

O USO DA PROCALCITONINA NO AUXÍLIO À ANTIBIOTICOTERAPIA EM HOSPITAIS E UTI

André Luiz Nogueira Maia¹, Prof. Leandro Siqueira Lima², Ana Raquel Farranha Santana Daltro³, Sara Soares Lima³, Marcos Vinicius Pinto Ventorin³, Anderson Patrick Luchi³, Caroline Merci Caliar de Neves Gomes³

¹ Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

² Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Morfologia. Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

³ Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

RESUMO

A procalcitonina (PCT), é um biomarcador indireto de infecções e está envolvida na manutenção dos níveis de cálcio no sangue e é utilizada para o diagnóstico diferencial entre infecções virais e bacterianas, podendo ser usada como estratégia para auxiliar a antibioticoterapia. Este estudo foi realizado por meio de Revisão Bibliográfica e teve por objetivo avaliar se a PCT contribui para reduzir o uso de antibióticos em pacientes internado na UTI. Foram selecionadas 20 publicações aos quais a maioria (67%) evidenciou que o uso da PCT contribui para a redução de tempo de uso de antibióticos e 58% demonstrou que a PCT auxilia na orientação e/ou diminuição da antibioticoterapia. Com relação à redução da mortalidade dos pacientes, o uso da PCT demonstrou-se como ferramenta ineficaz em 71% dos estudos. Concluiu-se que apesar dos estudos demonstrarem benefícios do uso da PCT como biomarcador no auxílio à antibioticoterapia, os artigos selecionados não possuem parâmetro similares com relação aos ensaios clínicos e não há critérios padronizados na medição e controle do biomarcador.

Palavras-chave: Antibioticoterapia, Benefícios, Procalcitonina.

INTRODUÇÃO

De acordo com dados da OMS (Organização Mundial de Saúde), as doenças respiratórias representam aproximadamente 14% do total de mortes no mundo (WHO, 2014). Já a incidência mundial de sepse possui taxa de mortalidade de aproximadamente 30% para sepse, 50% para sepse grave e 80% para choque séptico (BRASIL, 2020). Com a pandemia da COVID-19, estima-se que, até abril de 2020, houve mais de 2,8 milhões de infectados no mundo e mais de 193 mil mortes relacionadas à doença causada pelo novo coronavírus (WHO, 2020).

Assim sendo, a administração de antibióticos de amplo espectro dever ser iniciada dentro de 1 hora, e posteriormente à identificação do patógeno ou melhora clínica, a troca por um antibiótico de menor espectro deve ser realizada. (BRASIL, 2020).

Neste cenário, estudos buscam identificar a importância do uso da procalcitonina (PCT), que é um biomarcador indireto de infecções e está envolvida na manutenção dos níveis de cálcio no sangue. É usado para o diagnóstico diferencial entre infecções virais, nas quais costuma apresentar níveis baixos no soro, e bacterianas, nas quais seus níveis em geral estão elevados (HAMADE; HUANG, 2019).

Os Antibióticos pertencem a um dos grupos de drogas mais prescritos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Porém, usá-los indiscriminadamente tem se tornado um

dos principais fatores responsáveis pela ocorrência de bactérias resistentes (CHASTRE et al., 2003; MICEK et al., 2004). A utilização de marcadores inflamatórios pode ser uma estratégia para auxiliar a antibioticoterapia. A PCT tem contribuído para o direcionamento da antibioticoterapia, se mostrando uma estratégia eficaz para reduzir o uso de antibióticos em infecções respiratórias (SCHUETZ et al., 2009; CHRIST-CRAIN et al., 2006).

O aprofundamento sobre o uso da PCT para auxiliar a antibioticoterapia poderá contribuir significativamente para minha experiência acadêmica e também para minha vida profissional, pelo papel e atuação do farmacêutico nesta importante fonte de tratamento para as pessoas internadas na UTI.

O problema de pesquisa deste estudo está baseado na seguinte questão norteadora: A PCT auxilia a antibioticoterapia, reduzindo a utilização de antibióticos na UTI?

O Objetivo deste estudo é avaliar se a procalcitonina contribui para reduzir o uso de antibióticos em pacientes internado na UTI.

O uso de marcadores inflamatórios pode auxiliar a antibioticoterapia, reduzindo a sua duração, definindo-se o tempo para o seu início e término, conseqüentemente, contribuindo para uma rápida recuperação do paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de Revisão bibliográfica cuja trajetória se apoiou nas leituras metodológicas exploratórias e seletivas do material de pesquisa, bem como na revisão integrativa, contribuindo para o processo de síntese e análise dos resultados obtidos de vários estudos, criando assim, um corpo de literatura compreensível.

Essa pesquisa qualitativa de abordagem exploratória tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vista a torná-lo mais explícito ou até mesmo construir hipóteses. É também descritiva por ter como objetivo primordial a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou, o estabelecimento de relações entre variáveis (SEVERINO, 2007).

O levantamento bibliográfico, propriamente dito, foi realizado através do sistema de informações dos sistemas da base de dados da BVS, *Scielo*, PubMed, Google e Biblioteca virtual da Multivix, por busca de artigos publicados e pesquisas on-line relacionados ao tema já proposto, utilizando-se as seguintes palavras-chave: Procalcitonina, tratamento, UTI, antibióticos.

Foram considerados critérios de inclusão publicações dos últimos 5 anos, ou seja, de 2017 a 2021 em português, espanhol e inglês. A compreensão das concepções sobre “O uso da PCT como forma de redução de antibióticos na UTI” se enriqueceu a partir da aproximação às pesquisas em distintos períodos, possibilitando que a temática se configurasse, adquirindo forma e concretude em diferentes contextos. Os critérios de exclusão foram os estudos não compatíveis com os objetivos deste estudo, monografias, teses e que não englobassem os critérios de inclusão.

Após contextualização do tema, os dados colhidos foram analisados de forma qualitativa e apresentados em quadro para melhor visualização e compreensão do

leitor e para nortear o teor da discussão.

DESENVOLVIMENTO

A infecção Hospitalar

As Infecções Hospitalares em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão associadas, primariamente, à gravidade clínica dos pacientes, uso de procedimentos invasivos, como cateter venoso central, sonda vesical de demora e ventilação mecânica, uso de imunossupressores, período de internação prolongado, colonização por microrganismos resistentes, prescrição de antimicrobianos e o próprio ambiente da UTI, que favorece a seleção natural de microrganismos (ALLEN, 2005; COLPAN et al., 2005).

As taxas de infecção hospitalar em UTI variam entre 18 e 54%, sendo cerca de cinco a dez vezes maior do que em outras unidades de internação de um hospital. É responsável por 5 a 35% de todas as infecções Hospitalares e por, aproximadamente, 90% de todos os surtos ocorrem nessas unidades (ALLEN, 2005). As altas taxas de mortalidade nas UTIs, comumente variando entre 9 e 38%, podem alcançar 60% devido à ocorrência de infecção hospitalar (COLPAN et al., 2005; VICENT, 2003).

A COVID-19, que é causada pelo SARS-CoV-2, também pode cursar com envolvimento pulmonar importante, cujas manifestações clínicas (febre, tosse, expectoração, falta de ar), infiltrados pulmonares, e elevação da proteína C reativa no soro são semelhantes às causadas por pneumonias bacterianas, que podem ocorrer como complicação dessa doença (NISHIOKA, 2021). Pela grande gravidade da situação e pelos diversos insumos necessários ao controle da COVID-19, como a disponibilidade de testes diagnósticos para as populações afetadas, o enfrentamento da pandemia se tornou um desafio, principalmente no tocante à dependência de alguns países em tecnologias para o enfrentamento da doença (CRODA et al., 2020). A sepse, pode ser definida pela ocorrência de uma síndrome de resultado inflamatório sistêmico com disfunção orgânica, provocado por uma reação ineficaz à infecção (INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE, 2015; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Normalmente, o diagnóstico infeccioso está associado a um órgão ou sistema que inicia o processo inflamatório cometendo todo o organismo. O reconhecimento do começo da infecção é primordial para a instauração da etiologia de um quadro de sepse e compõe um importante passo para definição do tratamento mais adequado (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Uso de antibióticos

Os antibióticos são uma das principais drogas utilizadas na UTI, porém sua utilização sem o estabelecimento de critérios, principalmente no quesito de tempo, é um dos fatores fundamentais envolvidos no aparecimento de bactérias multirresistentes, com elevação da ocorrência em todos continentes (VINCENT et al., 2009).

