

NOTA TÉCNICA 02/2023

INCORPORAÇÃO DE TESTE DIAGNÓSTICO PROCALCITONINA

Grupo de trabalho: Bárbara Martins Lima; Elaine Gomes da Silva; Gerhard da Paz Lauterbach; Tatiane Garcia do Carmo; Maira Gabriela Perego; Glória Selegatto; Paula Regina Dal'Evedove

Demandante: Fábio Fernandes Neves

Setor: Superintendência

Processo SEI: 23763.0009931/2023-98

Data: 16/08/2023

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do HU-UFSCar

NATS-HU-UFSCar

Gerência de Ensino e Pesquisa

Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde

SUMÁRIO

1. DESCRIÇÃO DA DEMANDA	3
2. CONTEXTO.....	3
3. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA (PICO).....	3
4. TECNOLOGIA DEMANDADA	4
4.1. Descrição da tecnologia	4
4.2. Regulamentação sanitária	4
4.3. Segurança.....	4
4.4. Aplicabilidade.....	4
5. EVIDÊNCIAS ENVIADAS PELO DEMANDANTE.....	4
6. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	5
7. SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	5
8. SUMARIZAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS.....	5
9. ASPECTOS ECONÔMICOS	6
10. RECOMENDAÇÃO/PARECER.....	11
REFERÊNCIAS.....	12
ANEXO I	14
APÊNDICE I.....	27

1. DESCRIÇÃO DA DEMANDA

A procalcitonina é um marcador de inflamação cuja concentração se correlaciona com a gravidade do quadro inflamatório/infeccioso, principalmente em infecções bacterianas. Sua aplicação consiste em guiar a duração da antibioticoterapia nos pacientes em tratamento de quadros infecciosos e em alguns casos, guiar a decisão de iniciar ou não antibioticoterapia em quadros clínicos nos quais não está clara a presença de infecção bacteriana.

Dessa forma, teria o papel potencial de reduzir tempo de antibioticoterapia de alguns pacientes, ou ainda, evitar a exposição a antimicrobianos em casos selecionados. Com isso, poderia poupar o paciente dos efeitos colaterais dos antimicrobianos, contribuir para a redução da pressão seletiva por germes multirresistentes e para a diminuição de custos associados de forma direta e indireta à terapia antimicrobiana.

A procalcitonina já foi objeto de avaliação pelo NATS-HUJM, do Hospital Universitário Júlio Müller, em 2019, a fim de avaliar o uso da mesma como biomarcador preditor de infecção. A nota técnica resultante dessa avaliação encontra-se disponível como anexo a este documento. Considerando que o documento já aborda questões específicas com relação à descrição técnica da tecnologia, indicação de uso e aspectos regulatórios, optamos por pontuar brevemente esses pontos nesta nova avaliação, direcionando os esforços para selecionar e sumarizar novas evidências, com ênfase particular ao potencial de redução de tempo de terapia com antimicrobianos guiado pela procalcitonina bem como simular brevemente os custos associados à incorporação da procalcitonina no HU-UFSCar.

2. CONTEXTO

A procalcitonina tem se mostrado um exame útil, juntamente com dados clínicos e outros dados laboratoriais, para reduzir o consumo de antimicrobianos. No HU-HUFSCar, desde julho de 2022, houve a reabertura de leitos da UTI adulto e em abril de 2023, a inauguração da UTI pediátrica. O monitoramento de pacientes com sepse e choque séptico, em relação ao sucesso do tratamento com antimicrobianos, é complexo já que alguns fatores dificultam a interpretação da etiologia das manifestações apresentadas. Assim, neste contexto de pacientes em cuidados intensivos e também naqueles pacientes com diagnóstico de infecção internados na enfermaria, o uso da procalcitonina pode auxiliar na tomada de decisão entre manter ou suspender o antimicrobiano, evitando o prolongamento desnecessário do mesmo ou a suspensão precoce.

3. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA (PICO)

A procalcitonina é útil na redução de tempo de tratamento de antimicrobiano?

P: pacientes adultos e pediátricos internados em uso de antibioticoterapia

I: Procalcitonina

C: Proteína C reativa (PCR) ou cuidado padrão (melhora clínica)

O: Redução do tempo de tratamento com antimicrobiano

4. TECNOLOGIA DEMANDADA

4.1. Descrição da tecnologia

Teste para dosagem quantitativa de procalcitonina pelo método de imunofluorescência.

4.2. Regulamentação sanitária

Existem vários kits laboratoriais para dosagem de procalcitonina aprovados pela ANVISA. O Kit a ser adquirido deve ser compatível com o equipamento do HU-UFSCar.

4.3. Segurança

Risco microbiológico devido a manipulação das amostras. Requer uso de equipamento de proteção individual (EPI) habitual: luvas, avental e óculos de proteção.

4.4. Aplicabilidade

O uso da procalcitonina pode reduzir o tempo de tratamento de antibioticoterapia, contribuindo para redução de custo, diminuição da exposição aos antimicrobianos e seus efeitos adversos e, portanto, redução da pressão que causa resistência antimicrobiana.

É apontada ainda como ferramenta para diferenciar quadros clínicos decorrentes apenas de inflamação daqueles causados por infecção bacteriana, evitando assim o uso desnecessário de antimicrobiano. Porém, neste contexto sua aplicação tem se mostrado limitada.

5. EVIDÊNCIAS ENVIADAS PELO DEMANDANTE

Quatro estudos foram enviados pelo demandante, sendo, posteriormente, também selecionados através da estratégia de busca de evidência elaborada para esta pesquisa. Dentre os estudos enviados, uma metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados investigou o impacto da terapia guiada por PCT na mortalidade em pacientes sépticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) como desfecho primário, e tempo de antibioticoterapia como desfecho secundário. Como resultado o estudo apontou menor mortalidade em pacientes cuja terapia foi guiada por PCT e menor tempo de duração da terapia ⁽¹⁾.

O segundo estudo consiste em uma revisão narrativa que destaca o uso de marcadores como PCT e PCR na otimização do cuidado do paciente com sepse ⁽²⁾. Dentre os estudos enviados, um ensaio clínico randomizado investigou se a terapia guiada por PCT poderia reduzir eventos adversos associados à infecção a longo prazo na sepse. O desfecho primário consistiu em eventos associados à infecção no 180º dia (incidência de morte ou nova infecção por *Clostridioides difficile* ou patógeno multirresistente). Como desfechos secundários foram avaliadas mortalidade em 28 dias, duração da terapia e custo da hospitalização. Os autores

puderam concluir que em quadro de sepse a terapia guiada por PCT foi eficaz na redução de eventos adversos, tempo de tratamento, mortalidade em 28 dias e custo de internação ⁽³⁾.

6. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de evidências foi realizada no mês de julho de 2023 nas bases de dados Pubmed e na literatura indicada pelos consultores. Os seguintes descritores foram utilizados e estratégias de busca foram utilizados:

#1" Procalcitonin" [Mesh] or (Calcitonin Precursor Polyprotein) or (Calcitonin-1) or (Calcitonin 1) or (Calcitonin Related Polypeptide Alpha) or (Pro-Calcitonin)

#2" Hospitalization " [Mesh] or (Hospitalizations)

#3 "C-Reactive Protein" [Mesh] or (C Reactive Protein) or (hsCRP) or (High Sensitivity C-Reactive Protein) or (High Sensitivity C Reactive Protein) or (hs-CRP)

#4 " Anti-Bacterial Agents" [Mesh] or (Agents, Anti-Bacterial) or (Anti Bacterial Agents) or jAntibacterial) or (Anti-Bacterial Compounds) or (Anti Bacterial Compounds) or (Compounds, Anti-Bacterial) or (Anti-Bacterial Agent) or (Agent, Anti-Bacterial) or (Anti Bacterial Agent) or (Anti-Bacterial Compound) or (Anti Bacterial Compound) or (Compound, Anti-Bacterial) or (Bacteriocidal Agents) or (Agents, Bacteriocidal) or (Bacteriocidal Agent) or (Agent, Bacteriocidal) or (Bacteriocide) or (Bacteriocides) or (Anti-Mycobacterial Agents) or (Agents, Anti-Mycobacterial) or (Anti Mycobacterial Agents) or (Anti-Mycobacterial Agent) or (Agent, Anti-Mycobacterial) or (Anti Mycobacterial Agent) or (Antimycobacterial Agent) or (Agent, Antimycobacterial) or (Antimycobacterial Agents) or (Agents, Antimycobacterial) or (1,3–9)(Antibiotics) or (Antibiotic)

7. SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Foram selecionados 11 estudos para leitura na íntegra, englobando ensaios clínicos randomizados e metanálises. Além dos estudos recuperados a partir da estratégia de busca elaborada, mais três estudos foram enviados pelo parecerista consultor, resultando em 14 estudos para análise na íntegra.

8. SUMARIZAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

O presente tópico pretende apresentar os principais achados dos estudos selecionados, entretanto, detalhes específicos de cada estudo poderão ser consultados no apêndice 1, que elenca cada um dos estudos avaliados na íntegra, contemplando o desenho do estudo, população estudada, intervenção, comparador, desfechos e resultados.

O principal desfecho considerado, a partir da definição da pergunta de pesquisa, consistiu em redução do tempo de tratamento com antimicrobiano. A maior parte dos estudos apontou significativa redução do tempo de tratamento com antimicrobianos a partir de estratégias guiadas por PCT em pacientes adultos ^(1,3,4,5–9). Um dos estudos selecionados apontou redução de tempo de tratamento também em neonatos ⁽¹⁰⁾. Em contrapartida, apenas um estudo não mostrou diferença no tempo de tratamento comparando PCT e PCR ⁽¹¹⁾.

