

CAROLINA FERREIRA DE OLIVEIRA

**Proteína C reativa versus procalcitonina para orientar a
duração da terapia antimicrobiana em pacientes
sépticos internados em centro de terapia intensiva**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2012

CAROLINA FERREIRA DE OLIVEIRA

**Proteína C reativa versus procalcitonina para orientar a
duração da terapia antimicrobiana em pacientes
sépticos internados em centro de terapia intensiva**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Co-orientadores: Prof. Fernando Antônio Botoni

Prof. José Carlos Serufo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

DEPARTAMENTO DE CLINICA MÉDICA

Chefe: Prof. Ricardo Menezes

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Coordenador)

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Sub-coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinto Ribeiro

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Paula Souza Lage Soares (Representante discente)

Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha
Porque alta vive.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Vandack, pela orientação, disponibilidade, e pelo apoio nesta caminhada algumas vezes difícil.

À Clara, pela disponibilidade, colaboração neste projeto.

Às equipes do Laboratório de Urgências do Hospital das Clínicas da UFMG e do Laboratório Geraldo Lustosa no Hospital Risoleta Tolentino Neves, pela coleta das amostras e realização das dosagens de PCR e procalcitonina.

Às equipes médicas das UTI do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital Risoleta Tolentino Neves, por acreditarem neste projeto.

Aos estudantes de medicina Camila, Helena e Marcos pelo auxílio na coleta de dados.

Ao Glaciano e ao Gabriel, pela compreensão da ausência.

À minha mãe, pelo apoio fundamental à realização de meus projetos.

Ao meu pai, pelo incentivo

RESUMO

Estudos recentes demonstraram que a procalcitonina (PCT) constitui ferramenta eficaz e segura para redução do uso de antibióticos em pacientes sépticos. A proteína C reativa (PCR) ainda não foi testada com esta finalidade. Neste estudo, objetivamos avaliar se a PCR é tão útil quanto a PCT para guiar terapia antimicrobiana em pacientes com sepse grave ou choque séptico internados em centro de terapia intensiva. Foi realizado ensaio clínico randomizado, aberto, controlado (NCT00934011) em dois hospitais universitários da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Foram incluídos 94 pacientes distribuídos em dois grupos: duração da terapia antimicrobiana guiada por PCT (Grupo PCT) ou PCR (Grupo PCR). No primeiro grupo, a suspensão do tratamento antibiótico foi sugerida quando os níveis séricos de PCT reduziram 90% do valor inicial e os de PCR, 50% do valor inicial, mas não antes de quatro dias (se níveis iniciais de PCT < 1,0ng/ml e de PCR < 100mg/L), ou de cinco dias (se níveis iniciais de PCT \geq 1,0ng/ml e de PCR \geq 100mg/L) de tratamento. O desfecho primário foi duração da antibioticoterapia para o primeiro episódio de infecção. Os desfechos secundários foram número total de dias sob antibioticoterapia, dias livres de antibiótico durante o seguimento no estudo, mortalidade em 28 dias de internação, mortalidade hospitalar, tempo de permanência na UTI e no hospital. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias ou até óbito ou alta hospitalar. Como resultados, 94 pacientes foram randomizados, sendo 49 para o grupo PCT e 45 para o grupo PCR. A média de idade foi de 59,8 (DP: 16,8) anos, e 57 (60,6%) pacientes eram do sexo masculino. Cinquenta e seis dos 94 pacientes (59,6%) pacientes tiveram diagnóstico de choque séptico, sem diferença entre os grupos. A mediana dos escores Apache II e SOFA à inclusão foram 21 (Q1-Q3: 14-26) e sete (Q1-Q3:4-10) pontos, respectivamente, e não foi observada diferença entre os grupos para nenhum dos escores ($p=0,828$ e $p=0,400$). A mediana dos níveis de PCR à inclusão foi similar entre os grupos: 242 mg/L (Q1-Q3: 133,7 – 313,2) no grupo PCT e 186,1 mg/L (Q1-Q3: 74,4 – 299,0) no grupo PCR, $p=0,403$. Não houve diferença entre os grupos PCT e PCR em relação à mediana dos níveis de PCT à admissão (3,87 ng/ml; Q1-Q3:1,56 - 19,96 vs. 3,81 ng/ml; Q1-Q3: 1,37 - 18,60 ng/ml; $p=0,691$). A mediana da duração da antibioticoterapia para o primeiro episódio de infecção foi de 7,0 (Q1-Q3: 6,0-8,5) dias no grupo PCT e de 6,0 (5,0-7,0) dias no grupo PCR, $p= 0,06$; com HR de 1.206 (IC: 95%: 0,774–1,30), persistindo sem diferença significativa entre os grupos na análise ajustada para a gravidade (escores APACHE II, SAPS III e SOFA). A mediana do total de dias sob antibioticoterapia durante o seguimento foi maior nos pacientes do grupo PCT, porém sem diferença estatística entre os grupos (13 vs. 8 dias, $p=0,183$). Finalmente, o número de dias livres de antibióticos por 1000 dias vivos mostrou-se similar entre os dois grupos (357,14 dias, Q1-Q3: 33,3 - 509,2 no grupo PCR vs. 357,10 dias, Q1-Q3: 0-541 no grupo PCT; $p=0,998$). Não houve diferença entre os grupos PCT e PCR em relação ao tempo de

permanência na UTI (14 vs 12 dias, $p=0,164$) e hospitalar (36 vs 25 dias, $p=0,175$). Em apenas nove (9,57%) pacientes o algoritmo proposto pelo estudo não foi seguido, sem diferença entre os grupos. Vinte e um pacientes em cada grupo morreram durante a internação, sem diferença entre os grupos ($p=0,836$). Concluindo, neste estudo observamos que a PCR é tão útil quanto a PCT na redução do uso de antibiótico em pacientes com sepse grave ou choque séptico internados em centro de terapia intensiva, sem aparente aumento da morbidade ou mortalidade dessa população. Esses resultados devem ser confirmados em estudos com populações maiores, idealmente multicêntricos.

Palavras-chave: Sepse, procalcitonina, proteína C reativa, antibiótico, unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Procalcitonin (PCT) guidance has been proved to safely shorten the duration of the antibiotic therapy in septic patients. C-reactive protein (CRP) has not been tested in this context. We sought to evaluate if CRP was as useful as PCT to guide antibiotic therapy in intensive care patients with severe sepsis or septic shock. Randomized noninferiority clinical trial (NCT00934011) conducted at two University Hospitals in Brazil. Patients with severe sepsis or septic shock admitted at one of two intensive care units (ICU) of the Universidade Federal de Minas Gerais were assessed for inclusion, and randomized to one of the two groups: PCT group and CRP group. According to the group of randomization, antibiotic were stopped when the initial levels of PCT and CRP had decreased at least 90% and 50%, respectively. Antibiotic interruption did not occur before Day 4, if baseline PCT levels were $< 1\text{ng/ml}$ or baseline CRP levels were $< 100\text{mg/L}$; and before Day 5, if baseline PCT levels were $\geq 1\text{ng/ml}$ or baseline CRP levels were $\geq 100\text{mg/L}$. The main endpoint was “duration of antibiotic therapy” for the first episode of infection. The secondary endpoint were “total days under antibiotic therapy”, “antibiotic-free days per 1000 days alive” during follow up, “all-cause 28-day mortality”, “length of stay in the hospital”, “length of stay in the ICU”. Patients were followed up for 28 days, or until death, if it occurred in the interim. As results, 94 patients were randomized: 49 patients to the PCT group and 45 patients to the CRP group. Overall, the mean age was 59.8 (SD: 16.8) years, and 57 (60.6%) patients were male. Fifty-six out of the 94 (59.6%) patients had septic shock, without significant difference between the groups ($p=0.53$). Median Apache II and SOFA score, both measured on inclusion, were 21 (Q1-Q3: 14-26) points and seven (Q1-Q3: 4-10) points, respectively, and no difference between the groups was observed ($p=0.828$ e $p=0,400$). Median CRP levels on inclusion were similar for patients of the PCT group (242; Q1-Q3: 133.7 – 313.2 mg/L) and for those of the CRP group (186.1; Q1-Q3: 74.4 – 299 mg/L), $p=0.403$. Similarly, the median PCT levels on inclusion were similar among patients of the PCT groups and those of CRP group (3.87; Q1-Q3: 1.56-19.96ng/ml vs. 3.81; Q1-Q3: 1.37-18.60 ng/ml; $p=0.691$). The median duration of antibiotic therapy for the first episode of infection was similar in the two groups: 7.0 (Q1-Q3: 6.0-8,5) days in the PCT group and 6.0 (Q1-Q3: 5.0-7.0) days in the CRP group; HR: 1.206 (95% CI: 0.774–1.30), $p=0.060$, and remained so after adjusting for severity (SOFA score, Apache II or SAPS III). The median of total days under antibiotic therapy during follow-up was higher in patients of the PCT group than in those of the CRP group (13 vs. 8 days, $p=0.183$). Finally, the number of antibiotic-free days per 1000 days alive was similar among the two groups (357.14, Q1-Q3: 33.3-509.2 in the CRP group vs. 357,1, Q1-Q3: 0-541 in the PCT group; $p=0.998$). The length of stay (LOS) was similar between PCT group and CRP group for the ICU (14 vs 12 days, $p=0.164$) and the hospital (36 in PCT vs 25 days, $p=0.175$). Protocol overruling occurred in only nine (9.57%) patients, without significant difference between the groups. Twenty-one patients died in each group ($p=0.836$).

Conclusion: In this study, we found that CRP might be as useful as PCT to reduce the antibiotic use in septic patients admitted to the ICU, with no apparent harm.

Key words: Sepsis, procalcitonin, C-reactive protein, antibiotic, intensive care.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACCP/SCCM: *American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee*
- APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
- ATS: *American Thoracic Society*
- CALC-1: calcitonina I
- CCP-1: *calcitonin carboxyl-terminus peptide-1*
- CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*
- CT: calcitonina
- CURB-65: confusão mental, uréia, frequência respiratória, pressão e idade
- CURVA ROC: *receiver operator characteristic curve*
- DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- DRC: Doença Renal Crônica
- D0: dia 0
- ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine*
- EUA: Estados Unidos da América
- HIV: vírus da imunodeficiência humana
- HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves
- ID: insulino-dependente
- ILAS: Instituto Latino Americano de sepsis
- IFN- γ : interferon- γ
- IL-1 β : interleucina-1 β
- IL-6: interleucina - 6
- mg/dl: miligramas por decilitro
- mg/L: miligramas por litro
- μ g/L: microgramas por litro
- mm³: milímetros cúbicos
- mmHg: milímetros de mercúrio
- MR-proANP: *midregional pro-atrial natriuretic peptide*
- ng/L: nanogramas por litro
- ng/ml: nanogramas por mililitro

- PAC: pneumonia adquirida na comunidade
- PAV: pneumonia associada à ventilação mecânica
- PCR: Proteína C Reativa
- PCT: Procalcitonina
- pro-ADM: *pro-adrenomedulin*
- PSI: *Pneumonia Severity Index*
- SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*
- SARA: Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
- SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
- SIS: *Surgical Infection Society*
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*
- TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TNF: fator de necrose tumoral
- TREM-1: *triggering receptor expressed on myeloid cells-1*
- UTI: Unidade de Terapia Intensiva
- VI: ventilação invasiva
- VNI: ventilação não-invasiva

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 – Flowchart for the decision to discontinue antibiotic treatment. _____ 51

Figure 2– Flowchart of inclusion of patients in the study. _____ 55

Figure 3 – Cox analysis showing the risk of antibiotic therapy suspended in the first episode of infection for the procalcitonin and CRP groups. _____ 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais estudos que avaliaram a mortalidade relacionada à sepse no Brasil _____	21
Table 1 - Characteristics of the patients included in the present study_____	57
Table 2 – Primary outcome analysis assessed according to the intention-to-treat _____	59
Table 3 – Secondary outcomes assessed according to the intention-to-treat_____	61

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A – Formulário individual para o registro das características clínicas e laboratoriais _____ 81

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido/ Responsável _____ 88

Apêndice C – Termo de consentimento livre e esclarecido/ Paciente _____ 91

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG _____ 94

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE SEPSE.....	17
2.2. EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE	17
2.2.1. <i>EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL</i>	19
2.3. DEFINIÇÕES DE SEPSE.....	22
2.4. INCERTEZA DIAGNÓSTICA E SUAS IMPLICAÇÕES.....	23
2.5. BIOMARCADORES DE INFECÇÃO	25
2.5.1. <i>PROTEÍNA C REATIVA</i>	27
2.5.2. <i>PROCALCITONINA</i>	28
2.6. BIOMARCADORES NA PRÁTICA CLÍNICA.....	30
2.6.1. <i>DIAGNÓSTICO DE SEPSE</i>	30
2.6.2. <i>PAPEL DO BIOMARCADOR NA DEFINIÇÃO PROGNÓSTICA</i>	32
2.6.3. <i>BIOMARCADOR COMO GUIA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE</i>	34
3. JUSTIFICATIVA	41
4. OBJETIVOS.....	42
4.1. OBJETIVO GERAL	42
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
5. ARTIGO.....	43
6. CONCLUSÕES	71
7. PERSPECTIVAS	72
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9. APÊNDICES	81
10. ANEXOS.....	94

1. INTRODUÇÃO

A sepse é definida como resposta inflamatória sistêmica na presença de infecção (Bone, Sibbald *et al.*, 1992). A sepse e as condições clínicas a ela associadas representam a principal causa de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) não coronarianas (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001). Alguns estudos mostram um aumento progressivo na incidência de sepse e na necessidade de hospitalização ao longo dos últimos anos (Chalupka e Talmor, 2012). A mortalidade relacionada à sepse ainda atinge níveis alarmantes, apesar de redução progressiva nos últimos anos, principalmente após a introdução das diretrizes para manejo desta entidade determinadas pelo *Surviving Sepsis Campaign* (Levy, Dellinger *et al.*, 2010). Portanto, a sepse segue representando um grande desafio para a medicina.

