

Vandack Nobre<sup>1,2</sup>, Isabela Borges<sup>1</sup>; Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI)

# Valor prognóstico da procalcitonina em pacientes com infecções do trato respiratório inferior no ambiente hospitalar

*Prognostic value of procalcitonin in hospitalized patients with lower respiratory tract infections*

1. Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil.
2. Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte (MG), Brasil.

## RESUMO

Infecções do trato respiratório inferior são condições frequentes e potencialmente letais, consistindo nas principais causas de prescrição inadequada de antibióticos. A caracterização de sua gravidade e a predição prognóstica dos pacientes acometidos auxiliam na condução, permitindo maior acerto nas decisões sobre a necessidade e o local de internação, assim como a duração do tratamento. A incorporação de biomarcadores às estratégias classicamente utilizadas representa estratégia promissora, com destaque para a procalcitonina. O objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão narrativa sobre a potencial utilidade e as limitações do uso da procalcitonina como um marcador prognóstico em pacientes hospitalizados portadores de infecções do trato respiratório inferior. Os estudos publicados sobre o tema são heterogêneos, no que tange à variedade de técnicas de mensuração da procalcitonina, seus valores de corte, os contextos clínicos e a gravidade dos pacientes in-

cluídos. Os dados obtidos indicam valor moderado da procalcitonina para prever o prognóstico de pacientes com infecções do trato respiratório inferior, não superior a metodologias classicamente utilizadas, e com utilidade que se faz notar apenas quando interpretados junto a outros dados clínicos e laboratoriais. De modo geral, o comportamento da procalcitonina, ao longo dos primeiros dias de tratamento, fornece mais informações prognósticas do que sua mensuração em um momento isolado, mas faltam informações sobre a custo-efetividade dessa medida em pacientes em terapia intensiva. Estudos que avaliaram o papel prognóstico da procalcitonina inicial em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade apresentam resultados mais consistentes e com maior potencial de aplicabilidade prática, mas com utilidade limitada a valores negativos para a seleção de pacientes com baixo risco de evolução desfavorável.

**Descritores:** Infecção; Sistema respiratório; Sepsis; Prognóstico; Biomarcadores; Procalcitonina

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 7 de janeiro de 2016

Aceito em 14 de março de 2016

### Autor correspondente:

Vandack Nobre

Rua Padre Rolim, 383/1.601 - Santa Efigênia

CEP: 30130-090 - Belo Horizonte (MG), Brasil

E-mail: vandack@gmail.com

**Editor responsável:** Jorge Ibrain de Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20160019

## INTRODUÇÃO

Infecções do trato respiratório inferior (ITRI) representam um espectro amplo e heterogêneo de doenças, acometendo pacientes em variados níveis de gravidade, desde a Atenção Primária até as unidades de terapia intensiva (UTI). Além disso, são condições extremamente prevalentes e potencialmente letais. No Brasil, casos de pneumonia representam a maior causa específica de internação na população geral, excetuando-se internações obstétricas.<sup>(1)</sup> Em países europeus, as taxas de mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade

(PAC) variam de 1% a 48%, e os custos atribuídos às pneumonias chegam a 10,1 bilhões de euros anualmente.<sup>(2)</sup> No ambiente de terapia intensiva, a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) representa a principal causa de infecção nosocomial e morte, com taxa de mortalidade de 24% a 50%.<sup>(3)</sup>

Como consequência, as ITRI representam a principal motivação de prescrição de antibióticos no âmbito ambulatorial e hospitalar.<sup>(4)</sup> Em UTI, invasões, comorbidades e imunocomprometimento prévio ou adquirido tornam os pacientes mais suscetíveis a infecções.<sup>(5)</sup> Além disso, pacientes gravemente enfermos podem apresentar, clínica e laboratorialmente, processos infecciosos de forma atípica, o que dificulta o diagnóstico diferencial entre pneumonia e outros quadros respiratórios. Como resultado, observa-se o uso excessivo e, muitas vezes, desnecessário de antibióticos, contribuindo para aumento de resistência bacteriana, custos e ocorrência de efeitos colaterais.<sup>(6)</sup>

A caracterização da gravidade e, por consequência, do prognóstico das ITRI representa outro grande desafio. Escores que utilizam dados clínicos, laboratoriais e radiológicos auxiliam sobremaneira (Quadros 1 e 2), com impacto direto no manejo dos pacientes. Contudo, esses escores podem não ser suficientes, se utilizados isoladamente. No caso de PAC, os instrumentos mais bem validados são o *Pneumonia Severity Index* (PSI),<sup>(7)</sup> com aplicabilidade limitada devido à sua complexidade, e o CURB-65 (acrônimo em inglês de cada fator medido: confusão mental, ureia, frequência respiratória, pressão arterial e idade),<sup>(8)</sup> de aplicação mais simples e utilizado amplamente na prática. Uma metanálise de 2011, que avaliou a capacidade desses escores em prever admissão em terapia intensiva, revelou sensibilidade de 74% para valores de PSI  $\geq 4$  e de 50% para o CURB-65.<sup>(9)</sup> Desse modo, se fosse considerado o uso isolado dessas ferramentas para determinação de local de tratamento, 26% a 50% dos pacientes avaliados teriam recebido cuidados em níveis de assistência inferiores aos necessários.

Por sua vez, em pacientes com suspeita de PAVM, a gravidade habitualmente é avaliada mediante utilização de escores gerais aplicados em pacientes graves, como o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3). No entanto, o próprio diagnóstico dessa condição enfrenta desafios, dada a baixa sensibilidade, especificidade e o longo tempo de processamento dos métodos microbiológicos, além da ausência de sinais clínicos e laboratoriais específicos de PAVM.<sup>(3,5)</sup>

**Quadro 1 - Escore CURB-65 para avaliação de gravidade de pneumonia adquirida na comunidade<sup>(8)</sup>**

Somar 1 ponto para cada variável presente:		
Confusão mental nova		
Ureia > 42mg/dL		
Frequência respiratória $\geq 30$ irpm		
PAS < 90mmHg ou PAD $\leq 60$ mmHg		
Idade $\geq 65$ anos		
Classificação	Mortalidade %	Recomendação
0	0,7	Baixo risco - tratamento ambulatorial
1	3,2	Baixo risco - tratamento ambulatorial
2	13	Risco intermediário - observação
3	17	Grave - hospitalização
4	41,5	Grave - hospitalização
5	57	Muito grave - UTI

PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; UTI - unidade de terapia intensiva.