Alguns estudos apontaram redução de mortalidade no cenário com PCT ^(1,3,4,7). Três estudos apresentaram diminuição no tempo de internação com terapia guiada por PCT ^(3,7,10). Dois dos estudos demonstraram ainda redução de custo com o uso de PCT guiando a terapia antimicrobiana ^(3,7). Eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos também foram menores no cenário com o uso de PCT ^(3,4).

Foram resgatados ainda estudos abordando acurácia, sensibilidade, especificidade e PCT como marcador de sepse, cujos principais achados constam no apêndice ^(2,12-14). Tais estudos sugerem que a procalcitonina não apresenta sensibilidade adequada para ser utilizada isoladamente como guia para iniciar ou não antibioticoterapia.

Dessa forma, os achados são consistentes com relação à redução do tempo de tratamento com antimicrobianos. Embora alguns estudos apontem ainda potencial na redução de custos, tempo de internação e eventos associados ao uso de antimicrobianos, é importante destacar que os estudos apresentaram limitações significativas, incluindo adesão não integral ao protocolo de PCT.

9. ASPECTOS ECONÔMICOS

As análises aqui realizadas consistem em estudos de custo simulando cenários com uso de procalcitonina comparados aos cenários com uso de Proteína C reativa. O desfecho considerado na definição dos cenários foi a redução de tempo de tratamento com antimicrobianos.

O teste diagnóstico procalcitonina não se encontra disponível na tabela de procedimentos do SUS. Dessa forma, a avaliação dos aspectos econômicos comparando a tecnologia demandada com o teste de proteína C reativa foi realizada considerando os preços praticados em 2023 pela rede EBSEH, sendo o valor unitário obtido a partir da média ponderada e os valores mínimo e máximo a partir do registro do menor e maior preço praticados no primeiro semestre de 2023, conforme disposto na Tabela 1.

A base de dados utilizada para consulta foi o Painel de Preços (<https://paineldepesos.planejamento.gov.br/>), que disponibiliza as compras públicas homologadas no Sistema de Compras do Governo Federal. A consulta foi realizada em 30 de julho de 2023.

Tabela 1: Preço dos reagentes Procalcitonina e Proteína C reativa, Painel de Compras, 2023.

Tecnologia	Valor unitário médio (R\$)	Valor mínimo (R\$)	Valor máximo (R\$)
Reagente para diagnóstico clínico procalcitonina CATMAT 437084	49,63	45,00	54,27
Reagente Proteína C reativa CATMAT 333328	3,59	3,20	4,22

Com relação ao custo dos antimicrobianos, foi solicitado ao chefe do setor de farmácia hospitalar, Fábio Ricardo Carrasco, via e-mail, relatório de consumo e custo de antimicrobianos referente ao primeiro semestre de 2023. O relatório foi prontamente disponibilizado ao NATS

e, a partir do mesmo, foram selecionados os dez antimicrobianos sistêmicos de maior impacto (custo individual e/ou custo mensal). Foram excluídos da análise os antimicrobianos Azitromicina injetável, cujo tratamento previsto é de cinco dias, e, portanto, inferior ao modelo proposto de redução com o uso de procalcitonina; e benzilpenicilina benzatina, cujo tratamento, para a maioria das indicações, consiste em dose única.

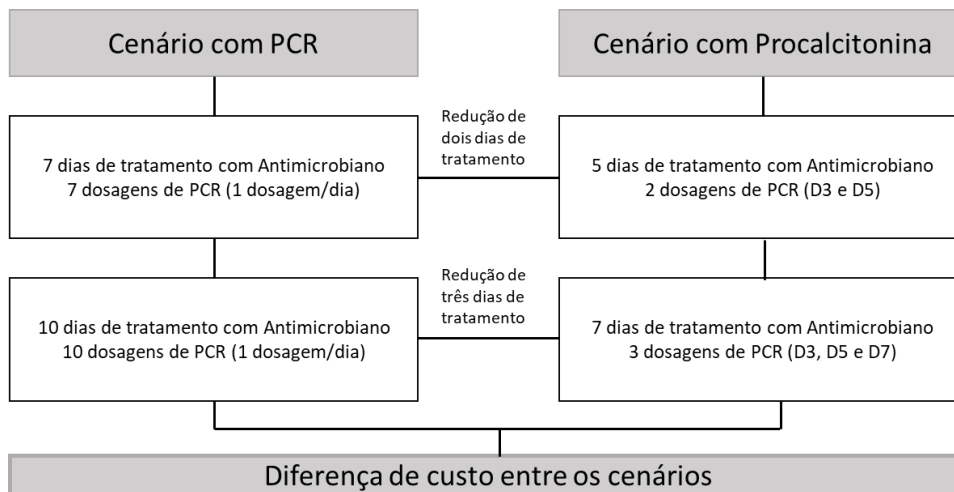
O cálculo da dose diária dos antimicrobianos selecionados para esta análise foi obtido a partir da dose diária definida (DDD) pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os dados de DDD, custo por dia de tratamento e custo acumulado no semestre (janeiro-junho 2023) encontram-se disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2: Custo/dia e custo acumulado no semestre dos antimicrobianos em análise, a partir da DDD.

Antimicrobiano	DDD	Custo/dia (R\$)	Custo Acumulado (R\$)
Amicacina	1000	13,02	3.502,50
Amoxicilina+Clavulanato	3000	77,08	53.801,48
Cefepime	4000	59,74	8.827,04
Ceftriaxona	2000	8,53	9.017,64
Ciprofloxacino	800	82,07	2.872,30
Levofloxacino	500	28,47	3.273,50
Meropenem	3000	85,07	26.258,89
Piperacilina+Tazobactam	14000	75,84	34.220,59
Polimixina	150	122,50	5.994,05
Vancomicina	2000	19,38	4.902,08

Foram estabelecidos 2 cenários de comparação para avaliar o impacto dos custos da incorporação de procalcitonina: terapia de 7 dias de antimicrobianos com teste de PCR diário, terapia de 10 dias de antimicrobianos com teste diário de PCR. Os cenários foram comparados com a substituição de PCR por procalcitonina e redução de dois dias de tratamento no primeiro cenário e três dias de tratamento no segundo cenário, conforme disposto na Figura 1. Foram consideradas duas dosagens de PCT (D3 e D5) para cenário de cinco dias de tratamento e três dosagens de PCT (D3, D5 e D7) para o cenário de sete dias de tratamento.

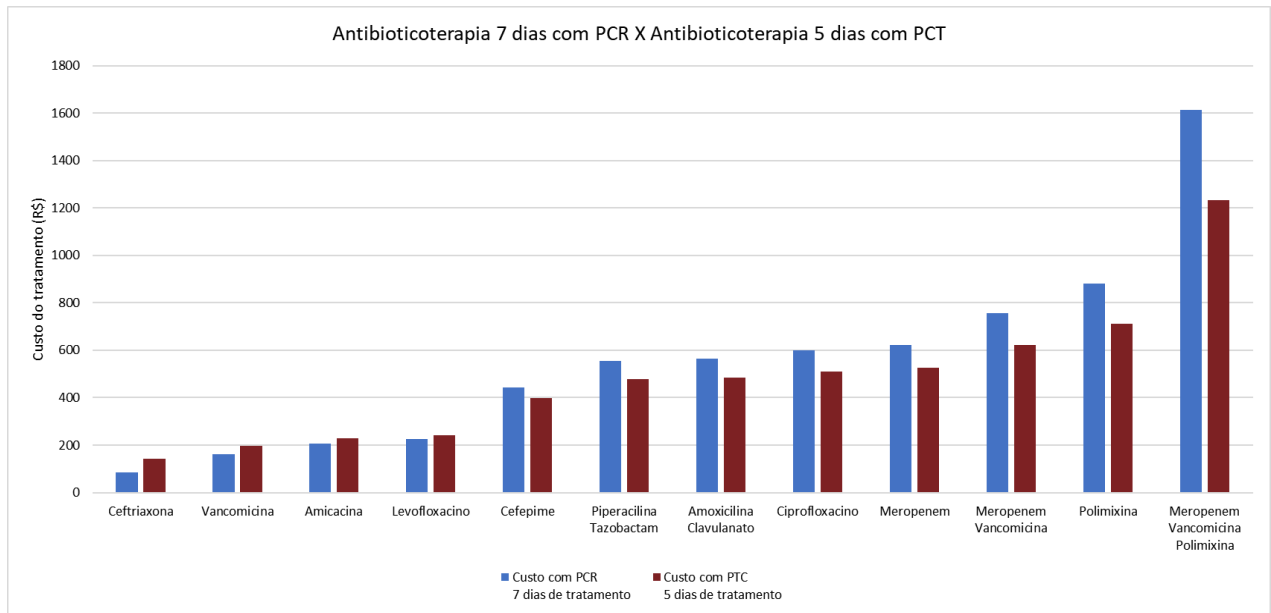
Figura 1 Cenários de comparação para avaliação de custos



Os custos considerados na análise do cenário com PCR incluíram o custo do medicamento/dia somado ao custo do teste diagnóstico PCR, multiplicado pelos dias de terapia considerados. Já o custo do cenário com PCT, foram considerados o custo do medicamento/dia multiplicado pelos dias de tratamento somado ao custo de dois testes de PCT (tratamento de cinco dias) ou três testes de PCT (tratamento de sete dias). Além dos dez antimicrobianos dispostos na Tabela 2, foram incluídas na análise duas combinações de terapia frequentemente utilizadas: meropenem com vancomicina e meropenem, vancomicina e polimixina.

