

**AVALIAÇÃO DA PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE SEPSE E
DE CHOQUE SÉPTICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Dra Thelma Suely Okay

1 - INTRODUÇÃO

Sepse é definida como uma síndrome clínica resultante da resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro à infecção, evoluindo nos casos desfavoráveis para choque séptico, culminando com a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) ^{1, 2}. As definições atualmente empregadas consideram que a sepsé, a sepsé grave e o choque séptico representam estágios evolutivos da mesma doença, o que não significa necessariamente um aumento da gravidade do processo infeccioso, e sim da gravidade da resposta sistêmica do paciente à infecção ¹.

Em 1991, o *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine*, definiu um consenso para uniformizar terminologias para que refletissem o conhecimento fisiopatológico da sepsé, caracterizando diferentes espectros de gravidade da doença ³ (Figura 1). Em 2001, foram acrescentados novos critérios ao diagnóstico de sepsé ⁴ (Figura 2).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) constitui uma outra entidade que deve ser diferenciada da sepsé. Trata-se de uma resposta do hospedeiro a um insulto infeccioso ou não, com liberação de mediadores inflamatórios. Muito embora ela possa ser desencadeada por inúmeros processos de origem não infecciosa, a infecção constitui a causa mais comum de SIRS ¹. Processos inflamatórios sistêmicos sem infecção podem ocorrer em pacientes com queimaduras graves, pancreatite, politraumatizados, transplantados, e em pacientes portadores de cardiopatias durante o pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação

extra-corpórea (CEC) ⁴. Estes pacientes desenvolvem resposta inflamatória sistêmica que evolui com sinais e sintomas facilmente confundidos com sepse ⁴⁻⁶.

Infecção: resposta inflamatória reacional à presença de microorganismos ou à invasão de tecido normalmente estéril àqueles organismos.

Bacteremia: presença de bactérias viáveis no sangue.

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS): resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, manifestados por duas ou mais das seguintes condições:

Temperatura > 38°C ou < 36°C

Frequência cardíaca > 90 batimentos/min

Frequência respiratória > 20 movimentos/min ou PaCO₂ < 32 mmHg

Leucócitos > 12000 células/mm³, ou < 4000 células/mm³, ou > 10% de formas jovens (bastões).

Sepse: resposta inflamatória sistêmica (SIRS) secundária à infecção. O diagnóstico de sepse requer pelo menos dois critérios de SIRS resultantes de um processo infeccioso.

Sepse Grave: sepse associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não estão limitados a acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental.

Choque Séptico: quadro de sepse grave com hipotensão a despeito de adequada ressuscitação hídrica associada a anormalidades da perfusão já citadas. Pacientes sob infusão de inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no momento da avaliação da perfusão.

Hipotensão relacionada à sepse: pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou redução ≥ 40 mmHg dos níveis basais na ausência de outras causas de hipotensão.

Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (MODS): presença de função orgânica alterada em pacientes agudamente enfermos, nos quais a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

Figura 1. Definições do consenso de 1992 ³

<p>Infecção documentada ou suspeita, com alguns dos seguintes achados:</p> <p>Variáveis gerais: Febre (temperatura central > 38,3°C) / Hipotermia (temperatura < 36°C) Frequência cardíaca > 90 bpm ou > 2 DP acima do valor normal para idade Taquipnéia / Alteração do nível de consciência Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20ml/kg em 24hs) Hiperglicemia (glicemia > 120 mg/dl) na ausência de diabetes melitus</p> <p>Variáveis inflamatórias: Leucocitose (> 12000mm³), leucopenia (< 4000mm³) ou > 10% de células imaturas Proteína C reativa > 2 DP acima dos valores normais Procalcitonina > 2 DP acima dos valores normais</p> <p>Variáveis hemodinâmicas: Hipotensão arterial (pressão sistólica < 90 mmHg, pressão arterial média < 70 ou diminuição da pressão sistólica > 40 mmHg em adultos ou < 2 DP para idade) Saturação venosa central > 70% / Índice cardíaco > 3,5 L.min.M</p> <p>Variáveis de disfunção orgânica: Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300) / Ileo paralítico Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 2 horas) Elevação de creatinina sérica > 0,5 mg/dl Alteração da coagulação (RNI > 1,5 ou TTPA > 60 segundos) Trombocitopenia (contagem plaquetária < 100.000 mm³) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dl) Hiperlactatemia (> 1mmol/L) / Diminuição da perfusão capilar periférica</p>

Figura 2. Sinais e sintomas encontrados na SIRS em resposta à infecção⁴

Atualmente, a sepse grave constitui a principal causa de óbitos de origem não cardíaca em unidades de terapia intensiva (UTI), e a décima causa de morte nos Estados Unidos. Dados do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, EUA) revelaram um aumento de 139% na prevalência de sepse grave nos últimos dez anos, tendo este aumento sido atribuído a alguns fatores: maior expectativa de vida da população mundial; aumento do número de procedimentos invasivos para diagnóstico e monitorização de pacientes em estado grave; emergência de microorganismos resistentes a antibióticos, e finalmente o número crescente de pacientes imunodeprimidos tais como portadores de neoplasias, transplantes de órgãos, pacientes com AIDS e com doenças debilitantes,

como por exemplo diabetes mellitus, alcoolismo e desnutrição que aumentam a predisposição às infecções ⁷.

Estudo recente realizado nos EUA ⁸ revelou a ocorrência de 750 mil casos novos de sepse por ano, com uma taxa de mortalidade variando de 28 a 50%, cifras que se mantêm inalteradas há pelo menos 25 anos apesar de todo o avançado arsenal diagnóstico e terapêutico disponível, e de todo investimento econômico realizado ⁹, cerca de 22 mil dólares por paciente, o que totaliza 16 bilhões de dólares por ano ⁸.

A elevada taxa de mortalidade associada a sepse reflete a gravidade e a complexidade dessa síndrome, com apresentações clínicas heterogêneas e mecanismos fisiopatológicos ainda incompreendidos. Não existe consenso até mesmo em relação às definições e terminologias, o que impede a comparação dos resultados de vários estudos clínicos. A falta de clareza na identificação e caracterização dos pacientes dificulta a realização de metanálises ^{10, 11}.

Outro fator que contribui para a elevada mortalidade da sepse é a demora no diagnóstico e início do tratamento ¹². Porém, quando a terapia antimicrobiana adequada é iniciada precocemente, há redução em até 50% no desenvolvimento de choque séptico ^{13, 14}.

São escassos os dados epidemiológicos na literatura latina sobre a mortalidade de pacientes pediátricos com sepse e/ou choque séptico. Landry ¹⁵ observou uma mortalidade de 76% em pacientes pediátricos no México, e Garcia ¹⁶ relatou 83% de óbitos em crianças com choque séptico internadas em unidades de terapia intensiva na Guatemala. Tantaleán ¹⁷ encontrou

mortalidade na sepse grave e choque séptico em crianças peruanas de 56,6% e 66,7%, respectivamente. No Brasil, não há dados estatísticos consolidados sobre a prevalência e mortalidade devido a sepse e choque séptico na faixa etária pediátrica. Em estudo retrospectivo que avaliou 104 crianças com diagnóstico de sepse, Fioretto ¹⁸ descreveu mortalidade de 22% devido ao quadro de choque séptico.

A falta de marcadores laboratoriais precoces e específicos é responsável, em parte, pela demora no diagnóstico e tratamento ¹⁴. Dentre os marcadores laboratoriais, a proteína C reativa (PCR) é a mais utilizada para avaliar os estados inflamatórios e/ou infecciosos ¹⁹. Trata-se de uma proteína de fase aguda que aumenta tanto em casos de infecção, quanto em indivíduos portadores da SIRS, reduzindo a confiabilidade da mesma como marcador específico de infecção. A PCR é sintetizada no fígado e está presente em ínfimas quantidades em soro ou plasma de indivíduos saudáveis, aumentando rapidamente após a instalação de um processo inflamatório ou infeccioso (4 a 8 horas), podendo atingir níveis de até 500 mg/L. Apesar de apresentar limitações, a PCR aumenta mais rapidamente e de maneira mais significativa que a velocidade de hemossedimentação (VHS) e o número de leucócitos ^{19, 20}.

Além das proteínas de fase aguda do soro, outros mediadores inflamatórios tais como as citocinas, exercem papel essencial na defesa do organismo contra agentes infecciosos. Dentre elas, a interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estão sendo estudados e são reconhecidos como mediadores do quadro séptico

²¹⁻²³. Quando administradas em modelos experimentais, as citocinas reproduzem as manifestações clínicas da sepse ²³. Entretanto, esses mediadores também encontram-se elevados em processos inflamatórios graves, diminuindo conseqüentemente a especificidade dos mesmos como marcadores de infecção ²³.

Em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, Chew ²⁴ encontrou diferenças no perfil de resposta inflamatória sistêmica de crianças em relação a pacientes adultos, principalmente no que se refere às citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α), que permaneceram elevadas durante todo o período estudado. Ambas são consideradas mediadores importantes na patogênese da sepse, apresentando valor prognóstico e correlação com a gravidade do processo ²¹.

Recentemente, a procalcitonina (PCT), um pró-hormônio codificado pelo gene CALC-1, composto por 116 aminoácidos, com peso molecular de 13-kDa e normalmente secretado pelas células C da tireóide, passou a ser utilizado como marcador laboratorial específico de processos infecciosos bacterianos ²⁵⁻²⁷. A pré-procalcitonina, molécula precursora da procalcitonina, sofre clivagem originando a procalcitonina que por sua vez, após a atuação de enzimas específicas (pró-hormônios convertase) dá origem a catacalcina (21 aminoácidos), a calcitonina (32 aminoácidos) e a N-procalcitonina (57 aminoácidos). É importante salientar que essa clivagem não ocorre em vigência de infecção, permanecendo a PCT intacta na circulação, com meia-vida de aproximadamente 24 horas ²⁸. O modo de eliminação da PCT ainda não foi bem estabelecido. Sabe-se que pacientes

com insuficiência renal e infecção possuem níveis de PCT equivalentes aos pacientes infectados com função renal normal^{29, 30}.