**Quadro 2 - Escore *Pneumonia Severity Index*<sup>(7)</sup>**

Considerar a soma total de pontos:		
Idade: Homem - idade = pontos		
Mulher - idade - 10 = pontos		
Residência em asilo: + 10		
Neoplasia: + 30		
Doença hepática: + 20		
Insuficiência cardíaca congestiva: + 10		
Doença cerebrovascular: + 10		
Doença renal: + 10		
Sensorio alterado: + 20		
FR > 30irpm: + 20		
PAS < 90mmHg: + 20		
Temperatura axilar < 35 ou > 40°C: + 15		
FC > 125bpm: + 10		
pH arterial < 7,35: + 30		
Ureia > 78mg/dL: + 20		
Sódio < 130mEq/L: + 20		
Glicose > 250 mg/dL: + 10		
Hematócrito < 30%: + 10		
PaO <sub>2</sub> < 60mmHg: + 10		
Derrame pleural: + 10		
Classificação	Mortalidade %	Recomendação
I - Sem pontos	0,1 - 0,4	Tratamento ambulatorial
II - < 70	0,6 - 0,7	Tratamento ambulatorial
III - 70 - 90	0,9 - 2,8	Observação
IV - 90 - 130	8,5 - 9,3	Hospitalização
V - > 130	27 - 31	Hospitalização

FR - frequência respiratória; PAS - pressão arterial sistólica; FC - frequência cardíaca; PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio.

Nos últimos anos, vários grupos de pesquisadores buscaram identificar marcadores circulantes para a avaliação da gravidade das ITRI, auxiliando na determinação do prognóstico. Somados a escores clássicos, esses marcadores poderiam auxiliar na tomada de decisões terapêuticas

relativas, por exemplo, ao local de tratamento (por exemplo: UTI e enfermaria), ao espectro de cobertura antibiótica e à duração da terapia.<sup>(10)</sup> Dentre as moléculas testadas, destaca-se a procalcitonina (PCT), biomarcador que tem sido avaliado em diversos estudos clínicos com pacientes sépticos.<sup>(10,11)</sup> Níveis séricos elevados de PCT têm sido relacionados à presença de infecções bacterianas sistêmicas, assim como com a gravidade e a extensão das mesmas.<sup>(12,13)</sup> Além disso, como sua elevação é dependente da cascata de citocinas, ela pode ser rapidamente neutralizada pelo efeito antibacteriano dos antibióticos, permitindo que se associe sua cinética ao longo do tratamento com a resposta clínica ao tratamento instituído e com a ocorrência de desfechos clínicos relevantes em pacientes sépticos, como tempo de uso de antimicrobiano, tempo de internação e mortalidade.<sup>(11,14)</sup>

O objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão narrativa sobre os potenciais benefícios e as limitações do uso da procalcitonina como um marcador prognóstico em pacientes portadores de infecções do trato respiratório inferior nos diferentes cenários clínicos hospitalares, com ênfase no pronto atendimento e na terapia intensiva.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

A PCT é um peptídeo precursor do hormônio calcitonina composto por 116 aminoácidos. Em indivíduos saudáveis, é secretada apenas pelas células neuroendócrinas da tireoide. Entretanto, durante uma infecção bacteriana, a PCT é liberada por diversos tecidos e tipos celulares, como fígado, rins, adipócitos e células musculares, em resposta a antígenos bacterianos e a citocinas, como interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), atuando como mediador secundário da resposta inflamatória.<sup>(15)</sup> Em infecções virais, a produção de PCT é atenuada, ainda que ela possa atingir valores bastante elevados em viroses graves.<sup>(15,16)</sup> Após exposição a endotoxinas, os níveis plasmáticos de PCT começam a se elevar em 3 horas, atingindo pico entre 6 horas e 24 horas.<sup>(17)</sup> Seus níveis caem rapidamente quando a infecção fica sob controle, e não são afetados pela administração de anti-inflamatórios, como corticoides. Elevação dos níveis séricos da PCT pode ser observada em condições não infecciosas, como trauma, cirurgias, pancreatite e disfunção renal. A PCT tem sido um dos biomarcadores mais estudados na prática clínica.<sup>(13,18-21)</sup>

Diferentes estudos avaliaram o papel prognóstico da PCT em pacientes sépticos. Em coorte realizada com 75 pacientes, 63 deles apresentando choque séptico e 12 choque cardiogênico, as concentrações de PCT à inclusão

foram significativamente maiores nos pacientes com sepse, e um valor de corte de 6ng/mL à admissão distinguiu sobreviventes na terapia intensiva de não sobreviventes neste grupo de pacientes sépticos, com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 45%.<sup>(22)</sup> No entanto, o comportamento desse marcador ao longo dos primeiros dias de terapia antibiótica parece mais acurado em prever o prognóstico do que uma medida isolada. Em estudo publicado recentemente, 130 pacientes com sepse grave e choque séptico internados em UTI foram acompanhados por 18 meses.<sup>(23)</sup> O *clearance* de PCT em 24 horas e 48 horas após o diagnóstico da sepse foi significativamente maior nos sobreviventes, com área sob a curva (AUC) de 0,76 para predição de mortalidade em terapia intensiva, comparada a 0,68 para a variação do SOFA. Considerando outros desfechos clínicos relevantes, estudo de Charles et al. evidenciou o declínio de PCT entre segundo e terceiro dias de tratamento antibiótico como um preditor independente da resposta à terapia antimicrobiana empiricamente instituída, o que também foi associado à maior sobrevivência.<sup>(24)</sup> Fora do ambiente de terapia intensiva, a cinética da PCT como preditora de mortalidade em pacientes sépticos também foi avaliada com resultados positivos. Em coorte desenvolvida com 789 pacientes apresentando sepse grave ou choque séptico em unidade de cuidados intermediários, decréscimo dos níveis de PCT menores que 15% em 72 horas e menores que 20% entre as primeiras 24 horas e 72 horas foram preditores independentes de mortalidade em 30 dias, com *hazard ratio* (HR) de 3,9 (intervalo de confiança - IC95% 1,6 - 9,5;  $p < 0,0001$ ) e 3,1 (IC95% 1,2 - 7,9;  $p < 0,001$ ), respectivamente.<sup>(25)</sup> O que há de comum nesses três últimos estudos é o fato de que a maioria dos pacientes tinha pneumonia como sítio de infecção, respectivamente, 44%, 52% e 51%.