Estudos realizados entre 2004 e 2009, evidenciaram que;

As infecções da corrente sanguínea em UTIs de vários países, os 2015; SIQUEIRA aureus isolados mostravam uma resistência à metilina em 84,4% das vezes; 100% dos casos de *Pseudomonas aeruginosa* eram resistentes ao cefepime e 47,2% aos carbapenêmicos; 76,3% dos casos de *Klebsiella pneumoniae* e 66,7% de *Escherichia coli* eram resistentes ao ceftriaxone; e 55,3% dos casos de *Acinetobacter baumannii* foram resistentes aos carbapenêmicos (ROSENTHAL et al., 2012, p. 4)

Simultaneamente, observou-se no mercado, uma disponibilidade menor de novos antimicrobianos, fato causado pelo rápido surgimento de cepas resistentes às novas drogas, o que possivelmente não atraiu novos investimentos (ROSENTHAL et al., 2012).

Assim sendo, uma das melhores maneiras de barrar o aparecimento de cepas resistentes, principalmente nas UTIs, é buscando estratégias de uso racional dos antimicrobianos, que podem ser: o descalonamento; evitando o tratamento de colonização; avaliando o nível sérico do antimicrobiano e o tempo adequado de antibioticoterapia; e usando marcadores biológicos que possibilitem diferenciar os casos de etiologia infecciosa ou não, como, por exemplo, a PCT (KOLLEF, 2001; PATERSON, 2006).

Um dos locais críticos para a seleção e disseminação de cepas microbianas resistentes são os hospitais, muitas vezes à mais de um agente antimicrobiano, especialmente nas UTIs.

Esse fato é determinado por uma combinação de fatores: pacientes imunocomprometidos, uso intensivo e prolongado de antimicrobianos e ocorrência de infecções hospitalares por bactérias patogênicas altamente resistentes (VINCENT, 2003). Atualmente há um controle rígido no Brasil por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2011) sobre as prescrições de antibióticos, principalmente através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/2011 que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação.

Tal resolução deixa claro as normas que devem ser seguidas no momento da elaboração de um receituário médico, de forma que o paciente siga à risca seu tratamento farmacológico. Para se tratar uma infecção, mesmo sendo ela aguda ou crônica, é necessária a utilização de um ou mais antibióticos. Desta forma, o farmacêutico tem um papel fundamental dentro da UTI, na análise, racionalização e implantação de normas adequadas relacionadas (ANVISA, 2011).

O uso da Procalcitonina

A PCT é usada para diferenciar infecções virais e bacterianas e, com isso, auxilia na decisão da conduta médica sobre a real necessidade de prescrição de antibióticos (SCHUETZ; CHRIST-CRAIN. MULLER, 2008).

A proteína C reativa é um biomarcador atualmente disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde utilizados para complementar o diagnóstico da sepse. A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo

fígado, que em condições normais, sua concentração plasmática se mantém estável. A elevação da concentração plasmática acontece por trauma, inflamação ou outro fator que cause dano tecidual, como infecção. O monitoramento plasmático de PCR pode ser útil no diagnóstico ou prognóstico de sepse, porque sua redução pode significar resposta ao tratamento e resolução da infecção (BRASIL, 2020).

Avalia-se de maneira concisa as alterações nos parâmetros hematológicos e de marcadores, com intuito de compreender o comportamento do vírus no organismo e de embargar a deterioração clínica do paciente. Destaca-se o papel dos biomarcadores nesse âmbito com ênfase na PCT, a mesma em estudos vem demonstrando sua aplicabilidade nos casos graves de covid-19 complementando demais análises, garantindo assim uma visão real do prognóstico desse indivíduo (HUANG, et al., 2020).

A proteína C reativa é secretada pelas células hepáticas em resposta à elevação das interleucinas 6, 1 β e TNF- α . Outras fontes da proteína C reativa reconhecidas são os linfócitos, monócitos, neurônios e placas ateroscleróticas. O pico da proteína C reativa ocorre ao redor de 48 h após o estímulo agressor, e a meia vida plasmática é ao redor de 19 h tanto na saúde como na doença (DASHBOARD, 2021).

Determinações seriadas de PCT têm sido utilizadas para determinar o tempo de tratamento de pneumonias e outras infecções (BRIEL et al., 2008). Mais recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico.

Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de PCT têm mostrado resultados variáveis (MENG et al., 2009). A maioria dos estudos refere que não é possível, com base em valores elevados de PCT, prever desfecho do paciente grave. Resultados animadores foram obtidos por estudos que envolveram número reduzido de pacientes e mostraram que determinações seriadas de PCT se correlacionam com o prognóstico (KARLSSON et al., 2010).

Existe uma grande discussão na literatura a respeito do tempo de tratamento das infecções, tanto as comunitárias como as relacionadas à assistência à saúde. Terapias curtas apresentam várias vantagens, mas podem não eliminar o microrganismo, elevando a chance de recaídas, principalmente no caso das bactérias Gram-negativas não fermentadoras (SONI et al., 2012). Tratamentos mais prolongados podem estar relacionados com maior toxicidade, eventos adversos, maior risco de candidemia e diarreia por *Clostridium difficile* (BURKHARDT et al., 2010).

A decisão médica em relação à decisão do tratamento antimicrobiano depende de vários fatores, como características do microrganismo, do paciente, da infecção e das drogas disponíveis para o tratamento. A indicação de antibióticos além de impor uma sobrecarga financeira para os recursos da saúde, também contribui para a questão global sobre a resistência aos antimicrobianos (JOHN; FISHMAN, 1997).

A estratégia de incluir a PCT como um novo marcador de diagnóstico em um planejamento terapêutico reduz significativamente as taxas de prescrição de antibióticos, podendo chegar a mais de 40% (BURKHARDT et al., 2010).

Instruções Americanas, Alemãs, Europeias e a Agência de Pesquisa e Qualidade em

Saúde (AHRQ) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA sugerem, unanimemente, o uso da PCT como um instrumento diagnóstico para orientar a terapia antibiótica e reduzir o tempo de hospitalização (O'GRADY et al., 2008; DELLINGER, 2012; HÖFFKEN et al., 2009; WOODHEAD; GUIDELINES, 2011).

Estudos clínicos evidenciam que a PCT, quando relacionada com outros marcadores para diagnósticos de sepse, é mais confiável. Concentrações de PCT > 1 mg/ml mostraram sensibilidade de 89% e especificidade de 94% para o diagnóstico de sepse (SONI et al., 2012; MÜLLER et al., 2000).

Valores de referência

Os dados apoiam os seguintes critérios interpretativos de avaliação de risco no primeiro dia de internação na UTI (MULLER et al., 2000; HARBARTH et al., 2001):

- PCT > 2,0 ng / mL: Associado a um alto risco de progressão para sepse grave e / ou choque séptico.
- PCT < 0,5 ng / mL: Associado a um baixo risco de progressão para sepse grave e / ou choque séptico.

Os valores de referência estão indicados na tabela 1.