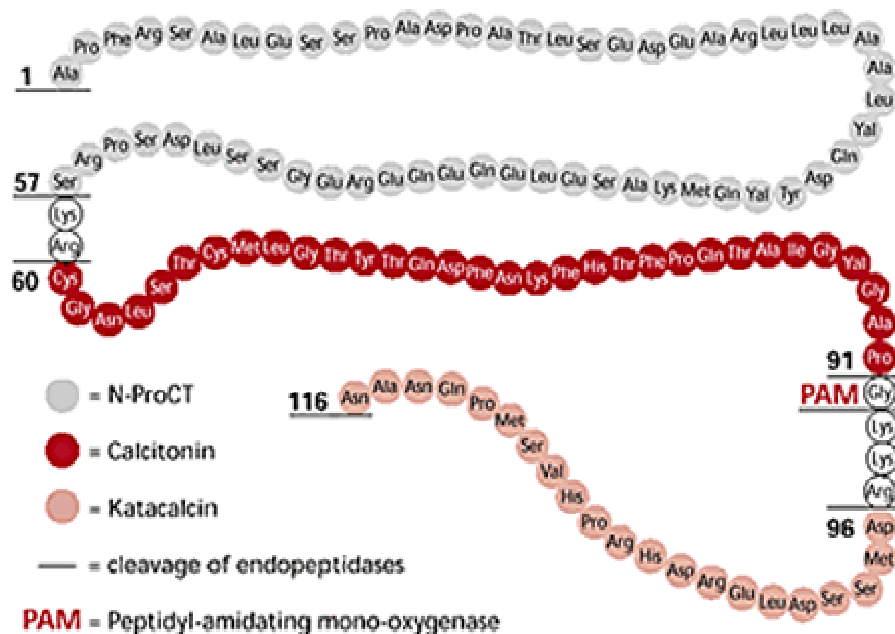


Figura 3. Estrutura molecular da procalcitonina³¹

A PCT apresenta vantagens em termos de sensibilidade e especificidade quando comparada a outras proteínas de fase aguda e às interleucinas^{21, 32, 33}. Em indivíduos sem infecção, a concentração sérica ou plasmática de PCT encontra-se abaixo de 0,5 ng/mL, podendo a SIRS levar a um aumento da PCT que, no entanto, não deve ultrapassar 2 ng/mL. Contrariamente, em pacientes sépticos, esses valores encontram-se sempre acima de 2 ng/mL, podendo por vezes ultrapassar 500 ng/mL³⁴⁻³⁶.

Até o momento, a única situação conhecida na qual observou-se elevação transitória da PCT foi a administração de anticorpos OKT3 usados no tratamento de rejeições de transplantes ³⁷. Outras substâncias que são PCT-*símile* tais como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (“calcitonin gene-related peptide” ou CGRP), a calcitonina, e a calcitonina, parecem afetar a dosagem de PCT apenas em concentrações muito elevadas ³⁸.

Em estudo experimental Wagner e Muller ³⁹, utilizaram anticorpos monoclonais anti-PCT de porco produzido em coelhos. Estes autores simularam quadros de choque séptico em porcos por meio da administração intraperitoneal de endotoxina de *E. coli*. A evolução clínica e hemodinâmica dos animais que receberam injeções do anticorpo anti-PCT foi melhor que a do grupo controle.

1.1 PCT EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Estudos em pacientes pediátricos com sepse e choque séptico têm demonstrado uma alta sensibilidade e especificidade da PCT para diagnosticar quadros de infecção grave, e ainda como marcador de melhora do quadro sistêmico ^{40, 41}. Assicot foi o primeiro a descrever a variação das concentrações de PCT em pacientes pediátricos com quadro infeccioso e correlacioná-los com a melhora clínica ⁴². Chiesa ⁴³ estudou a PCT, a PCR e a IL-6 em 113 recém-nascidos (RN) sépticos em três momentos

(nascimento, 24h, 48h). Este autor comparou os valores encontrados em diferentes níveis de corte e demonstrou que a PCT apresenta maior especificidade em relação aos outros marcadores. Além disso, os níveis de PCT observados foram similares aos encontrados em pacientes adultos infectados. Carrol⁴⁴ encontrou níveis de PCT acima de 2 ng/mL em crianças com meningococemia confirmada com culturas, sendo a sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) de 94%, 93%, 95%, 91%, respectivamente. Neste mesmo estudo, para valores de PCR acima de 30 mg/L os mesmos parâmetros foram inferiores (81%, 89%, 91% e 76%, respectivamente). Em 88 crianças admitidas com pneumonia comunitária com agente etiológico identificado, Moulin⁴⁵ demonstrou superioridade da PCT quando comparada a PCR, a IL-6 e a contagem leucocitária para o diagnóstico de pneumonia bacteriana com S, E, VPP e VPN de 63%, 96%, 96,4% e 60%, respectivamente. Neste estudo, o valor de corte para a PCT foi de 2ng/mL, enquanto que para valores de PCR de 60 mg/L, os resultados foram nitidamente inferiores (69%, 52%, 81% e 58% respectivamente). Resch⁴⁶ comparou os desempenhos da PCT, PCR e IL-6 em 76 RN com suspeita de sepse. A PCT foi superior aos outros testes, apresentando VPN de 70% (valor de referência da PCT de 2 ng/mL), enquanto a PCR e a IL-6 (8 mg/L e 100 pg/mL, respectivamente) apresentaram VPN de 58% e 60%, não havendo diferenças entre RN com mais ou menos de 1.500g. Contrariamente, Franz⁴⁷ em estudo com 162 RN, avaliou os desempenhos da PCT, PCR e IL-8 e concluiu que a associação PCR / IL-8 possui a melhor acurácia para o diagnóstico precoce de sepse

neonatal quando comparada a qualquer um dos marcadores isoladamente. No entanto, o autor descreve que apenas nove crianças apresentaram culturas positivas e dentre estas, a PCT (valor de corte de 2 ng/mL) foi superior em relação à PCR (valor de corte de 10 mg/L), pois apenas 2 dos 9 recém-nascidos com cultura positiva não seriam prontamente diagnosticados com a PCT, enquanto a PCR não diagnosticou 5 pacientes dos 9 recém-nascidos com hemocultura positiva. A PCT, a PCR e a contagem leucocitária também foram avaliadas em estudo ⁴⁰ que analisou 80 pacientes pediátricos com suspeita de sepse. A PCT permitiu diferenciar os pacientes que evoluíram com Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas (DMOS) e choque, assim como aqueles que evoluíram a óbito. Em 133 crianças com febre, sem sinais localizatórios, Lacour ⁴⁸ analisou os desempenhos da PCT, IL-6, IL-8, do receptor da IL-1 e da PCR como marcadores diagnósticos de infecção bacteriana grave, sendo que níveis de PCT acima de 0,9 ng/mL apresentaram VPN de 97%, enquanto apenas níveis de PCR acima de 40 mg/L apresentaram VPN semelhante.

Fleischhack ⁴⁹ em estudo com 51 pacientes pediátricos neutropênicos com febre, demonstrou maior sensibilidade da PCT quando comparada a PCR, IL-6, IL-8, aos receptores solúveis da IL-2 e do TNF- α para o diagnóstico de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Sugerindo coletas seriadas da PCT como marcador de boa evolução clínica.

Tabela 1 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS (POSITIVO E NEGATIVO) DESCRITOS EM DIFERENTES ESTUDOS REALIZADOS EM CRIANÇAS COMPARANDO O DESEMPENHO DA PCT EM RELAÇÃO A PCR, DE ACORDO COM DIFERENTES NÍVEIS DE CORTE.

Autor		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
	PCT				
	> 1	83	93	86	91
	> 2	65	99	97	85
	PCR				
Gendrel ⁵⁰	> 10	98	50	50	98
	> 20	83	71	60	89
	> 40	73	88	76	86
	PCT				
	> 2	100	62	69	100
	> 5	99	78	79	99
	>10	88	84	82	90
Hatherill ⁵¹	>20	83	92	90	87
	PCR				
	> 20	91	62	66	89
	> 30	81	70	69	82
	> 40	79	77	74	82
	> 50	76	80	76	80

	PCT				
	> 0,24	59	70	92	23
Kallio ⁵²	> 0,5	29	80	89	17
	PCR				
	> 140	39	70	88	17
	PCT				
Sauer ⁵³	> 1	56	87	69	80
	PCR				
	> 50	100	41	46	100
	PCT				
	> 0,53	65,5	94,3	95,5	59
	> 0,59	91,3	93,5	90,8	90,1
López ⁵⁴	> 0,69	85,7	98,5	96,9	89,7
	PCR				
	> 19	61,3	80	65,8	76,5
	> 27,5	63,5	84,2	88,5	54,9

1.2 PCT EM ADULTOS

Noventa e cinco pacientes adultos com febre pós quimioterapia ⁵⁵ foram divididos em 3 grupos: com infecção microbiologicamente documentada (n=40); com febre sem sinais localizatórios (n=38); com febre provavelmente de origem tumoral e/ou medicamentosa (n=17). O poder

discriminatório da PCT para os estados de infecção e inflamação usando um valor de corte de 2 ng/mL e de PCR de 85 mg/L foi avaliado pela área abaixo da curva ROC (*Receiver Operator Characteristics Curve*). Os resultados foram de 0,876 (min. 0,792 - máx. 0,935, IC 95%) para a PCT, e de 0,654 (min. 0,549 – máx. 0,749, IC 95%) para a PCR. Hambach ⁵⁶ num estudo com 61 pacientes adultos submetidos a transplante de medula óssea e que desenvolveram febre, observou que a PCT e a PCR apresentaram o mesmo poder para discriminar pacientes que evoluíram com quadro séptico.

Em estudo prospectivo com 175 pacientes sépticos, Oberhoffer ²¹ estudou a eficácia de quatro marcadores (contagem leucocitária, temperatura corpórea, PCR e PCT), e a correlação dos mesmos com níveis elevados de TNF- α e IL-6. O autor concluiu que a PCT pode ser utilizada como marcador precoce de quadros infecciosos sistêmicos.

Em 58 pacientes com doença auto-imune, 397 amostras sangüíneas foram obtidas para dosagens de PCT, IL-6, PCR e neopterin, com o objetivo de diferenciar SIRS de sepse. A PCT foi considerada o melhor marcador por ter apresentado 100% de sensibilidade e 84% de especificidade (valor de corte de 0,5 ng/mL) ⁵⁷.

Gerard ⁵⁸ estudando 155 pacientes HIV positivos infectados por parasitas, fungos, vírus ou micobactérias, revelou que os níveis de PCT permaneceram abaixo de 2,1 ng/mL, confirmando que a PCT é um marcador de infecção bacteriana sistêmica.