## VALOR PROGNÓSTICO DA PROCALCITONINA EM INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR

### Pacientes com infecções do trato respiratório inferior atendidos em serviços de pronto atendimento

Os principais estudos publicados sobre o valor prognóstico da PCT em pacientes atendidos em pronto atendimento são resumidos no quadro 3. Com o objetivo de avaliar a utilidade da PCT em pacientes que se apresentam com dispneia no pronto atendimento, pesquisadores italianos e estadunidenses investigaram duas coortes, em um total de 453 pacientes.<sup>(26)</sup> Medidas de PCT foram realizadas à admissão e associadas com o diagnóstico final e com a mortalidade aos 90 dias e em 1 ano. Dentre os pacientes

**Quadro 3** - Estudos que avaliaram o papel da procalcitonina em pacientes com infecções do trato respiratório inferior na comunidade em serviços de urgência

Autor	Ano	País	Desenho	Tamanho da amostra (N)	Critério de inclusão	Desfechos	Resultados	Observações
Alba et al. <sup>(26)</sup>	2015	Estados Unidos Itália	Bicêntrico, coorte prospectiva	453	Dispneia	Primário: diagnóstico de pneumonia Secundário: mortalidade em 1 ano	Desfecho primário: AUC 0,84 para PCT > 0,1ng/mL. Desfecho secundário: PCT como preditor independente de morte em 1 anos (HR: 1,8; IC95%: 1,4 - 2,3); Sem correlação em pacientes com pneumonia	Valor prognóstico como desfecho secundário
Travaglino et al. <sup>(27)</sup>	2012	Itália	Multicêntrico, coorte prospectiva	128	Febre	Níveis de MR-proADM e PCT em comparação ao APACHE II	Correlação positiva entre APACHE II e MR-proADM ( $r = 0,66$ ) e entre MR-proADM e PCT ( $r = 0,54$ ). Sem correlação entre PCT e APACHE II	Pequeno tamanho amostral, ITRI como subgrupo
Ugajin et al. <sup>(28)</sup>	2014	Japão	Unicêntrico, retrospectivo	213	PAC	Mortalidade aos 28 dias e necessidade de terapia intensiva	Sem correlação com mortalidade. PCT $\geq 10$ ng/mL relacionada à maior probabilidade de terapia intensiva	Dosagem semiquantitativa
Huang et al. <sup>(29)</sup>	2008	Estados Unidos	Multicêntrico, coorte prospectiva	1.651	PAC	Mortalidade em 30 dias	Valores baixos de PCT (< 0,1ng/mL) associados com menor mortalidade em pacientes de alto risco (LR negativo de 0,09)	Grande tamanho amostral. Intervalo de confiança amplo
Krüger et al. <sup>(30)</sup>	2008	Alemanha	Multicêntrico, coorte prospectiva	1.671	PAC	Mortalidade aos 28 dias Correlação com PCR, leucócitos e CRB-65	Acurácia similar ao CRB-65. Correlação positiva com mortalidade aos 28 dias. Identificação de pacientes com baixo risco de morte	Grande tamanho amostral, mas poucos pacientes de alto risco
Schuetz et al. <sup>(31)</sup>	2011	Suíça	Multicêntrico, retrospectivo	925	PAC	Mortalidade aos 30 dias Eventos adversos em 30 dias	Níveis iniciais fracos preditores de mortalidade (AUC 0,6). Níveis sequenciais mais úteis na previsão de eventos adversos	Grande tamanho amostral, dosagens sequenciais
Ramirez et al. <sup>(32)</sup>	2011	Espanha	Bicêntrico, coorte prospectiva	685	PAC	Admissão em terapia intensiva	Níveis de PCT < 0,35ng/dL garantiram com segurança a não necessidade de terapia intensiva em PAC grave	Pacientes com maiores critérios de gravidade excluídos
Kutz et al. <sup>(33)</sup>	2015	Suíça	Revisão sistemática e metanálise	2.065	PAC	Mortalidade aos 30 dias Falência terapêutica	PCT < 0,25ng/dL com VPN de 89,2% para falência terapêutica e 97,5% para mortalidade	Análise secundária de ensaios clínicos. Sem dados observacionais
Park et al. <sup>(34)</sup>	2012	Coreia do Sul	Unicêntrico, prospectivo	126	PAC	Mortalidade aos 28 dias	AUC 0,82. Acréscimo de predição aos escores clássicos	Pequeno tamanho amostral

AUC - área sob a curva; PCT - procalcitonina; HR - *hazard ratio*; MR-proADM - pró-adenomedulina; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; ITRI - infecções do trato respiratório inferior; LR - *likelihood ratio*; PAC - pneumonia adquirida na comunidade; VPN - valor preditivo negativo.

estudados, 60 tiveram diagnóstico inicial de pneumonia, 30 dos quais apresentavam insuficiência cardíaca descompensada como condição de base. Considerando-se todos os pacientes, os níveis séricos de PCT mostraram-se mais altos entre os pacientes que faleceram aos 90 dias (0,13 [0,08 - 0,41] ng/mL *versus* 0,06 [0,04 - 0,10] ng/mL;  $p < 0,001$ ) e ao fim de 1 ano (0,12 [0,08 - 0,38] ng/mL *versus* 0,06 [0,04-0,10] ng/mL;  $p < 0,001$ ), quando comparados aos sobreviventes. Na análise multivariada, os níveis séricos de PCT mostraram-se independentemente associados à mortalidade em 1 ano (HR = 1,8; IC95% 1,4 - 2,3;  $p < 0,001$ ), mas não houve associação significativa no grupo de pacientes com diagnóstico específico de infecção respiratória.