Tabela 1 – Valores de Referência da PCT

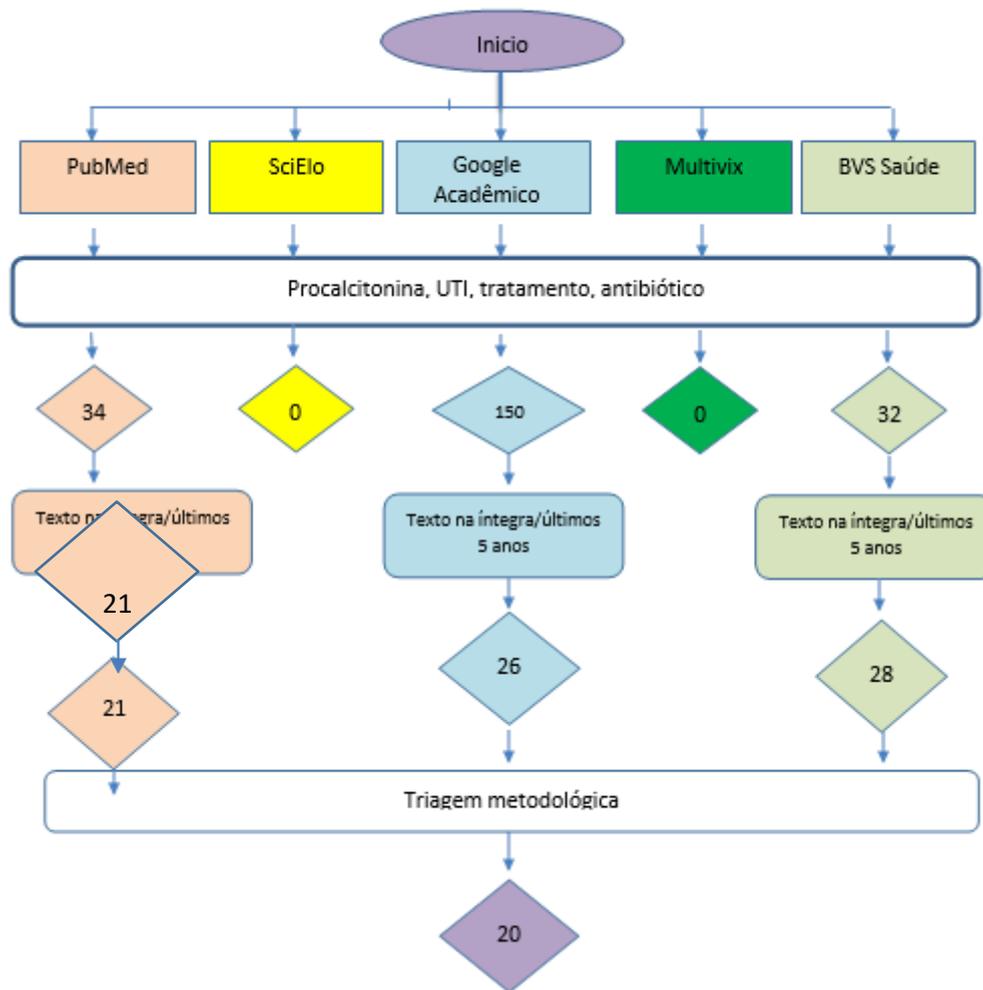
EXAME: PROCALCITONINA	METODOLOGIA: IMUNOENSAIO
<i>Valores de referência e critérios de interpretação em casos de infecção:</i>	
Inferior a 0,5 ng/mL	Baixo risco de progressão. Caso seja clinicamente indicado, considerar nova dosagem depois de 6 a 24h.
De 0,5 a <2,0 ng/mL	moderado de progressão. Recomenda-se repetição do exame depois de 6 a 24h.
De 2,0 a <10,0 ng/mL	Alto risco de progressão para septicemia.

Fonte: MULLER et al., 2000; HARBARTH et al., 2001.

Os Níveis de PCT < 0,5 ng / mL não excluem uma infecção, pois infecções localizadas (sem sinais sistêmicos) também podem estar associadas a níveis tão baixos. Se a medição da PCT for feita muito cedo após o início do processo de infecção sistêmica (geralmente < 6 horas), esses valores ainda podem ser baixos.

Foram selecionados inicialmente 216 estudos nas bases de dados com os descritores indicados. Após a aplicação dos filtros “texto completo” e “últimos 5 anos”, restaram 75 estudos e finalmente, aplicada a triagem metodológica (abrange objetivos, critérios de exclusão, artigos repetidos), chegou-se ao universo de 20 publicações elegíveis para este estudo, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de triagem metodológica



Fonte: Produzido pelo autor.

Na tabela 2 observa-se os estudos selecionados, onde são indicados o autor, título, revista de publicação e método utilizado.

Quadro 1 – Estudos selecionados

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	ANO	OBJETIVO
Cortez et al.	Procalcitonina como biomarcador para pneumonia associada ao ventilador em pacientes com COVID-19: é uma ferramenta útil de administração?	Diagn Microbiol Infect Dis	2021	Avaliar a procalcitonina como biomarcador para o desenvolvimento de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
Garay et al.	Análise do impacto orçamentário do uso de procalcitonina para otimizar o tratamento antimicrobiano de pacientes com suspeita de sepse na unidade de terapia intensiva e infecções do trato respiratório inferior hospitalizadas na Argentina	PLoS One	2021	Estimar o impacto de saúde e orçamento na Argentina do uso de algoritmos guiados por procalcitonina para orientar a prescrição de antibióticos
Katz et al.	Uso de um algoritmo de tratamento antibiótico guiado por procalcitonina na unidade de terapia intensiva pediátrica	Pediatr Infect Dis J	2021	Determinar o impacto de um algoritmo de tratamento antibiótico guiado por procalcitonina implementado com orientação de administração de antibióticos versus cuidados usuais no uso de antibióticos em crianças criticamente doentes.
Silva et al.	A importância da procalcitonina associado aos pacientes em tratamento de covid-19	Research, Society and Development,	2021	Procalcitonina associado aos casos de covid-19.
Aguiar et al.	A dosagem de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de sepse neonatal: uma revisão de literatura	Rev Med (São Paulo)	2021	Analisar o uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce e avaliação prognóstica da Sepse Neonatal.
Mazlan et al.	Eficácia e segurança do teste de procalcitonina no local de atendimento para determinar a duração do tratamento antibiótico em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva: um estudo controlado randomizado	Anaesthesiol Intensive Ther	2021	Avaliar a eficácia da dosagem seriada de procalcitonina no local de atendimento na determinação da duração do tratamento antibiótico em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica
Huespe et al.	Cinética de procalcitonina em infecções causadas por bactérias multirresistentes	Medicina (B.Aires)	2020	Investigar a cinética da procalcitonina e o tempo necessário para uma diminuição para menos de 80% do valor de pico ou abaixo de 0,5 µg/l em pacientes com infecções em comparação com os valores observados em pacientes infectados com bactérias sensíveis.
Heesoma et al.	Procalcitonina como ferramenta de administração de antibióticos em pacientes com COVID-19 em a unidade de terapia intensiva	J Glob Antimicrob Resist	2020	Como um projeto de melhoria da qualidade, a procalcitonina foi introduzido como uma ferramenta de administração de antibióticos.
Downes et al.	Implementação de um algoritmo pragmático orientado por biomarcadores para orientar o uso de antibióticos na unidade de terapia intensiva pediátrica: o estudo OASIS II de otimização de estratégias antibióticas na sepse	J Pediatric Infect Dis Soc	2020	Verificar se os biomarcadores podem facilitar a descontinuação segura de antibióticos em pacientes críticos sem infecção bacteriana.
Del	Biomarcadores e pontuações	Crit Care	2020	Comparar e identificar populações de