Em 27 pacientes que desenvolveram Síndrome do Desconforto Respiratório do tipo Adulto (SDRA), foram realizadas dosagens de PCT, IL-

6, PCR e neopterinina para diferenciar sepse de SIRS. O estudo concluiu que a PCT foi o melhor marcador para essa finalidade ⁵⁹. Delèveaux ⁶⁰ demonstrou superioridade da PCT quando comparada a PCR para diferenciar pneumonia de embolia pulmonar em estudo realizado com 40 pacientes.

Harbarth e Pittet ³³ utilizaram a PCT, a IL-6 e a IL-8 para fazer o diagnóstico diferencial entre SIRS, sepse e choque séptico em 78 pacientes adultos. Neste estudo, a curva ROC foi usada para estabelecer os valores de corte, sensibilidade e especificidade para todos os marcadores. Para valores de PCT de 1,1 ng/mL, IL-6 de 200 pg/mL, e IL-8 de 30 ng/mL, a especificidade dos testes foi de 92% para a PCT, de 75% para a IL-6 e de 71% para a IL-8, sempre com IC de 95%. Luzzani ¹³, comparou o desempenho da PCT e da PCR como marcadores de infecção em 70 pacientes adultos. A especificidade foi de 92,5% para a PCT e de 67,7% para a PCR (95% IC). Wanner ⁶¹, utilizando a PCT como marcador de sepse e de DMOS em 405 pacientes adultos politraumatizados concluiu que a PCT constitui um marcador sensível e preditivo de sepse e de falência de múltiplos órgãos. Tugrul ⁶² avaliou episódios de sepse e de SIRS utilizando a PCT e a PCR, obtendo elevada sensibilidade e especificidade da PCT para diferenciar as duas situações. Delèveaux ³⁴ também utilizou a PCT para diferenciar processos infecciosos de inflamatórios em 173 pacientes adultos, sendo que a PCT apresentou especificidade de 96% (valor de corte de 0,5 ng/mL).

Riché ²² estudou 48 pacientes adultos com pancreatite aguda grave por meio de coletas seriadas para avaliação das concentrações de PCT, PCR, IL-6 e TNF- α . Os autores concluíram que níveis de PCT acima de 2 ng/mL combinados a IL-6 acima de 400 pg/mL apresentaram 84% de especificidade para a identificação dos quadros infecciosos. Schroder ⁶³ comparando a PCT, a PCR, a IL-6 e o TNF- α em pacientes adultos submetidos a cirurgias e que desenvolveram choque séptico, também concluiu que a PCT foi um marcador eficaz tanto para diagnóstico, quanto para a monitorização da eficácia do tratamento instituído.

Devido à elevada morbidade causada por infecções em pacientes portadores de derivação ventrículo-peritoneal, Berger ⁶⁴ estudou o poder diagnóstico da PCT em 34 destes pacientes. Observou que níveis séricos de PCT acima de 1 ng/mL apresentaram sensibilidade e especificidade de 100% para a detecção de quadros de ventriculite.

1.3 PCT EM CIRURGIA CARDÍACA

Cirurgias cardíacas com CEC constituem modelo de resposta inflamatória sistêmica sem infecção, ocorrendo liberação de toda cascata inflamatória, o que mimetiza um quadro séptico ⁶⁵. Há, portanto dificuldade em discriminar quadros infecciosos de inflamatórios nesta população específica, o que justifica o fato da PCT estar sendo amplamente estudada neste grupo.

Meisner ²⁸ analisando 208 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC observou que todos os pacientes com níveis de PCT abaixo de 2 ng/mL apresentaram boa evolução no pós-operatório. Em estudo subsequente, Meisner ⁶⁶ avaliando 130 pacientes adultos submetidos a diversos tipos de cirurgia concluiu que níveis de PCT acima de 2 ng/mL nos indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC, e acima de 1 ng/mL em outros tipos de cirurgia, eram preditivos de complicações no pós-operatório.

Em estudo prospectivo que comparou a PCT com a neopterinina, Adamik ⁶⁷ avaliou 113 pacientes adultos divididos em três grupos: com sepse; em pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC; voluntários saudáveis. Nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC que evoluíram sem intercorrências no pós-operatório, os níveis de PCT permaneceram abaixo de 0,5 ng/mL em todos tempos de coleta, assim como a neopterinina.

Kerbaul ⁶⁸ avaliou a presença de SIRS com DMOS em 63 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca. Os pacientes estudados que evoluíram com SIRS sem DMOS, o pico de PCT ocorreu no segundo pós-operatório ($0,7 \pm 0,8$ ng/mL) indicando que a PCT poderia ser usada como marcador precoce de prognóstico e para monitorização dos pacientes submetidos a CEC.

Loebe ⁶⁹ estudou 722 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca, dos quais 691 necessitaram de CEC. Neste estudo a PCT manteve-se abaixo de 1 ng/mL no PO1 em todos aqueles que tiveram boa

evolução. Nos pacientes que apresentaram PCT elevada, houve correlação do aumento da PCT com o tempo de CEC acima de 80 minutos. Hammer ⁷⁰, num estudo com 37 crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC, realizou as dosagens de PCT, troponina cardíaca I e creatinina kinase para avaliar a agressão miocárdica no pós-operatório. Foram encontrados níveis de PCT acima de 9 ng/mL até o quarto dia após a cirurgia nos pacientes submetidos a CEC por mais de 80 minutos.

Aouifi ³⁵ em estudo com 97 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e que após 48 horas de internação apresentaram febre, observou que para valores de PCT acima de 1 ng/mL a sensibilidade e especificidade foram de 85% e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de infecção. Somente com níveis de PCR acima de 50 mg/L a sensibilidade foi comparável (84%), porém com especificidade muito inferior (40%).

Reith ⁷¹ estudou a PCT como marcador de prognóstico em 70 pacientes submetidos à cirurgia aórtica. Observou que níveis de PCT acima de 1 ng/mL no primeiro dia após a cirurgia apresentavam correlação estatisticamente significativa com o aparecimento de pneumonias e de deiscências de suturas cirúrgicas. Lecharny ⁷² avaliou a cinética da PCT e da PCR em 10 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e encontrou níveis elevados de PCT ($1,14 \pm 1,24$ ng/mL) 24 horas após a CEC, com normalização 48 horas após a cirurgia. Nestes mesmos pacientes, a PCR permaneceu elevada até o último tempo analisado, isto é, 72 horas após a cirurgia.

Hensel ⁷³ estudou os níveis de PCT, IL-6, neopterin, elastase leucocitária, receptor solúvel da seletina, PCR e contagem leucocitária em 40 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC nos seguintes tempos: no momento da indução anestésica, pré-CEC, após o início da CEC, 5 minutos após a retirada do clampeamento aórtico e 4 horas após a cirurgia. O objetivo do estudo era o de identificar pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda (LPA) pós cirúrgica. Nos pacientes que apresentaram SIRS, os níveis de PCT permaneceram entre $0,9 \pm 0,7$ ng/mL, sendo que níveis acima de 5 ng/mL apresentaram sensibilidade e especificidade de 100% para a detecção dos pacientes que desenvolveram LPA. A PCR apresentou valor médio de $2,6 \pm 3,3$ mg/L nos pacientes que desenvolveram SIRS sem lesão pulmonar (n=8) e, nos pacientes que desenvolveram quadro de LPA (n=9), a PCR de $1,8 \pm 1,3$ mg/L, apresentou baixa sensibilidade e especificidade (44% e 13% , respectivamente).

A PCT também foi utilizada como marcador precoce de rejeição em transplantes cardíacos. Wagner ⁷⁴ estudou pacientes transplantados durante 2 anos e observou que valores de PCT acima de 2 ng/mL estariam relacionados à rejeição do transplante e ao óbito.

2 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A maior parte dos estudos sobre a procalcitonina sugere que ela apresente um desempenho superior ao de outras proteínas de fase aguda do soro como marcador de sepse e choque séptico. No entanto, a maioria dos trabalhos foi realizada em adultos. É bem conhecido o fato de existirem diferenças fisiopatológicas entre a sepse do adulto e da criança^{75, 76}, o que reforça a necessidade da realização de estudos bem controlados com casuística pediátrica.

3 - HIPÓTESE DO TRABALHO

A procalcitonina (PCT) constitui um marcador de sepse mais precoce e mais eficiente que a proteína-C reativa (PCR), sendo capaz de diferenciar a SIRS da sepse.

4 - OBJETIVOS

4.1 - GERAL: avaliar os níveis séricos da PCT em um grupo de pacientes pediátricos com SIRS (pós-cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea), e em um grupo com sepse e choque séptico.

4.2 - ESPECÍFICOS

- 1) determinar a mediana e a distribuição de valores da PCT e PCR nos pacientes com SIRS em diferentes estágios de evolução da doença (Pré-CEC, Pós-CEC, PO1, PO2, PO3).
- 2) determinar a mediana e a distribuição de valores da PCT e PCR (percentis/intervalo de confiança), nos pacientes com sepse em diferentes estágios de evolução da doença (admissão, D1 ou 24 horas, D2 ou 48 horas e D3 ou 72 horas após a internação).
- 3) comparar os valores da PCT e da PCR nos diferentes estágios de evolução da SIRS e da sepse.

5 - ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Departamento de Pediatria (CPE), e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da FMUSP, em 06 de fevereiro de 2002, tendo o protocolo recebido o número 028/02.

6 - CASUÍSTICA

Grupo I (pacientes com sepse): 14 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 0 e 18 anos, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica ou Neonatal do Instituto da Criança HC-FMUSP, apresentando quadro clínico, laboratorial e evolução compatíveis com sepse e/ou choque séptico.

Grupo II (pacientes com SIRS, sem infecção): 14 pacientes portadores de cardiopatias, de ambos os sexos, na faixa etária de 0 até 18 anos, sem infecção, atendidos no Instituto do Coração/HC/FMUSP (INCOR), necessitando de intervenção cirúrgica com circulação extra-corpórea (CEC).

7 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Para a classificação dos pacientes com SIRS, sepse e choque séptico foram adotados os critérios descritos por Jafari ⁷⁷, Carcillo ⁷⁶ e o Consenso da ACCP/SCCM ⁴.