A incerteza diagnóstica leva frequentemente a excessos no uso de antibióticos, gerando aumento do índice de resistência bacteriana (Harbarth, 2001). Nos pacientes internados em UTI, a gravidade potencial dos pacientes, aliada à falta de métodos confiáveis para o diagnóstico de infecções agrava esse problema. O início de antibióticos, em situações de potencial gravidade, em que existe a suspeita de infecção, é bastante justificável, já que alguns estudos demonstraram que a instituição precoce de antibióticos reduz a mortalidade em pacientes portadores de infecções graves (Kumar, Roberts *et al.*, 2006). Entretanto, esses medicamentos frequentemente são mantidos por períodos mais longos do que o necessário, inclusive quando um diagnóstico alternativo ao de infecção é obtido (Fischer, Harbarth *et al.*, 2004).

Uma das formas mais eficazes de se reduzir a pressão para o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é a suspensão precoce dos antimicrobianos nos casos de infecção não confirmada ou pouco provável (Horisberger, Harbarth *et al.*, 2004). Experiências bem sucedidas têm sido relatadas, tanto em pacientes ambulatoriais, quanto naqueles hospitalizados (Singh, Rogers *et al.*, 2000; Chastre, Wolff *et al.*, 2003; Micek, Ward *et al.*, 2004)

Nos últimos anos, vários estudos vêm apontando para a possibilidade de se utilizar biomarcadores inflamatórios como auxílio na tomada de decisões relativas à interrupção do tratamento com antibióticos. Estudos têm demonstrado que a procalcitonina (PCT) é útil como guia auxiliar na redução do uso de antibióticos em diversos cenários, inclusive na terapia intensiva (Bouadma, Luyt *et al.*, 2010; Kopterides, Siempos *et al.*, 2010; Heyland, Johnson *et al.*, 2011; Schuetz, Chiappa *et al.*, 2011; Schuetz, Briel *et al.*, 2012). De acordo com a nossa revisão da literatura médica indexada, não há estudos publicados em que a proteína C reativa (PCR), considerada menos específica do que a PCT para identificação de infecção bacteriana, tenha sido testada para esse fim; *i.e.*, o seu potencial papel como ferramenta auxiliar para a tomada de decisões relativas à duração do tratamento com antibióticos não foi investigado.

Diante do exposto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar o efeito da utilização dos níveis séricos da PCR sobre a duração da terapia antimicrobiana, em pacientes com sepse grave ou choque séptico, comparando-o com o efeito produzido pelo uso da PCT.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE SEPSE

O termo sepse é derivado de uma palavra grega que significa putrefação. Este termo foi utilizado originalmente sem se ter conhecimento da origem microbiológica dessa condição. Apesar das primeiras descrições sobre bactérias terem ocorrido em 1680, foram gastos mais 200 anos para que se fizesse a relação entre bactéria e infecção. Apenas em 1914, Schottmueller demonstrou que a liberação de microrganismos patogênicos na corrente sanguínea era responsável pelos sinais e sintomas sistêmicos hoje conhecidos como sepse (Vincent e Korkut, 2008).

2.2. EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE

A sepse é ainda um grande desafio para a medicina. Grande investimento tem sido feito com objetivo de desenvolver novas terapias e entender os mecanismos da resposta inflamatória sistêmica e da disfunção orgânica múltipla observadas na sepse grave. Entretanto, informações epidemiológicas ainda são escassas (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001). Os principais estudos foram conduzidos em países desenvolvidos, refletindo, portanto, as características sociais e de saúde daqueles países.

A sepse e as condições clínicas a ela associadas representam a principal causa de morte nas UTI não coronarianas. Representaram 9,3% de todos os óbitos nos Estados Unidos no ano de 1995, equiparando à mortalidade relacionada ao infarto agudo do miocárdio (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001).

Diversos estudos mostraram aumento progressivo na incidência de sepse, inclusive de casos com necessidade de hospitalização (Chalupka e Talmor, 2012). Múltiplos fatores têm contribuído para esta realidade, entre eles os avanços ocorridos na medicina, evidenciados, por exemplo, pela melhoria dos cuidados à população idosa e aos pacientes imunossuprimidos, pelo uso disseminado de procedimentos e dispositivos invasivos, como cateteres intravasculares, drenos torácicos, tubos endotraqueais e diferentes próteses (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001; Brun-Buisson,

Meshaka *et al.*, 2004). Outro motivo para justificar o aumento na incidência de sepse refere-se à maior familiaridade dos médicos com esta condição, facilitando seu reconhecimento na prática clínica (Martin, Mannino *et al.*, 2003; Lagu, Rothberg *et al.*, 2012). No estudo de Angus e cols. (2001) realizado a partir da análise de registros de alta hospitalar em hospitais americanos não federais, foram detectados 750.000 casos de sepse grave no ano de 1995. Os pesquisadores projetaram um aumento na incidência dos casos de sepse grave de 1,5% ao ano (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001). Já o estudo desenvolvido posteriormente no mesmo país, a partir da avaliação de todas as internações hospitalares no período de 1979 a 2000, revelou um surpreendente aumento anual de 8,7% nas taxas de incidência durante o intervalo de tempo considerado (Martin, Mannino *et al.*, 2003). Entre 1993 e 2007, houve um aumento na incidência de sepse grave de 1,7% (Dombrovskiy, Martin *et al.*, 2007).

Dois estudos franceses avaliaram a incidência de sepse em hospitais daquele país. O primeiro, realizado a partir da análise dos dados coletados de 22 hospitais durante o período de 1993 a 2000, revelou um aumento da incidência de choque séptico nas admissões em UTI de 7% para 9,7% (Annane, Aegerter *et al.*, 2003). O segundo, um estudo de coorte conduzido em 206 UTI francesas durante o período de duas semanas em 2001, demonstrou um aumento global de 75% nos casos de sepse grave, entre as internações realizadas naquelas unidades, quando comparado aos dados obtidos pelo mesmo grupo no ano de 1993 (Brun-Buisson, Doyon *et al.*, 1995; Brun-Buisson, Meshaka *et al.*, 2004).

A mortalidade relacionada à sepse ainda atinge níveis alarmantes, apesar de redução progressiva ao longo dos anos, principalmente após a introdução das diretrizes para manejo desta entidade determinadas pelo *Surviving Sepsis Campaign*. No período de 2005 a 2008, os pesquisadores demonstraram uma redução na mortalidade de 37% para 30,8% (Levy, Dellinger *et al.*, 2010). Dombrovskiy e cols (Dombrovskiy, Martin *et al.*, 2007) relataram redução na mortalidade hospitalar de 45% em 1993 para 37% em 2003, um decréscimo de 0,8% ao ano. Lagu e cols (Lagu, Rothberg *et al.*, 2012), entretanto, observaram uma redução média na mortalidade de 2% ao ano. Mann e cols. (2012) em uma metanálise envolvendo 18 estudos em UTI

gerais de todo o mundo, no período de 1978 a 2008, mostraram mortalidade relacionada à sepse variando entre 26,5% a 61%. Quatro estudos reportaram mortalidade em 28 dias de acompanhamento entre 17% e 33% (Mann, Baun *et al.*, 2012).

Os custos relacionados ao tratamento da sepse e suas complicações são altos e estão se elevando ao longo dos anos. A sepse é uma das cinco afecções de tratamento hospitalar mais dispendiosas nos Estados Unidos (Chalupka e Talmor, 2012), com custos crescentes nos últimos anos (Angus, Linde-Zwirble *et al.*, 2001; Bates, Yu *et al.*, 2003). Essa tendência pode ser explicada pelo uso de tratamentos de alto custo e pela maior prevalência de sepse na população idosa, que é a fatia da população que mais cresce em todo o mundo.

2.2.1. EPIDEMIOLOGIA DA SEPSE NO BRASIL

O Brasil é um país com grande heterogeneidade populacional, no que diz respeito às características sócio-econômicas e ao acesso aos serviços de saúde. Isto dificulta a elaboração de conclusões epidemiológicas sólidas relativas às repercussões da sepse em nosso país (Silva, Pedro *et al.*, 2004).

Silva e cols. (2004) desenvolveram o primeiro estudo epidemiológico prospectivo realizado no Brasil (BASES). Foram analisadas todas as internações em UTI mistas de cinco hospitais de dois Estados do país (São Paulo e Santa Catarina) no período de maio de 2001 a janeiro de 2002. Dentre os hospitais avaliados, apenas um pertence à iniciativa privada. A taxa de mortalidade geral associada à sepse nos 28 dias de seguimento foi de 21,8%, atingindo 52,2% quando considerados apenas os casos de choque séptico. As taxas de incidência de sepse grave e choque séptico foram significativamente maiores quando comparadas às internações nos hospitais privados e públicos (15,3% vs. 35% e 11,7% vs. 30,7%, respectivamente). As taxas de mortalidade relacionadas à sepse grave e ao choque séptico também foram marcadamente superiores entre os pacientes internados nos hospitais públicos (32,7% vs. 51,6% e 33,3 vs. 57,1%), sendo que o *Acute Physiology and Chronic Health*

Evaluation II (APACHE II) da admissão dos pacientes não variou de modo significativo entre os dois grupos. O principal sítio infeccioso evidenciado nos casos de sepse de todas as UTI envolvidas foi o trato respiratório inferior (Silva, Pedro *et al.*, 2004).

Sales Junior e cols. (2006) realizaram coorte (Estudo Sepse Brasil) em um número maior de UTI públicas e privadas de todas as regiões do Brasil a partir da análise das internações ocorridas em setembro de 2003. A incidência de sepse em seus diferentes níveis de gravidade foi de 16,7%, semelhante às relatadas pelos estudos internacionais, porém a mortalidade geral em 28 dias foi surpreendentemente alta: 46,6% dos indivíduos admitidos com sepse ou que desenvolveram sepse faleceram durante o período observado. Tal taxa assumiu um espantoso valor de 65,3% quando avaliados apenas os casos de choque séptico (SALES JÚNIOR *et al.*, 2006).

O estudo PROGRESS incluiu 276 UTI em 37 países, entre eles o Brasil. Foram incluídos 12.570 pacientes com diagnóstico de sepse grave. A mortalidade média observada foi de 39,2%, com relevante diferença entre os países. No Brasil, a mortalidade foi extremamente elevada 56,1%, comparável apenas à Malásia com 56,8%, e consideravelmente mais elevada que em outros países: Alemanha, 36,3%; Argentina, 46,6%; Canadá, 30,3%; Índia, 37,4%, EUA 33%. Na Austrália, foi vista a menor mortalidade observada no estudo: 22,0% (Beale, Reinhart *et al.*, 2009).