Na avaliação de pacientes febris admitidos em unidades de urgência, estudo observacional multicêntrico

incluiu 128 pacientes com suspeita de infecções graves, dentre elas ITRI, e avaliou o papel prognóstico da PCT e pró-adenomedulina (MR-proADM), medidas à admissão, em relação ao escore APACHE II, como um indicador indireto de mortalidade.<sup>(27)</sup> Do total, 44 pacientes apresentavam ITRI, em sua maioria casos de pneumonia ( $n = 31$ ). No grupo de pacientes com ITRI, foram encontradas correlações positivas, ainda que moderadas, entre o APACHE II e a MR-proADM ( $R = 0,66$ ;  $p = 0,0002$ ), e entre a MR-proADM e a PCT ( $R = 0,54$ ;  $p = 0,0001$ ). Não houve correlação significativa entre os níveis séricos de PCT e os valores do APACHE II.

Mensuração de níveis de PCT por meio de metodologias semiquantitativas, como o teste imunocromatográfico, revelaram resultados pouco satisfatórios. O valor prognóstico (ou seja, mortalidade aos 28 dias e necessidade



de internação em UTI) desse método foi testado em um estudo retrospectivo, envolvendo 213 pacientes que se apresentaram em setor de urgência com diagnóstico de PAC.<sup>(28)</sup> Não houve diferença significativa dos valores encontrados em relação à mortalidade. Apenas níveis acima de 10ng/mL (o que limita a sensibilidade e o valor preditivo negativo - VPN do marcador) foram significativamente associados à necessidade de internação em terapia intensiva ( $p < 0,001$ ), mas com *performance* inferior aos escores clássicos e a outros marcadores laboratoriais (AUC 0,87 para PSI; 0,86 para CURB-65; 0,85 para relação ureia/albumina; e 0,82 para PCT semiquantitativa;  $p < 0,001$ ).

Uma coorte multicêntrica realizada em 28 pronto-atendimentos americanos avaliou o valor prognóstico da PCT em um número mais expressivo de pacientes com PAC, contando com 1.651 inclusões.<sup>(29)</sup> Os valores de admissão de PCT não adicionaram informação prognóstica para a maioria dos pacientes. Apenas valores de PCT menores que 0,1ng/mL em pacientes de alto risco (PSI IV e V) foram significativamente associados a menor mortalidade em 30 dias, com *likelihood ratio* negativa de 0,09 neste grupo de pacientes.

Em 2008, um grupo alemão avaliou o papel prognóstico da PCT inicial em 1.671 pacientes atendidos em serviço de urgência com diagnóstico de PAC.<sup>(30)</sup> Nesse estudo, os níveis de PCT mostraram-se significativamente elevados nos pacientes mais gravemente enfermos segundo o CRB-65. Os níveis mais altos desse marcador foram observados entre os 70 pacientes que faleceram ao longo de 28 dias de seguimento (0,88 [0,32 - 3,38] ng/mL *versus* 0,13 [0,08 - 0,38] ng/mL;  $p = 0,0001$ ). Na curva ROC, a AUC para a PCT foi de 0,8 (0,75 - 0,84), comparável ao CRB-65. Esses achados, ainda que mais animadores, não foram reproduzidos em uma coorte de validação, constituída por 925 pacientes portadores de PAC, incluídos no estudo ProHOSP.<sup>(31)</sup> Neste caso, os níveis séricos iniciais de PCT obtiveram *performance* apenas moderada para predição de morte em 30 dias, com AUC de 0,6. Medidas sequenciais do marcador apresentaram melhora discreta da *performance*, com AUC de 0,61, 0,68 e 0,73 nos dias 3, 5 e 7, respectivamente. Ainda assim, o rendimento prognóstico da PCT não superou a acurácia dos escores tradicionalmente utilizados para predição de mortalidade (CURB-65 e PSI).

Outro estudo, concebido para avaliar o uso da PCT inicial na predição de internação em terapia intensiva, incluindo 685 pacientes com PAC atendidos em pronto atendimento, revelou que baixos níveis séricos do marcador ( $< 0,35$ ng/mL) foram associados a menor gravidade

da infecção e garantiam a segurança de internação fora da UTI em pacientes com PAC grave definida por meio de critérios menores.<sup>(32)</sup>

Ainda com pacientes atendidos em setores de urgência, uma revisão sistemática avaliou os valores de PCT à admissão em pacientes com ITRI em pronto atendimento e mostrou que os níveis séricos de PCT são associados à falência terapêutica (AUC 0,64 IC95% 0,61 - 0,67; OR 1,85; IC95% 1,61 - 2,12;  $p < 0,0001$ ) e à mortalidade em 30 dias (AUC 0,67; IC95% 0,63 - 0,71; OR 1,82; IC95% 1,45 - 2,29;  $p < 0,001$ ) de forma significativa, ainda que com correlação fraca a moderada. Valores de corte de 0,25ng/mL tiveram VPN de 89,2% e 97,5% e sensibilidade de 65,6% e 72,5% para falência terapêutica e mortalidade, respectivamente, também com valores estatisticamente significativos.<sup>(33)</sup>

Os resultados mais satisfatórios no cenário de pronto atendimento foram apresentados por estudo sul-coreano publicado em 2012, mas que contou com número reduzido de pacientes.<sup>(34)</sup> Os pesquisadores avaliaram o poder da PCT em prever mortalidade aos 28 dias em 126 pacientes que se apresentavam ao pronto atendimento com quadro clínico e radiológico de PAC. O nível sérico médio de PCT em pacientes com PSI I e II foi de 0,1ng/mL comparado a 0,61ng/mL nos pacientes com PSI V. Pacientes com CURB-65 0 e 1 tiveram PCT de 0,19ng/mL em comparação a 4,75ng/mL naqueles com escore  $\geq 3$ . Níveis médios de PCT à admissão foram significativamente maiores em não sobreviventes comparados a sobreviventes (1,96ng/mL *versus* 0,18ng/mL;  $p < 0,01$ ), com valores de AUC de 0,82, mais elevados do que os apresentados pelos outros biomarcadores estudados (proteína C reativa - PCR, velocidade de hemossedimentação e leucócitos) e semelhante aos dos escores clássicos (PSI = 0,87; CURB-65 = 0,86; *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* - IDSA/ATS = 0,84). Por fim, a adição da PCT aos escores elevou significativamente a acurácia preditiva dos mesmos para mortalidade aos 28 dias.

