel/ mm³) ou leucocitose (>12000 cel/ mm³) ou >15000 cel/mm³ e desvio a esquerda com mais de 10%de formas jovens em crianças ≤14 Anos <p>E pelo menos UM dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surgimento de secreção pulmonar purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da necessidade de aspiração. - Apnéia ou taquipneia ou dispneia ou tosse (episódio novo ou piora). - Ausculta com sibilos, estertores ou roncocalveolar (episódio novo ou piora). - Piora da troca gasosa: dessaturação (ex:PaO₂/ FiO₂ < 240) ou aumento da necessidade de oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios, por pelo menos 2 dias. 	<p>Pelo menos UM dos seguintes resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemocultura positiva sem outro foco de infecção - Cultura positiva de líquido pleural - Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com mínimo potencial de contaminação (lavado broncoalveolar e escovado protegido e aspirado endotraqueal) - Na bacterioscopia do lavado broncoalveolar, achado de ≥5% leucócitos e macrófagos contendo microrganismos (presença de bactérias intracelulares) - Cultura quantitativa positiva de parênquima pulmonar - Exame histopatológico mostrando pelo menos uma das seguintes evidências de pneumonia: <ul style="list-style-type: none"> -- Formação de abscesso ou foco de consolidação com infiltrado de polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos. -- Evidência de invasão de parênquima pulmonar por hifas ou pseudo- hifas.

Tabela 3. Critérios diagnósticos do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) para Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) em crianças > 28 dias de vida. ¹⁴

Critérios diagnósticos de Infecção do Trato Urinário Associada a Cateterismo Vesical		
	Clínico	Labotarial
<p>Critério 1</p> <p>Aplicado à crianças com > 3 anos de idade</p>	<p>Paciente com sonda vesical de demora há mais de dois dias no momento do diagnóstico da infecção (Considerar o dia da passagem da sonda = D1)</p> <p>E Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (>38oC) - Desconforto suprapúbico - Dor ou desconforto no ângulo costo-vertebral <p>OU Paciente permaneceu com sonda vesical de demora por mais de dois dias e esta foi removida um dia antes do diagnóstico da infecção</p> <p>E Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas sem outra causa reconhecida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (>38oc) - Desconforto suprapúbico - Dor ou desconforto no ângulo costo-vertebral - Urgência miccional 1 - Hematúria - Aumento da frequência miccional 1 - Disúria 1 pelo menos 2 dias. 	<p>E</p> <p>Cultura de urina com no máximo duas espécies de bacterianas², sendo pelo menos uma das espécies com contagem \geq 105 UFC/ml.</p> <p>E</p>
<p>Critério 2</p> <p>Aplicado à crianças com > 28 dias de vida e < 3 anos de idade</p>	<p>Paciente com sonda vesical de demora há mais de dois dias no momento do diagnóstico da infecção (Considerar o dia da passagem da sonda = D1)</p> <p>OU Paciente permaneceu com sonda vesical de demora por mais de dois dias calendário e esta foi removida um dia antes do diagnóstico da infecção</p> <p>E Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (T>38oc) - Hipotermia (T < 35oc) - Apnéia - Bradicardia - Letargia - Vômito - Desconforto supra púbico ou lombar - Urgência miccional ou aumento da frequência miccional 1 - Disúria 1 - Hematúria 	<p>Sinais/sintomas e resultados de cultura positiva ocorrendo no período de janela de infecção*</p>

Tabela 4. Critérios diagnósticos do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) para Infecção do Trato Urinário associado ao uso de SVD. ¹⁴

Critérios diagnóstico de Infecção de Corrente Sanguínea Associada a Cateter Venoso Central		
Critério		Microbiológico
<p>Critério 1</p> <p>Associada a cateter central causada por microrganismo patogênico em crianças > 28 dias</p>	<p>Paciente > 28 dias em uso de cateter central por um período maior que dois dias consecutivos (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior.</p>	<p>E</p> <p>Apresenta microrganismo patogênico bacteriano ou fúngico, não incluído na lista de microrganismos comensais isolado em amostra sanguínea</p> <p>1. Identificado a partir de uma ou mais hemoculturas coletadas preferencialmente de sangue periférico²</p> <p>OU.</p> <p>2. Identificado gênero e espécie ou pelo menos o gênero, por métodos validados de teste microbiológico não baseado em cultura³</p> <p>E</p> <p>O patógeno não está relacionado com infecção em outro sítio.</p>
<p>Critério 2</p> <p>Associada a cateter central causada por microrganismo contaminante de pele em crianças > 1 ano</p>	<p>Pelo menos de UM dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (>38°C) - Calafrios - Hipotensão 	<p>E</p> <p>Apresenta DUAS ou mais hemoculturas (colhidas em diferentes punções no mesmo dia ou com intervalo máximo de 1 dia) com contaminante de pele</p> <p>E</p> <p>Sinais/sintomas e resultados de cultura positiva ocorrendo no período de janela de infecção*</p> <p>E</p> <p>O microrganismo identificado não</p>
<p>Critério 3</p> <p>Associada a cateter central causada por microrganismo contaminante de pele em crianças > 28 dias e \leq 1 ano</p>	<p>Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre (>38°C) - Hipotermia (<35°C) - Apnéia - Bradicardia 	<p>E</p> <p>DUAS ou mais hemoculturas (colhidas em diferentes punções no mesmo dia ou com intervalo máximo de 1 dia) com contaminante de pele</p> <p>E</p> <p>Sinais/sintomas e resultados de cultura positiva ocorrendo no período de janela de infecção</p> <p>E</p> <p>O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso</p>