O estudo COSTS, conduzido pelo Instituto Latino Americano de Sepse em 2007, avaliou os custos relacionados ao atendimento de 524 pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico em 21 UTI brasileiras. Foi demonstrado que a mediana de custos diários por paciente foi igual a 1.028,00 dólares, determinando um gasto global por doente, durante toda a permanência na UTI, igual a 10.595,00 dólares. Observaram também uma mortalidade hospitalar média de 43,8%, com APACHE II médio de $22,3 \pm 5,4$ e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) de $7,5 \pm 3,9$ (Sogayar, Machado *et al.*, 2008)

Os estudos epidemiológicos mostram que Brasil é uma das nações mundiais com maior mortalidade associada ao choque séptico. Desde 2004, o ILAS (Instituto Latino

Americano de Sepse) coordena o *Surviving Sepsis Campaign* no Brasil. Esta é uma campanha mundial desenvolvida com objetivo de reduzir a mortalidade relacionada à sepse, utilizando diretrizes baseadas em evidências científicas. Foi observado que, entre 2004 e 2008, houve uma redução absoluta inicial na mortalidade de 7,0%, entretanto esta redução não se manteve ao longo do período observado. Possíveis explicações para esse fato podem se relacionar ao atraso no diagnóstico da sepse e suas complicações e na falta de recursos disponíveis para o atendimento destes pacientes, além da má aderência aos protocolos do *Surviving Sepsis Campaign* (Machado e Mazza, 2010).

Tabela 1 – Principais estudos que avaliaram a mortalidade relacionada à sepse no Brasil

ESTUDO	Ano	Pacientes (n)	Centros (n)	Idade (anos)	APACHE II	Mortalidade (%)
BASES⁽¹⁾	2004	1383	5,0	65,0	16	21,8/52,2
SEPSE BRASIL⁽²⁾	2006	3128	65,0	62,0	20	46,6/65,3
COSTS⁽³⁾	2007	524	21,0	60,5	22	44,3
PROGRESS BRASIL⁽⁴⁾	2009	982	7,0	63,0	22	56

1 – SILVA et al., 2004; 2 – SALES-JÚNIOR et al., 2006; SOGAYAR et al., 2008; 4 – BEALE et al., 2009

2.3. DEFINIÇÕES DE SEPSE

De acordo com o consenso do *American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*, publicado em 1992 (Bone, Sibbald *et al.*, 1992), a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) refere-se a processo inflamatório induzido por diversas condições clínicas, inclusive o insulto infeccioso.

Caracteriza-se pela presença de pelos menos dois dos seguintes critérios clínicos:

- Temperatura corporal $> 38^{\circ}$ C ou $< 36^{\circ}$ C
- Frequência cardíaca > 90 batimentos/minuto
- Frequência respiratória > 20 incursões/minuto ou Pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) < 32 mmHg
- Global de leucócitos > 12.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3 ou mais de 10% de formas imaturas circulantes

Os critérios de SIRS refletem uma resposta adaptativa apropriada a um insulto, e não uma anormalidade. Portanto, SIRS não deve ser considerada uma entidade patológica (Vincent e Korkut, 2008).

Por sua vez, a sepse é definida como SIRS associada a infecção. Considerando-se a gravidade do paciente e a presença de lesão orgânica associada, os estratos clínicos na sepse podem ser definidos da seguinte maneira (Bone, Sibbald *et al.*, 1992):

- Sepse: representa a resposta sistêmica gerada pela ocorrência de uma infecção
- Sepse grave: é definida como sepse associada à presença de pelo menos uma disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. As anormalidades de perfusão incluem a presença de acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência
- Choque séptico: é considerado como uma instância da sepse grave que, além da presença de disfunção orgânica, caracteriza-se pela ocorrência de hipotensão refratária à reposição volêmica.

Em 2001 algumas sociedades de terapia intensiva da Europa e dos Estados Unidos se reuniram para rever as definições de sepse estabelecidas na conferência de 1991. Participaram desta conferência, representantes do *American College of Chest Physicians (ACCP)*, da *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, da *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, da *American Thoracic Society (ATS)*, e da *Surgical Infection Society (SIS)* (Levy, Fink et al., 2003). Os participantes concluíram que as definições de sepse e seu espectro de gravidade determinadas pela conferência de 1991 ainda são adequadas para utilização tanto na prática clínica quanto nos ensaios clínico. Entretanto, como os critérios de SIRS são muito sensíveis e pouco específicos, propôs-se uma lista de sinais e sintomas sugestivos de sepse para auxiliar na diferenciação entre SIRS e sepse. Esta lista contém sinais clínicos e sintomas de resposta inflamatória, alterações laboratoriais (ex: leucocitose, dosagem sérica de PCR e PCT), variáveis hemodinâmicas, sinais de disfunção orgânica.

Não foi demonstrada diferença, entre as duas definições, em relação à acurácia no diagnóstico de sepse (Zhao, Heard et al., 2012). Apesar das críticas aos conceitos estabelecidos pela ACCP/SCCM 1992, eles são amplamente utilizados em estudos clínicos e serão utilizados neste trabalho como definidores dos casos de sepse e seu espectro de gravidade.

2.4. INCERTEZA DIAGNÓSTICA E SUAS IMPLICAÇÕES

O diagnóstico de sepse e das disfunções orgânicas a ela relacionadas é dificultado por sua apresentação inespecífica. Os critérios de SIRS podem ser preenchidos por mais de dois terços dos pacientes internados em UTI (Vincent, 1997), sendo desencadeados por causas tão diversas como politraumas, isquemias e lesões teciduais, choque hemorrágico, disfunções orgânicas imunomediadas, dentre outras (Bone, Sibbald et al., 1992). Os achados microbiológicos utilizados na distinção entre causas infecciosas e não infecciosas de resposta inflamatória sistêmica possuem limitações: (1) baixa sensibilidade expressa nitidamente pelo fato de que até 50% dos pacientes com sepse não apresentam confirmação microbiológica de infecção

(Vincent, 1997); (2) limitações na distinção entre colonização e infecção (Kopterides, Siempos *et al.*, 2010)

No entanto, o diagnóstico precoce e acurado da ocorrência de infecção é indispensável, já que o atraso na instituição de terapêutica adequada pode determinar agravamento da sepse, com implicações negativas nos índices de morbidade e mortalidade associados (Reinhart, Meisner *et al.*, 2006). Kumar e cols. demonstraram que cada hora de atraso na administração de antibiótico nas primeiras seis horas de manejo de um paciente séptico leva a uma redução média na sobrevida de 7% (Kumar, Roberts *et al.*, 2006).

A incerteza diagnóstica associada à gravidade potencial dos pacientes admitidos em UTI leva ao uso abusivo de antibióticos (Harbarth, 2001; Fischer, Harbarth *et al.*, 2004). Isso contribui para o aumento da incidência de resistência bacteriana e dos custos terapêuticos, adicionando riscos não negligenciáveis de efeitos tóxicos e alérgicos secundários às drogas (Whitney, Farley *et al.*, 2000; Carrigan, Scott *et al.*, 2004; Simon, Gauvin *et al.*, 2004).

A associação entre a exposição a antibiótico, o desenvolvimento de bactérias multirresistentes e o desfecho clínico desfavorável levou ao desenvolvimento de estratégias para reduzir o consumo de antibióticos (Parker, Kutsogiannis *et al.*, 2008). Três ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), mostraram que a redução no tempo de antibioticoterapia não estava associada a desfecho desfavorável (Singh, Rogers *et al.*, 2000; Chastre, Wolff *et al.*, 2003; Micek, Ward *et al.*, 2004). Singh e cols (2000) estudaram tempo de antibioticoterapia em pacientes com diagnóstico de PAV. Os pacientes com *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) ≤ 6 foram randomizados para tratamento guiado pelo médico assistente ou para o uso de ciprofloxacina por três dias, com posterior reavaliação e suspensão de antibiótico se CPIS permanecesse menor ou igual a seis. Os autores observaram redução na indução de resistência bacteriana, na incidência de superinfecção e nos custos do tratamento, sem aumentar tempo de internação e mortalidade. Posteriormente, Chastre e cols. (2003) mostraram que a eficácia do tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica com oito

ou 15 dias de antibioticoterapia era semelhante, exceto nos casos em que a infecção era provocada por bastonetes Gram negativos não fermentadores. Neste grupo, houve um aumento na taxa de recorrência de infecção no grupo tratado por 8 dias quando comparada com o grupo que recebeu 15 dias de antibioticoterapia, entretanto, sem aumento da mortalidade. Neste caso, o tratamento com 15 dias de antibiótico era recomendado (Chastre, Wolff *et al.*, 2003). Micek e cols. randomizaram pacientes com diagnóstico de PAV para receber tratamento conforme critérios estabelecidos por médico assistente ou conforme protocolo de suspensão de antibiótico. No grupo de intervenção, antibioticoterapia era suspensa quando etiologia não infecciosa para o infiltrado pulmonar era encontrada e sinais e sintomas de infecção desapareciam. Deste modo, os autores conseguiram reduzir de forma segura o tempo de antibioticoterapia de 8 para 6 dias (Micek, Ward *et al.*, 2004). Em conjunto, esses estudos permitiram que repensássemos de forma mais crítica o tempo de antibioticoterapia necessário para o tratamento de infecções suspeitas ou confirmadas em pacientes internados em UTI.

Mais recentemente, alguns estudos mostraram que biomarcadores inflamatórios, usados em associação com os dados clínicos e laboratoriais tradicionalmente considerados, poderiam auxiliar na redução do tempo de antibioticoterapia em pacientes com sepse (Heyland, Johnson *et al.*, 2011).

2.5. BIOMARCADORES DE INFECÇÃO

Define-se biomarcadores como variáveis biológicas mensuráveis que se correlacionam a processos normais ou patológicos, podendo ser utilizados para o diagnóstico de diferentes condições clínicas, para a avaliação de resposta à uma determinada terapêutica, e como indicadores prognósticos (Group., 2001).

Considera-se que um biomarcador ideal deve acrescentar algum tipo de valor ao julgamento clínico, sendo capaz de diferenciar os indivíduos sadios daqueles com doença em atividade, de normalizar-se após o tratamento adequado e/ou de correlacionar-se ao prognóstico de determinada condição clínica. Além disso, sua mensuração deve ser relativamente rápida, de fácil execução e custo acessível

(Reinhart, Meisner *et al.*, 2006). Os biomarcadores podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto. No último caso, o potencial ganho de desempenho com a utilização de biomarcadores associados se contrapõe com possíveis dificuldades técnicas, custos mais elevados, e com a dificuldade de interpretação dos resultados obtidos quando do uso concomitante de diferentes variáveis.

O repertório de moléculas protéicas relacionadas à resposta inflamatória às infecções é extenso e inclui citocinas, quimiocinas, mediadores de adesão, receptores solúveis e proteínas de fase aguda (Carrigan, Scott *et al.*, 2004; Ventetuolo e Levy, 2008). Surpreendentemente, há ainda apenas dados limitados sobre a resposta de muitas delas aos processos infecciosos de diferentes etiologias, o que dificulta a elaboração de conclusões consistentes (Kellum, Kong *et al.*, 2007).

A proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) foram os marcadores biológicos mais amplamente estudados como ferramentas auxiliares na condução de pacientes com suspeita de infecções bacterianas. Isto se deve, em grande parte, à maior facilidade técnica de mensuração dessas moléculas, as quais têm testes comerciais bem padronizados e automatizados, aos baixos custos (notadamente da primeira), à sua acessibilidade em grande parte dos laboratórios de análises clínicas, e à cinética mais favorável para a aplicabilidade clínica (Carrigan, Scott *et al.*, 2004; Simon, Gauvin *et al.*, 2004; Reinhart, Meisner *et al.*, 2006).