### **Pacientes internados, com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade**

O quadro 4 resume os principais estudos publicados sobre o valor prognóstico da PCT em pacientes com PAC, admitidos no hospital. O perfil clínico dos pacientes incluídos nesses estudos assemelha-se ao dos pacientes estudados nos trabalhos citados acima, ou seja, refere-se a pacientes avaliados em unidades de pronto atendimento, ainda que os desfechos mensurados possam ter sido diferentes. No que concerne ao uso da PCT na predição prognóstica de

**Quadro 4** - Estudos que avaliaram o papel da procalcitonina em pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade

Autor	Ano	País	Desenho	Tamanho da amostra (N)	Critério de inclusão	Desfechos	Resultados	Observações
Andrijevic et al. <sup>(35)</sup>	2014	Sérvia	Unicêntrico, coorte prospectiva	101	PAC	Mortalidade em 30 dias	Fraco preditor de mortalidade (AUC 0,66). PCT > 2,56ng/mL com sensibilidade 76% e especificidade 61,8%	Pequeno tamanho amostra
Kasamatsu et al. <sup>(36)</sup>	2012	Japão	Unicêntrico, coorte prospectiva	170	PAC	Mortalidade em 30 dias	AUC 0,8. Correlação com PSI (0,56) e CURB-65 (0,58)	Dosagem semiquantitativa
Menéndez et al. <sup>(37)</sup>	2008	Espanha	Bicêntrico, coorte prospectiva	453	PAC	Falência do tratamento (choque, ventilação mecânica ou morte)	PCT elevada no dia 1 como bom preditor de falência precoce (OR 2,7). Níveis reduzidos apresentaram forte VPN (0,95)	Sem definição de valor de corte

PAC - pneumonia adquirida na comunidade; AUC - área sob a curva; PCT - procalcitonina; PSI - *Pneumonia Severity Index*; OR - *odds ratio*; VPN - valor preditivo negativo.

pacientes internados com infecções respiratórias, uma coorte publicada em 2014 com inclusão de 101 pacientes internados por PAC demonstrou resultados semelhantes aos estudos citados anteriormente, reforçando a acurácia baixa a moderada da PCT em prever mortalidade em 30 dias neste grupo de pacientes, com valores de AUC 0,66 (IC95%: 0,54 - 0,78;  $p = 0,012$ ). O melhor valor de corte estabelecido, 2,56ng/mL, apresentou sensibilidade de 76% e especificidade de 61,8% para prever mortalidade.<sup>(35)</sup> Outro estudo prospectivo, envolvendo 170 pacientes internados com PAC apresentou resultados superiores da PCT inicial como preditor de sobrevida em 30 dias (AUC para óbito = 0,8; IC95%: 0,7 - 0,9), a despeito de ter utilizado método semiquantitativo para mensuração do biomarcador. A acurácia da PCT superou a de outros marcadores, como a PCR, porém mostrou-se inferior à acurácia dos escores CURB-65 (AUC = 0,88) e PSI (AUC = 0,89).<sup>(36)</sup> Finalmente, em estudo que avaliou o poder da PCT e de outros marcadores em prever falência de tratamento (isto é, ocorrência de choque, necessidade de ventilação mecânica ou morte em 72 horas), incluindo 453 pacientes com diagnóstico de PAC, níveis elevados de PCT (média 3,36ng/mL) no dia 1 foram preditores independentes de falência precoce da terapia, com níveis reduzidos apresentando VPN elevado para tal desfecho (VPN = 0,95).<sup>(37)</sup>

### Pacientes com pneumonia internados em unidade de terapia intensiva

A avaliação prognóstica do paciente grave é complexa, devido à multiplicidade de variáveis que influenciam em sua evolução clínica. Estudos da PCT em pacientes com infecções respiratórias em terapia intensiva mostram resultados promissores, mas ainda conflitantes (Quadro 5).

Em estudo recentemente publicado, incluindo 60 pacientes idosos com pneumonia nosocomial admitidos em terapia intensiva, a avaliação da cinética da PCT entre a

inclusão e o terceiro dia de seguimento foi o melhor preditor isolado de eficácia terapêutica, com AUC de 0,79 ( $p < 0,001$ ).<sup>(38)</sup> Um estudo prévio, publicado em 2006, avaliou o poder prognóstico da cinética da PCT em pacientes com PAC também internados em terapia intensiva, com resultados favoráveis.<sup>(39)</sup> Cem pacientes foram incluídos, e os níveis séricos da PCT foram mensurados nos dias 1 e 3. Elevação dos níveis de PCT entre os dois pontos foi independentemente associada à mortalidade na UTI, com OR = 4,539 (IC95%: 1,31 - 15,75;  $p = 0,017$ ). Em pacientes intubados, níveis de PCT abaixo de 0,95ng/mL no dia 3 foram associados a desfecho favorável, com taxa de sobrevida na UTI de 95%.

A acurácia prognóstica da PCT também foi avaliada em pacientes com exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que demandaram ventilação mecânica invasiva. Estudo realizado em 2009 com 116 pacientes demonstrou que os valores da PCT à admissão na UTI foram independentemente associados à mortalidade na terapia intensiva (HR = 1,01; IC95%: 1,00 - 1,03;  $p = 0,018$ ),<sup>(40)</sup> mas de maneira bastante sutil. A mortalidade foi significativamente superior em pacientes com PCT > 0,24ng/mL comparada àqueles com PCT < 0,24ng/mL (36% *versus* 17%;  $p = 0,031$ ; OR = 2,7; IC95%: 1,10 - 6,50).