A SIRS foi definida como a presença de dois ou mais das seguintes alterações:

- 1- taquicardia (frequência cardíaca > 160 batimentos/minuto em RN ou lactentes ou > 150 batimentos/minuto em crianças).
- 2- taquipnéia (frequência respiratória > 60 incursões respiratórias/minuto em RN ou lactentes ou > 50 incursões respiratórias/minuto em crianças);
- 3- hipotermia (temperatura < 36°C) ou hipertermia (temperatura > 38°C);
- 4- leucocitose (> 12.000/mm³), leucopenia (< 4.000/mm³), ou desvio a esquerda (> 10% de formas jovens de neutrófilos).

Sepse foi definida como sendo uma resposta inflamatória sistêmica devido a quadro infeccioso. Choque séptico foi definido de acordo com as recomendações de Carcillo ⁷⁶ : hipotermia ou hipertermia; sinais clínicos de piora da perfusão, incluindo diminuição do nível de consciência, perfusão capilar periférica maior que dois segundos (choque frio), diminuição da amplitude dos pulsos periféricos, oligúria < 1 mL/kg/h. A presença de

hipotensão não foi considerada essencial para a inclusão do paciente dentro dos critérios diagnósticos de choque séptico.

8 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

GRUPO I: foram excluídos os pacientes que durante a internação não evoluíram com quadro clínico e laboratorial compatível com sepse (de acordo com os dados laboratoriais iniciais).

GRUPO II: foram excluídos os pacientes que apresentaram infecção durante o período de estudo (diagnosticada por meio de dados clínicos e/ou laboratoriais).

9 - MATERIAL E MÉTODOS

As coletas de sangue para as dosagens de PCT e de PCR dos 14 pacientes do Instituto da Criança (grupo I), e dos 14 pacientes do INCOR (grupo II) foram realizadas no Laboratório de Pediatria Clínica, LIM/36 do Departamento de Pediatria da FMUSP, no período de fevereiro a agosto de 2002, após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos pais ou responsáveis legais pelas crianças.

Nos pacientes do grupo I, além dos exames solicitados rotineiramente nos pacientes com sepse, um volume adicional de 2 mL de sangue foi obtido à admissão, com 24, 48 e 72 horas de internação (admissão, D1, D2 e D3), para a dosagem de PCT e PCR. No caso dos recém-nascidos incluídos neste grupo foram utilizados soros remanescentes da dosagem de PCR (solicitada rotineiramente pela equipe médica da UTI Neonatal) e que se encontravam no Laboratório do Instituto da Criança. Esta medida foi tomada para não causar mais espoliação aos RN. O mesmo termo de consentimento foi aplicado aos pais ou responsáveis pelos recém-nascidos.

Nos pacientes do grupo II (submetidos à cirurgia cardíaca com CEC) foram obtidos 2 mL de sangue imediatamente antes e após o ato cirúrgico (pré-CEC e pós-CEC), 24, 48 e 72 horas após a cirurgia (PO1, PO2 e PO3). Todos os pacientes foram avaliados quanto à existência de foco infeccioso

antes do procedimento cirúrgico e receberam antibioticoterapia profilática com cefuroxima, de acordo com o protocolo vigente no INCOR.

As amostras sangüíneas foram coletadas em tubos com gel separador (*Becton Dickinson*), a seguir foram centrifugadas por 10 minutos a 3.000 rpm em um prazo máximo de 60 minutos após a coleta, e armazenadas (2 alíquotas de cada soro), em congelador (temperatura de -20°C), até o momento das análises.

9.1 - DETERMINAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA QUANTITATIVA (PCR)

A determinação quantitativa da Proteína C Reativa (PCR) foi feita por nefelometria (*Dade-Behring N High Sensitivity CRP*). Resumidamente, partículas de poliestireno recobertas com um anticorpo monoclonal anti-PCR sofrem aglutinação quando misturadas aos soros de pacientes que contêm PCR. A intensidade da luz dispersa é proporcional à concentração de PCR na amostra. A concentração da PCR (expressa em mg por litro de soro), é calculada a partir de uma curva elaborada com um soro padrão fornecido pelo kit (com concentração conhecida), testado em diferentes diluições. O valor de referência indicado pelo fabricante é $< \text{ou} = 3,5 \text{ mg/L}$.

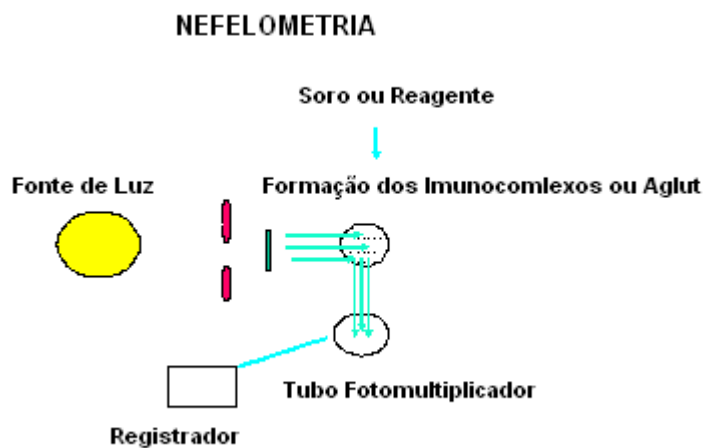


Figura 4. Esquema da dosagem da PCR por Nefelometria¹⁹

9.2 - DOSAGEM DA PROCALCITONINA POR ENSAIO QUANTITATIVO IMUNOLUMINESCENTE

A dosagem de PCT foi realizada com um kit de imunoluminescência (*Brahms, LUMItest PCT*, Alemanha), que necessita de apenas 20 microlitros de soro. A reação funciona com dois anticorpos monoclonais anti-catacalcina que se ligam a regiões específicas da molécula de PCT presente no soro do paciente. As leituras são feitas em um luminômetro no qual as substâncias peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio reagem com a acridina ligada ao anticorpo anti-calcitonina emitindo luz à medida que a acridina vai se transformando em acridona (reação de redução-oxidação). A intensidade de luz emitida é diretamente proporcional à concentração de PCT. As amostras que apresentaram concentrações de PCT > 500 ng/mL foram diluídas e testadas novamente. A curva-padrão é obtida com seis soluções fornecidas pelo fabricante (com concentrações conhecidas), além de dois controles. Os resultados são expressos em nanogramas por mililitro de soro ou plasma (ng/mL). Os valores de referência indicados pelo fabricante são: sem infecção até 0,5 ng/ml; processos inflamatórios graves até 2 ng/mL e processos infecciosos > 2 ng/mL. Os níveis de PCT não variam de acordo com a faixa etária como costuma ocorrer com os exames laboratoriais ^{12, 40}

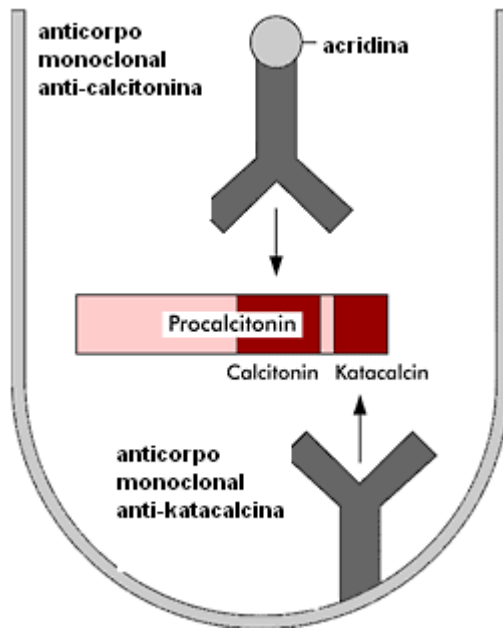


FIGURA 5. Dosagem de PCT por ensaio imunoluminescente ³¹:

10 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

No presente estudo foram adotados critérios de análise estatística mais rigorosos pelo fato da casuística ter sido restrita a 14 pacientes em cada um dos grupos. Sendo assim, foi considerado um erro alfa de 1% ($p < 0,001$).

O teste não paramétrico de Wilcoxon (IC de 99%) foi usado para comparar os resultados de PCT e de PCR entre os diferentes tempos de coleta (testados dois a dois), dentro de um mesmo grupo.

A comparação dos resultados de PCT e de PCR obtidos nos diferentes tempos de coleta também foi realizada entre os grupos I e II por meio do teste não paramétrico de Friedman (IC 99%).

Foram realizadas comparações para saber se os dois exames laboratoriais, PCT e PCR foram capazes de diferenciar os estados de inflamação (SIRS) e infecção (sepse e/ou choque séptico).

Utilizamos a regressão linear para avaliar se houve correlação entre a evolução dos níveis de PCT e PCR e a duração da CEC e do tempo de clampeamento aórtico nos pacientes do grupo II.

Foram testados vários valores de corte tanto para a PCT quanto para a PCR com o intuito de obter-se a sensibilidade, especificidade, além do VPP e VPN para cada marcador. Para tanto, foi utilizada a análise da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*).

11 - RESULTADOS

A descrição dos pacientes dos grupos I e II encontra-se no ANEXO A e ANEXO B (páginas 46 e 47). Os resultados foram expressos em mediana (valor mínimo – valor máximo). A mediana de idade dos pacientes do grupo I foi de 1,5 meses (0,1-192 meses), e do grupo II foi de 23 meses (4-75 meses). Os dois grupos apresentaram sete indivíduos do sexo masculino e sete do sexo feminino.

A evolução dos níveis de PCT e PCR nos dois grupos encontram-se nos ANEXOS C e D (páginas 48 e 49).

As FIGURAS 6 e 7 ilustram a evolução dos marcadores laboratoriais (PCT e PCR) durante o período de coleta (páginas 35 e 36). Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC (grupo II) apresentaram elevação da PCT com pico no PO1, mediana de 0,58 ng/mL (0,26-1,93 ng/mL). O valor máximo de PCT (1,93 ng/mL) foi observado no paciente de número 3 (valor de corte para a PCT de 2 ng/mL). Nos tempos pós-CEC, PO2 e PO3 as medianas dos valores de PCT (mínimo e máximo) foram de 0,47 ng/mL (0,25-1,45); 0,33 ng/mL (0,12-0,92) e 0,22 (0,15-0,46), respectivamente.