2.5.1. PROTEÍNA C REATIVA

A PCR, descoberta em 1930 e assim denominada por ser capaz de precipitar o polissacarídeo-C da parede celular do *Streptococcus pneumoniae*, foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita, sendo um marcador sensível de inflamação e dano tecidual (TILLET e FRANCIS, 1930). Pertence à família das pentraxinas, sendo composta por cinco subunidades idênticas de polipeptídeos não glicosilados que adquirem uma configuração anular. Os sítios de ligação localizam-se em sua face côncava e muitos de seus potenciais ligantes, intrínsecos e extrínsecos, já foram descritos. Os ligantes autólogos incluem lipoproteínas, membranas celulares lesadas, fosfolípidos, partículas de ribonucleoproteínas e células apoptóticas. Os ligantes heterólogos incluem glicanos, fosfolípidos e outros constituintes de microorganismos, tais como componentes capsulares e somáticos de bactérias, fungos e parasitos (Pepys e Hirschfield, 2003). A PCR é produzida pelos hepatócitos sob estímulo principal da interleucina-6 (IL-6), atingindo seus valores de pico cerca de 48 horas após o início do insulto. Sua meia-vida é de aproximadamente 19 horas e sua concentração mediana em indivíduos saudáveis é de 0,8 mg/L, sendo que o valor de 10 mg/L engloba 99% da população considerada normal (Pepys e Hirschfield, 2003; Ho e Lipman, 2009). As concentrações séricas da PCR não estão sujeitas às variações circadianas ou de alimentação e, à exceção da falência hepática fulminante, não há outras patologias descritas que reduzam seus níveis no sangue. Poucas drogas (*e.g.* estatinas, niacina e fibratos) são capazes de diminuir suas concentrações séricas, ao menos que atuem no estímulo inflamatório basal, como o fazem os antibióticos nas infecções e os corticosteróides nas doenças inflamatórias. De maneira oposta, algumas condições específicas como obesidade, tabagismo, *Diabetes Mellitus*, sedentarismo e terapia hormonal com estrogênios ou progestágenos estão associadas à elevação discreta dos níveis séricos de PCR (Ho e Lipman, 2009; Vincent, Donadello *et al.*, 2011).

A PCR possui propriedades pró e anti-inflamatórias: (1) ativa o sistema complemento após ligar-se a polissacarídeos bacterianos; (2) dificulta a adesão de granulócitos às células endoteliais e a síntese de superóxidos; (3) estimula a síntese de

antagonistas do receptor de interleucina-1 (IL-1) (Reinhart, Meisner *et al.*, 2006; Ho e Lipman, 2009).

Diversas condições inflamatórias associam-se à elevação dos níveis séricos de PCR, incluindo infecções bacterianas e fúngicas, infecções virais graves com quadros de Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), doenças inflamatórias sistêmicas como artrite reumatóide, necrose tecidual como infarto do miocárdio e pancreatite, politraumas, cirurgias, neoplasias malignas e possivelmente, uso abusivo de algumas drogas. Há algumas exceções de doenças inflamatórias sistêmicas que se associam a um aumento apenas discreto, ou até mesmo ausente, dos níveis de PCR, como a esclerodermia, a dermatomiosite, o lúpus eritematoso sistêmico, a retocolite ulcerativa, leucemias e doença do hospedeiro *versus* enxerto (Reinhart, Meisner *et al.*, 2006; Ho e Lipman, 2009; Vincent, Donadello *et al.*, 2011).

Apesar da falta de especificidade relativa às diferentes naturezas dos processos inflamatórios e da longa meia-vida, a medida seriada deste biomarcador pode nos ajudar a definir evolução do processo infeccioso. Além disso, sua mensuração é simples, confiável e acessível à maior parte dos serviços de saúde. Tais características fazem da PCR um potencial biomarcador da terapia antimicrobiana.

2.5.2. PROCALCITONINA

A PCT é um pró-hormônio precursor da calcitonina, constituída por 116 aminoácidos. A PCT é normalmente produzida pelas células neuroendócrinas C da tireóide e, em menor quantidade, por células neuroendócrinas pulmonares. Em condições normais, são encontrados no soro a PCT intacta, a calcitonina, uma sequência de 57 aminoácidos aminoterminais (NProCT), um peptídiocarboxiterminal de 21 aminoácidos (CCP-1 ou Katalcin) e o CCP-1 ligado à calcitonina (Becker, Nylén *et al.*, 2004; Becker, Snider *et al.*, 2008).

Nos pacientes com resposta inflamatória sistêmica decorrente de infecções, principalmente de etiologia bacteriana, a PCT passa a ser produzida por praticamente todos os tecidos do corpo, notadamente fígado, baço, pâncreas, rins e intestino.

Nesses casos, a produção de PCT, que pode atingir níveis muito elevados, ocorre devido à expressão aumentada do gene CALC-1, determinada por citocinas inflamatórias, notadamente a IL-1, o fator de necrose tumoral (TNF). Dá-se uma secreção por via citocina-símili, ao invés da secreção por via hormonal. Acredita-se que o pró-hormônio seja liberado em detrimento do hormônio maduro, já que os tecidos citados não possuem grânulos de estocagem, onde a PCT sofreria o processamento enzimático pós-translacional que ocorre em condições fisiológicas (Becker, Nylén *et al.*, 2004). A PCT eleva-se também em cirurgias de grande porte (Meisner, Tschaikowsky *et al.*, 1998), trauma (Benoist, Mimos *et al.*, 1998), insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, choque hemorrágico e circulação extracorpórea. (Meisner, Tschaikowsky *et al.*, 1998; Niebauer, Volk *et al.*, 1999; Reinhart, Karzai *et al.*, 2000; Becker, Nylén *et al.*, 2004).

Não se sabe exatamente qual seria o papel da PCT na resposta às infecções. Estudos demonstram que PCT exógena administrada a animais saudáveis não traz nenhum efeito adverso detectável. Entretanto, quando administrada a animais sépticos, há uma elevação da mortalidade. A administração de anticorpo específico contra PCT em animais sépticos associa-se à redução da mortalidade. Portanto, a PCT não seria apenas um biomarcador, mas também um mediador da resposta inflamatória ao agente agressor (Nylén, Whang *et al.*, 1998).

A PCT não se eleva em outras condições inflamatórias, como doença inflamatória intestinal, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, gota ou doença de Still. A PCT também não sofre influência da terapia com glicocorticóides ou anti-inflamatórios não-esteróides. Além disso, acreditava-se que a PCT não se elevava ou elevava-se apenas modestamente em pacientes com infecção viral (Assicot, Gendrel *et al.*, 1993). Na pneumonia viral há produção de interferon gama (IFN- γ) e essa citocina inibiria a síntese de PCT (Gilbert, 2011). Entretanto, estudos recentes, não mostram boa performance da PCT em distinguir infecção do trato respiratório inferior de etiologia bacteriana e viral (Ingram, Inglis *et al.*, 2010; Paiva, Botoni *et al.*, 2012).

A PCT apresenta cinética potencialmente vantajosa em relação à PCR, elevando-se a partir de 3 a 4 horas após o primeiro insulto bacteriano, e atingindo o pico entre 12 e 24 horas (Becker, Nylén *et al.*, 2004).

Em estudos iniciais de avaliação da PCT, um teste relativamente insensível (LUMI-Test®, Brahms, Hennigsdorf, Alemanha) foi utilizado, apresentando uma sensibilidade de 0.3 to 0.5 ng/ml. Esses níveis são, entretanto, até 100 vezes superiores aos níveis circulantes mensurados em pessoas saudáveis sem infecção. Atualmente, estão disponíveis no mercado testes de alta sensibilidade, citando-se como principais representantes, o Kryptor® (Brahms, Alemanha) e o VIDAS® (BioMérieux, França). Esses testes apresentam sensibilidade funcional de 0.06 e 0.05 ng/ml, o que corresponde a somente quatro vezes a concentração sérica de PCT em indivíduos saudáveis, e são capazes de detectar tanto a PCT quanto a CCP-1. Esses novos testes favoreceram, portanto, o uso deste marcador em ensaios clínicos (Christ-Crain e Müller, 2005).

2.6. BIOMARCADORES NA PRÁTICA CLÍNICA

Um biomarcador de infecção pode fornecer informações adicionais àquelas trazidas pelo quadro clínico e laboratório de rotina, favorecendo a definição de diagnóstico e de prognóstico, além de guiar terapia (Vincent, Donadello *et al.*, 2011). Os estudos de PCT e PCR envolvem estas três áreas.

2.6.1. DIAGNÓSTICO DE SEPSE

Apesar das inúmeras vantagens da PCT sobre outros biomarcadores, ela ainda não se estabeleceu como ferramenta definitiva e indiscutível no diagnóstico de infecção em pacientes com SIRS (Kibe, Adams *et al.*, 2011; Kopterides e Tsangaris, 2012). Uzzan e cols. (2006) analisaram 25 estudos, envolvendo 2966 pacientes com diagnóstico de sepse. A acurácia diagnóstica da PCT e da PCR foi avaliada em 25 e 15 estudos respectivamente. Os autores verificaram que a sensibilidade diagnóstica da PCT variou entre 42% e 100%, e a especificidade entre 48% e 100%. Em relação à PCR, a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico de sepse mostraram-se mais baixas, variando entre 35% e 100%, e 18% e 84%, respectivamente. Essa metanálise mostrou

OR para acurácia diagnóstica da PCT de 15,7 (IC 95%, 9,1 – 27,1), e de 5,5 (IC95% 3,2 – 9,2) para PCR. Os autores concluíram que, apesar da heterogeneidade dos estudos, a PCT representa um biomarcador confiável para diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico, e que a PCT é superior à PCR no diagnóstico de infecção (Uzzan, Cohen *et al.*, 2006).

Por outro lado, em metanálise publicada em 2007, a acurácia estimada da PCT no diagnóstico de infecção em pacientes criticamente enfermos foi baixa, com as médias dos valores de sensibilidade e especificidade iguais a 71% e área abaixo da *receiver operator characteristic curve* (curva ROC) igual a 0,78. Os estudos incluídos nesta metanálise utilizaram pontos de corte bastante distintos, variando de 0,5 a 20 ng/ml (Tang, Eslick *et al.*, 2007).

Em relação à PCR, foi observado que existe sobreposição dos níveis séricos de PCR entre pacientes infectados e não infectados, particularmente nos pacientes internados em UTI, visto que outras causas de inflamação podem estar presentes (Vincent, Donadello *et al.*, 2011). Apesar de alguns estudos sugerirem o uso de PCR como ferramenta diagnóstica (Sierra, Rello *et al.*, 2004; Póvoa, Coelho *et al.*, 2005a; 2006), este biomarcador também não se estabeleceu de maneira definitiva. Em estudo envolvendo 190 pacientes internados em UTI, Ugarte e cols. relataram sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infecção de apenas 67,6% e 61,3% respectivamente, com ponto de corte de 7,9 mg/dL (Ugarte, Silva *et al.*, 1999). Ruiz-Alvarez e cols. (2009), em estudo envolvendo 103 pacientes com diagnóstico suspeito de sepse, mostraram que a PCR não pode ser considerada como fator preditor de infecção (Ruiz-Alvarez, García-Valdecasas *et al.*, 2009). Estes resultados foram confirmados por metanálise publicada por Uzzan e cols. citada previamente (Uzzan, Cohen *et al.*, 2006).

Tanto em relação à PCT quanto à PCR, a heterogeneidade dos estudos dificulta a interpretação da literatura. A análise de diferentes estudos mostra que os marcadores têm muitas limitações relativas à sensibilidade e à especificidade, o que dificulta sua utilização na identificação de pacientes com diagnóstico de sepse.

2.6.2. PAPEL DO BIOMARCADOR NA DEFINIÇÃO PROGNÓSTICA

O nível sérico da PCT eleva-se de acordo com a gravidade da sepse e com a disfunção orgânica (Giamarellos-Bourboulis, Mega *et al.*, 2002). Por isso, a PCT vem sendo amplamente estudada como indicador de prognóstico no paciente com diagnóstico de sepse.

Um dos maiores estudos sobre o uso da PCT como indicador prognóstico foi desenvolvido por Jensen e cols., em 2006. Neste estudo prospectivo, envolvendo 472 pacientes internados em UTI, a PCT era medida diariamente. Os autores encontraram que medidas iniciais $> 1,0\text{ng/ml}$ ou elevação do nível sérico do marcador ao longo do acompanhamento acima desses valores era preditor independente de mortalidade em 90 dias. A PCR e a contagem de leucócitos, entretanto, não se relacionaram com mortalidade (Jensen, Heslet *et al.*, 2006). Em um estudo com tamanho de amostra menor, Pettilä e cols. (2002) demonstraram que havia diferença estatística significativa entre pacientes que tinham desfecho favorável e aqueles que evoluíram para óbito no 1º. ou 2º. dia após a admissão na UTI. Havia também diferença estatística entre os grupos em relação aos níveis de IL-6, ao APACHE II e ao SOFA. Entretanto, apenas APACHE II e sexo masculino foram considerados preditores independentes de mortalidade (Pettilä, Hynninen *et al.*, 2002). Ruiz-Alvarez e cols mostraram que a PCT prediz mortalidade, ao contrário da PCR, SOFA, idade e sexo (Ruiz-Alvarez, García-Valdecasas *et al.*, 2009).