Considerando estudos que envolveram pacientes com PAVM, Bloos et al. publicaram, em 2011, estudo multicêntrico que avaliou níveis de PCT em 175 pacientes gravemente enfermos sob ventilação mecânica, sendo 57 com PAC, 57 com pneumonia nosocomial e 61 com PAVM.<sup>(41)</sup> De modo interessante, os níveis iniciais de PCT eram mais elevados em pacientes com PAC do que naqueles apresentando PAVM, com mediana de 2,4 (0,95 a 15,8) *versus* 0,7 (0,3 a 2,15) ng/mL e  $p < 0,001$ . Os níveis iniciais e máximos de PCT correlacionaram-se com os valores máximos de SOFA. Os valores da AUC para mortalidade ao 28º dia

**Quadro 5** - Estudos que avaliaram o papel da procalcitonina em pacientes com pneumonia admitidos em unidade de terapia intensiva

Autor	Ano	País	Desenho	Tamanho da amostra (N)	Critério de inclusão	Desfechos	Resultados	Observações
Shi et al. <sup>(38)</sup>	2014	China	Unicêntrico, coorte prospectiva	60	Pneumonia nosocomial	Eficácia clínica e resposta microbiológica	Sem correlações com valores absolutos de PCT. Cinética da PCT como melhor indicador isolado de eficácia clínica (AUC 0,79)	Idosos
Boussekey et al. <sup>(39)</sup>	2006	França	Unicêntrico, coorte prospectiva	100	PAC grave	Mortalidade em terapia intensiva	Aumento da PCT do dia 1 ao 3 associado a mortalidade (OR 4,539)	Dosagem semiquantitativa
Rammaert et al. <sup>(40)</sup>	2009	França	Unicêntrico, coorte prospectiva	116	DPOC exacerbado	Mortalidade em terapia intensiva	PCT independentemente associada à mortalidade (HR 1,01; 1 - 1,03)	Apenas pacientes submetidos a ventilação invasiva foram incluídos
Bloos et al. <sup>(41)</sup>	2011	Canadá Estados Unidos Europa	Multicêntrico, coorte prospectiva	175	PAC e pneumonia nosocomial, incluindo PAV	Mortalidade aos 28 dias	AUC de 0,70 e 0,74 para PCT inicial e máxima. Valores de corte da PCT respectivamente 1,1ng/mL (OR 7,0; IC95% 2,6 to 25,2) e 7,8ng/mL (OR 5,7; IC95% 2,5 to 13,1)	Dosagem semiquantitativa. Amplo intervalo de confiança para valores de corte
Kutz et al. <sup>(33)</sup>	2015	Suíça	Revisão sistemática e metanálise	598	PAC, pneumonia nosocomial incluindo PAV e outros	Mortalidade aos 30 dias. Falência terapêutica	Sem correlação encontrada. AUC 0,50 (IC95%: 0,44 - 0,56). OR 1,05 (IC95%: 0,81 - 1,37)	Análise secundária de ensaios clínicos. Sem dados observacionais
Luyt et al. <sup>(42)</sup>	2005	França	Unicêntrico, coorte prospectiva	63	PAV	Desfecho combinado: mortalidade aos 28 dias, recorrência de PAV ou infecção extrapulmonar	Níveis de PCT nos dias 1, 3 e 7 fortes preditores de desfecho desfavorável (OR 12,3 dia 1 e 64,22 dia 7)	Pequeno tamanho amostra. Alta taxa de ocorrência do desfecho
Seligman et al. <sup>(43)</sup>	2006	Brasil	Unicêntrico, coorte prospectiva	71	PAV	Mortalidade aos 28 dias	Cinética da PCT faor independentemente associado (OR 4,43; IC95%: 1,08 -18,18)	Pequeno tamanho amostral Amplo intervalo de confiança
Hillas et al. <sup>(44)</sup>	2010	Grécia	Unicêntrico, coorte prospectiva	45	PAV	Mortalidade aos 28 dias e choque	AUC para mortalidade 0,79 no dia 1 (0,66 - 0,92) e 0,88 no dia 7 (0,77 - 0,99). Sem correlação na análise multivariada	Pequeno tamanho amostral
Boeck et al. <sup>(45)</sup>	2011	Estados Unidos Suíça	Multicêntrico, coorte prospectiva	101	PAV	Mortalidade aos 28 dias	PCT à admissão mais elevada naqueles que faleceram (1,36 versus 0,58ng/mL; p 0,017)	Desfecho secundário
Tanriverdi et al. <sup>(46)</sup>	2015	Turquia	Unicêntrico, coorte prospectiva	45	PAV	Mortalidade aos 28 dias	PCT > 1ng/mL no dia 3 como o mais forte preditor (OR 5,95; IC95%: 1,58-22,32)	Pequeno tamanho amostral. Amplo intervalo de confiança

PCT - procalcitonina; AUC - área sob a curva; PAC - pneumonia adquirida na comunidade; OR - *odds ratio*; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; HR - *hazard ratio*; PAV - pneumonia associada à ventilação; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

mostraram-se um pouco mais elevados para a PCT máxima (AUC = 0,74), quando comparados com a PCT inicial (AUC = 0,70) e o APACHE II (AUC = 0,69). O valor de corte ótimo do nível máximo de PCT para predição de morte aos 28 dias foi 7,8ng/mL (OR = 5,7; IC95%: 2,5 a 13,1). Entretanto, esses achados não foram confirmados em metanálise recentemente publicada, envolvendo 14 estudos e 598 pacientes internados em terapia intensiva, na qual os valores iniciais de PCT não foram associados com falência terapêutica ou mortalidade.<sup>(33)</sup>

Em 2005, foram incluídos 63 pacientes, com dosagens de PCT nos dias 1, 3 e 7 de seguimento, em estudo prospectivo para avaliar a cinética da PCT ao longo do curso da PAVM.<sup>(42)</sup> Um valor de corte de 1ng/mL no dia 1 apresentou sensibilidade de 83% e especificidade de 64% em prever ocorrência de desfecho desfavorável (mortalidade aos 28 dias, recorrência de PAVM ou infecção extrapulmonar). No dia 3, o corte de 1,5ng/mL apresentou sensibilidade de 74% e especificidade de 84% e, finalmente, no dia 7, um corte de 0,5ng/mL apresentou sensibilidade

de 90% e especificidade de 88%, todos testados para o mesmo desfecho. Em análise multivariada, valores de PCT acima dos mencionados para cada um dos dias avaliados foram independentemente relacionados a tais desfechos desfavoráveis, com OR de 12,3 para o dia 1 e de 64,2 para o dia 7.