	clínicas para identificar populações de			pacientes em risco de
Castillo et al.	pacientes em risco de administração tardia de antibióticos ou admissão em terapia intensiva			atraso no início do tratamento e progressão da doença após apresentação ao pronto-socorro com suspeita de infecção.
De Oro et al.	The Use of Procalcitonin as a Sepsis Marker in a Community Hospital.	- J Appl Lab Med	2019	Investigar a precisão diagnóstica da procalcitonina na previsão de sepse.
Peng et al.	Ineficácia da antibioticoterapia guiada por procalcitonina em pacientes gravemente enfermos: uma meta-análise	- Int J Infect Dis	2019	Determinar a eficácia da antibioticoterapia guiada por PCT em pacientes críticos.
Jeon et al.	Tratamento guiado por procalcitonina na duração da terapia antibiótica e custo em pacientes sépticos (PRODA): um estudo controlado randomizado multicêntrico	J Korean Med Sci	2019	estabelecer a eficácia e segurança da descontinuação de antibióticos guiada por procalcitonina em pacientes críticos com sepse.
Fantoni et al.	O papel da procalcitonina fora da Unidade de Terapia Intensiva(UTI): uma abordagem multidisciplinar	Eur Rev Med Pharmacol Sci	2019	Endossar declarações compartilhadas sobre o uso mais benéfico da procalcitonina na vida real como marcador de infecção para pacientes não críticos, com base na experiência dos autores e em uma revisão da literatura recente.
Levin et al.	O efeito da procalcitonina repetida versus inicial Medidas no Diagnóstico de Infecção no Intensivo Ambiente de Cuidados: Um Estudo Observacional Prospectivo	Anesth Analg	2019	da procalcitonina na redução do uso de antibióticos.
Meier et al.	Tratamento antibiótico guiado por procalcitonina em pacientes com hemoculturas positivas: uma meta-análise no nível do paciente de estudos randomizados	Clin Infect Dis	2019	tos do manejo antibiótico guiado por PCT em pacientes com bacteremia.
Kip et al.	Custo-benefício do teste de procalcitonina para orientar a duração do tratamento com antibióticos em pacientes críticos: resultados de uma estudo multicêntrico controlado randomizado em Países Baixos	Crit Care	2019	o custo-benefício do uso da orientação procalcitonina em comparação com padrão de atendimento.
Wirz et al.	Efeito do antibiótico guiado por procalcitonina tratamento sobre os resultados clínicos em terapia intensiva pacientes da unidade de cuidados com infecção e sepse pacientes: uma meta-análise em nível de paciente de ensaios randomizados	Crit Care	2018	Investigar o impacto da antibioticoterapia guiada por procalcitonina na mortalidade em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) com infecção, tanto geral e estratificada de acordo com a definição de sepse, gravidade e tipo de infecção.
VanDer Does et al.	Antibióticoterapia guiada por procalcitonina em pacientes com febre em uma população geral do departamento de emergência: um ensaio clínico randomizado	Clin Microbiol Infect	2018	Determinar se a terapia guiada por procalcitonina pode ser usada para reduzir os regimes de antibióticos em EDs, investigando a eficácia, segurança e precisão.

	multicêntrico de não inferioridade (estudo HiTEMP)			
Daubin et al.	Algoritmo de procalcitonina para guiar a antibioticoterapia inicial em exacerbações agudas de DPOC admitidas na UTI: um estudo multicêntrico randomizado	Intensive CareMed	2018	Comparar a eficácia de um protocolo antibiótico guiado por procalcitonina sérica com a antibioticoterapia padrão em exacerbações agudas graves de DPOC admitidas na UTI.

Fonte: Produzido pelo autor.

Cortez et al., em um estudo de corte envolvendo 73 pacientes separados em dois grupos: Pneumonia Associada à Ventilação e Não Pneumonia Associada à Ventilação, internados com diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 por RT-PCR e com suspeita de infecção secundária, observaram que a PCT parece ser um biomarcador pertinente paradiagnóstico de Pneumonia Associada à Vnetilação e pode ser uma ferramenta útil para a retirada de antibióticos e a sua medição da pode, realmente, desempenhar um papel no prognóstico de COVID-19 grave.

Garay et al., realizaram análises pelo período de um ano em pacientes internados na UTI usando a os valores da PCT (25 pacientes com PCT < que 0,5 e 27 pacientes com valores > que 0,50) Com o objetivo de comparar os custos do tratamento e utilização de antibióticos, utilizando-se a PCT. Observaram redução na duração do tratamento antibiótico devido à PCT estimada em 15,8% para sepse e 30% para As infecções do trato respiratório inferior e redução de 3,2% na taxa de resistência antimicrobiana o que contribuiu para a redução do tempo de antibioticoterapia.

Katz et al., realizaram um ensaio clínico randomizado de crianças com quadro crítico admitidas na UTI e iniciadas com antibióticos intravenosos. O grupo foi dividido em braço de PCT e de cuidados usuais. Os dias de terapia com antibióticos não foram significativamente diferentes entre o braço de PCTe o braço de cuidados habituais. Mais recomendações de administração de Antibióticos foram feitas no braço PCT do que no grupo controle. A adesão às recomendações antibióticas baseadas em algoritmos foi alta no braço da PCT (70%).

Silva et al., em uma revisão literária selecionaram 33 publicados observaram que a dosagem da PCT ajuda a distinguir pacientes graves críticos e moderados e sua utilização é ferramenta fundamental a identificação precoce de pacientes com risco de co-infecção bacteriana e efeitos adversos. Também possibilita a destreza no tratamento terapêutico orientando o uso dos antibióticos, melhorando o prognóstico.

Aguiar et al., também realizaram uma revisão bibliográfica com análise de 21 artigos. Os estudos evidenciaram que a PCT tem sido utilizada como importante biomarcador para o tratamento da Síndrome Neonatal. Porém, os autores sinalizam a necessidade de um estudo mais aprofundado desse biomarcador, com o conhecimento acerca da modificação de seus níveis séricos ao longo do tempo de progressão da doença, poderia melhorar a assistência, facilitar o diagnóstico e prever a gravidade da Síndrome.

Mazlan et al., estudaram 85 pacientes que foram divididos dois grupos - PCT juntamente com a monitorização padrão dos parâmetros de sepse (43 pacientes) e apenas a monitorização padrão (42 pacientes). O grupo PCT teve uma duração média

de tratamento antibiótico significativamente menor do que o grupo controle. O grupo PCT também teve um número maior de dias livres de antibióticos vivos durante os 28 dias após o início da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica do que o grupo controle.

Huespe et al., em um estudo observacional retrospectivo realizado em uma UTI com 32 pacientes isolados bacterianos por Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica e infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateter verificaram que a evolução temporal da PCT fornece informações sobre a resolução de infecções bacterianas graves e que a duração do tratamento antibiótico pode ser reduzida por protocolos guiados por PCT. Heesom et al., em um estudo de corte prospectivo unicêntrico, acompanharam 52 pacientes com COVID-19 internados na UTI que receberam o teste PCT em sua admissão, caracterizados grupo PCT baixo e grupo PCT alto. Comparando os dois grupos, observaram que o uso de antibióticos nos primeiros 7 dias de internação foi menor no grupo PCT baixo (5 dias) em comparação com 7 dias com PCT alto. Também houve diferença significativa no tempo de permanência na UTI entre os dois grupos (5 dias X 15 dias).