O valor da PCT como marcador prognóstico na pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) foi investigado em um estudo prospectivo, de observação, com 63 adultos. Os níveis séricos de PCT foram medidos nos dias 1, 3 e 7. A concentração de PCT mostrou-se significativamente mais elevada em pacientes com evolução desfavorável. Valor superior a $0,5\text{ ng/ml}$ no 7º. dia de tratamento foi fator de risco independente de mau prognóstico, superior à contagem de leucócitos e às concentrações séricas de PCR (Luyt, Guérin *et al.*, 2005).

Karlsson e cols. (2010), em estudo observacional, prospectivo, envolvendo 24 UTI na Finlândia mostraram que a valores absolutos de PCT não tem impacto no prognóstico de pacientes com diagnóstico de sepse. A medida seriada de PCT é mais importante que o valor absoluto. Demonstraram que a mortalidade era menor entre os pacientes em que foi observada queda de $\geq 50\%$ nas primeiras 72h de tratamento quando comparada com aqueles em que a queda do marcador foi $< 50\%$. Mostraram também que 15% dos pacientes com sepse grave apresentavam níveis séricos de PCT na faixa da normalidade, indicando que infecções localizadas podem não elevar PCT (Karlsson, Heikkinen *et al.*, 2010).

Em outro estudo, publicado em 2010, Hillas e cols. mostraram que o comportamento da PCR e da PCT não foi capaz de prever sobrevida e desenvolvimento de choque séptico. O único preditor de choque séptico nesse estudo foi o SOFA. (Hillas, Vassilakopoulos *et al.*, 2010).

Diversos estudos mostraram o papel da PCR como preditor prognóstico em pacientes críticos. No estudo de Seligman e colaboradores, conduzido no Brasil, a redução da PCR no quarto dia de acompanhamento associou-se a menor mortalidade em pacientes com PAV. Demonstraram que, entre os pacientes sobreviventes, havia uma redução na mediana da PCR de 160 para 108 mg/dl (Seligman, Meisner *et al.*, 2006). Póvoa e colaboradores (2005) avaliaram os níveis séricos de PCR em função da resposta ao tratamento antimicrobiano, e verificaram que a PCR poderia ser útil como preditor prognóstico em pacientes com diagnóstico de PAV, superior à temperatura e à contagem de leucócitos. Nesse estudo, foi observado que os pacientes com boa resposta ao tratamento apresentavam no quarto dia níveis de PCR $\leq 62,5\%$ do valor inicial, enquanto aqueles que evoluíram para óbito tinham níveis de PCR mantidos (98% do valor inicial) (Póvoa, Coelho *et al.*, 2005b).

Lobo e cols. (2003) demonstraram que, à admissão na UTI, níveis séricos superiores a 10mg/dL correlacionaram-se à maior incidência de disfunção orgânica que dosagens inferiores a 10mg/dL. Além disso, pacientes com nível sérico de PCR superior a 10mg/dL à admissão e que se elevavam durante a internação apresentam

mortalidade mais alta quando comparada com aqueles em que o nível sérico do marcador reduz após 48h de tratamento (61,0% vs 15%) (Lobo, Lobo *et al.*, 2003). Ho e cols. relataram que níveis elevados de PCR no dia da alta da UTI estavam associados à maior chance de readmissão (Ho, Dobb *et al.*, 2006), além de serem preditores independentes de mortalidade hospitalar após alta da UTI (Ho, Lee *et al.*, 2008). Ranzani e cols (2012), em estudo envolvendo 409 pacientes internados em UTI demonstraram que a ausência de queda dos níveis séricos de PCR em mais de 25% nas últimas 24 horas de internação em UTI, quando comparadas com as últimas 48h de internação, está associada à maior mortalidade e à maior chance de readmissão (Ranzani, Prada *et al.*, 2012). Resultados semelhantes foram observados por Grander e cols. (Grander, Dünser *et al.*, 2010). Entretanto, Al-Subaie e cols., em UTI clínico-cirúrgica não verificaram correlação entre os níveis de PCR na alta da UTI e readmissão ou mortalidade hospitalar (Al-Subaie, Reynolds *et al.*, 2010).

Em 2008, Chalmers e cols., em estudo observacional, prospectivo, envolvendo 570 pacientes com diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), avaliaram o papel da PCR como indicador prognóstico. Os autores mostraram que níveis séricos iniciais de PCR > 100mg/L ou falha na redução de 50% até o 4º. dia de tratamento antimicrobiano correlacionaram-se com maior mortalidade aos 30 dias, maior necessidade de ventilação mecânica e de aminas vasoativas, além de maior frequência de pneumonia complicada (empiema, abscessos). Nível sérico de PCR < 100mg/L apresentou valor preditivo negativo para esses desfechos semelhante ao observado com os escores CURB65 (i.e, confusão mental, uréia, frequência respiratória, pressão arterial e idade) e *Pneumonia Severity Index* (PSI) (Chalmers, Singanayagam *et al.*, 2008).

2.6.3. BIOMARCADOR COMO GUIA DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE

A PCT representa o biomarcador para o qual existem as melhores evidências na literatura médica fundamentando a sua utilização como guia de terapia antimicrobiana na infecção do trato respiratório, e em pacientes com infecções graves, internados em UTI (Kopterides, Siempos *et al.*, 2010). Cinco ensaios clínicos randomizados mostraram

o benefício do uso da PCT na redução do tempo de antibioticoterapia em pacientes internados em UTI. Dentre eles, dois envolviam apenas UTI cirúrgicas. Os outros três estudos foram desenvolvidos em UTI mista. Apenas dois desses ensaios clínicos eram multicêntricos.

No primeiro ensaio clínico randomizado, Nobre e cols. (2008) estudaram a duração da antibioticoterapia em 79 pacientes com sepse grave e choque séptico. No grupo de intervenção, os pacientes que apresentavam dosagem inicial de $PCT \geq 1 \mu\text{g/L}$ eram avaliados no quinto dia, e os médicos assistentes eram encorajados a suspender os antibióticos quando o nível sérico de PCT caísse 90% do maior valor ou atingisse valor absoluto de $0,25 \mu\text{g/L}$. No caso de pacientes com nível sérico inicial de $PCT < 1 \mu\text{g/L}$, a reavaliação era feita do terceiro dia, e a suspensão de antibiótico era encorajada quando nível sérico de PCT estivesse $< 0,1 \mu\text{g/L}$. No grupo controle, o tempo de antibioticoterapia era definido pelo médico assistente. Na análise por intenção de tratar, houve redução na mediana de tempo de antibioticoterapia de 9,5 dias no grupo controle para 6,0 dias no grupo de intervenção. Não houve diferença em relação à mortalidade. Observou-se redução no tempo de permanência hospitalar quando comparado grupo controle com o grupo de intervenção (Nobre, Harbarth *et al.*, 2008).

Em 2009, Hochreiter e cols. estudaram a influência da medida da PCT na duração da antibioticoterapia em 110 pacientes com diagnóstico de infecção no pós-operatório. A antibioticoterapia no grupo de intervenção era suspensa quando houvesse resolução dos sinais e sintomas de sepse, e nível sérico de PCT $< 1 \text{ng/ml}$ ou queda de 25% a 35% do valor inicial do marcador. Os autores verificaram redução significativa tanto no tempo de antibioticoterapia ($5,9 \pm 1,7$ dias vs. $7,9 \pm 0,5$ dias), quanto na permanência hospitalar, sem aumento da mortalidade (Hochreiter, Köhler *et al.*, 2009). Posteriormente, o mesmo grupo (Schroeder, Hochreiter *et al.*, 2009) realizou estudo com 27 pacientes cirúrgicos com diagnóstico de sepse grave. Foram utilizados os mesmos critérios para suspensão do tratamento. Novamente, observou-se redução significativa no tempo de tratamento e na permanência hospitalar.

O papel da terapia guiada pela PCT na duração do tratamento antimicrobiano em pacientes com PAV também foi estudado. Stolz e cols. 2009, em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado, envolvendo 101 pacientes com PAV, demonstraram aumento de 27% nos dias livres de antibiótico, durante os 28 dias de acompanhamento no grupo em que a terapia foi guiada pela PCT. Nesse estudo, os pacientes eram reavaliados após 72h de tratamento. Níveis de PCT inferiores a 0.25 ng/L indicavam infecção pouco provável e a suspensão do antibiótico era fortemente encorajada. Valores de PCT entre 0.25 e 0.5 ng/L , ou uma redução maior ou igual a 80% comparado com a dosagem inicial indicavam infecção pouco provável e a suspensão da antibioticoterapia era sugerida. Entretanto, se os níveis de PCT eram 0.5 ng/L ou a redução era inferior a 80% do valor inicial, a infecção era considerada não resolvida e a suspensão do tratamento era desencorajada. Se níveis de PCT maiores que 1.0 ng/L eram encontrados, a suspensão da antibioticoterapia era fortemente desencorajada. Não houve diferença em outros desfechos, como tempo de ventilação mecânica, permanência em UTI, tempo de internação hospitalar e mortalidade (Stolz, Smyrniotis *et al.*, 2009; Bouadma, Luyt *et al.*, 2010). Esses achados reforçaram a impressão de que a terapia de PAV guiada por PCT é segura.

Em um estudo multicêntrico, denominado PRORATA, o grupo francês estudou o uso da PCT como ferramenta de decisão tanto para início de antibioticoterapia quanto para suspensão do tratamento. Foram incluídos 630 pacientes de UTI mistas. Os pacientes eram randomizados para início e suspensão de antibioticoterapia de acordo com nível sérico de PCT ou conforme decisão do médico assistente. A diferença de mortalidade entre o grupo intervenção e o grupo controle em 28 (21,2% vs. 20,4%, respectivamente) e 60 dias (30,0% vs. 26,1%, respectivamente) não foi significativa, apesar de maior no grupo em que a antibioticoterapia foi guiada por PCT. O tempo de livre de antibiótico foi significativamente maior no grupo em que o tratamento foi guiado pela PCT: $14,2 \pm 9,1$ dias vs. $11,6 \pm 8,2$ dias. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação hospitalar, falência terapêutica, incidência de superinfecção ou tempo de ventilação mecânica. Vale ressaltar que, no grupo de intervenção, a sugestão de início ou a suspensão de antibiótico de acordo com nível sérico da PCT não foi seguida pelo médico assistente em 53% dos casos. Além disso, a

mediana de tempo de antibioticoterapia foi alta nos dois grupos, ainda que significativamente menor no grupo PCT: 13,3 dias no grupo controle e 10,3 dias no grupo intervenção. Este foi um estudo de grande importância na avaliação da PCT como guia de terapia antimicrobiana, pois foi desenhado para determinar se a antibioticoterapia guiada pela PCT era superior ao tratamento convencional em relação ao tempo de uso de antibiótico. Isso foi medido através do tempo livre de antibiótico e não inferioridade em relação à mortalidade (Bouadma, Luyt *et al.*, 2010).

Quatro revisões sistemáticas e metanálises confirmaram o benefício do uso da terapia antimicrobiana guiada pela PCT em reduzir tempo de antibioticoterapia, sem aumentar morbimortalidade (Kopterides, Siempos *et al.*, 2010; Heyland, Johnson *et al.*, 2011; Schuetz, Chiappa *et al.*, 2011; Schuetz, Briel *et al.*, 2012). Heyland e colaboradores mostraram que a terapia antimicrobiana guiada pela PCT reduz o tempo de antibiótico em dois dias e, conseqüentemente, pode potencialmente reduzir os custos do tratamento do paciente criticamente enfermo (Heyland, Johnson *et al.*, 2011). Schuetz e colaboradores verificaram que a antibioticoterapia não deve ser protelada pela medida do marcador. A melhor estratégia a ser utilizada é a medida seriada de PCT após início do tratamento. O tratamento antibiótico deve ser suspenso quando houver sinais clínicos de resolução da infecção e o nível sérico do marcador cair abaixo de 0,5µg/L ou 80% do maior valor detectado. Em relação aos pacientes cirúrgicos, foi proposta a suspensão do antibiótico quando o nível sérico da PCT cair abaixo de 1,0µg/L. Se o antibiótico for suspenso baseado em níveis séricos baixos de PCT, uma nova medida deve ser realizada após seis a 12 horas com o objetivo de detectar possível elevação do marcador (Schuetz, Chiappa *et al.*, 2011). Em metanálise publicada por Schuetz e cols. em 2012, foram reanalisados dados individuais de 4221 adultos com diagnóstico de infecção do trato respiratório inferior incluídos em 14 ensaios clínicos em que a procalcitonina foi utilizada como guia de terapia antimicrobiana. Os autores observaram que o uso da procalcitonina para guiar início ou suspensão de tratamento era efetivo, reduzindo exposição ao antibiótico, sem aumento da mortalidade ou da falência terapêutica (Schuetz, Briel *et al.*, 2012).