No Brasil, investigadores avaliaram 71 pacientes com PAVM em relação ao valor prognóstico de PCT, PCR, *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) e SOFA à inclusão e no dia 4 do seguimento.<sup>(43)</sup> Como resultados, a sobrevida aos 28 dias foi fortemente relacionada com a queda da PCT ao longo dos dias avaliados, com OR de 5,67, superior à OR de queda da PCR e do escore SOFA (OR = 3,78 e OR = 3,08, respectivamente). Nessa análise, apenas a queda da PCT e da PCR permaneceram como fatores independentes de predição de sobrevida. Nessa mesma linha, um estudo grego, publicado em 2010, avaliou a *performance* da PCT e da PCR em prever evolução para choque séptico e para morte em 28 dias em uma coorte prospectiva com 45 pacientes com PAVM, com dosagem dos biomarcadores nos dias 1, 4 e 7 após inclusão.<sup>(44)</sup> A AUC para predição de sobrevida pela PCT nos dias 1 e 7 foi 0,79 (IC95% = 0,66 - 0,92) e 0,88 (IC95% = 0,77 - 0,99), respectivamente. No entanto, na análise multivariada, variações da PCT entre dias 1 e 7 (OR 7,23; IC95% = 0,008 - 0,468) e da PCR entre dias 4 e 7 (OR 4,59; IC95% = 0,013 - 0,824) não apresentaram significância como preditores de mortalidade. Nenhuma medida isolada dos biomarcadores se relacionou aos desfechos estudados.

Outra coorte que envolveu 101 pacientes com diagnóstico de PAVM para a análise de mortalidade aos 28 dias como desfecho primário revelou níveis de PCT significativamente elevados à admissão entre os pacientes não sobreviventes (1,36ng/mL *versus* 0,58ng/mL;  $p = 0,017$ ).<sup>(45)</sup> O decréscimo médio relativo da PCT após 72 horas do início do quadro foi de 26% em sobreviventes e 7% em não sobreviventes. Uma coorte prospectiva publicada mais recentemente com 45 pacientes avaliou a associação da cinética da PCT e da PCR entre a inclusão e os dias 3 e 7 de seguimento com a mortalidade no 28º dia.<sup>(46)</sup> Não houve diferença entre sobreviventes e não sobreviventes em relação aos valores de PCT à inclusão, mas os valores nos dias 3 e 7 eram significativamente maiores no grupo de não sobreviventes. Os valores de PCT caíram significativamente entre os dias zero e dia 7 no grupo sobrevivente, o que não ocorreu com a PCR. Considerando-se o dia 3, valores de PCT acima de 1ng/mL revelaram-se fortes preditores de morte, com OR de 5,95 (1,58 - 22,32).

## Limitações dos artigos publicados no tema

Ainda que existam diversos estudos publicados sobre o valor prognóstico da PCT em pacientes com ITRI, parece difícil estabelecer a real utilidade do marcador nesse contexto. Os estudos são bastante heterogêneos, dificultando a análise conjunta dos dados e a comparação de seus resultados. Observa-se que houve grande variedade de diagnósticos, estabelecidos sob diferentes critérios; os pacientes incluídos apresentavam diferentes níveis de gravidade, e os estudos foram conduzidos em cenários diversos (pronto atendimento, UTI e enfermaria). A maioria dos estudos foi realizada com pequeno número de pacientes e apresentou grande número de exclusões após triagem inicial, o que limita o poder das inferências estatísticas e a validade dos resultados apresentados. Além disso, os métodos de dosagem da PCT variaram entre os vários estudos, e alguns deles utilizaram técnicas semiquantitativas. Outras questões relevantes dizem respeito à ausência de acompanhamento dos pacientes além de 28 dias na maior parte dos estudos, à ausência de ajustes para potenciais fatores de confusão (como a insuficiência renal, por exemplo),<sup>(47)</sup> à ausência de análise de custo-efetividade e ao fato de a maior parte dos achados não terem sido testados em coortes de validação. Além disso faltam estudos experimentais que avaliem a mensuração da PCT como uma intervenção no manejo clínicos dos pacientes com ITRI.

## DISCUSSÃO

A maior parte dos estudos publicados demonstrou que os níveis séricos de PCT podem ser úteis em prever o prognóstico de pacientes com ITRI, entretanto sem superar de maneira consistente métodos laboratoriais e escores clínicos classicamente utilizados. Estudos que avaliaram os níveis séricos de PCT em pacientes com PAC no pronto atendimento são mais abundantes e contam com um número maior de pacientes. Nesse caso, os valores séricos de PCT foram preditores independentes de morte em alguns estudos,<sup>(29-31,33,34)</sup> mas com desempenho semelhante e muitas vezes não superiores - e não aditivos - a escores bem validados na avaliação dos pacientes com PAC, como o CURB-65 e o PSI. Percebe-se, portanto, que, neste cenário, a PCT deve ser vista como um elemento adicional, acrescentando acurácia a métodos clássicos, mas com valor limitado quando utilizada de forma isolada. Ainda neste cenário, a utilização da PCT parece mais útil quando da ocorrência de valores baixos, permitindo a identificação de pacientes com menor risco de evolução desfavorável. No entanto, valores de corte ideais para essa circunstância ainda não foram bem estabelecidos.



Na avaliação de pacientes internados, portadores de pneumonia nosocomial (inclusive PAVM) ou adquirida na comunidade, os resultados são menos robustos, provavelmente em função dos menores tamanhos amostrais e da menor quantidade de estudos. Nesse cenário, o comportamento dos níveis circulantes da PCT ao longo dos primeiros dias de tratamento antimicrobiano parece mais informativo e acurado do que o uso de medidas isoladas no início do tratamento, ainda que faltem análises sobre a custo-efetividade desta conduta. Aqui, assim como na urgência, devemos pensar na PCT como um elemento adicional à avaliação clínica global do paciente. Também nestes outros cenários, o VPN da PCT para morte e outros desfechos negativos mostrou-se mais elevado, com baixos níveis séricos predizendo melhor o prognóstico nos diferentes grupos de pacientes. Em termos de aplicabilidade prática, níveis baixos de PCT em um paciente sem indicação óbvia para terapia intensiva poderiam adicionar segurança à decisão de mantê-lo fora da UTI.