Downes et al., testaram a capacidade de um algoritmo baseado em biomarcadores com episódios divididos em 2 grupos em crianças internadas na UTI. A prevalência de infecções bacterianas foi semelhante entre os períodos. O tempo de permanência na unidade de terapia intensiva pediátrica foi semelhante entre os episódios com e sem infecções bacterianas identificadas. A prescrição geral de antibióticos permaneceu inalterada entre não infectados, porém, o uso de antibióticos foi reduzido no subgrupo de pacientes com ausência de infecção bacteriana clinicamente identificada e baixos valores de PCR e PCT no início da síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Del Castillo et al., em um estudo observacional em um serviço de emergência, compararam o desempenho de biomarcadores sanguíneos para identificar o risco e progressão da doença em 684 pacientes com suspeita de infecção devido ao atraso no início do tratamento. O uso de biomarcadores na admissão do paciente pode auxiliar a orientar as decisões iniciais de tratamento, como administração de antibióticos e admissão na UTI como parte de uma avaliação clínica multimodal.

De Oro et al., compararam a PCT com o ácido láctico em 69 pacientes de sepse que tiveram hemoculturas positivas com o objetivo de analisar o impacto do custo direto e do tempo de permanência do paciente na UTI. Observaram uma redução de 32% no custo médio antes e depois da implementação do PCT, mesmo com o tempo de permanência permanecendo em 5 dias nos dois períodos.

Peng et al., realizaram revisão da literatura em 16 ensaios clínicos randomizados que envolveram 6.425 pacientes criticamente doentes tratados com terapia antibiótica guiada por PCT ou cuidados padrão. A antibioticoterapia guiada por PCT não diminuiu a mortalidade ou o tempo de permanência de pacientes críticos com sepse suspeita ou confirmada. A interrupção da antibioticoterapia guiada por PCT pode reduzir a mortalidade em pacientes com pontuação média SOFA <8, mas não naqueles com pontuação média SOFA >8.

Jeon et al., desenvolveram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado em quatro UTIs médicas na Coreia, avaliaram 53 pacientes divididos em grupo PCT e

grupo controle. A duração média do antibiótico para o primeiro episódio de sepse foi 3 dias menor no grupo PCT do que no grupo controle, o que demonstrou custo do antibiótico menor no grupo PCT. As taxas de cura clínica, mortalidade e tempo de não foram diferentes entre os dois grupos.

Fantoni et al., reuniram nove especialistas de diferentes áreas para discutir sobre o papel da PCT como diagnóstico e teste prognóstico e como ferramenta para administração antimicrobiana. Concluíram que o uso do PCT tem contribuído para a descontinuação do antibiótico, não trazendo impacto negativo sobre o resultado do paciente, principalmente na UTI.

Levin et al., realizaram uma meta-análise por meio de estudo observacional em 12 pacientes internados na UTI em Jerusalém, e observaram que, embora a PCT seja útil para diminuir o uso de antibióticos para infecções na atenção primária, seus efeitos na UTI apresentaram-se modestos e insignificantes no direcionamento da antibioticoterapia na suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica.

Meier et al., realizaram uma análise secundária de uma meta-análise de dados de 523 pacientes com hemoculturas positivas incluídos em 13 ensaios, onde foram divididos em dois grupos onde o primeiro grupo os pacientes foram designados para receber antibióticos com base nos níveis de PCT (grupo PCT) e o segundo grupo foi grupo controle. A duração média da antibioticoterapia foi significativamente menor para 253 pacientes que receberam tratamento guiado por PCT do que para 270 pacientes controle. A mortalidade foi semelhante em ambos os braços.

Kip et al., em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, com intervenção entre 1.546 pacientes internados na UTI na Holanda. Os pacientes receberam tratamento divididos em dois grupos (grupo PCT, $n = 761$ e grupo padrão de atendimento, $n = 785$). Os resultados indicaram que os custos hospitalares indicam uma redução média de 0,14%), que pode ser considerada insignificante devido ao grau de incerteza nesta estimativa de custo incremental. A mortalidade hospitalar teve uma diminuição média de 7,9% para o grupo PCT, e a duração do uso de antibióticos foi 14,8% menor.

Wirz et al., em uma meta-análise utilizaram dados de pacientes individuais de 11 estudos divididos em grupo “guiado por PCTa ($n = 2.252$)” e grupo “controles ($n = 2.230$)”. A mortalidade do grupo guiado por PCT foi 2,6% menor que do grupo controle (21,1% vs 23,7%). A orientação de PCT também auxiliou na descontinuação precoce de antibióticos, com redução de 1,1% na duração do tratamento.

VanDer Does et al., em um ensaio clínico randomizado multicêntrico com 551 indivíduos em dois hospitais holandeses divididos em grupo guiado por PCT ($n = 275$) e grupo controle ($n = 276$) verificaram que não houve diferença significativa no desfecho de segurança combinado entre o grupo guiado por PCT.

Daubin et al., realizaram um estudo multicêntrico e randomizado na França incluindo 302 pacientes com EADPOC graves divididos em grupo onde 20% de pacientes do grupo PCT e 14% de pacientes do grupo controle morreram dentro de 3 meses após a admissão. Entre os pacientes sem antibioticoterapia no início do estudo ($n = 119$), o uso de PCT aumentou significativamente a mortalidade em 3 meses. As durações de exposição a antibióticos na UTI e no hospital foram semelhantes entre o grupo PCT e

controle. O grupo PCT não conseguiu demonstrar não inferioridade em relação à mortalidade em 3 meses e não conseguiu reduzir a exposição a antibióticos na UTI e intra-hospitalar em EADPOC admitidos na UTI.

Nos estudos selecionados se observa algumas características semelhantes entre eles, sendo o foco dos estudos pautados nos seguintes parâmetros: Redução de mortalidade; orientação/diminuição da antibioticoterapia; redução do tempo de administração de antibióticos; redução de custos. Na tabela 3 observa-se os resultados apurados.

Tabela 3 – Resultados quanto ao uso da PCT no auxílio da antibioticoterapia

Resultado	Incidência nos Estudos	Significantes/positivos	Insignificantes/negativos
Redução mortalidade	7	2	5
Orientação/diminuição	12	7	5
Diminuição tempo	12	8	4
Redução de custos	3	3	-

Fonte: Produzido pelo autor.

A grande maioria dos estudos (67%) evidenciou que o uso da PCT contribui para a redução de tempo de uso de antibióticos e 58% dos estudos demonstrou que a PCT auxilia na orientação e/ou diminuição da antibioticoterapia. Com relação à redução da mortalidade dos pacientes, o uso da PCT demonstrou-se como ferramenta ineficaz em 71% dos estudos.

Determinações seriadas de PCT têm sido utilizadas para determinar o tempo de tratamento de pneumonias e outras infecções (BRIEL et al., 2008).

Mais recentemente, a PCT vem sendo utilizada como biomarcador de prognóstico. Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de PCT têm mostrado resultados variáveis (JENSEN et al., 2006; MENG et al., 2009). A maioria dos estudos refere que não é possível, com base em valores elevados de PCT, prever desfecho do paciente grave.

Corroborando com os achados sobre a importância do uso da PCT na redução de mortalidade entre pacientes internados na UTI, Karlsson et al. (2010), observaram sobrevida em 71% dos pacientes avaliados com diagnóstico de pneumonia. Já para os pacientes com sepse, os autores avaliaram que a mortalidade grave foi menor onde a concentração de PCT diminuiu em mais de 50% em relação aos valores iniciais. Ainda para os pacientes com sepse, Claeys et al. (2002), observaram que, depois de 48 horas a contar a admissão, os níveis de PCT só diminuíram consideravelmente em sobreviventes. Guan et al. (2011), também verificaram redução dos níveis de PCT em 100% dos sobreviventes durante a evolução na UTI.

Em contrapartida, Nobre et al., (2008) e Chastre et al. (2003), não encontraram em seus estudos, diminuição da taxa de mortalidade entre os pacientes que tiveram o tratamento guiado por PCT.