Com relação a PCR, a mediana (mínimo e máximo) foi de 49,15 mg/L (20,6-166,4) no tempo pós CEC; de 36,6 mg/L (15,5-95,8) no PO1; de 13 mg/L (3,1-63,9) no PO2; e de 3,1 mg/L (3,1-36,7) no PO3, lembrando que o valor de corte sugerido pelo fabricante é 3,5 mg/L, e os mais utilizados na literatura de 5 mg/L ou 10 mg/L, dependendo da marca do kit empregado.

Nos pacientes do grupo I (sepse), os níveis de PCT encontravam-se elevados à admissão em todos os pacientes, entretanto em 3 destes pacientes a PCR encontrava-se abaixo de 3,5 mg/L, e em 2 outros abaixo de 5 mg/L (freqüentemente utilizado como valor de corte na literatura). Ainda com relação aos pacientes do grupo I, nos 3 pacientes que evoluíram a óbito (números 1, 2 e 7 do grupo I), as concentrações de PCT permaneceram acima de 2 ng/mL até o final do período de coleta. Contrariamente, nos pacientes do grupo I que sobreviveram (n= 11), houve queda da PCT (< 2 ng/mL) até o terceiro dia de internação, fenômeno que não foi observado com relação a PCR.

Quando realizamos análise comparativa entre o grupo I e o grupo II observamos que a PCT foi capaz de diferenciar pacientes com SIRS daqueles com sepse, isto é, os resultados no tempo de coleta pós-CEC dos pacientes do grupo II em relação aos obtidos à admissão dos pacientes do grupo I (ANEXO G, página 51).

O ANEXO G mostra a comparação dos resultados obtidos dos pacientes não infectados e sem resposta inflamatória sistêmica (tempo pré-CEC dos pacientes do grupo II), com os pacientes sépticos (admissão do grupo I). Neste caso, tanto a PCR quanto a PCT foram capazes de diferenciar as duas situações ($p < 0,001$). No entanto, quando a situação de uma resposta inflamatória sistêmica foi confrontada com a de pacientes sépticos, isto é, comparando os tempos pós-CEC e PO1 (grupo II) com os resultados obtidos à admissão, D1 (24 horas), D2 (48 horas) e D3 (72 horas) após internação dos pacientes do grupo I, observamos que a PCR não foi

capaz de diferenciar estas duas situações, enquanto que a PCT discriminou-as adequadamente ($p < 0,001$).

Quando os valores encontrados para a PCT e para a PCR nos tempos pré-CEC foram comparados aos tempos pós-CEC, PO1, PO2 e PO3, e a hipótese testada foi a de que ambos os testes não seriam capazes de discriminar as 2 situações, verificamos que a PCR realmente não possibilitou discriminar estes valores ($p < 0,001$), porém a PCT possibilitou a discriminação ($p = 0,152$). Estes resultados encontram-se no ANEXO E (página 50).

A mediana (mínimo-máximo) do tempo de CEC nos pacientes do grupo II foi de 101 minutos (65-200), e do clampeamento aórtico foi de 63 minutos (38-143). Utilizamos a regressão linear com o objetivo de analisar se houve correlação entre o tempo de CEC ou de clampeamento aórtico com os níveis de PCT e de PCR. No presente estudo não houve correlação entre estes tempos e os níveis de PCT e de PCR (ANEXO H, página 52).

Para obtenção dos índices de sensibilidade (S), especificidade (E), e os valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN), utilizou-se à curva ROC com os limites de corte obtidos pelo ponto de maximização da curva (ANEXO I, página 53). Utilizando 2 ng/mL como valor de referência, a PCT conseguiu discriminar todos os casos de infecção com especificidade de 100%, em contrapartida, apenas com valores de PCR acima de 100 mg/L a especificidade foi semelhante (97%).

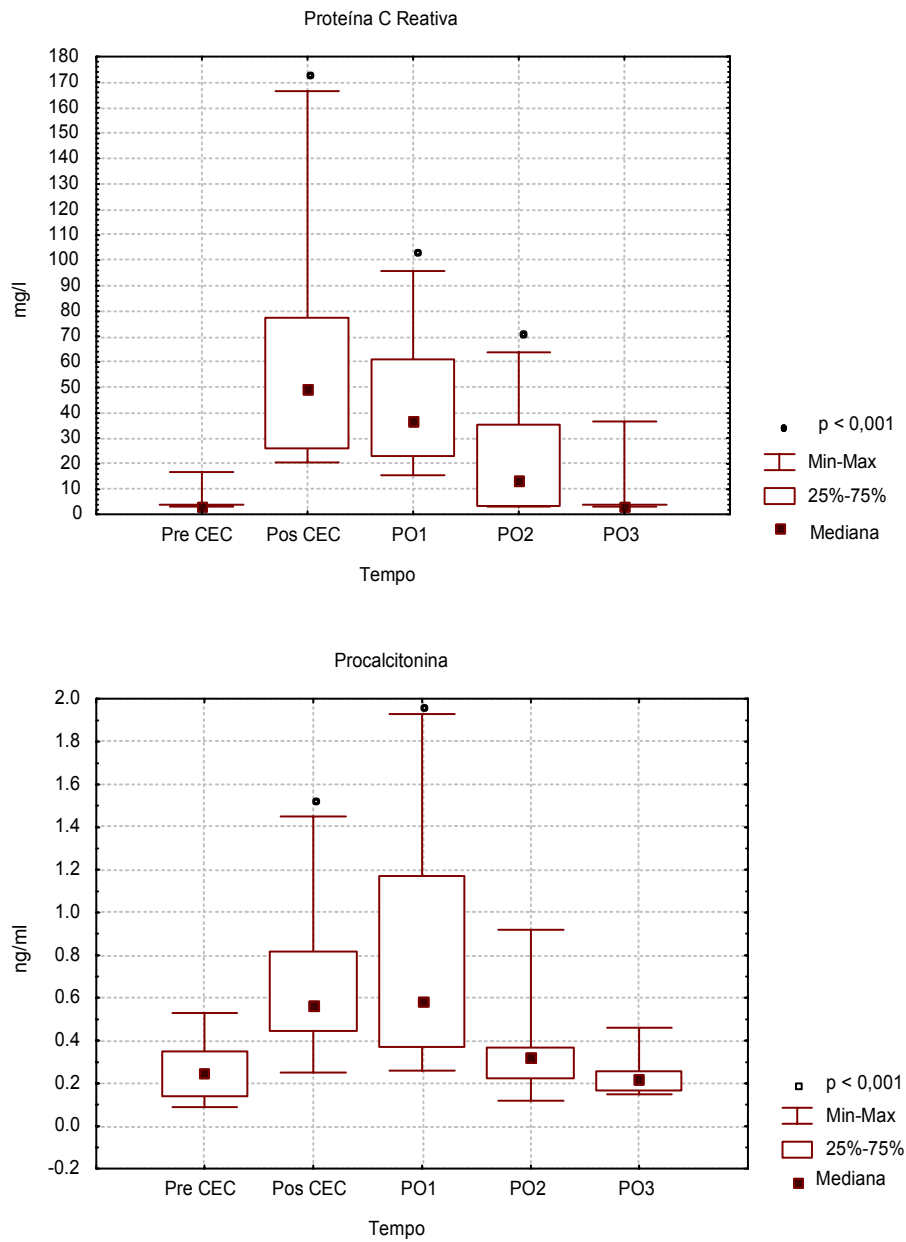


FIGURA 6. Evolução dos níveis de PCR e de PCT nos pacientes do grupo II (SIRS) nos tempos Pré-Cec, Pós-Cec, PO1, PO2 e PO3

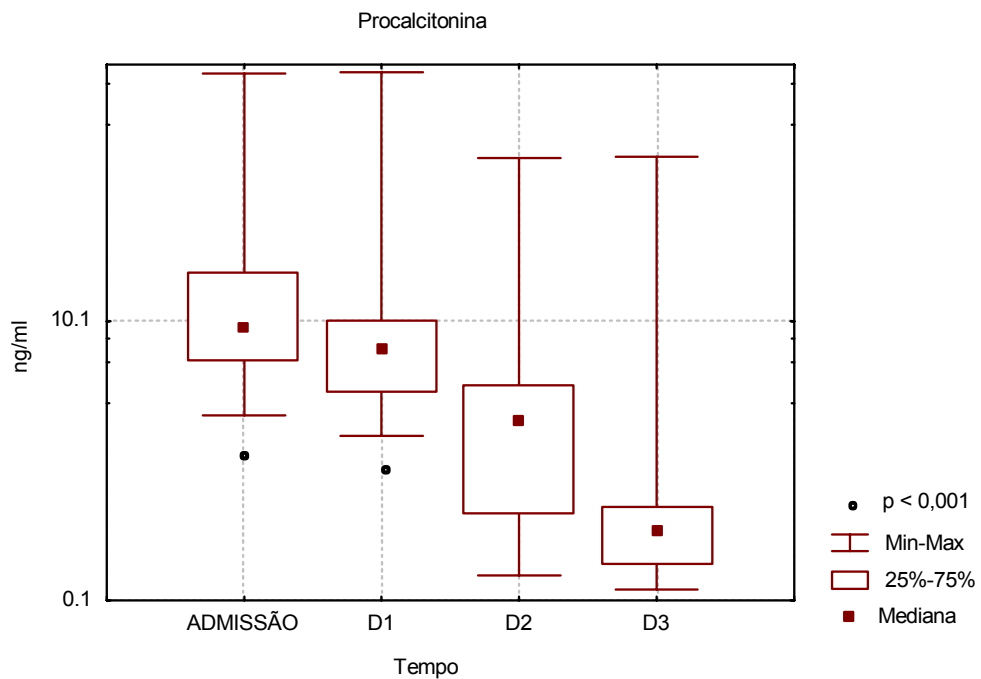
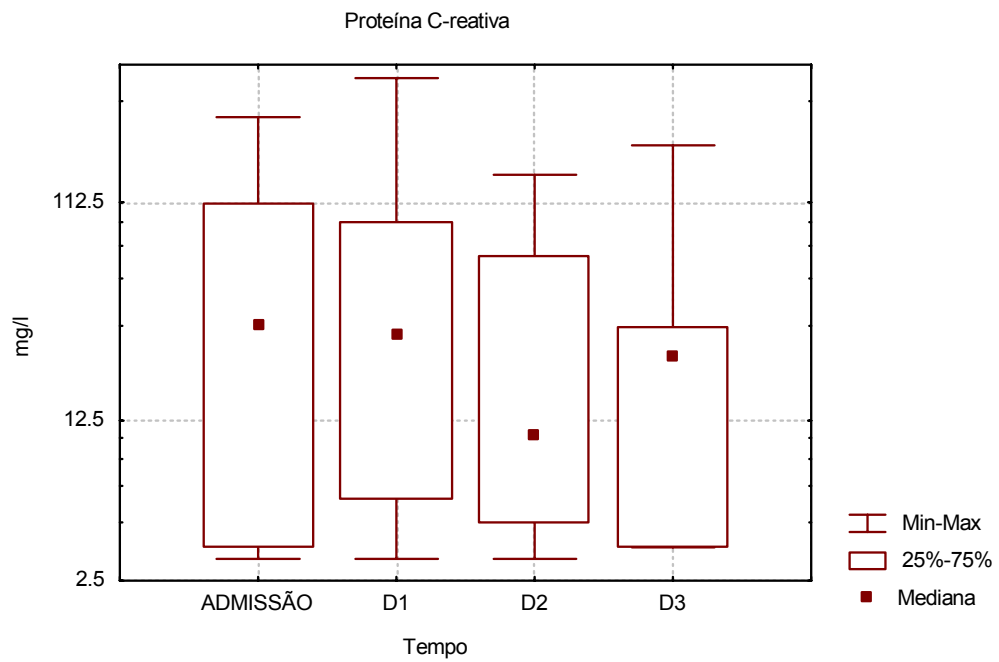