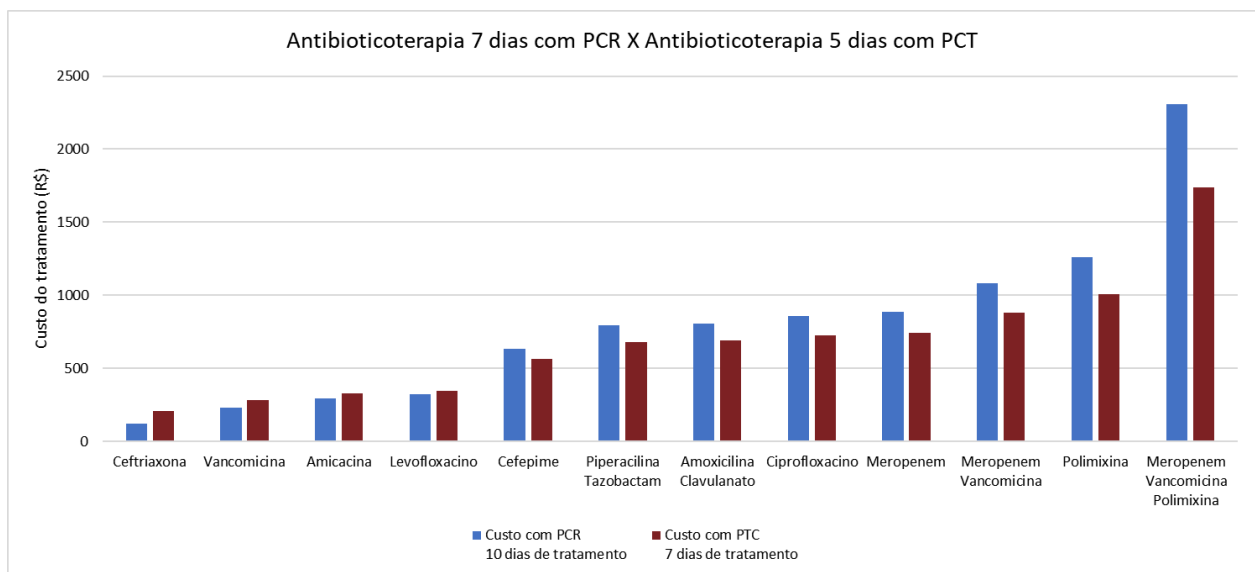
Na Figura 2 encontram-se dispostos os resultados do cenário de sete dias de antibioticoterapia com PCR como marcador, comparado ao cenário de cinco dias de terapia antimicrobiana com PCT como marcador. Apenas nos tratamentos com ceftriaxona, vancomicina, amicacina e levofloxacino o cenário com PCT não é mais favorável. Nos demais casos, o uso de PCT com possível redução de sete para cinco dias de tratamento é mais eficiente, chegando à uma economia de R\$ 379,77 por tratamento de terapia combinada com meropenem, vancomicina e polimixina.

Figura 2 Custo sete dias de antibioticoterapia com PCR X Custo cinco dias de antibioticoterapia com PCT



Na Figura 3 encontram-se dispostos os resultados do cenário de dez dias de antibioticoterapia com PCR como marcador, comparado ao cenário de sete dias de antibioticoterapia com PCT como marcador, com redução de três dias de uso de antimicrobianos. Da mesma forma, apenas nos tratamentos com ceftriaxona, vancomicina, amicacina e levofloxacino o cenário com PCR gera maior economia. Em todos os demais casos, o uso de PCT é mais eficiente, gerando uma economia de até R\$ 567,86 no cenário por tratamento com terapia combinada de meropenem, vancomicina e polimixina.

Figura 3 Custo 10 dias de antibioticoterapia com PCR X Custo sete dias de antibioticoterapia com PCT



Considerando programação de antibioticoterapia de sete dias com redução para cinco dias com PCT, e programação de 10 dias com redução para sete dias, é observada uma redução global de aproximadamente 30% no consumo de antimicrobianos. Aplicando uma redução de consumo de 30% para os dez antimicrobianos analisados, referente ao consumo do primeiro semestre de 2023, tem-se uma redução total de 3.018 unidades de antimicrobianos, conforme disposto na tabela 3.

Tabela 3: Simulação da redução global de antimicrobianos no cenário de incorporação de PCT para os dados de consumo do primeiro semestre de 2023 do HU-UFSCar (taxa de redução de 30%)

Antimicrobiano	Consumo 1º semestre/2023 (unidades)	Redução no cenário com PCT (unidades)
Amicacina	269	81
Amoxicilina+Clavulanato	2094	628
Cefepime	591	177
Ceftriaxona	2115	635
Ciprofloxacino	70	21
Levofloxacino	115	35
Meropenem	1852	556
Piperacilina+Tazobactam	1805	542
Polimixina	137	41
Vancomicina	1012	304
Total		3018

Com relação à frequência da terapia combinada de meropenem, vancomicina e polimixina, foram identificados no primeiro semestre de 2023 apenas três no HU-UFSCar, com programação de pelo menos sete dias de tratamento. Considerando a incorporação de PCT neste cenário, estimando uma redução de sete para cinco dias de terapia, seria esperada uma economia total de R\$ 1.139,31.

Embora a incorporação de PCT tenha demonstrado economia na maioria dos cenários simulados, é importante destacar que os custos relacionados ao gerenciamento de resíduos de antimicrobianos da instituição e custos com possível redução do tempo de internação, tempo de serviço assistencial da enfermagem e custos com possíveis eventos adversos associados à terapia prolongada com antimicrobianos não foram incorporados na análise. Estes fatores poderiam favorecer ainda mais o cenário com a incorporação da PCT.

Ademais, é importante destacar que a redução do consumo de antimicrobianos, particularmente os de amplo espectro como os carbapenêmicos, tem importante papel na redução de resistência microbiana, que consiste em um grave problema global de saúde com grande impacto na morbimortalidade e nos custos em saúde.

Por fim, em dois dos cenários em que o uso da procalcitonina teria custo discretamente desfavorável em relação ao PCR – terapia com vancomicina isolada e terapia com amicacina isolada – a diminuição do tempo de antimicrobiano poderia ter impacto significativo em risco de insuficiência renal associado à exposição de ambos os antimicrobianos, especialmente tendo em vista a impossibilidade de dosagem de vancocinemia e amicacinemia em nosso serviço.

10. RECOMENDAÇÃO/PARECER

Considerando as evidências consistentes na redução do tempo de tratamento com antimicrobianos a partir da terapia guiada por procalcitonina com possível economia para o HU-UFSCar, além do potencial na redução do tempo de internação, redução de eventos adversos e impacto na resistência microbiana, esse parecer é favorável à incorporação da procalcitonina no elenco de testes diagnóstico do HU-UFSCar, com o objetivo de redução do tempo de tratamento com antimicrobianos, para pacientes com infecções bacterianas confirmadas ou presumíveis, que requeiram uso de antimicrobianos sistêmicos durante o período de internação, sem restrição quanto ao setor de internação ou idade do paciente.

Contudo, recomenda-se a elaboração de protocolo específico contemplando os pontos de corte ou critérios para interrupção do antimicrobiano a partir do resultado de PCT, descrição dos critérios de exclusão de pacientes para terapia guiada por PCT e monitoramento dos resultados de adesão ao protocolo.

REFERÊNCIAS

1. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* [Internet]. 2018 Dec 15;22(1):191. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2125-7>
2. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 Feb 2;49(2):142–53. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-022-06956-y>
3. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jan 15;203(2):202–10. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202004-1201OC>
4. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 1;18(1):95–107. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917305923>
5. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2010 Feb;375(9713):463–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609618791>
6. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review* [Internet]. 2017 Mar 31;26(143):160073. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0073-2016>
7. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 1;16(7):819–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916000530>
8. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies*. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 May 1;46(5):684–90. Available from: <https://journals.lww.com/00003246-201805000-00004>
9. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, Baheerathan A, Corredor C, Singer M. Effect of Antibiotic Discontinuation Strategies on Mortality and Infectious Complications in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 May 1;48(5):757–64. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/CCM.00000000000004267>

10. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *The Lancet* [Internet]. 2017 Aug 26;390(10097):871–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617314447>
11. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Oct;41(10):2336–43. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201310000-00009>
12. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jan 16;70(3):538–42. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/3/538/5523199>
13. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 24;17(1):302. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2396-7>
14. Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017 Nov 2;15(11):1041–57. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1400907>

ANEXO I

Número	1
Kyriazopoulou E, et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jan 15;203(2):202-210. doi: 10.1164/rccm.202004-1201OC. PMID: 32757963; PMCID: PMC7874409.	
Desenho do estudo	Ensaio clínico randomizado Início da randomização no 5º dia de ATB
Objetivo	Avaliar se a utilização da procalcitonina reduz os efeitos adversos de longo prazo associados a sepse
População estudada	Adultos internados com sepse de foco pulmonar (comunitária, hospitalar, associada a VM), urinário ou de corrente sanguínea. Excluídos pct com necessidade de prolongar tratamento, infecções virais, tuberculose, fibrose cística, neutropenia, HIV cd4 < 200 e gestante. Obs: pct's críticos internados na enfermaria por falta de leito de UTI
Intervenção (considerar relatar dose/concentração se pertinente)	Suspensão do ATB se PCT reduziu 80% ou se < 0.5 mcg/L, no dia 5 de tto com ATB. Não aplicada se paciente febril ou com necessidade de DVA.
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Duração do ATB de acordo com guidelines internacionais
Desfechos	a. Desfecho primário: taxa de eventos adversos associados a infecção até 180 dias (desfecho composto: novos casos de C.difficile, novos casos MDR, óbito associado a C.difficile ou MDR). b. Desfecho secundário: tempo até a primeira infecção; duração de antibioticoterapia, mortalidade com 28 dias e 180 dias, custo da internação.
Resultados	256 pacientes incluídos (133 tto padrão, 133 PCT) Desfecho primário no dia 180: 9 of 125 patients (7.2%; 95% [CI], 3.8–13.1%) in the PCT-guidance group compared with 20 of 131 patients (15.3%; 95% CI, 10.1–22.4%) in the SOC group (hazard ratio, 0.45; 95% CI, 0.20–0.98; P = 0.045). PTC foi fator protetor independente para efeitos adversos. Nos pct's colonizados com MDR e C.difficile, o risco de efeitos advseros foi maior no grupo tto padrão mas não no grupo PCT. Desfecho secundário: -mortalidade 28-dias menor no grupo da PCT comparado com tto padrão: (15.2% [19/125 patients] vs. 28.2% [37/131 patients]; hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.29–0.89 -tendência para menor mortalidade com 180-day no grupo da PCT (30.4%) comparado com padrão (38.2%), mas sem diferença estatística (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.42–1.19; P = 0.24). - Média de tempo de uso de ATB foi 10 days no tto padrão comparado com 5 days in no PCT (P , 0.001); - Custo médio da hospitalização/paciente €1,183.49 no grupo padrão e €956.99 no grupo PCT (P = 0.05) Duração média da internação menor no grupo PCT.
Conclusões	O uso da PCT para descontinuação precoce do ATB e pct's com sepse por PNM, ITU ou ICS reduziu infecção por C.difficile, por MDR, mortalidade em 28 dias, duração de ATb, custo de hospitalização e tempo de hspitalização.
Revisor	Bárbara Martins Lima