Com relação aos achados deste estudo sobre a diminuição e/ou orientação ao uso de

antibióticos, os autores Schuetz et al. (2011); Huang et al. (2014) também encontraram menores taxas de uso de antimicrobianos em pacientes submetidos a protocolos de coleta da PCT, porém, ressaltaram a falta de padronização na coleta da PCT e a inexistência de um valor de corte definido. Ainda, Schuetz e cols. (2012), utilizaram o uso da PCT como guia de terapia antimicrobiana e evidenciaram que o uso da PCT para guiar início ou suspensão de tratamento foi efetivo e reduziu a exposição ao antibiótico. Milbrandt; Emler (2008) também encontraram uma exposição menor aos antibióticos para o tratamento com PCT.

Para os resultados sobre a redução do tempo de uso de antibióticos, os autores Bouadma et al. (2010), também encontraram resultados positivos em seu estudo com o intuito de determinar se uma estratégia de terapia baseada na concentração de PCT, observando redução de 7 dias. Ainda, Huang et al. (2014), também observaram positivamente o uso da PCT em 87% dos pacientes para descontinuação de esquema antimicrobiano. Karlsson et al. (2010), também relataram diminuição da PCT do dia um para o dia três e que a concentração de PCT diminuiu em mais de 50% em relação aos valores iniciais. CRHIST-CRAIN et al. (2006), também mostraram uma redução de 7 dias na terapia guiada pela PCT, e concluíram que a orientação da PCT na antibioticoterapia oferece redução importante para o uso de antibióticos. NOBRE et al. (2008), realizaram estudos com pacientes em UTIs e também observaram redução em dias do uso de antibióticos. BOUADMA et al. (2010) observaram número de dias livres de antibiótico maior no grupo PCT do que o grupo controle. Simon; Milbrandt e Emler (2008) encontraram uma redução de 1 dia no tratamento e também uma diminuição de 2 dias na estadia dos pacientes na UTI. Kopterides et al. (2010), mostraram que a implementação de algoritmos baseados na PCT reduz a duração da antibioticoterapia para o primeiro episódio de infecção em aproximadamente 2 dias e a duração total do tratamento antibiótico em 4 dias. Estudos de Levy et al. (2010), demonstraram uma melhoria contínua nos cuidados dos pacientes com sepse grave a partir da implementação do protocolo de sepse. Schuetz et al. (2011), descreveram a segurança e a eficácia do uso da procalcitonina em infecções respiratórias e sepse ressaltando uma importante redução na exposição aos antimicrobianos em vários cenários. Prkno et al. (2013), também descreveram uma significativa redução do tempo de antimicrobiano entre os pacientes que receberam a terapia guiada pela PCT. Chalmers e cols. (2008), ao avaliarem o papel da PCR como indicador prognóstico mostraram níveis séricos iniciais de PCR ou falha na redução de 50% até o 4º dia. Nobre e cols. (2008) estudaram a duração da antibioticoterapia observaram que houve redução na mediana de tempo de antibioticoterapia de 9,5 dias no grupo controle para 6,0 dias no grupo de intervenção. Hochreiter e cols. (2009), verificaram redução significativa tanto no tempo de antibioticoterapia quanto na permanência hospitalar, sem aumento da mortalidade. Em outro estudo, observaram redução significativa no tempo de tratamento e na permanência hospitalar. Kopterides; Siempos et al. (2010); Heyland; Johnson et al. (2011); Schuetz, Chiappa et al. (2011); Schuetz, Briel et al. (2012) confirmaram o benefício do uso da terapia antimicrobiana guiada pela PCT em reduzir tempo de antibioticoterapia, sem aumentar morbimortalidade. Heyland e cols. (2011), mostraram que a terapia antimicrobiana guiada pela PCT

reduz o tempo de antibiótico em dois dias e, conseqüentemente, pode potencialmente reduzir os custos do tratamento do paciente criticamente enfermo. Schuetz e cols. (2011), verificaram que a antibioticoterapia não deve ser protelada pela medida do marcador. A melhor estratégia a ser utilizada é a medida seriada de PCT após início do tratamento. O tratameto antibiótico deve ser suspenso quando houver sinais clínicos de resolução da infecção e o nível sérico do marcador cair

CONCLUSÃO

Apesar de diversos estudos demonstrando os benefícios do uso da PCT como biomarcador no auxílio à antibioticoterapia, aos quais foram evidenciados eficaz orientação para a diminuição de antibióticos, redução no tempo e não mortalidade por conta desta metodologia, observou-se que os estudos não possuem parâmetro similares com relação aos ensaios clínicos e que não há critérios padronizados na medição e controle do biomarcador. Desse modo, sugere-se mais estudos padronizados para melhor análise da eficiência da utilização da PCR.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, I. C.; MENEZES, P. H. B.; CARVALHO, S. G.; CUNHA, D. B. A.; GONÇALVES, B. M.; BORGES, J. B. F.; PEREIRA, C. N. P.; SÃO PEDRO, J. P.; MASCARENHAS, F. A. N. A dosagem de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de sepse neonatal: uma revisão de literatura. **Rev Med** (São Paulo). 2021 set.-out.;100(5):494-502. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5p494-502>

ALLEN, S. Prevention and control of infection in the ICU. **Curr Anaesth CritCare**. 2005; 16(4):191-9.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe Técnico Sobre oRDC Nº 20/2011**. Brasília-DF, 17 de Jun 2011.

BOUADMA, L.; LUYT, C.E.; TUBACH, F.; CRACCO, C.; ALVAREZ, A.; SCHWEBEL, C.; SCHORTGEN, F.; LASOCKI, S.; VEBER. B.; DEHOUX, M.;BERNARD, M.; PASQUET, B.; RÉGNIER, B.; BRUN-BUISSON, C.; CHASTRE, J.; WOLFF, M.; PRORATA. trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial):a multicenter randomised controlled trial. **Lancet**. 2010;375(9713):463-74.

BRASIL, 2020. **ProLactina**. Artigo online, Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/procedimentos/re_117_procalcitonina_sepse.pdf. Acesso em 20/10/2021.

BRIE, L M.; SCHUETZ, P.; MUELLER, B.; YOUNG, J.; SCHILD, U.; NUSBAUMER, C. et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infection in primary care. **Arch Intern Med**.2008;168(18):2000-7.

BURKHARDT, S.; EWIG, U.; HAAGEN, S.; GIERSDORF, O. HARTMANN, K. WEGSCHEIDER, E. Hummers-Pradier and T. Welte., Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. **Eur Respir J.**,2010; 36:601–607.

CHALMERS, J.D.; SINGANAYAGAM, A.; HILL, A.T.. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. **Am J Med**2008;121(3):219- 225.

CHASTRE, J.; WOLFF, M.; FAGON, J.Y.; CHEVRET, S.; THOMAS, F.; WERMERT, D.; CLEMENTI, E.; GONZALEZ, J.; JUSSERAND, D.; ASFAR, P.; PERRIN, D.; FIEUX, F.; AUBAS, S. PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. **JAMA.** 2003;290(19):2588-98.

CHRIST-CRAIN, M.; STOLZ, D.; BINGISSER, R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. **Am J Respir Crit Care Med** 2006; 174: 84–93.

CLAEYS, R.; VINKEN, S.; SPAPEN, H.; VER ELST, K.; DECOCHEZ, K.; HUYGHENS, L. et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. **Crit Care Med.** 2002;30(4):757-62.

COLPAN, A.; AKINCI, E.; ERBAY, A.; BALABAN, N.; BODUR, H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. **Am J Infect Control** 2005; 33(1):42-7.

CORONA, A.; WILSON, A.P.; GRASSI, M.; SINGER, M. Prospective audit of bacteremia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy. **J Antimicrob Chemother.** 2004;54(4):809-17.