Recentemente, foi desenvolvido estudo multicêntrico na Dinamarca, envolvendo 1200 pacientes internados em UTI. Neste estudo, foram incluídos todos os pacientes adultos internados em UTI, com permanência prevista de mais de 24h, não gestantes, com níveis séricos de bilirrubina < 40mg/dL e de triglicérides < 1000mg/dL. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: intervenção guiada por PCT e tratamento antimicrobiano conforme decisão do médico assistente. A PCT era dosada diariamente. No grupo de intervenção, quando PCT atingia o nível de alerta de 1ng/ml, antibioticoterapia era iniciada ou espectro antimicrobiano era ampliado, e propedêutica era feita com objetivo de identificar foco infeccioso. Os autores demonstraram que a terapia antimicrobiana guiada por PCT não traz benefícios em relação à mortalidade, além de promover internação prolongada em UTI e maior incidência de disfunção orgânica (Jensen, Hein *et al.*, 2011). Como observação relativa aos resultados desse estudo, vale ressaltar que o uso de biomarcadores isoladamente não têm acurácia suficiente para distinguir entre SIRS e sepse em pacientes criticamente enfermos. A PCT encontra-se elevada em uma série de afecções não infecciosas. Portanto, o uso do ponto de corte isolado de 1,0ng/ml no nível sérico de PCT pode levar à administração desnecessária de antibióticos (Barzaghi, Barili *et al.*, 2012). Possivelmente, os desfechos observados neste estudo devem-se aos efeitos adversos relacionados ao uso de antimicrobiano e à propedêutica instituída com objetivo de determinar foco infeccioso (Schuetz e Mueller, 2011).

Alguns estudos têm usado a PCR como marcador prognóstico e sugerem o seu uso na avaliação de resposta terapêutica. Schmit e Vincent, em um estudo prospectivo, observacional, multicêntrico, verificaram que a concentração sérica de PCR reduzia-se de forma mais acentuada e mais rapidamente em pacientes com resposta adequada ao tratamento antimicrobiano quando comparado com aqueles que necessitavam de modificação na terapia antimicrobiana. Um aumento nos níveis de PCR de 2,2mg/dl nas primeiras 48h estava associada à inefetividade do tratamento com sensibilidade de 77% e especificidade de 67% (Schmit e Vincent, 2008).

Lisboa e colaboradores mostraram que a dosagem seriada de PCR pode auxiliar na avaliação da eficácia da terapia antimicrobiana instituída em pacientes com

diagnóstico de PAV. Os níveis séricos de PCR se correlacionaram positivamente com a contagem bacteriana medida através em cultura quantitativa do aspirado traqueal. Uma redução de 80% nos níveis de PCR no quarto dia de tratamento indicou antibioticoterapia adequada (Lisboa, Seligman *et al.*, 2008).

Em pacientes com diagnóstico de PAC, decréscimo de PCR inferior a 60% no 3º. dia de tratamento (OR 6,98%; CI95%, 1,56 – 31,33) ou menor que 90% no 7º. dia (OR 3,74%; CI 95%, 1,12 – 13,77) estava associado a desfecho desfavorável (Bruns, Oosterheert *et al.*, 2008).

Venkatesh e cols, em estudo observacional, prospectivo, incluindo 75 pacientes com diagnóstico de sepse mostraram que a antibioticoterapia adequada promove redução nos níveis séricos de PCT e PCR. Entretanto, a ampla variação nas concentrações séricas destes marcadores dificulta a definição de um ponto de corte para suspensão da antibioticoterapia (Venkatesh, Kennedy *et al.*, 2009).

Couto e cols. (2007) estudaram o papel da PCR como guia de terapia antimicrobiana em neonatos com diagnóstico de sepse de início tardio. Foram incluídos neonatos com menos de 28 dias de vida, com hemocultura positiva, sem infecção localizada. Foram utilizados controles históricos. A suspensão da antibioticoterapia foi sugerida quando níveis séricos de PCR atingiram valores abaixo de 12mg/L. Observaram que o grupo em que a antibioticoterapia foi guiada por PCR utilizou menos tempo de antibiótico que o grupo controle, nove e 16 dias, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos em relação à taxa de recorrência de infecção e de mortalidade (Couto, Barbosa *et al.*, 2007).

Existe uma inquestionável necessidade de desenvolvimento de técnicas mais acuradas para diagnóstico de sepse e monitoramento da eficácia terapêutica. O uso dos biomarcadores têm sido sugerido como uma maneira de atingir estes objetivos (Vincent, Donadello *et al.*, 2011). A PCR e a procalcitonina são os biomarcadores mais estudados na sepse. A vantagem da PCT é a maior acurácia na diferenciação entre sepse e a resposta inflamatória sistêmica não relacionada à infecção quando

comparada a outros biomarcadores (Reinhart e Meisner, 2011). Por outro lado, a PCR tem a vantagem de ser mais acessível, mais fácil de dosar e de menor custo. A grande desvantagem da PCR é a de não ser específica para a sepse, podendo se elevar em outras causas de SIRS. A PCR não é um biomarcador ideal, mas nenhum outro marcador preenche os critérios necessários para obter esta denominação (Vincent, Donadello *et al.*, 2011).

Ao se considerar o uso da PCR em pacientes criticamente enfermos deve-se lembrar:

- A PCR, como outros biomarcadores, é mais útil para excluir infecção que para fazer diagnóstico.
- Deve-se valorizar a curva do biomarcador e não o valor isolado.
- Os níveis de PCR devem ser interpretados em um contexto clínico (Vincent, Donadello *et al.*, 2011).

3. JUSTIFICATIVA

O uso de marcadores biológicos tem se mostrado útil para o diagnóstico de infecções e para distinguir entre infecções bacterianas e condições não bacterianas. Mais recentemente, alguns marcadores, sobretudo, a PCT têm sido demonstrados como capazes de orientar a terapia com antibióticos, seja apontando para a necessidade de iniciá-los (Bouadma, Luyt *et al.*, 2010), ou auxiliando da decisão sobre o melhor momento de interrompê-los (Hochreiter, Köhler *et al.*, 2009; Stolz, Smyrniotis *et al.*, 2009; Bouadma, Luyt *et al.*, 2010). Ocorre que a PCT é pouco, e mais comumente, nada acessível em nosso meio, e tem custo muito elevado (cerca de 75 reais/teste). A PCR é utilizada rotineiramente na prática clínica como auxílio na tomadas de decisões acerca da terapia antimicrobiana. Contudo, isso se faz de forma não sistematizada e, principalmente, não fundamentada por protocolos testados em ensaios clínicos. A medida da PCR é tecnicamente simples e de baixo custo (cerca de 2 reais/teste), quando comparada com outros marcadores.

De acordo com a nossa revisão, não há na literatura médica indexada, ensaios clínicos randomizados testando a capacidade da PCR em guiar a terapia com antibióticos em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Com base nos resultados de estudos de observação com PCR apresentados acima, a nossa hipótese é a de que utilizando medidas seriadas da PCR poderemos, com segurança, reduzir a duração do tratamento com antibióticos em pacientes internados em UTI com sepse grave ou choque séptico.

Deste modo, consideramos relevante e justificada a condução deste estudo.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Comparar a utilidade da proteína C reativa com a da procalcitonina como ferramentas auxiliares para orientar a terapia antimicrobiana em pacientes sépticos internados em centro de terapia intensiva.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a duração da antibioticoterapia no primeiro episódio de infecção, comparando-a entre os pacientes dos dois grupos de estudo.
- Determinar o número total de dias sob antibioticoterapia durante o seguimento de 28 dias, comparando-o entre os pacientes dos dois grupos de estudo.
- Determinar o número de dias livres de antibiótico, comparando-o entre os pacientes dos dois grupos de estudo.
- Averiguar a taxa de cura clínica e a taxa de falha terapêutica observadas entre os pacientes estudados, comparando-as entre os dois grupos.
- Avaliar a mortalidade por qualquer causa em 28 dias, comparando-a entre os dois grupos de estudo.
- Determinar a mortalidade hospitalar, comparando-a entre os grupos.
- Comparar a permanência hospitalar e na UTI observadas nos pacientes dos dois grupos de estudo.
- Determinar a taxa de infecção nosocomial em N infecções nosocomiais por 100 pacientes.

5. ARTIGO

Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding the antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial

Carolina F. Oliveira MD, PhD; Fernando A. Botoni MD, PhD; Clara A. Oliveira MD, PhD;
Camila B. Silva, Helena A. Pereira, José C. Serufo MD, PhD; Vandack Nobre MD, PhD.

Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine; Department of Internal Medicine, School of Medicine and Hospital das Clínicas; Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.. (CFO, FAB, CAO, CBS, HAP, JCS, VN).

Corresponding author:

Vandack Nobre

Centro de Pós-Graduação. 5º. Andar da Faculdade de Medicina.

Av. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Tel/fax: +55(31)3409-9640 or +55(31)3409-9641

vandack@gmail.com or vandack@medicina.ufmg.br

Funding: The present study was partially funded by the Minas Gerais Research Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG).

Running title: C-reactive protein versus procalcitonin in sepsis

Subject category: Clinical Trials in Critical Care Medicine

ABSTRACT

Objective: We sought to evaluate whether procalcitonin was superior to C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in intensive care patients with sepsis.

Design: Randomized open clinical trial

Setting: Two university hospitals in Brazil

Patients: Patients with severe sepsis or septic shock

Interventions: Patients were randomized to one of two groups: the procalcitonin group and the C-reactive protein group. The antibiotic therapy was discontinued following a protocol based on the serum levels of these markers, according to the allocation group, and duration of antibiotic therapy in the procalcitonin group at least 25% shorter than in the C-reactive protein group was assumed as superior.

Measurements and main results: 94 patients were randomized: 49 patients to the procalcitonin group and 45 patients to the C-reactive protein group. The mean age was 59.8 (SD: 16.8) years. The median duration of antibiotic therapy for the first episode of infection was 7.0 (Q1-Q3: 6.0-8.5) days in the procalcitonin group and 6.0 (Q1-Q3: 5.0-7.0) days in the C-reactive protein group ($p=0.06$), with a Hazard Ratio of 1.206 (95% CI: 0.774-1.3; $p= 0.06$). Overall, protocol overruling occurred in only nine (9.57%) patients. Twenty-one patients died in each group ($p=0.836$).

Conclusions: C-reactive protein might be as useful as procalcitonin for reducing antibiotic use in septic patients, causing no apparent harm. ClinicalTrials.org (NCT00934011)

Key words: Sepsis, procalcitonin, C-reactive protein, antibiotic therapy, intensive care.

INTRODUCTION

Uncertainty in diagnosis often leads to the excessive use of antibiotics, which increases bacterial resistance rates (1). The early and empirical initiation of antibiotic treatment is indicated for patients with suspected severe bacterial infection and is associated with a lower mortality (2, 3). Intensive care units (ICUs) are a common scenario for this practice; however, even in ICUs, antibiotic treatment is often maintained longer than necessary (4). Reducing the duration of antibiotic treatment, even in cases of confirmed infections, is one of the most efficient ways to reduce the pressure for development of bacterial resistance against these drugs (5).

Several authors have suggested the use of inflammatory biomarkers as guides for discontinuing antibiotic treatment. Procalcitonin has proved to be useful for this purpose, promoting the reduction of antibiotic use in several scenarios, including ICUs (6-10). These data have been confirmed in four recent meta-analyses (11-14). Regarding C-reactive protein (CRP), various observational studies have demonstrated the correlation between the rapid, consistent reduction of its circulating levels in the first days of treatment and a better prognosis in patients presenting with severe infections (15-20). CRP is used routinely, but not in a standardized manner, in several intensive care services as an auxiliary criterion for decision making regarding the discontinuation of antibiotic treatment. Nevertheless, a protocol based on the serum CRP level for guiding the reduction of antibiotic use in septic patients has never been tested in clinical trials.

In the present study, we tested the hypothesis that a protocol based on serum procalcitonin levels would be superior to a protocol based on serum CRP levels for

reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients presenting with severe sepsis or septic shock.