Número	2
Wirz Y, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2018 Aug 15;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7. PMID: 30111341; PMCID: PMC6092799.	
Desenho do estudo	Metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados
Objetivo	Avaliar a segurança em usar a PCT para guiar a decisão em relação ao ATB em pcts de UTI com diferentes graus de severidade da sepse e envolvimento de diferentes órgãos
População estudada	Todos os pacientes com infecção suspeita ou confirmada (qualquer tipo), internados em UTI, que foram incluídos em trial e randomizados para o grupo PT ou controle. Excluídos estudos com pacientes pediátricos e estudos que não utilizaram PCT para iniciar ou manter ATB
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Uso da PCT para guiar o início ou duração do ATB
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Início ou duração do ATB não guiado pela PCT
Desfechos	<p>a. Desfecho de segurança: mortalidade por todas as causas em até 30 dias da randomização</p> <p>b. Desfecho de eficácia: duração do tratamento com ATB.</p> <p>c. Outros desfechos clínicos: tempo de internação hospitalar e de internação na UTI</p> <p>Análise de subgrupo: pacientes com sepse de acordo com o SOFA; severidade da sepse, modalidade de tratamento na UTI, tipo de infecção.</p>
Resultados	<p>Incluídos 4483 pacientes de 11 trials.</p> <p>Algoritmo para suspender ATB foi semelhantes: PCT < 0,5 mcg ou redução de 80%</p> <p>Mortalidade: 529 mortes entre 2230 controles (23.7%) comparado com 475 mortes entre 2252 do grupo PCT (21.1%), resultando em redução significativa da mortalidade no grupo PCT (OR 0.89, 95% CI 0.80 to 0.99; p = 0.03)</p> <p>Utilização de ATB: redução moderada na duração do ATB no grupo PCT (mean 10.4 ± 9.7 vs 9.3 ± 9.2 dias; coeficiente de regressão ajustado -1.19 days, 95% CI -1.73 to -0.66; p < 0.001). Não observado redução da duração do tto com o uso da PCT em pcts com infecção intra-abdominal e com lesão renal.</p> <p>Duração da internação: duração da internação hospitalar (adjusted regression coefficient 0.09 days, 95% CI -1.51 to 1.7; p = 0.908) e na UTI (adjusted regression coefficient 0.04 days, 95% CI -0.9 to 0.99; p = 0.928) foi semelhante no grupo PCT and grupo controle para todos os pacientes e para a maioria das análises de subgrupo.</p>
Conclusões	<p>O uso da PCT para guiar o tratamento com ATB em pacientes com sepse na UTI reduz a mortalidade e a duração de ATB. Efeitos também observados em subgrupos baseados na severidade da sepse e no tipo de infecção.</p> <p>Discute possíveis explicações para redução da mortalidade com uso da PCT: PCT teria valor prognóstico e, portanto, indicaria a não resposta ao tto e necessidade de escalonar ATB? PCT evitaria uso prolongado do ATB e, portanto, efeitos tóxicos?</p>
Avaliação do NATS	
Revisor	Bárbara Martins Lima

Número	3
Schuetz, F. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. <i>Lancet Infect Dis</i> 2018; 18: 95–107.	
Desenho do estudo	Meta-análise de dados de pacientes de 26 ensaios clínicos randomizados e controlados.
Objetivo	Avaliar de forma abrangente e definitiva a segurança do uso da procalcitonina para orientar decisões antibióticas em pacientes com doenças respiratórias de diferentes cenários clínicos e com diferentes tipos de infecções respiratórias.
População estudada	A população de estudo compreendeu a literatura das bases de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE e Embase, com base em um protocolo Cochrane pré-especificado, no qual foram reunidos dados individuais de pacientes de ensaios clínicos com infecções respiratórias agudas que foram aleatoriamente designados para receber antibióticos com base nas concentrações de procalcitonina (grupo guiado por procalcitonina) ou controle.
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Não houve intervenção por ser uma meta análise, dessa forma foram incluídos no estudo todos os pacientes com infecção respiratória aguda aleatoriamente alocados em um grupo de cuidados guiado por procalcitonina ou em um grupo controle.
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Pacientes do grupo controle de 26 ensaios clínicos randomizados e controlados.
Desfechos	<p>a. Dois desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalidade por todas as causas dentro de 30 dias após a randomização; - falha de tratamento dentro de 30 dias após a randomização. <p>Obs: Para ensaios com um período de seguimento mais curto, foram utilizadas as informações disponíveis (por exemplo, falha terapêutica no momento da alta hospitalar). As definições de falha terapêutica variaram de acordo com o cenário e foram específicas para cada cenário clínico.</p> <p>b. Os desfechos secundários foram o uso de antibióticos, definido como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - início dos antibióticos; - duração dos antibióticos em dias e; - exposição total aos antibióticos (número total de dias de antibiótico dividido pelo número total de pacientes).
Resultados	<p>Foram identificados 990 registros a partir da busca na literatura, dos quais 26 ensaios clínicos foram elegíveis em 12 países. Houve 2 ensaios de atenção primária (n=1008), 11 de unidades de emergência e enfermarias (n=3253) e 13 ensaios de UTIs com pacientes que eram sépticos (n=2447).</p> <p>Houveram 286 mortes em 30 dias em 3336 pacientes guiados por procalcitonina (9%) em comparação com 336 mortes em 3372 controles (10%), resultando em uma mortalidade significativamente menor associada à terapia guiada por procalcitonina (OR ajustado 0,83 [IC 95% 0,70–0,99], p=0,037). A falha de tratamento em pacientes guiados por procalcitonina foi numericamente menor do que nos pacientes controle, mas não significativamente diferente (23% vs 24,9%; OR ajustado 0,90 [IC 95% 0,80–1,01], p=0,068). A orientação com procalcitonina foi associada a uma redução na exposição total a antibióticos (média de 5,7 dias vs 8,1 dias no grupo controle, coeficiente de regressão ajustado -2,43 dias [IC 95% -2,71 a 2,15], p<0,0001). Menos pacientes no grupo procalcitonina receberam prescrição de antibióticos do que no grupo controle e, em pacientes para os quais antibióticos foram prescritos, a duração da terapia foi menor em pacientes guiados por procalcitonina. O efeito sobre o uso de antibióticos diferiu de acordo com o cenário clínico. Houve uma redução significativa nos efeitos colaterais relacionados ao antibiótico em pacientes guiados por procalcitonina (16% vs 22%; OR ajustado 0,68 [IC 95% 0,57–0,82], p<0,0001). Esse desfecho só foi avaliado em estudos de atenção primária e de pronto-socorro (seis ensaios). O tempo de internação hospitalar (coeficiente de regressão ajustado -0,19 dias [IC 95% -0,96 a 0,58], p=0,626) e de permanência na UTI (0,39 dias [-0,81 a 1,58], p=0,524) foram semelhantes nos grupos procalcitonina e controle e entre subgrupos específicos do cenário e da doença (pInterações>0,05;).</p>
Conclusões	O tratamento com antibióticos guiados por procalcitonina em pacientes com infecções respiratórias agudas efetivamente reduziu a exposição a antibióticos e os efeitos colaterais dos antibióticos, ao mesmo tempo em que melhorou a mortalidade. Esses achados foram conservados em todos os cenários clínicos e apresentações clínicas de infecções respiratórias agudas, embora a mortalidade não possa ser estimada em pacientes na atenção primária e naqueles com bronquite. O uso de procalcitonina tem o potencial de informar e melhorar o cuidado de pacientes com infecções respiratórias agudas, reduzindo a exposição a antibióticos e o risco associado de desenvolver resistência subsequente a antibióticos e, mais importante, melhorando os desfechos clínicos.
Revisor	Maira Gabriela Perego
Número	4