CÔRTEZ, M.F.; ALMEIDA, B.L. DE; ESPINOZA, E.P.S.; CAMPOS, L.F.; MOURA, M.L. DO N.; SALOMÃO, M.C.; BOSZCZOWSKI, I.; FREIRE, M. P.; CARVALHO, L.B. DE; PARANHOS-BACCALÀ, G.; COSTA, S.F.; GUIMARÃES, T Procalcitonina como biomarcador para pneumonia associada ao ventiladorem pacientes com COVID-19: é uma ferramenta útil de administração? **Microbiologia Diagnóstica e Doenças Infecciosas.** Volume 101, Edição 2 ,outubro de 2021 , 115344

CRODA, J.; OLIVEIRA, W.K.; FRUTUOSO, R.L.; MANDETTA, L.H.; BAIA-DA-SILVA, D.C.; BRITO-SOUSA, J.D.; et al . COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases . **Rev Soc Bras Med Trop** [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 1]; 53 : e20200167 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0167-2020>. Acesso em 22/10/2021.

DASHBOARD. **Procaciltonina.** 2021. Disponível em: <tps://covid19.who.int/>. Acesso em: 26/10/2021.

DAUBIN, C.; VALETTE, X.; THIOILLIÈRE, F. et al. Algoritmo de procalcitonina para guiar a antibioticoterapia inicial em exacerbações agudas de DPOC admitidas na UTI: um estudo multicêntrico randomizado. **Medicina Intensiva** 44, 428-437 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5141-9>.

DE ORO, N.; GAUTHREAU, M. E.; LAMOUREUX, J.; SCOTT, J. The Use of Procalcitonin as a Sepsis Marker in a Community Hospital, O Uso de Procalcitonina como Marcador de Sepse em um Hospital Comunitário. **The Journal of Applied Laboratory Medicine** , Volume 3, Issue 4, 1 January 2019, Páginas 545–552, <https://doi.org/10.1373/jalm.2018.026955>

DELL CASTILLO, G.D.; WILSON, J.; CLEMENTE-CALLEJO, C. *et al.* Biomarcadores e pontuações clínicas para identificar populações de pacientes em risco de atraso na administração de antibióticos ou admissão em terapia intensiva. **Crit Care** 23, 335 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2613-4>.

DELLINGER, D. 41st **Critical Care Congress** (SCCM), Houston, Tx; 2012. FANTONI, M. E. TADDEI, R. CAUDA, R. ANTONELLI INCALZI, A. CAPONE, F. CORTESE, M. SANGUINETTI, F. SPANDONARO, A. URBANI, R. MURRI O papel da procalcitonina fora da Unidade de Terapia Intensiva (UTI): uma abordagem multidisciplinar. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. Ano: 2019, Vol. 23 -N. 7. Páginas: 2978-2985 DOI: 10.26355/eurrev_201904_17579

GARAY, O.U.; GUIÑAZÚ, G.; CORNISTEIN, W.; FARINA, J.; VALENTINI, R.; LEVY H.G.. Budget impact analysis of using procalcitonin to optimize antimicrobial treatment for patients with suspected sepsis in the intensive care unit and hospitalized lower respiratory tract infections in Argentina. - **PLoS One**;16(4): e0250711, 2021.

GUAN, J.; LIN, Z.; LUE, H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10ng/ml. **Shock**. 2011;36(6):570-4.

HAMADE, B.; HUANG, D.T. Procalcitonin: where are we now? **Crit Care Clin**. 2020;36(1):23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003. (Publicado online em 21 de outubro de 2019).

HARBARTH, S.; HOLECKOVA, K.; FROIDEVAUX, C, 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.

HEESOMA, L.; REHNBERGA, L.; NASIM-MOHIA, M.; JACKSONA, A. I. R.; CELINSKIA, M.; DUSHIANTHANA, A.; COOKC, P.; RIVINBERGC, W.; et al., Procalcitonina como ferramenta de administração de antibióticos em pacientes com COVID-19 em a unidade de terapia intensiva. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society** , Volume 9 , Edição 1, março de 2020, Páginas 36–43, <https://doi.org/10.1093/jpids/piy113>.

HEYLAND, D.K.; JOHNSON, A.P.; REYNOLDS SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. **Crit Care Med** 2011;39(7):1792-1799.

HÖFFKEN, G et al., Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie **Pneumologie**., 2009; 63: e1-e68.

HOCHREITER , M.; KÖHLER, T.; SCHWEIGER, A.M. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. **Crit Care** 2009;13(3):R83.

HUANG, I.; PRANATA, R.; LIM, M.A.; OEHADIAN, A.; & ALISJAHBANA, B. (2020). Proteína C reativa, procalcitonina, dímero D e ferritina na doença coronavírus grave-2019: uma meta-análise. **Avanços terapêuticos em doenças respiratórias**. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>.

HUANG, T.S.; HUANG, S.S.; SHYU, Y.C.; LEE, C.H.; JWO, S.C.; CHEN, P.J.

et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. **Plos One**. 2014;9(3):e90539.

HUESPE, I.; PRADO, L.; STANELONI, I.; CONTRERA, N.; DENADAY, L.; SAN ROMAN, E.; SINNER, J. Kinetics of procalcitonin in infections caused by multidrug-resistant bacteria - Cinética de procalcitonina en infecciones causadas por bacterias multirresistentes - Medicina (B.Aires);80(6): 599-605,dic. 2020. graf

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE. Sepsis: um problema de saúde pública. Brasília, DF: **Conselho Federal de Medicina**; 2015.

JENSEN, J.U.; HESLET, L.; JENSEN, T.H.; ESPERSEN, K.; STEFFENSEN,

P.; TVEDE, M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. **Crit Care Med**. 2006;34(10):2596- 602.

JEON, K.; SUH, J. K.; JANG, E. J.; CHO, S.; RYU, R. G.; NA, N.; HONG, S. B.; LEE, H. J.; KIM, J. K.; LEE, S. M. Tratamento guiado por procalcitonina na duração da terapia antibiótica e custo em pacientes sépticos (PRODA): um estudo controlado randomizado multicêntrico. **J Korean Med Sci**. 15 de abril de 2019;34(14):e110. Inglês. Publicado on-line em 01 de abril de 2019. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e110> © 2019 A Academia Coreana de Ciências Médicas.

JOHN, J.F.; FISHMAN, Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. **Clin Infect Dis.**, 1997; 24:471-85

KATZ, S.E.; CROOK, J.B.S.; GILLON, J.P.B.C.I.; STANFORD, J.E.; WANG, L. I.; COLBY, J.M.; BANERJEE, R. Uso de um algoritmo de tratamento antibiótico guiado por procalcitonina na unidade de terapia intensiva pediátrica **The Pediatric Infectious Disease Journal**: abril de 2021 - Volume 40 - Edição 4 - p 333-337. doi: 10.1097/INF.0000000000002986

KARLSSON, S.; HEIKKINEN, M.; PETTILÄ, V.; ALILA, S.; VÄISÄNEN, S.; PULKKI, K.; et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. **Crit Care**. 2010;14(6):R205.

KIP, M. M. A.; VAN OERS, J. A.; SHAJIEI, A.; BEISHUIZEN, A. M. ; BERGHUIS, S.; GIRBES, A. R.; JONG, E.; LANGE, D. W.; NIJSTEN, M. W. N.; IJZERMAN, M. J.; KOFFIJBERG, H.; KUSTERS, R. Custo-benefício do teste de procalcitonina para orientar a duração do tratamento com antibióticos em pacientes críticos: resultados de um estudo multicêntrico controlado randomizado em Os Países Baixos. **Critical Care** (2018) 22:293 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2234-3>

KOLLEF, M.H. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. **Crit Care**. 2001;5(4):189-95. Review.