FIGURA 7. Evolução dos níveis de PCR e de PCT nos pacientes do grupo I (sépticos) nos tempos admissão, 24, 48 e 72 horas após a internação (admissão, D1, D2 E D3, respectivamente)

12 - DISCUSSÃO

No presente estudo, as concentrações de PCT e de PCR foram analisadas de maneira seriada em 14 pacientes com sepse (grupo I), e os resultados deste grupo de pacientes comparados ao de 14 pacientes com SIRS (grupo II). A mediana de idade foi diferente nos dois grupos, sendo mais baixa nos pacientes com sepse pelo fato dos pacientes cardíacos necessitarem atingir um peso mínimo para a cirurgia, o que faz com que o grupo II não possua RN e lactentes muito jovens. Além disso, em todos os serviços pediátricos, o contingente de RN e de lactentes jovens internados com sepse é sempre elevado devido à maior predisposição dos pacientes desta faixa etária à infecção. Em nossa casuística, oito RN foram incluídos no grupo I (com sepse).

Pacientes de diferentes faixas etárias (desde RN até adolescentes) foram incluídos no estudo, o que poderia causar problemas caso os parâmetros laboratoriais sofressem variações de acordo com a idade, o que efetivamente ocorre com relação a vários testes laboratoriais. Existem ainda variações de acordo com a etapa de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários dos indivíduos. Felizmente, tanto a PCR quanto a PCT não variam de acordo com o sexo e a faixa etária ^{10,33,36}.

A distribuição dos pacientes com relação ao gênero (masculino ou feminino), foi homogênea tanto no grupo I, quanto no grupo II (sete pacientes do sexo masculino e sete do sexo feminino). Caso tivéssemos

predomínio de pacientes de um dos sexos, este fato não teria interferido com as avaliações laboratoriais da PCR e da PCT ^{10,33,36}.

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, os níveis de PCT variaram nos pacientes do grupo II com SIRS (FIGURA 6, página 35), porém, apesar de existirem diferenças estatisticamente significantes entre as medianas dos tempos pós-CEC e PO1 (ANEXO C e ANEXO E), em nenhum caso a PCT ultrapassou 2 ng/mL (valor de corte recomendado pelo fabricante como indicativo de infecção). O valor máximo encontrado foi de 1,93 no PO1 para o paciente número 3 (ANEXO C).

É importante salientar que os 14 pacientes incluídos no grupo II apresentaram evolução favorável. Estes resultados são semelhantes aos descritos nos estudos de Meisner ^{28, 66}.

Chew ²⁴ estudou 13 crianças submetidas à cirurgia cardíaca com CEC sem complicações no pós-operatório, e para tanto realizou dosagens seriadas de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α), além de dosagens de elastase, PCR e complemento (C3d e C4d) com o intuito de avaliar a agressão tissular e a resposta inflamatória sistêmica nestes pacientes. Foram observados níveis de PCR, elastase, IL-6 e TNF- α persistentemente elevados 48 horas após a cirurgia ⁷⁸. Em nosso estudo, que compreendeu apenas as dosagens de PCR e de PCT, o mesmo comportamento descrito no estudo de Chew ²⁴ foi observado para a PCR, uma vez que os valores deste marcador permaneceram elevados em 10 pacientes incluídos no grupo II (submetidos a cirurgia cardíaca com CEC) até o segundo pós-operatório. No entanto, no presente estudo a PCT não se alterou de maneira significativa,

isto é, não apresentou concentrações maiores que 2 ng/mL nos pacientes deste grupo, confirmando a capacidade da PCT em discriminar processos inflamatórios de infecciosos.

Contrariamente ao que ocorreu no estudo de Adamik ⁶⁷, no presente estudo os 14 pacientes do grupo II (cirurgia cardíaca com CEC), evoluíram sem complicações no pós-operatório, porém, os níveis de PCT destes pacientes ultrapassaram 0,5 ng/mL, sendo que no indivíduo de número 3, a PCT chegou a 1,93 ng/mL no PO1, muito embora não tenha ultrapassado os 2 ng/mL (valor indicado pelo fabricante como indicativo de infecção).

Analisando a relação entre níveis de PCT e PCR com o tempo de CEC e clampeamento aórtico não encontramos correlação estatisticamente significativa (ANEXO H), corroborando com estudo de Kerbaul ⁶⁸. Entretanto Loebe ⁶⁹ e Hammer ⁷⁰ descreveram correlação do tempo de CEC acima de 80 minutos com a elevação dos níveis de PCT.

No presente estudo a curva ROC foi usada com o intuito de calcular a S, E, VPP e VPN para diferentes valores de corte de PCR (5 mg/L, 10 mg/L, 30 mg/L, 50 mg/L e 100 mg/L), e de PCT (0,5 ng/mL, 1,0 ng/mL, 1,5 ng/mL, 2,0 ng/mL e 5 ng/mL). Verificamos que, com exceção da especificidade de 97%, os outros parâmetros, isto é, a S, VPP e VPN para a PCR foram insatisfatórios até mesmo quando o valor de corte de 100 mg/L foi adotado (30%; 89% e 63%, respectivamente). Contrariamente, usando valores de PCT acima de 2 ng/mL foi possível discriminar entre SIRS e sepse com S, E, VPP e VPN de 88%, 100%, 100% e 86% respectivamente (ANEXO I), dados semelhantes foram descritos no estudo de Aouifi ³⁵.

Analisando os resultados dos pacientes do grupo I (com sepse e/ou choque séptico), os níveis de PCT à admissão encontravam-se acima de 2 ng/mL em todos os pacientes infectados (ANEXO D), corroborando os resultados descritos por Gendrel ⁵⁰. Este autor realizou uma análise comparativa da PCT, da IL-6, da PCR e do interferon alfa em pacientes pediátricos com quadro de infecção com o objetivo de diferenciar infecção bacteriana de infecção viral. Neste estudo, a PCT apresentou a melhor sensibilidade e especificidade (83% e 93%, respectivamente), quando o valor de corte considerado foi de 1ng/mL. Além disso, 47% das crianças com infecção viral apresentaram níveis de PCR acima de 10 mg/L, e 26,9% níveis acima de 20 mg/L, comprovando a baixa especificidade do teste ⁵⁰. No presente estudo, caso o valor de 1 ng/mL fosse estabelecido como corte para a PCT, os valores de S,E,VPP e VPN seriam de 71%, 92%, 89% e 80% respectivamente.

Em nosso estudo, a PCR encontrava-se alterada em um dos 14 pacientes do grupo II já no tempo pré-CEC, em todos os 14 pacientes no tempo pós-CEC e PO1, permanecendo ainda elevada em 10 dos 14 pacientes no tempo PO2, e em 3 dos 14 pacientes no tempo PO3 (ANEXO C). Estas análises comprovam a falta de especificidade da PCR, pois esta última aumentou nos casos de SIRS, o que não ocorreu com a PCT.

A procalcitonina neste estudo apresentou maior sensibilidade que a PCR uma vez que a PCT detectou todos os 14 pacientes do grupo com sepse (grupo I) já à admissão, enquanto a PCR foi normal em 3 destes pacientes à admissão, e em 1 paciente no tempo 24 horas (D1). É

importante salientar que no paciente identificado com o número 2, a alteração da PCR foi muito tardia, apenas no tempo 72 horas (D3) (ANEXO D). Estes dados demonstram que a PCT apresenta resposta mais rápida à infecção em relação a PCR, o que está de acordo com a nossa hipótese de que a PCT constituiria um marcador mais eficaz e precoce de infecção.

Uma queda rápida e contínua dos níveis de PCT parece estar relacionada a uma boa resposta terapêutica e prognóstico favorável ^{6, 41}. Quando a terapêutica antibacteriana adequada é instituída, os níveis de PCT diminuem e retornam aos valores normais com a cura da doença ¹³.

Apesar de termos analisado apenas 14 pacientes em cada um dos grupos, os resultados obtidos sugerem que a PCT poderia ser utilizada como marcador de prognóstico, uma vez que os níveis de PCT não retornaram a valores abaixo de 2 ng/mL exatamente nos três pacientes do grupo I (com sepse) que evoluíram a óbito. Além disso, nos 11 pacientes do grupo I que evoluíram favoravelmente, os níveis de PCT caíram abaixo de 2 ng/mL. A mesma análise aplicada aos resultados da PCR demonstra que ela não poderia ser utilizada como marcador de prognóstico.

O monitoramento diário da PCT constitui um excelente método de acompanhamento da resposta terapêutica conforme descrito por Fleischhack ⁴⁹, o que também foi observado em nosso estudo, uma vez que os níveis de PCT permaneceram elevados exatamente nos três pacientes que tiveram êxito letal, e, contrariamente, sofreram redução, retornando a valores inferiores a 2 ng/mL naqueles que evoluíram favoravelmente com antibioticoterapia (n=11).

