
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/ml ².

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 Gijssel, 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.