Pontrelli, G et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infectious Diseases (2017) 17:302	
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais prospectivos e retrospectivos.
Objetivo	Avaliar acurácia de corte de 2,0-2,5 de procalcitonina como marcador diagnóstico para sepse em crianças e neonatos.
População estudada	Neonatos e crianças com SIRS ou suspeita de sepse
Intervenção	Procalcitonina
Comparador	Sepse confirmada microbiologicamente. Não comparou acurácia com outro biomarcador.
Desfechos	Acurácia - sensibilidade/ especificidade
Resultados	14 estudos em neonatos e 4 estudos em crianças foram incluídos. A maioria em UTIs pediátricas ou neonatais, alguns estudos em enfermaria ou sala de emergência. - Com corte de 2,0-2,5 para PCT, a sensibilidade combinada dos estudos foi de 0,85 (0,76-0,9) e especificidade de 0,54 (0,38-0,7). - Com corte de < 2,0: Sensibilidade 0,84 (0,75-0,9) e especificidade de 0,51 (0,37-0,65) - Com corte de >2,5: Sensibilidade: 0,68 (0,52-0,80) e especificidade de 0,85 (0,70-0,93).
Conclusões	Em neonatos, o corte de 2,0-2,5 de procalcitonina parece ter acurácia moderada na identificação de sepse (Sensibilidade boa, apesar de baixa especificidade). Talvez sepse precoces e tardias devam usar cortes diferentes de procalcitonina nessa população. Em crianças, a acurácia foi menor, porém foram incluídos poucos trabalhos na metanálise - este trabalho não reforçou o uso de procalcitonina na população pediátrica com a finalidade de diagnóstico precoce de sepse.
Revisor	Gerhard da Paz Lauterbach

Número	5
Stocker M, et al. NeoPInS Study Group. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPInS). Lancet. 2017 Aug 26;390(10097):871-881. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31444-7. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711318.	
Desenho do estudo	Estudo de intervenção randomizado, controlado, multicêntrico, de superioridade (reduzir a duração do ATB) e de não inferioridade (não aumentar reinfecção ou mortalidade)
Objetivo	Avaliar se uma decisão baseada nos valores de procalcitonina pode reduzir a duração de ATB sem aumentar reinfecção (após 1 mês) ou mortalidade (após 1 mês)
População estudada	Neonatos nascidos a partir de 34 sem de gestação com suspeita de sepse neonatal (fatores de risco + clínica + laboratório) e que precisaram receber AB nas primeiras 72 de vida. Excluídos neonatos que precisaram de cirurgia na 1ªsem de vida ou com grandes malformações congênicas.
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Neonatos com infecção possível (categoria 3) ou improvável (categoria 4) recebiam ATB por no mínimo 24h e então a duração era guiada pela PCT, sendo o ATB suspenso após 2 dosagens no valor normal. Neonatos com infecção confirmada (categoria 1) ou provável (categoria 2) eram randomizados tb para o grupo PCT porém a duração do ATB não foi guiada pela PCT
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Neonatos que receberam tratamento habitual, sem dosagem de PCT.
Desfechos	a. primários: duração do ATB; re-infecção ou morte no 1º mês de vida. Re-infecção é necessidade de novo ciclo de ATB após 72h do final da antibioticoterapia b. Secundário: tempo de internação
Resultados	Internação de tratar: incluídos 886 pct PCT e 844 grupo controle. Duração de ATB diferença de -9.9 entre PCT e controle (55.1 h, 95% CI 50.5-60.0 PCT vs 65.0 h, 63.0-69.0 controle; p<0.0001). Duração da internação diferença 3.5 h entre PCT e controle (123.0 h, 95% CI 113.0-134.5 in PCT vs 126.5 h, 117.5-144.3 controle; p=0.0019). Diferença de risco re-infecção e óbito foi 0.1% (-4.6 to 4.8). Por protocolo: 745 PCT e 663 controle. Duração de ATB diferença media -12.2 h (51.8 h, 48.2-56.0 PCT vs 64.0 h, 61.0-68.1 controle; p<0.0001). Duração da internação diferença de -5 (2 h (115.8 h, 107.5-126.0 no PCT vs 121.0 h, 111.2-138.0 no controle; p=0.0039). Diferença de risco re-infecção e óbito foi de 0.1% (95% CI -5.2 to 5.3) Médicos decidiram interromper o ATB antes do recomendado 102 (13.7%) of 745 neonates no grupo PCT and in 117 (17.6%) of 663 neonates no controle group (p=0.0409)
Conclusões	Redução significativa da duração de ATB no grupo PCT. Redução significativa no tempo de internação. Autor sugere que a diferença de duração de ATB deve ser maior a nível individual e que qualquer dose a mais de ATB pode contribuir para aumento da resistência ATB e consequência no microbioma. Cita que estudo mais antigo tentou mostrar a redução da duração de ATB com PCR, sem sucesso O estudo não conseguiu mostrar não inferioridade em relação a re-infecção e óbito pelo número baixo de reinfecções e óbitos (não houve óbito relacionado ao estudo) Limitações: não incluiu neonatos pre termos; avlaido em países com fácil acesso ao serviço de saúde e com baixa incidencia de sepse neonatal precoce. Observação: estudo não teve como objetivo utilizar a PCT para guiar a introdução ou não do ATB
Revisor	Bárbara Martins Lima

Número	6
Bovadma L, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010. Jan 26; 375:463-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1	
Desenho do estudo	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, com grupo paralelo
Objetivo	Avaliar o benefício da procalcitonina para iniciar, manter ou interromper o uso de antimicrobiano.
População estudada	Pacientes em Unidade de Terapia Intensiva com suspeita de infecção bacteriana e pacientes que desenvolveram sepse durante internação na UTI *Excluídos: -Pacientes com infecção com recomendação de tratamento prolongado (endocardite, osteoarticular, mediastinite anterior pós cirurgia cardíaca, abscessos hepáticos e cerebrais, prostatite, M.tuberculosis, Pneumocisti, Toxoplasma. -Baixa chance de sobreviver (SAPS II > 65). -Pacientes com ordem de não ressuscitação.
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	-Procalcitonina (Dosagem Tecnologia TRACE – time-resolved amplifiedcryptate emission) e ensaio funcional (detecção concentração 0,06 µg/L. Duas intervenções: 1)Concentração de procalcitonina para decidir se o antimicrobiano deve ser iniciado. 2)Concentração de procalcitonina seriada para decidir interromper o antimicrobiano.
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Sem comparador equivalente (método diagnóstico) Recomendações prévias aos investigadores com respectiva aprovação sobre tempo de tratamento de antimicrobianos para infecções mais comuns derivadas de diretrizes locais e internacionais.
Desfechos	Primários -Morte por qualquer causa D28 e D60 -Número de dias sem antibióticos aos 28 dias após inclusão Secundários -Percentual de pacientes com recidiva ou superinfecção (D1-D28) -Número de dias sem VM (D1-D28) -Score SOFA (Dias 1, 7, 14, 21 e 28) -Tempo de permanência na UTI e hospital -Dias de exposição a cada antimicrobiano/1000 dias de internação -Duração do tratamento conforme sítio de infecção -Percentual de bactérias MR isoladas (D1-D28)
Resultados	n=621 (307 intervenção X 314 controle) -Grupo PCT. Algoritmo com recomendação sobre tempo de tratamento não foi seguido em 53% dos pacientes Grupo controle. Algoritmo com recomendação sobre tempo de tratamento não foi seguido em 45% dos pacientes -Mortalidade no grupo PCT não foi inferior ao grupo controle -Grupo PCT redução relativa de 23% em dias de exposição de antibiótico -Redução 2,7 dias de tratamento no grupo PCT -Duração da exposição à antibióticos para a infecção primária no grupo PCT foi inferior para todos os subgrupos (sítio de infecção)
Conclusões	Redução de 2,7 dias de tratamento (23%) no grupo PCT Resultados não permitem determinar limite ideal para iniciar ou suspender antibiótico em pacientes críticos PCT mais útil para suspender antibiótico do que como marcador para excluir infecção
Revisor	Tatiane Garcia do Carmo

Número	7
Póvoa P, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. Intensive Care Med. 2023 Feb;49(2):142-153. doi: 10.1007/s00134-022-06956-y. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592205; PMCID: PMC9807102.	
Desenho do estudo	Revisão narrativa
Objetivo	Informar sobre os biomarcadores de infecção ou sepse e guiar sua utilização: biomarcadores patogênicos específicos e os de resposta imune – PCR e PCT
População estudada	Não se aplica
Intervenção (considerar relatar dose/concentração se pertinente)	Não se aplica
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Não se aplica
Desfechos	Não se aplica
Resultados	<p>PCT como preditor de sepse: avaliado principalmente para PAV e mostrou baixa acurácia diagnóstica, tanto com dosagem única quanto seriada.</p> <p>PCT para diagnóstico de sepse: -sem consenso para cut-off (0,5 – 2 Mg/L?); -3 metanálises mostram sensibilidade 77-85% e especificidade 75-83%; - PCT é melhor que PCR mas não recomendada para diagnóstico de sepse (PAV IDSA 2016 e PAV ESCMID 2017) - Co-infecção bacteriana em influenza: 1 estudo observacional mostrou alto VPN para descartar co-infecção bacteriana</p> <p>PCT para avaliar resposta ao tto: em pct com PAV, a dosagem basal e seriada pode predizer boa resposta ao tto com ATB ou alertar para falha terapêutica.</p> <p>PCT para guiar a duração do ATB: 18 trials, com evidencia de que é uma estratégia segura e reduz duração de tto. Obs: nos grupos controles dos trials mais antigos a duração do tto era maior que a recomendada.</p> <p>PCR como preditor de sepse: um estudo concluiu que sua elevação seria um bom preditor de PAV. IDSA e ESCMID não recomendam.</p> <p>PCR para diagnóstico de sepse: sensibilidade 70-80%; especificidade 60-61%. Estudo observacional que avaliou 53 biomarcadores identificou que nenhum era melhor que PCR ou PCT.</p> <p>PCR para resposta ao tto: a queda do PCR se relaciona com resolução da sepse enquanto a persistência do mesmo ou elevação está associado a pior prognóstico. A taxa de variação do PCR em relação ao basal é mais útil que o valor absoluto.</p> <p>PCR para guiar a duração do ATB: apenas 1 ensaio clinico randomizado comparou PCR com PCT para guiar a duração do ATB e mostrou que PCR não foi inferior a PCT</p>
Conclusões	
Revisor	Bárbara Martins Lima