Quando os diferentes tempos de coleta de sangue dos pacientes pertencentes ao grupo I (com sepse) foram confrontados para sabermos em que momentos a PCR e a PCT foram capazes de discriminar os resultados, observou-se que para a PCR não foi possível diferenciar os valores encontrados nos diferentes tempos (admissão versus D1, D2 e D3, testados 2 a 2). Com relação a PCT, também não foi possível diferenciar os tempos admissão e D1. No entanto, quando os valores de PCT obtidos à admissão foram confrontados com os tempos 48 e 72 horas após a internação, as diferenças foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$), o que confirma a hipótese de que a PCT poderia ser usada como marcador de resposta terapêutica.

A realização da dosagem de PCT por imunoluminescência apresenta vantagens em relação a outros métodos laboratoriais por apresentar excelente sensibilidade e especificidade, além de necessitar de apenas 20 microlitros de soro ou plasma, fator extremamente importante para pacientes pediátricos. Ademais, a técnica é automatizada e pode ser realizada até mesmo com amostras lipêmicas ou hemolisadas e os soros podem ser conservados em temperatura de 4 a 8°C por até 8 dias, ou sofrer vários ciclos de congelamento e descongelamento que, mesmo assim, os níveis de PCT não sofrem alterações significativas²⁵. Neste sentido, a PCT apresenta vantagens em relação a PCR e as interleucinas. Além disso, a PCT não sofre variações circadianas, eleva-se em até 4 horas após início do processo infeccioso e possui meia-vida de 24 horas, sendo menos fugaz que as interleucinas que desaparecem da circulação em minutos^{29, 32, 79}. Um outro

fator importante é que os níveis de PCT não variam de acordo com a faixa etária e o sexo do paciente, o que ocorre com a maior parte dos testes laboratoriais ^{12, 40, 43}. A produção de PCT não varia nem mesmo em recém-nascidos pré-termo, o que aumenta ainda mais a importância clínica desta proteína ⁴³. A única desvantagem da PCT para que seja amplamente utilizada na prática clínica parece ser o custo do exame. Apesar de extremamente sensível e específico, o método imunoluminescente é muito caro, o que dificulta sua implantação em hospitais públicos.

13 – CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste estudo nos permitiram chegar às seguintes conclusões:

- 1) A PCT foi um marcador capaz de diagnosticar casos de sepse em pacientes pediátricos de maneira mais precoce e com maior eficiência que a PCR.
- 2) A PCT foi capaz de diferenciar estados inflamatórios sistêmicos (grupo II), de quadros infecciosos graves (grupo I).
- 3) A PCR não foi capaz de diferenciar estados inflamatórios sistêmicos de quadros infecciosos, uma vez que os níveis de PCR aumentaram nos pacientes do grupo II (submetidos à cirurgia cardíaca com CEC e sem infecção), e mantiveram-se alterados até o PO3.
- 4) Com valores de PCT maior ou igual a 2 ng/mL obtivemos as porcentagens mais elevadas de S, E, VPP e VPN.

- 5) Os resultados deste estudo, apesar de serem baseados em casuística restrita (14 pacientes em cada grupo), sugerem que a procalcitonina possa ser utilizada como marcador de prognóstico uma vez que os níveis de PCT retornaram a valores abaixo de 2 ng/mL em todos os pacientes do grupo I (sepse/choque séptico) que apresentaram boa resposta terapêutica (n=11), e não “normalizaram” exatamente nos pacientes que evoluíram a óbito (n=3).

14 - Anexos

Anexo A - DESCRIÇÃO DOS 14 PACIENTES COM SEPSE E/OU CHOQUE SÉPTICO DE ACORDO COM O SEXO (S), MASCULINO OU FEMININO (M OU F), IDADE (DIAS OU MESES), DOENÇA DE BASE, DIAS DE INTERNAÇÃO, DADOS CLÍNICOS (NNIS), HC = HEMOCULTURA, UC = UROCULTURA, LCR = CULTURA DE LÍQUOR, E EVOLUÇÃO = FAVORÁVEL (S DE SOBREVIVENTE), OU DESFAVORÁVEL (NS DE NÃO SOBREVIVENTE), UCIP = UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

paciente	Idade meses	sexo	UCIP dias	cultura	evolução
1	6	F	4	<i>Klebsiella pneumoniae</i> HC	NS
2	23	F	6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> HC	NS
3	4	F	24	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> HC	S
4	192	M	12	<i>Staphylococcus aureus</i> HC	S
5	13	M	8	<i>Streptococcus sp</i> HC	S
6	16	F	17	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> HC	S
7	0,5	M	41	<i>Staphylococcus aureus</i> HC	NS
8	0,8	M	48	<i>Proteus mirabilis</i> UC	S
9	0,6	M	9	<i>Escherichia coli</i> UC	S
10	0,1	M	27	<i>Staphylococcus epidermidis</i> HC	S
11	0,5	F	5	<i>Staphylococcus aureus</i> HC	S
12	1	F	25	<i>Escherichia coli</i> (UC)	S
13	2	M	33	<i>Neisseria meningitidis</i> (LCR)	S
14	0,1	F	72	<i>Enterobacter sp</i> HC	S
Mediana	1,5		20		
Min-max	0,1-192		4-72		

Anexo B - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA (GRUPO II) DE ACORDO COM A IDADE, SEXO, TIPO DE CIRURGIA, TEMPO DE CEC, DE CLAMPEAMENTO AÓRTICO, DE INTERNAÇÃO, PESO CORPÓREO, VOLUME DE FLUIDOS E DE HEMOCOMPONENTES INFUNDIDOS E BALANÇO PÓS-CEC.

ABREVIACOES: DSV = DEFEITO DE SEPTO VENTRICULAR; TV = TROCA DE VÁVULA; DVS = DUPLA VIA DE SAÍDA DE VENTRÍCULO; DSAV = DEFEITO DE SEPTO ATRIO-VENTRICULAR; TF = TETRALOGIA DE FALLOT; VPM = VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA; CEC = CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA; CA = CLAMPEAMENTO AÓRTICO; M = MASCULINO; F = FEMININO; UCIP = UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS; CG = CONCENTRADO DE GLÓBULOS; MED = MEDIANA; MIN = MÍNIMO; MAX = MÁXIMO.

pac	idade	sexo	cirurgia	CEC	CA	UCIP	VPM	peso	volume	CG	balanço
Nº	meses			tempo	tempo			Pré-op	Priming		CEC
				(min)	(min)	(dias)	(hrs)	(kg)	ml/kg	ml/kg	ml/kg
1	4	F	DSV	104	73	4	14	5,35	70	10	13
2	74	M	DSV	75	46	3	12	15,2	100	10	20
3	24	M	DSV	135	60	3	10	11,1	95	10	15
4	28	F	DSV	90	60	3	15	12,4	95	20	-12
5	75	M	TV	80	50	3	17	14,8	100	10	21
6	33	F	DVS	200	143	5	32	13,3	85	20	32
7	10	F	DSAV	65	40	3	37	7,55	70	20	-22
8	15	M	TF	160	117	5	42	9,85	70	20	26
9	11	F	DSV	74	53	3	14	7,65	75	10	17
10	22	M	DSAV	105	38	4	25	10,75	85	20	11
11	21	M	DSAV	102	77	4	22	9,6	80	20	14
12	5	M	DSAV	123	85	4	20	5,25	70	20	18
13	32	F	DSAV	100	67	3	28	11,35	85	15	21
14	24	F	TF	100	66	3	38	10,15	90	20	24
Med	23			101	63	3	21	10	84	15	14
Min	4			65	38	3	10	5,35	70	10	
Max	75			200	143	5	42	15,2	100	20	

Anexo C - RESULTADOS DE PCR E DE PCT NOS 14 PACIENTES DO GRUPO II (SIRS, SEM INFECÇÃO APÓS CIRURGIA CARDÍACA COM CEC) NOS DIFERENTES TEMPOS DE COLETA (PRÉ-CEC, PÓS-CEC, PO1, PO2, PO3). PCR : VALOR DE REFERÊNCIA < OU = 3,5 mg/L. PCT: VALOR DE REFERÊNCIA < OU = 2,0 ng/mL.

Pacientes	Pré-CEC	Pós-CEC	PO1	PO2	PO3
	PCR- PCT	PCR- PCT	PCR- PCT	PCR- PCT	PCR- PCT
1	3.1 - 0.09	31.7 - 0.6	22.8 - 1.23	19.2 - 0.29	3.1 - 0.16
2	3.1 - 0.22	20.6 - 0.44	95.8 - 1.17	63.9 - 0.92	36.7 - 0.46
3	3.1 - 0.15	55.1 - 0.25	19.9 - 1.93	3.1 - 0.22	3.1 - 0.26
4	3.1 - 0.13	115,1 - 0,47	61.0 - 0.97	12.8 - 0.33	3.1 - 0.15
5	16.6 - 0.14	61.0 - 0.85	51.2 - 1.26	13.2 - 0.72	3.1 - 0.20
6	3.1 - 0.15	34.0 - 0.33	22.7 - 0.97	3.1 - 0.37	3.1 - 0.25
7	3.1 - 0.35	21.6 - 0.53	15.5 - 0.28	3.1 - 0.18	3.1 - 0.16
8	3.1 - 0.30	166.4 - 1.45	45.9 - 0.54	41.4 - 0.54	21.3 - 0.26
9	3.1 - 0.27	77.7 - 0.37	71.4 - 0.26	35.4 - 0.12	3.1 - 0.18
10	3.1 - 0.34	25.5 - 0.62	24.7 - 0.47	9.5 - 0.31	3.1 - 0.22
11	3.1 - 0.11	43.2 - 0.82	27.3 - 0.43	18.4 - 0.38	7.2 - 0.25
12	3.1 - 0.39	92.4 - 0.87	76.4 - 0.63	55.2 - 0.34	3.1 - 0.28
13	3.1 - 0.53	57.6 - 0.62	56.3 - 0.37	6.9 - 0.33	3.1 - 0.21
14	3.1 - 0.35	21.6 - 0.53	15.5 - 0.28	3.1 - 0.18	3.1 - 0.16
Mediana	3,1 – 0,24	115,1 – 0,47	36,6 - 0,58	13,0 – 0,33	3,1 – 0,22
Mínimo	3,1-0,09	20,6-0,25	15,5-0,26	3,1-0,12	3,1-0,15
Máximo	16,6-0,53	166,4-1,45	95,8-1,93	63,9-0,92	36,7-0,46