MATERIALS AND METHODS

Study design and subjects

This was a controlled, open, randomized clinical trial conducted at two teaching ICUs in Brazil. All adult patients aged ≥ 18 years with suspected severe sepsis or septic shock were assessed for potential inclusion, between September 2009 and May 2012. The exclusion criteria were the following (1) confirmed microbiological infection by *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Listeria spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, or fungi; (2) *Staphylococcus aureus* bacteremia; (3) suspected or confirmed severe infections caused by viruses or parasites; (4) infections that required long-term treatment, regardless of the etiological agent (e.g., bacterial endocarditis); (5) localized chronic infections (e.g., chronic osteomyelitis); (6) more than 48h of antibiotic treatment; (7) immunosuppressed patients (such as those diagnosed with HIV), neutropenic patients (less than 500 neutrophils/ml), post-solid organ transplant patients, and patients under immunosuppressive therapy; (8) patients undergoing limited therapies; (9) patients who had suffered multiple traumas, burns, or major surgery in the previous five days; (10) patients diagnosed with pulmonary neoplasias, carcinoid tumors, or medullary tumors of the thyroid; and (11) patients who remained in the ICU for 24 h or less.

Patients who were eligible for the study were pre-included and monitored for 72h before randomization. Those patients who did not meet any of the exclusion

criteria were randomized to receive the first course of antibiotic therapy guided by procalcitonin or by CRP levels.

The patients who developed severe sepsis or septic shock during their stay in the ICU were also considered.

The local Ethics in Research Board approved the study. All of the patients or their guardians signed an informed consent form. This article was written in accordance with the recommendation of the CONSORT statement for Clinical Trials (21)

Data collection

The data that were collected at inclusion and then collected daily consisted of demographic information, major diagnoses, comorbidities, vital signs, laboratory exams, and microbiological results. The *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)(22), *Simplified Acute Physiology Score*(SAPS III) (23, 24), and *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) were used to determine the severity of the patients' conditions at admission to the participating ICUs (25). The presence of organ dysfunction was assessed at admission and then daily throughout the length of stay (LOS) in the ICU, using the SOFA score.

Urine, blood, bronchoalveolar lavage, and tracheal aspirates were cultured at admission and throughout the ICU LOS, when clinically indicated. The care team ordered the imaging exams.

Interventions

The procedures followed to include patients to the study are detailed in Figure 1. The randomization was performed using a table of random, computer-generated numbers. Sealed, opaque envelopes were used for the randomization.

Recommendations for stopping the antibiotic therapy in patients exhibiting favorable clinical progress were guided by predefined criteria based on the serum levels of procalcitonin and CRP and on the evolution of the SOFA scores (Figure 1). In both groups, the patients who exhibited positive blood cultures or who had an initial SOFA score >10 received at least seven days of antibiotic treatment, even when the discontinuation criteria based on the serum levels were reached before the seventh day of therapy. Finally, for selecting the antibiotic treatment, the researchers had access to the results for the single marker that corresponded to the group to which a particular patient was randomized.

The procalcitonin and CRP levels of all the patients were measured at the time of pre-inclusion and then daily until the discontinuation of antibiotic treatment. Subsequently, the levels of these markers were measured every two days throughout the ICU stay or until the serum levels were stable. After transference to the ward, the procalcitonin and CRP levels were measured every five days until hospital discharge or until the 28th day of follow-up.

In the procalcitonin group, a protocol similar to that applied in other published studies on the procalcitonin marker was used, but with certain modifications (6). The protocol applied in the patients included in the CRP group was based in published

observational studies(15-20)and in the previous published data collected by Nobre et al. (6).

The patients who had serum procalcitonin levels ≥ 1.0 ng/ml at inclusion received antibiotic treatment for five days until their re-evaluation. The suspension of antibiotic therapy was encouraged in the patients who showed reductions in their SOFA scores and in those patients whose serum procalcitonin levels dropped below 90% of the highest value observed during the previous days. For the patients who did not exhibit a decrease in the marker's intensity as prescribed in the protocol, the serum levels were measured daily, and the antibiotic was discontinued either when the expected reduction was reached or after seven days of antibiotic treatment.

The patients were re-evaluated on the fourth day of treatment when their initial serum procalcitonin levels were lower than 1.0 ng/ml. In these cases, the suspension of antibiotic therapy was encouraged when the serum procalcitonin level was lower than 0.1 ng/ml in the absence of infection criteria. The antibiotic therapy was maintained for seven days in the patients who exhibited serum procalcitonin levels above 0.1 ng/ml or who matched the criteria for clinical improvement (Figure 1).

The criteria used for the CRP group were similar to those of the procalcitonin group, differing only in the cutoff point. The patients were re-evaluated after five days of treatment when their serum levels of CRP were ≥ 100.0 mg/L. Discontinuation of the antibiotic treatment was encouraged in those patients whose CRP was reduced to $\geq 50\%$ of the highest value observed during the previous days. Otherwise, the serum levels were measured daily, and the antibiotic was discontinued either when the expected reduction was reached or after seven days of antibiotic treatment.

The patients were re-evaluated on the fourth day of treatment when their initial serum level of CRP was lower than 100.0 mg/L. The suspension of antibiotic therapy was encouraged when the serum levels of CRP were lower than 25 mg/L in the absence of infection criteria. Otherwise, the antibiotic therapy was maintained for seven days (Figure 1).

The medical care team made decisions regarding the composition of the antibiotic therapy, which were based on internationally accepted recommendations (26-29), and they took the final decision regarding when to discontinue the treatment.

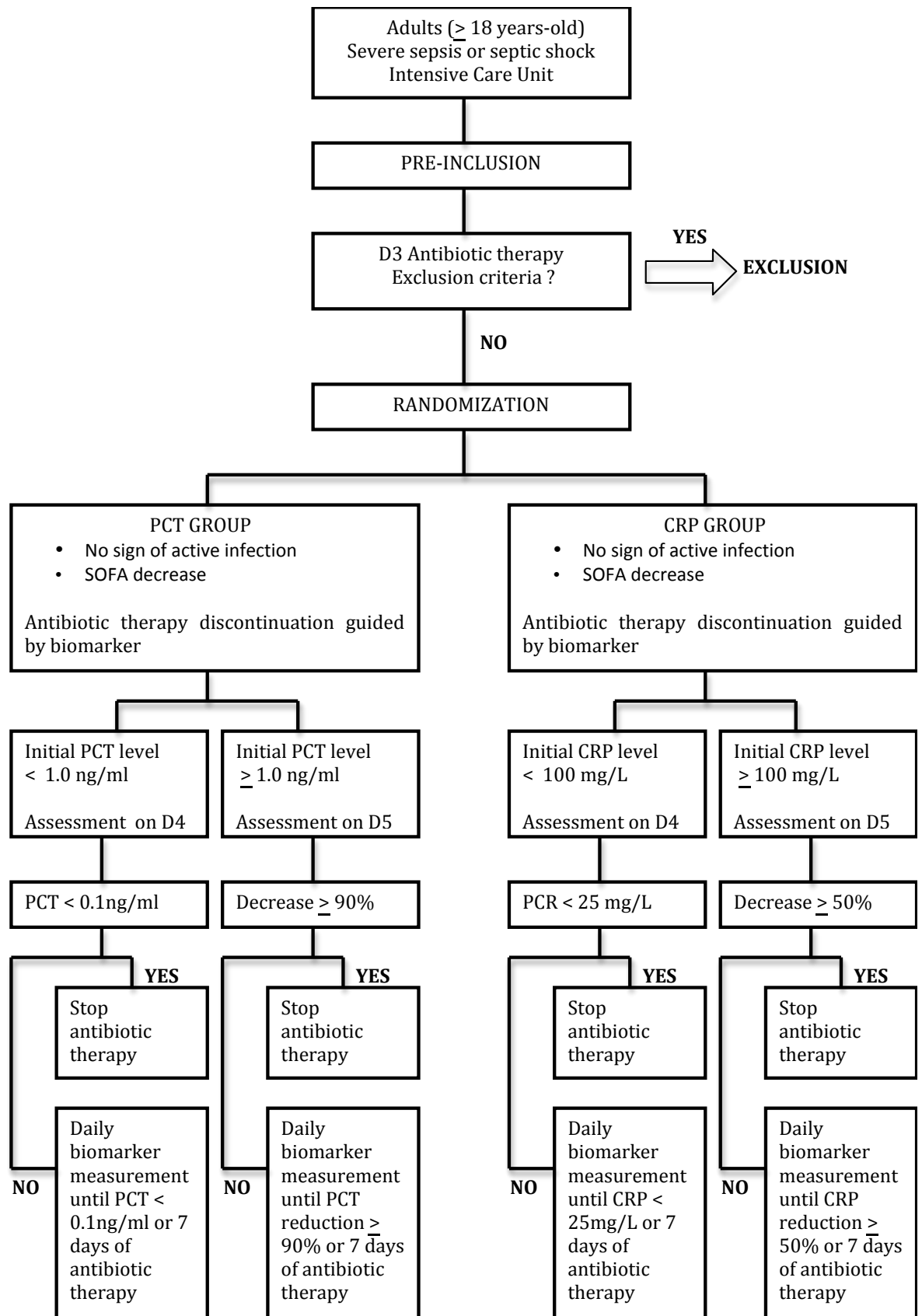


Figure 1 – Flowchart for the decision to discontinue antibiotic treatment.

CRP- C-reactive protein; PCT – procalcitonin; SOFA – *sequential organ failure assessment score*

Measuring procalcitonin and CRP markers

Blood samples were collected during the morning in vacuum tubes and then were centrifuged to obtain serum, in which procalcitonin and CRP were measured.

The reactive test VITROS® (Johnson & Johnson, USA) was used for quantitatively measuring the concentration of the serum or plasma CRP. The test has a functional sensitivity of 5 mg/L and a linearity between 5 and 90 mg/L. The Vidas®BRAHMS PCT (bioMérieux, France) was used to measure the serum procalcitonin. The test has a functional sensitivity of 0.05 ng /ml and a linearity between 0.05 and 200 ng/ml.

Outcomes

The primary outcome was the duration of antibiotic therapy for the first infection episode. The secondary outcomes were as follows: (i) total number of days under antibiotic therapy; (ii) days without antibiotic therapy; (iii) death from any cause during the 28 days of follow-up in the hospital; (iv) length of stay (LOS) in the ICU and LOS in the hospital; (vi) clinical cure, recurrent infection, and nosocomial infection. The deaths were classified as either related or unrelated to the sepsis

Antimicrobial therapies administered with an interval of more than 48h are indicated for distinct infection scenarios (30). The patients whose reasons for admission to the ICU were not related to a surgical procedure were placed in a clinical category. The remaining patients were placed in a surgical category.

Definitions

1. Total number of days under antibiotic therapy: period of antibiotic administration for at least 24 h during the 28 days of follow-up.

2- Days without antibiotic therapy: period of at least 24 h without the administration of an antibiotic to a given patient during 1,000 days of hospitalization.

3- Clinical cure: defined as the disappearance of the signs and clinical symptoms that had been observed at inclusion in the study.

4- Recurrent infection was defined as the persistence of the pathogen that had originally caused the infection.

Statistical analysis

The sample size calculation was based on previous data published by the study coordinator (6), in which the mean duration the antibiotic therapy for the index infection was 8.6 ± 5.0 days among patients treated according to a procalcitonin-guided protocol as compared to $10.7 (\pm 4.0)$ days in the control group (non published data). Thus, we hypothesized that the duration of the antibiotic therapy in patients treated with a procalcitonin-guided protocol would be at least 25% shorter than the duration observed in patients treated according to a protocol based on the serum CRP levels. We found that 58 patients per group - totalizing 116 individuals - would be necessary to demonstrate this difference, with a power of 80% and an alpha error of 5%.

The categorical variables are presented according to their absolute and relative frequency. The continuous variables are presented using the measures of central tendency and dispersion that were most appropriate for the data distribution. The median and 25%-75% interquartile interval (Q1-Q3) were used for the non-normally distributed variables, whereas the mean and standard deviation were used for the normally distributed variables.

The patients were followed-up for 28 days or until their death or hospital discharge if either occurred before the established interval. The occurrence of primary and secondary outcome was determined by an intention-to-treat. Both groups were compared using the Chi-squared test or Fisher's exact test and Student's T-test or Mann-Whitney U-test, as appropriate.