Número	8
Trippella G, et al. E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Nov;15(11):1041-1057. doi: 10.1080/14787210.2017.1400907. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29103336.	
Desenho do estudo	<p>Revisão sistemática com meta-análise. Busca de estudos 10 anos anteriores a 30/07/2017. Selecionados estudos que avaliaram o valor diagnóstico da PCT para detectar IB em crianças com FOI.</p> <p>Incluídos estudos com Crianças \leq 18 anos avaliadas no hospital ou ambulatório, cuja dosagem de PCT foi obtida na primeira avaliação e foi realizada dosagem quantitativa e que foi considerado inicialmente a hipótese de IBG/IBI..</p> <p>Excluídos estudos com crianças com comorbidades (doença crônica, imunodeficiência, neoplasia). Relatos de casos revisões</p> <p>Obs: IBG: PNM, ITU, sepse, bacteremia, GECA, infecção pele, partes moles e osso. IBI: meningite, sepse e bacteremia</p>
Objetivo	Avaliar a literatura recente quanto a performance da PCT em crianças com febre de origem indeterminada (FOI) para infecção bacteriana grave (IBG) ou invasiva (IBI) e fornecer estimativas de corte de sensibilidade e especificidade
População estudada	Crianças \leq 18 anos avaliadas no hospital ou ambulatório, cuja dosagem de PCT foi obtida na primeira avaliação e foi realizada dosagem quantitativa e que foi considerado inicialmente a hipótese de IBG/IBI.
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Não se aplica
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Não se aplica
Desfechos (análise estatística)	<p>Extraído de cada estudo o nº de crianças com VP, VN, FP e FN. AUC 0,5-0,7 = baixa acurácia. AUC 0,7-0,9 = moderada acurácia; AUC > 0,9 = alta acurácia. Calculado a sensibilidade, especificidade e OR para valores de PCT de 0,5 e 2,0. Subanálise feita para crianças < 3 meses</p> <p>Para avaliar o papel da PCT em descartar IBG/IBI, foi calculado o VPN para 0,5</p>
Resultados	<p>Incluídos 13 estudos (4 retrospectivos e 9 prospectivos), sendo 1 excluído; total de 7.260 crianças</p> <p>PCT 0,5 ou 2,0 para IBI: 0,5 = S 0.82 (95% CI = 0.73-0.90) e E 0.86 (95% CI = 0.85-0.87); 2,0 = S 0.61 (95% CI = 0.49-0.73) e E 0.94 (95% CI = 0.93-0.95). Alto nível de acurácia para 0,5 e 2,0</p> <p>PCT 0,5 ou 2,0 para SBI: 0,5 = S 0.55 (95% CI = 0.52-0.58) e E 0.85 (95% CI = 0.84-0.86); 2,0 = S 0,3 (95% = CI = 0.27-0.34) e E 0.95 (95% CI = 0.94-0.95), Acurácia moderada para 0,5 e 2,0</p> <p>VPN: IBI com PCT < 0,5 = 98.9% to 99.8%; SBI com PCT < 0,5 = 79.5% to 96.7%.</p> <p>Subanálise em menores de 3 meses comparáveis aos demais</p>
Conclusões	<p>IBI: PCT de 0,5 ou 2,0 tem alta acurácia diagnóstica. PCT de 0,5 tem elevada sensibilidade para descartar IBI e de 2,0 é extremamente específica</p> <p>SBI: performance diagnostica pior, com moderada acurácia diagnóstica</p> <p>Peformance da PCT é melhor em infecções invasivas</p> <p>VPN: boa acurácia diagnostica para descartar IBI, mas não SBI</p> <p>Observações do autor: embora a acurácia diagnóstica para IBI com o valor e 0,5 seja elevada, a sensibilidade nesse nível não permite excluir o diagnóstico de IBI</p>
Revisor	Bárbara Martins Lima

Número	9
Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis	
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise.
Objetivo	O objetivo deste estudo foi identificar todos os ensaios clínicos controlados e randomizados disponíveis e produzir estimativas de efeito global de diferentes medidas de eficácia clínica de protocolos baseados em procalcitonina para orientar a administração de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas da DPOC.
População estudada	Os estudos elegíveis incluíram ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados e controlados comparando protocolos baseados em procalcitonina <i>versus</i> protocolos padrão para orientar o início ou a descontinuação de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas da DPOC, além de pacientes com infecções do trato respiratório inferior ou do trato respiratório em geral.
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Protocolos baseados em procalcitonina.
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Protocolos padrão para orientar o início ou a descontinuação de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas da DPOC.
Desfechos	Os desfechos primários desta meta-análise incluíram: 1) falha de tratamento para a exacerbação da doença, definidas como deterioração dos sintomas, não melhora ou morte (dentro de 1-4 semanas) e; 2) tempo de hospitalização para o indicador de exacerbação. Os desfechos secundários incluíram: 1) exposição a antibióticos para a exacerbação (incluindo a proporção de pacientes que receberam prescrição de antibióticos e a duração do curso de antibióticos) e seguimento mais longo; 2) prescrição de antibióticos após decisão inicial contrária; 3) taxa de reexacerbação no maior tempo de seguimento; 4) taxa de readmissão no maior tempo de seguimento; 5) mortalidade no maior tempo de seguimento.
Resultados	Os protocolos baseados em procalcitonina diminuíram a prescrição de antibióticos (risco relativo (RR) 0,56, IC 95% 0,43–0,73) e a exposição total a antibióticos (diferença média (DM) –3,83, IC 95% (–4,32––3,35)), sem afetar desfechos clínicos como taxa de falha terapêutica (RR 0,81, 0,62–1,06), tempo de hospitalização (DM –0,76, –1,95–0,43), taxa de recorrência de exacerbação (RR 0,96, 0,69–1,35) ou mortalidade (RR 0,99, 0,58–1,69). O tempo de internação para a exacerbação índice foi relatado em todos os ensaios incluídos (1062 participantes). O tempo médio variou entre 4,5 e 16,06 dias nos grupos guiados com procalcitonina e entre 5 e 19,41 dias nos grupos controle. No geral, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada (DM –0,76, –1,95–0,43; $I^2=59%$, qualidade moderada). No entanto, a qualidade da evidência disponível é baixa a moderada, devido a limitações metodológicas e à pequena população geral do estudo.
Conclusões	Nossos achados sugerem que protocolos baseados em procalcitonina para orientar o início (ou descontinuação) de antibióticos em pacientes com exacerbações agudas da DPOC parecem ser clinicamente eficazes e seguros. A qualidade da evidência disponível é baixa a moderada, devido às limitações metodológicas e às pequenas populações de estudo dos estudos disponíveis. Dado o impacto potencial no manejo desses pacientes, a necessidade de ensaios clínicos randomizados adicionais adequadamente projetados e alimentados não pode ser enfatizada o suficiente.
Revisor	Maira Gabriela Perego

Número	10
<p>Jong E de, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2016 Feb;16:819-27. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0</p>	
Desenho do estudo	Ensaio Clínico Randomizado, aberto, multicêntrico (três centros na Holanda)
Objetivo	<p>Avaliar eficácia e segurança do tratamento com antibiótico guiado pela procalcitonina em um conjunto heterogêneo de pacientes de UTI em um sistema de saúde com baixo consumo de antimicrobianos.</p> <p>Hipótese: PCT pode reduzir a duração do tratamento com antibióticos sem aumentar a mortalidade ou infecções recorrentes.</p>
População estudada	<p>Pacientes internados em UTI, ≥ 18 anos, e ter recebido a primeira dose de antibiótico em tempo inferior à 24h da inclusão no estudo para infecção presumida ou comprovada.</p> <p>*Excluídos: Antibioticoprofilaxia. Condição que requer terapia prolongada (p.ex. Endocardite) Antibiótico como parte de esquema de tratamento seletivo de descontaminação do trato digestivo. Expectativa de permanência em UTI < 24h. Imunossupressão grave. Infecções severas (devido à vírus, parasita ou M. tuberculosis). Pacientes moribundos.</p>
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	<p>Tratamento guiado por procalcitonina</p> <p>Medidas de concentração de PCT 1X/dia até a alta da UTI ou até 3 dias após interromper antibióticos sistêmicos. Interrupção de antibióticos se concentração de PCT reduziu em 80% ou mais do seu valor de pico ou quando concentração atingiu $\leq 0,5$ $\mu\text{g/L}$.</p> <p>Dosagem de PCR 1X/dia por até 28 dias após a inclusão no estudo como medida de segurança adicional.</p>
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	<p>Tratamento padrão</p> <p>Interrupção de antibióticos ocorreu de acordo com diretrizes locais ou nacionais ou à critério médico.</p> <p>Dosagem de PCR 1X/dia por até 28 dias após a inclusão no estudo como medida de segurança adicional.</p>
Desfechos	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> -Consumo de antibiótico (dose diária definida – DDD) -Duração do tratamento -Mortalidade em 28 dias e 1 ano <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> -Percentual de pacientes com infecção recorrente -Tempo de internação hospitalar e em UTI -Custo de antibióticos -Custo de testes de PCT
Resultados	<p>Realizadas análises por intenção de tratar modificada e por protocolo. n=1575 (protocolo) n=1546 (intenção de tratar modificado); 761 grupo PTC X 785 grupo controle</p> <p>-Consumo de Antimicrobianos (mediana) - diferença absoluta de 2,69 DDD: 7,5 DDD no grupo PTC X 9,3 DDD no grupo controle</p> <p>-Duração do tratamento em 28 dias (mediana) - diferença absoluta de 1,22 dias. 5 dias no grupo PTC X 7 dias no grupo controle</p> <p>-Dias livres de antibióticos nos primeiros 28 dias (mediana) - diferença absoluta de 1,31 7 dias no grupo PTC X 5 dias no grupo controle</p> <p>-Mortalidade em 28 dias -20% no grupo PCT X 25% no grupo controle - diferença absoluta de 5,4% (análise intenção de tratar) - 20% no grupo PCT X 27% no grupo controle - diferença absoluta de 6,6% (análise por protocolo)</p> <p>-Mortalidade em 1 ano -35% no grupo PCT X 41% no grupo controle - diferença absoluta 6,1% (análise intenção de tratar) -36% no grupo PCT X 43% no grupo controle - diferença absoluta 7,4% (análise por protocolo)</p> <p>Dosagem de PTC --> em média 7 dosagens por paciente.</p> <p>-Curso adicional de Antibiótico nos primeiros 28 dias</p>