Anexo D - RESULTADOS DE PCR E DE PCT NOS 14 PACIENTES DO GRUPO I (SEPSE E/OU CHOQUE SÉPTICO) NOS DIFERENTES TEMPOS DE COLETA (ADMISSÃO, D1, D2 E D3). PCR: VALOR DE REFERÊNCIA < OU = 3,5 mg/L. PCT: VALOR DE REFERÊNCIA < OU = 2,0 ng/L

Pacientes	Admissão	24 horas	48 horas	72 horas
	PCR - PCT	PCR - PCT	PCR - PCT	PCR - PCT
1	3,9 - 178,19	13,2 - 196,57	65,0 - 18,28	32,0 - 20,36
2	3,1 - 430,42	3,1 - 97,48	3,1 - 149,13	200,0 - 153,5
3	266,5 - 11,27	393,1 - 5,47	148,7 - 1,45	26,7 - 0,38
4	59,3 - 607,77	46,8 - 619,91	27,9 - 2,49	21,6 - 0,36
5	155,4 - 5,3	127,3 - 2,32	15,5 - 0,32	3,5 - 0,12
6	111,0 - 8,24	91,8 - 6,32	119,2 - 4,22	138,1 - 0,18
7	3,5 - 6,42	5,6 - 3,12	6,2 - 2,44	3,5 - 2,1
8	3,5 - 4,02	12,6 - 1,73	4,4 - 0,42	31,7 - 0,27
9	79,0 - 4,56	55,0 - 3,32	5,7 - 0,29	3,5 - 0,17
10	6,0 - 2,12	4,3 - 1,52	3,5 - 0,15	3,5 - 0,13
11	201,8 - 8,42	213,6 - 6,31	107,5 - 0,56	18,1 - 0,22
12	136,7 - 9,88	15,1 - 6,19	117,3 - 3,51	13,2 - 0,47
13	322,0 - 16,22	126,0 - 8,63	38,0 - 1,44	19,0 - 0,22
14	296,0 - 22,12	159,0 - 10,15	86,0 - 3,22	55,0 - 0,42
Mediana	95,0 - 9,15	50,90 - 6,25	86,0 - 3,22	20,30 - 0,31
Mínimo	3,1-2,12	3,1-1,52	3,1-0,15	3,5-0,12
Máximo	322-607,77	393,1-619,91	148,7-149,13	200-153,5

Anexo E - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE PCR OU DE PCT NO GRUPO DE PACIENTES CARDÍACOS (WILCOXON, IC 99%)

GII	Pré-CEC X Pós-CEC	Pré-CEC X PO1	Pré-CEC X PO2	Pré-CEC X PO3	Pós-CEC X PO1	Pós-CEC X PO2	Pós-CEC X PO3
PCR	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,273	p = 0,356	p = 0,166	p < 0,001
PCT	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,152	p = 0,270	p = 0,470	p < 0,001	p < 0,001

Anexo F - COMPARAÇÃO DOS VALORES DE PCR OU DE PCT NO GRUPO DE PACIENTES SÉPTICOS (WILCOXON, IC 99%)

GI	Adm. 24hs X Adm. 48hs	Adm. 48hs X Adm. 72hs	Adm. 72hs X 24hs 48hs	24hs 48hs X 24hs 72hs	24hs 72hs X 48hs 72hs	X
PCR	p = 0,083	p = 0,0164	p = 0,0341	p = 0,0636	p = 0,0765	p = 0,0839
PCT	p = 0,045	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,0043	p = 0,0043	p = 0,0338

**Anexo G - COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE PCR E PCT ENTRE OS 2 GRUPOS
(FRIEDMAN ANOVA, IC 99%)**

PCR		PCT	
pré-CEC X admissão	p = 0,0003	pré-CEC X admissão	p = 0,0002
pré-CEC X 24 horas	p = 0,0003	pré-CEC X 24 horas	p = 0,0002
pré-CEC X 48 horas	p = 0,0023	pré-CEC X 48 horas	p = 0,0013
pré-CEC X 72 horas	p = 0,0013	pré-CEC X 72 horas	p = 0,2850
pós-CEC X admissão	p = 0,5930	pós-CEC X admissão	p = 0,0002
pós-CEC X 24 horas	p = 0,5930	pós-CEC X 24 horas	p = 0,0002
pós-CEC X 48 horas	p = 0,5930	pós-CEC X 48 horas	p = 0,2850
pós-CEC X 72 horas	p = 0,1088	pós-CEC X 72 horas	p = 0,1088
PO1 X admissão	p = 0,5930	PO1 X admissão	p = 0,0002
PO1 X 24 horas	p = 0,5930	PO1 X 24 horas	p = 0,0002
PO1 X 48 horas	p = 0,5930	PO1 X 48 horas	p = 0,1088
PO1 X 72 horas	p = 0,2850	PO1 X 72 horas	p = 0,1088

**Anexo H – REGRESSÃO LINEAR DOS RESULTADOS DE PCT E PCR DOS
PACIENTES DO GRUPO II EM RELAÇÃO AO TEMPO DE CEC E DE CLAMPEAMENTO
AÓRTICO**

	PCT	PCR
Pós-CEC x Tempo CEC	p=0,56	p=0,34
Pós-CEC x Clampeamento aórtico	p=0,29	p=0,19
PO1 x Tempo CEC	p=0,45	p=0,31
PO1 x Clampeamento aórtico	p=0,94	p=0,63
PO2 x Tempo CEC	p=0,59	p=0,72
PO2 x Clampeamento aórtico	p=0,70	p=0,89
PO3 x Tempo CEC	p=0,63	p=0,89
PO3 x Clampeamento aórtico	p=0,76	p=0,92

Anexo I – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E VALORES PREDITIVOS POSITIVOS E NEGATIVOS (VPP E VPN) CALCULADOS PARA DIFERENTES VALORES DE CORTE DA PCR E DA PCT.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCT				
(ng/mL)				
0,5	73	67	64	75
1	71	92	89	80
1,5	68	98	97	79
2	88	100	100	86
5	41	100	61	67
PCR				
(mg/L)				
5	76	40	50	68
10	70	44	50	64
30	52	70	58	64
50	45	80	64	64
100	30	97	89	63

15 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama* 1995;273(2):117-23.
2. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13):966-7.
3. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101(6):1481-3.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
5. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000;28(2):555-9.
6. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000;28(8):2793-8.
7. Hoyert D, L, Arias E, Smith B. National Vital Statistics Report. In; 1999. p. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr49/nvsr49_08.pdf].
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of

incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.

9. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998;26(12):2078-86.

10. Vincent JL, Byl B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. Sepsis 2000;4:15-19.

11. Angus D. Study Design Issue in Sepsis Trials. Sepsis 2000;4:7-13.

12. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2001;27(1):211-5.

13. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. Crit Care Med 2003;31(6):1737-41.

14. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348(2):138-50.

15. Landry L, Saporiti A, Vasallo J, Jmelnitsky L, Rodriguez E, Magliola R. Síndrome de disfunción múltiple de órganos secundario a infecciones severas. Med. infant 1994;3:133-137.

16. Tobar Garcia ER, Beltetón de León EL. Niveles séricos de lactato como valor diagnóstico en el paciente pediátrico en shock hipovolémico. Guatem. Pediatr 1986;8:214-220.

17. Tantalean JA, Leon RJ, Santos AA, Sanchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):181-5.
18. Fioretto JR, Moreira FL, Ferrari GF, Bonatto R, Ricchetti C, Moraes MA. Sepsis em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica - UTIP. *Rev. paul. pediatr* 1993;11(3):203-209.
19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
20. Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, Whitwam JG, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia* 1986;41(1):11-5.
21. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27(9):1814-8.
22. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133(3):257-62.
23. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock* 1999;12(4):268-73.
24. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric

cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology* 2001;94(5):745-53; discussion 5A.

25. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(8):597-601.

26. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396-404.

27. Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131(41-42):595-602.

28. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002;28(8):1094-102.

29. Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(11):665-71.

30. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(2):79-87.

31. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002;323(1-2):17-29.

32. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24(8):888-9.
33. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):396-402.
34. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue RJ, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):337-40.
35. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28(9):3171-6.
36. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999;83(4):602-7.
37. Sabat R, Hoflich C, Docke WD, Oppert M, Kern F, Windrich B, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med* 2001;27(6):987-91.
38. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, Simon GL, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-301.

39. Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider RH, Nylén ES, Becker KL, et al. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med* 2002;30(10):2313-21.
40. Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):190-5.
41. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(7):2591-4.
42. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341(8844):515-8.
43. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49(1):60-8.
44. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86(4):282-5.
45. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84(4):332-6.

46. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003;92(2):243-5.
47. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(8):666-71.
48. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160(2):95-100.
49. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111(4):1093-102.
50. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):875-81.
51. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81(5):417-21.

52. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36(7):889-94.
53. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1137-42.
54. Lopez AF, Cubells CL, Garcia Garcia JJ, Pou Fernandez J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
55. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003;82(2):98-103.
56. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002;87(6):643-51.
57. Brunkhorst R, O.K. E, Haubitz M, Brunkhorst F. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000;26:s199-s201.
58. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997;35(1):41-6.

59. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999;27(10):2172-6.
60. Delevaux I, Andre M, Aumaitre O, Begue RJ, Colombier M, Piette JC. Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31(2):661.
61. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28(4):950-7.
62. Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002;30(6):747-54.
63. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384(1):33-8.
64. Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med* 2002;30(8):1778-81.
65. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112(3):676-92.
66. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24(7):680-4.

67. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1259-67.
68. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(1):47-53.
69. Loebe M, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery - first result of the Procalcitonin in Heart Surgery study. *Intensive Care Med* 2000;26:s193-s198.
70. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49(6):349-54.
71. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998;15(3):260-5.
72. Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmots JM, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29(2):323-5.

73. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89(1):93-104.
74. Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV, Qedra N, Wegscheider K, Abraham K, et al. Procalcitonin, a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I192-6.
75. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102(2):e19.
76. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003;19(3):413-40, viii.
77. Jafari HS, McCracken GH, Jr. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(9):739-48.
78. Chew MS, Brix-Christensen V, Ravn HB, Brandslund I, Ditlevsen E, Pedersen J, et al. Effect of modified ultrafiltration on the inflammatory response in paediatric open-heart surgery: a prospective, randomized study. *Perfusion* 2002;17(5):327-33.
79. Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 2001;15(3):171-5.