KOPTERIDES, P.; SIEMPOS, I.I.; TSANGARIS, I. et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Crit Care Med** 2010;38(11):2229-2241.
LEVIN, P. D.; COHEN, M. J.; OHEV-ZION, E.; TANNUS, S.; STOHL, S.; AVIDAN, A.; COHEN-

PORADUSO, R.; MOSES, A. E.; SPRUNG, E. L.; BENENSON, S. O efeito da procalcitonina repetida versus inicial. Medidas no Diagnóstico de Infecção no Intensivo. Ambiente de Cuidados: Um Estudo Observacional Prospectivo. **anesthesia-analgesia.org** October 2019 • Volume129 • Number 4

LEVY, M.M. DELLINGER RP, TOWNSEND SR, LINDE-ZWIRBLE WT, MARSHALL JC, BION J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Crit Care Med.** 2010 Feb;38(2):367-74.

MAZLAN, M.Z.; ISMAIL, M.A.H.; ZETI, S.A.; WAN, N.S.F.; SHUKERI, W.M.; MAHAMAR, O. Eficácia e segurança do teste de procalcitonina no local de atendimento para determinar a duração do tratamento antibiótico em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva: um estudo controlado randomizado. **Anestesiol Intensivo** Ter 2021;53, 3: 207–214. DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2021.104300>. Data de publicação on-line: 2021/04/12

MEIER, M. A.; BRANCHE, A.; NEESER, O. L.; WIRZ, Y.; HAUBITZ, S.; BOUADMA, L.; WOLFF, M.; LUYT, C. E.; CHASTRE, J.; TUBACH, F.; CHRIST-CRAIN, M.; CORTI, G.; JENSEN, J. U.; DELIBERATO, R. O.; KRISTOFFERSEN, K. B. Tratamento antibiótico guiado por procalcitonina em pacientes com hemoculturas positivas: uma meta-análise em nível de pacientes de Ensaios Randomizados, **Doenças Infecciosas Clínicas**, Volume 69, Edição 3, 1º de agosto de 2019, Páginas 388–396, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy917>

MENG, F.S.; SU, L.; TANG, Y.Q.; WEN, Q.; LIU, Y.S.; LIU, Z.F. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. **Clin Biochem.** 2009;42(10-11):1025-31.

MICEK, S.T.; WARD, S.; FRASER, V.J.; KOLLEF, M.H. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. **Chest.** 2004; 125:1791-9.

MÜLLER, B.; BECKER, K.L.; SCHÄCHINGER, H.; et al., Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. **Crit Care Med.**,2000; 28:977–83.

NISHIOKA, S. DE. **A procalcitonina pode ser útil para o diagnóstico de infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva.**

[dx.doi.org/10.4161/viru.27372](https://doi.org/10.4161/viru.27372). Disponível em:

<https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/404#:~:text=A%20COVID%2D19%2C%20que%20%C3%A9,por%20pneumonias%20bacterianas%2C>

[%20que%20podem](#). Acesso em 25/10/2021.

NOBRE, V.; HARBARTH, S.; GRAF, J.D.; ROHNER, P.; PUGIN, J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. **Am J Respir Crit Care Med.** 2008;177(5):498-505.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (OMS). WHO **Coronavirus**

(COVID-19)

O'GRADY, N.P.; BARIE, P.S.; BARTLETT, J.G.; BLECK, T.; CARROLL, K.; KALIL, A.C. et al., Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008

update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America **Crit Care Med.**, 2008; 36(4):1330- 49.

PATERSON, D.L. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. **Clin Infect Dis.** 2006; 42 Suppl 2:S90-5. Review.

PENG, F.; CHANG, W.; XIE, J.; SUN, Q.; QIU, H.; YANG, Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. - **Int J Infect Dis**;85: 158-166, 2019 Aug.

PRKNO, A.; WACKER, C.; BRUNKHORST, F.M.; SCHLATTMANN, P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock -- a systematic review and meta-analysis. **Crit Care.** 2013;17(6):R291.

ROSENTHAL, V.D.; BIJIE, H.; MAKI, D.G.; MEHTA, Y.; APISARNTHANARAK, A.; et al., members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. **Am J Infect Control.** 2012;40(5):396-407.n

SCHUETZ, P.; CHIAPPA, V.; BRIEL, M.; GREENWALD, J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. **Arch Intern Med.** 2011; 171(15):1322-31. Review.

SCHUETZ, P.; BRIEL, M.; CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. **Clin Infect Dis** 2012.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIN, M.; THOMANN, R.; et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. **JAMA.** 2009; 302:1059-66.

SCHUETZ, P.; CHRIST-CRAIN, M.; MÜLLER, B. Procalcitonin and Other Biomarkers for the Assessment of Disease Severity and Guidance of Treatment in Bacterial **ADVANCES IN SEPSIS.**, 2008; Vol 6 No 3 page 82-89

SEVERINO, A.J. **Metodologia do trabalho científico.** 23 ed. São Paulo: Cortez, 2007.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A.P.; CALIXTO-LIMA, L.; VITORINO, R.R.; PEREZ, M.C.A.; MENDONÇA, E.G.; et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. **Rev Bras Ter Intensiva.** 2011;23(2):207-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200014>. Acesso em 18/10/2021.

SILVA, S.A.; LEITE, A.L.; ABREU, D.D.C.; OLIVEIRA, P.E. .A importância da procalcitonina associado aos pacientes em tratamento de covid-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, e1210614872, 2021. (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.14872>.

SONI, N.J.; SAMSON, D.J.; GALAYDICK, J.L.; VATS, V.; PITRAK, D.L.; ARONSON, Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)., 2012; Oct. **Report No.:** 12(13)- EHC124-EF.

VAN DER DOES, Y.; LIMPER, M.; JIE, K. E.; SCHUIT, C.C.E.; JANSEN, H.; PERNOT, N.; VAN ROSMALEN, J.; POLEY, M. J.; RAMAKERS, C.; PATKA,

P.; VAN GORP, E.C M.; ROOD, P.P.M. Antibióticoterapia guiada por procalcitonina em pacientes com febre em uma população geral do departamento de emergência: um ensaio clínico randomizado multicêntrico de não inferioridade (estudo HiTEMP). *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) 1282e1289. **Clinical Microbiology and Infection journal homepage:** www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

VINCENT, J.L. Nosocomial infections in adult intensive care units. **Lancet** 2003; 361(9374): 2068-77.

VINCENT, J.L.; RELLO, J.; MARSHALL, J.; SILVA, E.; ANZUETO, A.; MARTIN, C.D.; MORENO, R.; LIPMAN, J.; GOMERSALL, C.; SAKR, Y.; REINHART, K.; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**. 2009;302(21):2323-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Geneva: World Health Organization. 2014. **The top 10 causes of death** Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html> . Acesso em 19/10/2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO . **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic** [Internet]. Geneva : World Health Organization ; 2020 [cited 2020 Apr 26. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em 22/10/2021

WOODHEAD, M.; et , Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. **Clin Microbiol Infect.**, 2011; 17 (Suppl. 6): E1-E59

WIRZ, Y.; MEIER, M. A.; BOUADMA, L.; LUYT, C. E.; WOLFF, M.; CHASTRE, J.; TUBACH, F.; SCHROEDER, S.; NOBRE, V.; ANNANE, J.; REINHART, K.; DAMAS, P.; NIJSTEN, M.; SHAJIEI, A.; DELANGE, D. W.; DELIBERATO, R. O.; OLIVEIRA, C. F.; SHEHABI, Y.; VAN OERS, J. A. H.; BEISHUIZEN, A.; GIRBES, A. R. J.; JONG, E.; MUELLER, B.; SCHUETZ, P. Efeito do antibiótico guiado por procalcitonina tratamento sobre os resultados clínicos em terapia intensiva pacientes da unidade de cuidados com infecção e sepse pacientes: uma meta-análise em nível de paciente de ensaios randomizados. **Critical Care** (2018) 22:191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>.