	<p>23% grupo PCT X 22% grupo controle (intenção de tratar; em 5% (PCT) e 3% (controle) o novo ciclo foi para reinfeção</p> <p>-Adesão ao critério de parada de antibiótico no grupo PCT foi de 53% (48h após atingir limite de parada)</p> <p>-Concentração PCR: sem diferença entre os grupos do dia 1 ao dia 28.</p> <p>-Tempo médio de internação UTI: 8,5 dias (PCT) X 9 dias (controle)</p> <p>-Tempo médio de internação hospitalar: 22 dias em ambos os grupos</p> <p>-Custos médios: 107 euros (PCT) X 129 euros (controle); redução de 34 euros por paciente.</p>
Conclusões	<p>O estudo evidenciou redução do curso de terapia com antimicrobianos mesmo em cenário cujas recomendações/diretrizes locais já apresentam um curso reduzido de terapia e baixo uso de antimicrobianos. Contudo, embora a abordagem apresente o custo médio e redução de custo por consumo de antimicrobianos no grupo PCT, é importante destacar que os custos com as dosagens de PCT não foram incorporados.</p> <p>~30 pacientes grupo PCT tiveram alta da UTI antes de finalizar tratamento.</p> <p>Adesão de parada dos médicos inferior à 50%.</p>
Revisor	Tatiane Garcia do Carmo

Número	11
Lam W S et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies*. CCM Journal: 2018 May, 46 (5): 684-690. doi: 10.1097/CCM.0000000000002953	
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar o efeito de estratégias guiadas por procalcitonina em diferentes fases do uso de antibióticos
População estudada	ECR que avaliaram o uso de procalcitonina no manejo de antibióticos em pacientes adultos críticos X cuidado usual. Estudos elegíveis: ECR englobando: -Pacientes críticos adultos -Uso de procalcitonina no manejo de antibiótico X cuidado usual -Estudos em língua inglesa -Englobando pelo menos um dos seguintes desfechos: mortalidade, dias de permanência na UTI ou uso de antibióticos. *Excluídos: -Estudos em crianças ou neonatos -Avaliações específicas em pacientes neutropênicos, osteomielite, endocardite, artrite séptica ou abscessos -Uso de PCT para estratégias fora do manejo de antibióticos
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	-Uso de procalcitonina no manejo de antibióticos em pacientes críticos adultos
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	-Cuidado usual
Desfechos	Primário -Mortalidade (em 30 dias) por todas as causas Secundários -Duração da antibioticoterapia -Mortalidade em longo prazo (60-100 dias) -Permanência na UTI -Permanência hospitalar -Infecção recorrente *Para cada desfecho a metanálise só foi realizada se dados suficientes de pelo menos três estudos em cada um dos subgrupos da PCT (início da terapia, suspensão da terapia, misto)
Resultados	15 estudos incluídos, destes: -3 avaliando PCT para início de antibiótico -9 avaliando PCT para suspensão de antibiótico -3 avaliando estratégias mistas Os algoritmos usados para guiar a PCT variaram amplamente. -PCT para início de antibiótico: pontos de corte > 0,5–1 µg/L - PCT para suspensão de antibiótico ou escalonamento: queda > 50-90% e valor absoluto < 0,5–1 µg/L Todos os ECR utilizaram PCT ultrasensível com baixo limite de detecção (0,06mg/l) Não adesão ao protocolo foi documentada na maioria dos estudos e variou de 0% a 61%. -Mortalidade (em 30 dias) por todas as causas --> não apresentou diferenças. -Redução de consumo de antimicrobianos geral de 3,1 dias no grupo PCT (6,09-0,11). Valores diferentes nas análises de subgrupo. - Infecção recorrente e tempo de permanência em UTI --> não foram observadas diferenças entre os grupos.
Conclusões	Em pacientes críticos, não foi identificada diferença na mortalidade entre os grupos PCT e controle. Já a redução do tempo de tratamento é um achado consistente entre os estudos.
Revisor	Tatiane Garcia do Carmo

Número	12
Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis CID 2020	
Desenho do estudo	Revisão Sistemática e Metanálise Avaliação de artigos publicados em inglês com as seguintes palavras-chave: “procalcitonin community acquired pneumonia adults,” “procalcitonin sepsis adults,” and “procalcitonin respiratory tract infection adults” Selecionados artigos que descreviam etiologia da pneumonia e níveis de procalcitonina
Objetivo	Definir se há diferença do valor da PCT em pacientes com pneumonia viral versus bacteriana através de avaliação de sensibilidade e especificidade do valor da procalcitonina
População estudada	Pacientes adultos com pneumonia comunitária com etiologia estabelecida
Intervenção (considerar relatar dose/ concentração se pertinente)	Não se aplica
Comparador (Placebo? Se comparador ativo, considerar relatar dose/concentração)	Não se aplica
Desfechos	Não se aplica
Resultados	Foram incluídos 12 estudos totalizando 2408 pacientes - 1 caso-controle e 11 coortes - 4 estudos em pacientes de UTI e os demais como hospitalizados em geral Foram estabelecidos pontos de corte nos estudos: mais frequente utilizado foi de 0,5mcg/L Dos 8 estudos que utilizaram o cutoff de 0,5 resultou-se uma sensibilidade e especificidade de 0,55 (95% CI, 0.37–0.71; I 2 = 95.5%) e 0.76 (95% CI, 0.62–0.86; I 2 = 94.1%) e uma curva ROC com AUC de 0,73 (valor moderado de concordância) Limitações: sem detalhes de outras condições dos pacientes que poderiam alterar o valor da PCT Dificuldade de se estabelecer etiologia de PAC muitas vezes – casos não incluídos na meta análise e estudos
Conclusões	Baixa sensibilidade, especificidade e AUC de curva ROC da PCT no valor de corte de 0,5 para diferenciar etiologies virais de bacterianas em PAC.
Revisor	Glória

APÊNDICE I

NOTA TÉCNICA 01/2019: O USO DA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR PREDITOR DE
INFEÇÃO

NATS-HUJM

NOTA TÉCNICA nº 01 /2019

O USO DA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR PREDITOR DE INFECÇÃO

AUTORES: Dra. Taynná Ferraz de Barros Correia

REVISOR: Dr. Helder Cassio de Oliveira

DATA: 20/01/2019

DA TECNOLOGIA: EXAME SOROLÓGICO DE PROCALCITONINA

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo com 116 aminoácidos precursor do hormônio calcitonina, produzida pelas células C parafoliculares da glândula tireoide, apresenta meia vida de 20-24 horas¹, após um único estímulo agudo. Em indivíduos sadios os níveis séricos são extremamente reduzidos variando de 0,1 a 0,5ng/ml².

A PCT é suprimida nas infecções virais,³ já nas infecções bacterianas, é liberada por outros órgãos como fígado, rins, adipócitos e músculos, em resposta a antígenos bacterianos e as citocinas, como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Seus níveis plasmáticos começam a se elevar em 3 horas, atingindo pico entre 6 horas e 24 horas, e caem rapidamente quando a infecção é controlada, e não são afetados pela administração de anti-inflamatórios, como corticoides^{4,5}.

Em fevereiro de 2017, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou no EUA, a procalcitonina como marcador para direcionamento da terapia antimicrobiana em quadros de infecções pulmonares agudas e sepse⁶.

No Brasil existem vários kits laboratoriais aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para dosar os níveis plasmáticos de PCT⁷, no Hospital Universitário Júlio Muller – HUJM/EBSERH o produto disponível é o ELECSYS BRAHMS PCT – Procalcitonina com registro na ANVISA de número 10287410812.

DO USO:

A procalcitonina (PCT) tem sido considerado um biomarcador acurado para avaliar a resposta do hospedeiro, assim como um adjunto aos parâmetros clínicos tradicionais e de diagnóstico, auxiliando no monitoramento e manejo terapêutico de pacientes com infecções sistêmicas possíveis¹. Deve ser solicitado em casos de dúvida em quadros de SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) para diferenciação de etiologia infecciosa das demais e para ajudar o médico a decidir quando deve iniciar e quando deve suspender o uso de antibióticos em pacientes com suspeita clínica de infecção e para retirada de antimicrobianos em situação oportuna diminuindo conseqüentemente a exposição desnecessária a este, principalmente em casos de infecções respiratórias, para a qual foi licenciada¹⁰.

DA DOENÇA:

Infecções virais e bacterianas possuem sintomas muito parecidos. A realização de exames é a única maneira de diferenciá-las totalmente¹² e ainda assim, por muitas vezes o diagnóstico pode ser demorado e confuso. A presença de um quadro infeccioso e pelo menos dois critérios para SIRS denotam um quadro aparente de sepse. A sepse é um conjunto de manifestações graves em todo o organismo produzidas por uma infecção¹¹.