Tabela 5. Critérios diagnósticos do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) para Infecção de Corrente Sanguínea Associada à Cateter Vesical (ICSAC) em crianças. ¹⁴

Critérios diagnóstico de Sepse e Choque Séptico na Infância

Conceitos

Sepse: caracteriza-se pela presença de dois ou mais sinais de SIRS, sendo um deles hipertermia/hipotermia e/ou alteração de leucócitos, concomitantemente à presença de quadro infeccioso confirmado ou suspeito

Sepse grave em pacientes pediátricos: caracteriza-se pela presença de sepse e disfunção cardiovascular OU respiratória OU duas ou mais disfunções orgânicas entre as demais. Entretanto, para fins práticos qualquer disfunção orgânica associada a infecção suspeita ou confirmada caracterizará sepse grave.

SIRS: presença de pelo menos dois dos seguintes critérios, sendo que um deles deve ser alteração da temperatura ou do número de leucócitos:

- Alteração da temperatura corporal – hipertermia ou hipotermia
- Taquicardia – frequência cardíaca inapropriada para idade na ausência de estímulos externos
- Taquipneia ou necessidade de ventilação mecânica - na ausência de fator prévio que justifique a alteração
- Alteração de leucócitos – leucocitose ou leucopenia na ausência de uso de quimioterápico que justifique tal alteração

Tabela 6. Critérios diagnósticos do Instituto Latino-Americano de Sepse para diagnóstico de Sepse e Sepse grave em pediatria.
3,15

5. ORÇAMENTO

A tabela abaixo descreve os gastos esperados para execução do projeto. Vale ressaltar que os kits para dosagem de procalcitonina já são disponíveis no serviço do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e serão apenas incorporados à rotina das unidades de terapia intensiva pediátrica em que serão realizadas a inclusão dos pacientes para realização do estudo.

Item	Valor
1 Notebook	R\$ 2.000,00
Revisão de prontuário	R\$ 0.50/unidade
1 impressora	R\$ 400,00
4 Toners para impressora	R\$ 200,00
5 pacotes de folha sulfite A4	R\$ 100,00
Coleta total de procalcitonina	R\$ 625,00

Tabela 7. Orçamento estimado para execução do projeto.

Todos os recursos, exceto os kits para dosagem de procalcitonina, serão arcados pelo próprio pesquisador.

6. CRONOGRAMA

	2º semestre de 2022	1º semestre de 2023	2º semestre 2023	1º semestre 2024
Revisão bibliográfica	X			
Submissão do projeto do CEP	X			
Coleta de dados	X	X	X	
Análise dos dados coletados		X	X	X
Elaboração dos resultados		X	X	X
Divulgação dos resultados				X

Tabela 8. Cronograma estimado para realização do projeto.

7. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Seventy-third world health assembly, Progress Report; 2020.
2. Organização Pan Americana de Saúde. OMS pede ação global contra sepse; 2020.
3. Instituto Latino-Americano de Sepse. Campanha de sobrevivência a sepse protocolo clínico pediátrico; 2019

4. Sousa DC, Barreira ER, Shieh HH, Ventura A, Bousso A, Troster EJ. Prevalência e desfecho da sepse em crianças internadas em hospitais públicos e privados na América Latina: um estudo observacional multicêntrico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*; 2021;33(2):231-242.
5. Lanziotti VS, Povia P, Soares M, Silva JRL, Barbosa AP, Salluh JIF. Uso de biomarcadores da sepse pediátrica: uma revisão na literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*; 2016;28(4):472-482.
6. Aguiar FJB, Junio MF, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NJC *et al.* *Revista Associação Médica Brasileira*. 2013; 59(1):85-92.
7. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL *et al.* Marcadores inflamatórios, função endotelial e risco cardiovascular. *J Vasc Bras*. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115.
8. LIU, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, v. 127 January, 2020.
9. HAMADE, B. *et al.* Procalcitonin: where are we now?. *Critical Care Clinics*. v.36, n.1, p. 23–40, 2021.
10. LINSCHIED, P. *et al.* In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology*, v. 144, n. 12, p.5578–5584, 2003.
11. SCHUETZ, P. *et al.* Procalcitonin (PCT) -guided antibiotic stewardship : an international experts consensus on optimized clinical use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* v. 57, n. 9, p. 1308–1318, 2019.

12. Fioretto JR, Borin FC, Bonatto RC, Richetti SMQ, Kurokawa CS, Moraes MA *et al.* Procalcitonina em crianças com sepse e choque séptico. *Jornal de Pediatria* - Vol. 83, N°4, 2007.
13. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an update management. *Jornal de Pediatria* 96(S1):29-38, 2020.
14. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares do estado de São Paulo; 2022.
15. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019 Mar;8(1):3-10. doi: 10.1055/s-0038-1676634. Epub 2018 Dec 28. PMID: 31073502; PMCID: PMC6506671.
16. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, *et al* . American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425. Erratum in: *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):e993. Kisson, Niranjana [corrected to Kisson, Niranja]; Weingarten-Abrams, Jacki [corrected to Weingarten-Abrams, Jacki]. PMID: 28509730.