Para que a PCT se torne efetivamente útil para uso rotineiro como auxiliar de predição prognóstica em pacientes com ITRI, faz-se necessária a condução de estudos de intervenção que avaliem, de forma experimental, o uso da PCT sobre desfechos relevantes em pacientes com ITRI. Uma experiência nesse sentido foi conduzida por

Jensen et al.<sup>(48)</sup> em estudo multicêntrico na Dinamarca, que testou a utilidade de se realizar mensurações diárias da PCT como alerta para a necessidade de se ampliar intervenções terapêuticas (como o escalonamento do espectro antibiótico) e propedêuticas (como a tomografia computadorizada) relacionadas a complicações infecciosas em pacientes críticos. A PCT era mensurada diariamente nos pacientes do grupo experimental, e a “procalcitonina de alerta” foi definida como (1) PCT >1,0ng/mL, sem queda de pelo menos 10% em relação ao dia anterior ou (2) uma dosagem isolada de PCT à inclusão > 1,0ng/mL. Nesses casos, intensificavam-se as medidas propedêuticas e terapêuticas, conforme mencionado. Os autores não encontraram diferença entre os desfechos medidos nos grupos controle e de manejo guiado pela PCT, como mortalidade em 28 dias, duração das disfunções orgânicas e duração da permanência na UTI.

## CONCLUSÃO

O uso da procalcitonina como marcador prognóstico em pacientes com infecções do trato respiratório inferior possui aplicabilidade prática limitada e seu uso isolado não é superior a outras metodologias classicamente utilizadas para tal objetivo nos diferentes cenários clínicos hospitalares.

## ABSTRACT

Lower respiratory tract infections are common and potentially lethal conditions and are a major cause of inadequate antibiotic prescriptions. Characterization of disease severity and prognostic prediction in affected patients can aid disease management and can increase accuracy in determining the need for and place of hospitalization. The inclusion of biomarkers, particularly procalcitonin, in the decision taken process is a promising strategy. This study aims to present a narrative review of the potential applications and limitations of procalcitonin as a prognostic marker in hospitalized patients with lower respiratory tract infections. The studies on this topic are heterogeneous with respect to procalcitonin measurement techniques, cutoff values, clinical settings, and disease severity. The results show that procalcitonin delivers moderate performance for prognostic

prediction in patients with lower respiratory tract infections; its predictive performance was not higher than that of classical methods, and knowledge of procalcitonin levels is most useful when interpreted together with other clinical and laboratory results. Overall, repeated measurement of the procalcitonin levels during the first days of treatment provides more prognostic information than a single measurement; however, information on the cost-effectiveness of this procedure in intensive care patients is lacking. The results of studies that evaluated the prognostic value of initial procalcitonin levels in patients with community-acquired pneumonia are more consistent and have greater potential for practical application; in this case, low procalcitonin levels identify those patients with a low risk of adverse outcomes.

**Keywords:** Infection; Respiratory system; Sepsis; Prognosis; Biomarkers; Procalcitonin

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def> (accessed Set 20, 2015)
2. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
3. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. Review.
4. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008;358(7):716-27. Review.
5. Bonten MJ. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):115-21.
6. Wenzel RP. The antibiotic pipeline-challenges, costs, and values. *N Engl J Med*. 2004;351(6):523-6.
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
8. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
9. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1409-20.
10. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, 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.
11. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest*. 2012;141(4):1063-73.
12. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996-2003.
13. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35.
14. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13(2):R38
15. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-*l* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404.
16. Paiva MB, Botoni FA, Teixeira AL Jr, Miranda AS, Oliveira CR, Abrahão Jde O, et al. The behavior and diagnostic utility of procalcitonin and five other inflammatory molecules in critically ill patients with respiratory distress and suspected 2009 influenza A H1N1 infection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(4):327-34.
17. 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.
18. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
19. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, 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.
20. Bouadma L, Luyt CE, 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74.
21. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1297-371.
22. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1166-9.
23. de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance  $\Delta$  Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. 2015;30(1):219.e9-12
24. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13(2):R38.
25. Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, Antonielli E, Luise F, Sannicelli L, et al. Procalcitonin kinetics in the first 72 hours predicts 30-day mortality in severely ill septic patients admitted to an intermediate care unit. *J Clin Med Res*. 2015;7(9):706-13
26. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, Bajwa EK, Di Somma S, Januzzi JL Jr; Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) Network. Diagnostic and Prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Am J Med*. 2016;129(1):96-104.e7.
27. Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis*. 2012;12:184.
28. Ugajin M, Yamaki K, Hirasawa N, Yagi T. Predictive values of semi-quantitative procalcitonin test and common biomarkers for the clinical outcomes of community-acquired pneumonia. *Respir Care*. 2014;59(4):564-73.
29. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, Angus DC; GenIMS Investigators. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52(1):48-58.e2.
30. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richter K, von Baum H, Suttrop N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31(2):349-55.
31. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B; Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(2):384-92
32. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2211-7.
33. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care*. 2015;19:74
34. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1248-54.
35. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2014;9(3):162-7.
36. Kasamatsu Y, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Tanaka N, Oka H, Nakamura T, et al. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2012;17(2):330-6.

37. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008 May;63(5):447-52.
38. Shi Y, Xu YC, Rui X, Zhang HM, Wang Y, Du W. Procalcitonin kinetics and nosocomial pneumonia in older patients. *Respir Care*. 2014;59(8):1258-66.
39. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):469-72.
40. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009;14(7):969-74.
41. Bloos F, Marshall JC, Dellinger RP, Vincent JL, Gutierrez G, Rivers E, et al. Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2011;15(2):R88.
42. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):48-53.
43. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2006;10(5):R125.
44. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;35(4):805-11.
45. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur Respir J*. 2011;37(3):595-603.
46. Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):137-42.
47. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(3):269-74.
48. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, Thornberg KJ, Løken J, Steensen M, Fox Z, Tousi H, Søre-Jensen P, Lauritsen AØ, Strange D, Petersen PL, Reiter N, Hestad S, Thormar K, Fjeldborg P, Larsen KM, Drenck NE, Ostergaard C, Kjær J, Grarup J, Lundgren JD; Procalcitonin and Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048-58.