Na verdade, não é a infecção que está em todos os locais do organismo. Por vezes, a infecção pode estar localizada em apenas um órgão, como por exemplo, o pulmão, mas provoca em todo o organismo uma resposta com inflamação numa tentativa de combater o agente da infecção¹¹. Essa inflamação pode vir a comprometer o funcionamento de vários dos órgãos do paciente. A morbimortalidade associada à doença chega a 50% dos casos no Brasil sendo um enorme problema de saúde pública demandando custos exorbitantes em seu manejo¹¹.

DA EVIDÊNCIA:**MATHIOUDAKIS ET AL. 2017 ¹³**

Trata-se de uma meta-análise cujo objetivo vou avaliar o uso da procalcitonina guiando o uso de antibiótico em pacientes com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) exacerbado. Foram revisados 8 ensaios clínicos, baseados em um protocolo que foi registrado prospectivamente no registro PROSPERO para revisões sistemáticas, com o total de 1062 pacientes. Foi obtido como resultado que os protocolos baseados em uso da PCT parecem ser clinicamente mais eficazes, no entanto, ensaios confirmatórios com metodologia mais rigorosa são necessários para melhores conclusões.

TRIPPELLA ET AL. 2017 ¹⁴

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada de acordo com as recomendações do guideline MOOSE, que avaliou o desempenho da procalcitonina na detecção de infecções bacterianas invasivas graves em crianças com febre sem fonte aparente. Uma revisão sistemática da literatura de 2007 a 2017 foi realizada no Medline. Doze estudos foram incluídos, envolvendo 7.260 crianças analisando o desempenho diagnóstico da PCT nestes casos. Os resultados demonstraram que a determinação do nível de PCT poderia ser útil na detecção de meningite, bacteremia e sepse em crianças com febre sem foco aparente.

PONTRELLI ET AL. 2017 ¹⁵

Trata-se de uma meta-análise que avaliou a acurácia da procalcitonina sérica como marcador precoce para diagnóstico de sepse em neonatos e crianças com SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica). Foram analisados neonatos e crianças separadamente. Foram incluídas as infecções confirmadas microbiologicamente ou as infecções prováveis, sendo os indivíduos sadios excluídos da análise. 17 estudos foram incluídos com o total

de 1408 pacientes (1086 neonatos e 322 crianças). Como resultado foi observado que a PCT tem acurácia moderada para diagnóstico de sepse em neonatos.

STOCKER ET AL. 2017 ¹⁶

Trata-se de um estudo de superioridade e não inferioridade, randomizado, controlado e multicêntrico. Foram incluídos RN \geq 34 semanas de idade gestacional com suspeita de sepse precoce nas primeiras 72 horas de vida e requerendo tratamento antimicrobiano. A probabilidade de infecção foi medida usando uma pontuação que incluía : fatores de risco maternos (Colonização por *Streptococcus agalactiae*, corioamnionite, ruptura prematura de membrana > 18 h, EG <37 sem), sinais clínicos de sépsis e testes laboratoriais (leucopenia, PCR > 10 mg / l). De acordo com a pontuação, eles foram classificados como infecção comprovada, provável, possível e sem infecção. Um grupo de entrada foi atribuído, aleatoriamente, decisões guiadas por procalcitonina e outra com terapia padrão. Pacientes com infecção comprovada e provável receberam antibacterianos durante sete dias, independentemente valor de procalcitonina. No grupo de terapia padrão, pacientes com possível infecção foram tratados com antibiótico por 5-7 dias e aqueles sem infecção foram tratados por 36-72 h, de acordo com culturas, exames clínicos e laboratoriais. O grupo guiado pela procalcitonina com infecção possível e não infectado, recebeu antibiótico por pelo menos 24 hs os quais foram suspensos após dois valores normais de procalcitonina (realizados aos 12, 24 e 36-72 h). Desfechos primários foram a duração do tratamento antibacteriano, reinfecção e morte durante o primeiro mês de vida. Os resultados demonstraram uma redução significativa na duração da terapia antibacteriana e internação hospitalar no RN com suspeita de sepse precoce, associada a uma baixa taxa de re-infecções e sem mortalidade.

WESTWOOD,ET AL. 2015 ¹⁷

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura sobre a custo-efetividade do uso do teste de procalcitonina para orientar a antibioticoterapia para o tratamento da sepse em terapia intensiva e por suspeita de infecção bacteriana em emergência. Foram utilizadas 36 publicações com 18 estudos incluídos (utilizaram as publicações primárias e onde os dados foram citados). Todas as publicações incluíam pacientes em UTI adulto. 12 dos estudos foram conduzidos na Europa e a qualidade das evidências e metodologia foram avaliadas para inclusão dos mesmos.

Em relação a análise de custos apenas dois estudos foram elegíveis para inclusão, ambos incluindo pacientes adultos com afecções respiratórias. Ambos os estudos demonstraram que a utilização da procalcitonina como guia demonstra ser mais caro no entanto agregam melhor qualidade no uso dos antibióticos bem como redução dos efeitos colaterais.

DAS CONCLUSÕES:

A partir do conteúdo exposto acima conclui-se que, a procalcitonina parece ser a melhor ferramenta para reduzir a duração do tratamento antimicrobiano, pois possui valor preditivo negativo alto e maior de todos os biomarcadores. É um biomarcador com utilização segura e que prediz a necessidade de uso de antimicrobianos em casos de sepse e auxilia a retirada dos mesmos após tratamento do quadro infeccioso bacteriano.

É licenciada para uso em adultos, crianças e neonatos e tem estudos que corroboram seu uso para infecções do trato respiratório, conforme aprovado pelo FDA.

Entretanto, devido ao seu custo elevado faz-se necessário o uso racional de tal tecnologia uma vez que não tem como objetivo a solicitação diária bem como sua utilização em regime ambulatorial, para isso, existem como ferramenta o uso de PCR (Proteína C Reativa) e VHS (Velocidade de

Hemossedimentação) que cumprem o papel de seguimento e possuem um custo bem inferior para uso rotineiro.

O protocolo para uso racional da PCT está em elaboração em conjunto com o laboratório de análises clínicas do HUJM e estará disponível em breve na intranet para elucidação de possíveis dúvidas remanescentes.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo José Raimundo Araujo de, Torres Orlando Jorge Martins, Czezko Nicolau Gregori, Tuon Felipe Francisco, Nassif Paulo Afonso Nunes, Souza Gleim Dias de. Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 July 17]; 39(6):456-461
2. Meisner M, Dresden-Neustadt SK. UNI-MED. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Analysis. 1st edition. 2010.
3. Müller B, White JC, Nylén 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.
4. Dantona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assiscot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(6):1605-8
5. ANVISA. Consulta a produtos registrados. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=PCT>. Acesso em: 17.07.2018.
6. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis, 16 (2016), pp. 819-827.
7. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC Med, 15 (2017), p. 15.
8. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravić-Stojković V, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Oct 13. pii: S1473-3099(17)30592-3. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.

9. Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, et al. Antibiotic prescribing for nonbacterial acute upper respiratory infections in elderly persons. *Ann Intern Med*, 166 (2017), pp. 765-774.
10. US Food and Drug Administration FDA press release. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis.
11. Instituto latino Americano de Sepse. Um problema de saúde pública. www.ilas.org.br. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepse-um-problema-de-saude-publica-cfm-ilas.pdf>. Acesso em 20.12.2018
12. WikiHow. Como Diferenciar uma Infecção Viral de uma Bacteriana. <https://pt.wikihow.com/Diferenciar-uma-Infec%C3%A7%C3%A3o-Viral-de-uma-Bacteriana> .Acesso em 20.12.2018
13. Alexander G. Mathioudakis¹, Victoria Chatzimavridou-Grigoriadou², Alexandru Corlateanu³ and Jørgen Vestbo¹, Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis, *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160073.
14. Giulia Trippella, Luisa Galli, Maurizio de Martino, Catuscia Lisi & Elena Chiappini, Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis, 07 November 2017 Cornell University Library.
15. Giuseppe Pontrelli^{1*}, Franco De Crescenzo^{1,2}, Roberto Buzzetti¹, Alessandro Jenkner^{1,3}, Sara Balduzzi⁴, Francesca Calò Carducci³, Donato Amodio³, Maia De Luca³, Sara Chiurchiù³, Elin Haf Davies⁵, Giorgia Copponi¹, Alessandra Simonetti^{1,3}, Elena Ferretti¹, Valeria Di Franco^{1,6}, Virginia Rasi¹, Martina Della Corte¹, Luca Gramatica¹, Marco Ciabattini⁷, Susanna Livadiotti¹ and Paolo Rossi^{1,3}, Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis, *Infectious Diseases* (2017).
16. Martin Stocker*, Wendy van Herk*, Salhab el Helou, Sourabh Dutta, Matteo S Fontana, Frank A B A Schuerman, Rita K van den Tooren-de Groot, Jantien W Wieringa, Jan Janota, Laura H van der Meer-Kappelle, Rob Moonen, Sintha D Sie, Esther de Vries, Albertine E Donker, Urs Zimmerman, Luregn J Schlapbach, Amerik C de Mol, Angelique Hoffman-Haringsma, Madan Roy, Maren Tomaske, René F Kornelisse, Juliette van Gijzel, Eline G Visser, Sten P Willemsen, Annemarie M C van Rossum, and the NeoPInS Study Group†, Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial, *The Lancet* Vol 390 August 26, 2017.
17. Marie Westwood, Bram Ramaekers, Penny Whiting, Florian Tomini, Manuela Joore, Nigel Armstrong, Steve Ryder, Lisa Stirk, Johan Severens and Jos Kleijnen, Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial

infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis, HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 19 ,NOVEMBER 2015.