To further investigate the primary outcome, a cumulative antibiotic-discontinuation curve that compared both groups (survival analysis) was created using the log-rank test. Subsequently, Cox's proportional hazard model was used to compare the risk of antibiotic discontinuation for the first episode of infection. A severity-adjusted analysis was then performed (SAPS III, APACHE II, and SOFA). The results were displayed through a bivariate analysis using hazard ratios (HRs) with their respective 95% confidence intervals.

A two-tailed test at a significance level of $p \leq 0.05$ was set for all of the analyses. All of the data were analyzed using the statistical package SPSS, version 15.1.

RESULTS

Patients

Three hundred fifty-five patients were assessed for inclusion; of these 355 patients, 102 were pre-included. From these 102 patients, five patients were excluded before randomization: three patients were excluded due to *S. aureus* infections, one patient was excluded due to an *A. baumannii* infection, and one patient was excluded due to a limitation of the therapeutic effort. Thus, 97 patients were randomized. Three patients were excluded after randomization: two patients from the procalcitonin group and one patient from the CRP group. The reasons for exclusion were the following: revocation of the consent form in two cases and technical problems with measuring the markers in one of the patients. Consequently, 94 patients were included in the final analysis (Figure 2).

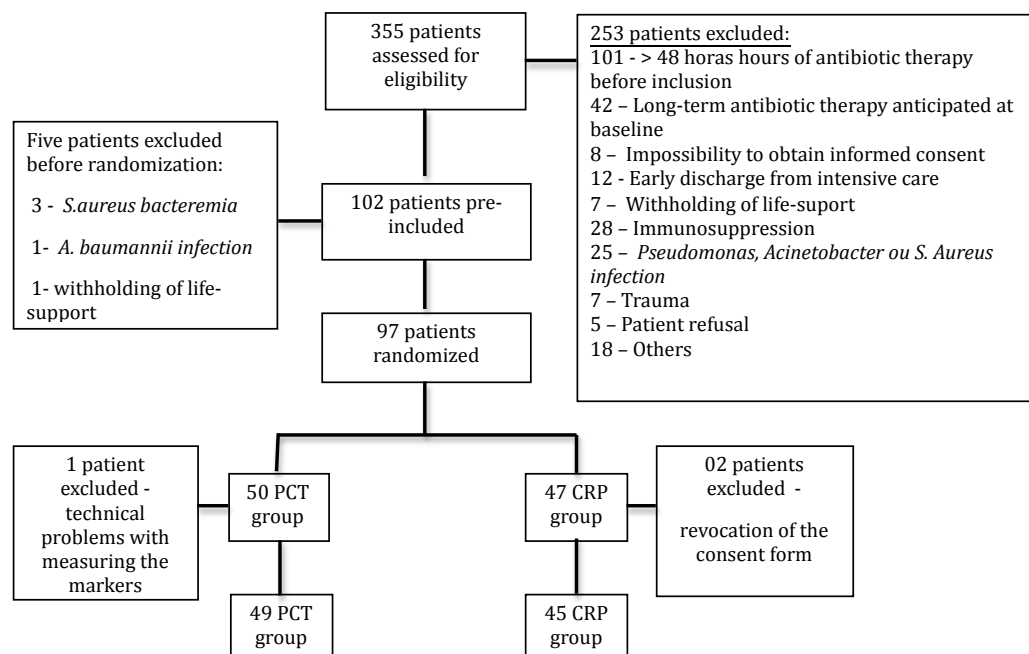


Figure 2– Flowchart of inclusion of patients in the study.

CRP- C-reactive protein; PCT – procalcitonin

The average age for the entire studied population was 59.8 ± 16.8 years, and 60.6% of the patients were male. The proportion of community-acquired infections was similar for both groups (38.8% in the procalcitonin group and 37.8% in the CRP group, $p=1.0$). Overall, clinical patients and patients with nosocomial infections were predominant in both groups. No difference in the severity scores and in the frequency of septic shock was found between the two groups. The main characteristics of the patients who were included in the study are detailed in Table 1.

Table 1 - Characteristics of the patients included in the present study.

Characteristics	CRP* group (n=45)	PCT group (n=49)	P value
Age, years, mean \pm SD	59.6 \pm 18.5	59.6 \pm 13.3	0.992
Females, n (%)	19 (42.2)	18 (48.8)	0.674
Clinical patient	40 (88.9)	42 (85.7)	0.761
Organ dysfunction, n (%)			
Acidosis	9 (20)	12 (24.5)	0.630
Coma	10 (22.2)	10 (20.4)	1.000
Heart failure	9 (20.0)	8 (16.3)	0.790
Kidney failure	10 (22.2)	15 (30.6)	0.356
Respiratory failure	40 (88.9)	40 (81.6)	0.393
Comorbidities, n (%)			
Cardiomyopathy	24 (53.3)	25 (51.0)	0.839
COPD [‡]	5 (11.1)	8 (16.3)	0.557
Peripheral vascular disease	1 (2.2)	1 (2.0)	1.000
Cerebrovascular disease	12 (26.7)	11 (22.4)	0.811
Chronic kidney disease	10 (22.2)	9 (18.4)	0.798
Liver failure	2 (4.4)	3 (3.0)	1.000
Type 1 diabetes	7 (15.5)	12 (24.5)	0.315
Neoplasias	1 (2.2)	1 (2.2)	1.000
Sepsis characterization, n (%)			
Lungs	25 (55.6)	32 (65.3)	
Abdomen	1 (2.2)	1 (2.2)	
Urine	5 (11.1)	4 (8.2)	0.522
Catheter	1 (2.2)	3 (6.1)	
Others	13 (28.9)	10 (20.4)	
Septic shock	25 (55.6)	31 (63.3)	0.530
Community-acquired infection	17 (37.8)	19 (38.8)	1.000
APACHE [§] II, median (Q1-Q3 ^{††})	22 (14-24)	20 (14-28.5)	0.828
SAPS III, median (Q1-Q3)	68 (52.5-79)	61(49.5-81.5)	0.318
SOFA ^{**} , median (Q1-Q3)	7 (4-10)	7.5 (5-10)	0.400
Laboratory			
Positive blood culture, n (%)	12 (26.7)	8 (16.3)	0.313
Positive microbiology, n (%)	22 (48.9)	21 (42.9)	0.679
Procalcitonin inclusion, ng/ml, median (Q1-Q3)	3.81(1.37-18.6)	3.87 (1.56-19.96)	0.691
CRP inclusion, mg/L, median (Q1- Q3)	186.1 (74.4-299)	242 (133.7-313.2)	0.403
Auxiliary treatment, n (%)			
Ventilatory support (IV ^{††} + NIV ^{§§})	42 (93.3)	46 (93.9)	1.000
Hemodialysis	13 (28.9)	17 (34.7)	0.659

*CRP – C-reactive protein; ‡COPD – chronic obstructive pulmonary disease; §APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; ^{||}SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*; ^{**}SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; ^{††}Q1-Q3 – quartile 1 to quartile 3; ^{‡‡}IV –invasive ventilation; ^{§§}NIV – non-invasive ventilation

Sites of infection and microbiology

As depicted in Table 1, pulmonary sepsis was the most common infection site in both groups. The proportion of sepsis that was confirmed through microbiological analysis did not differ significantly between the groups (48.9% for the CRP group vs. 42.9% for the procalcitonin group; $p=0.679$). The most common microorganisms isolated from among all of the study participants were *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Haemophilus influenzae*.

Primary outcome

The duration of antibiotic therapy for the first episode of infection was similar in both groups (Table 2), with a median of 7.0 (Q1-Q3: 6.0-8.5) days in the procalcitonin group and 6.0 (Q1-Q3: 5.0-7.0) days in the C-reactive protein group ($p=0.06$). The Cox analysis, comparing the risk of having the first course of antibiotic therapy interrupted during the follow-up corroborated these findings, with a Hazard Ratio (HR) of 1.206; 95% CI: 0.774–1.3; $p=0.06$ (Figure 3). These results were similar even after adjusting for severity using the APACHE II (HR 1.172; 95% CI: 0.747-1.838), SAPS III (HR 1.204; 95% IC: 0.771-1.879), and SOFA (HR 1.183; 95% CI: 0.756-1.851) scores.

Table 2 – Primary outcome analysis assessed according to the intention-to-treat.

	<i>Procalcitonin group (n= 43)</i>	<i>C-reactive protein group (n=38)</i>	P value
Duration of antibiotic therapy, mean, days (SD)*	8.1 (3.7)	7.2 (3.5)	0.25
Duration of antibiotic therapy, median, days, (Q1-Q3)†	7 (6.0-8.5)	6 (5.0-7.0)	0.06

*SD: Standard deviation; †Q1-Q3 – quartile 1 to quartile 3

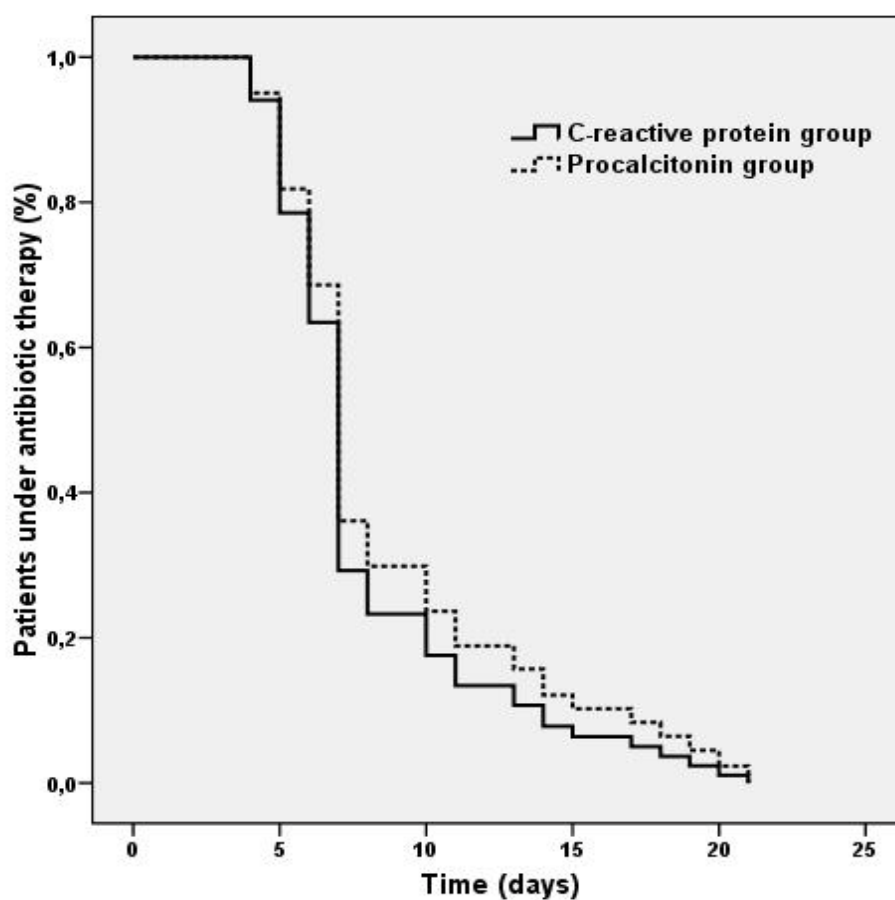


Figure 3 – Cox analysis showing the risk of antibiotic therapy suspended in the first episode of infection for the procalcitonin and CRP groups (HR: 1.206; 95% CI: 0.774 – 1.3; p=0.06).

Secondary outcomes

The number of days under antibiotic therapy during the follow-up period was greater in the procalcitonin group than in the CRP group; however, this difference was not significant (13 days vs. 8 days, respectively; p=0.183). The number of antibiotic-free days per 1,000 live days during the follow-up period was similar between the two groups (357.10 vs. 357.14; p=0.998).

The results related to the remaining secondary outcomes are present in Table 3. As shown, no significant difference was observed between the two studied groups regarding the rate of clinical cure and recurrence of the first episode of infection, incidence of nosocomial infection during follow-up, ICU LOS and hospital LOS. Death by any cause during the 28 days of follow-up was also similar in both groups (32.7% of the procalcitonin patients and 33.3% of the CRP patients; p=1.0; Table 3). The deaths of six patients from each group were directly related to sepsis.

For 28 patients, 15 (30.6%) from the procalcitonin group and 13 (28.9%) from the CRP group, the antibiotics were suspended based on the duration criterion (treatment of at least seven days) that was specified in the protocol for cases of bacteremia and/or based on a SOFA score above 10 at inclusion. Protocol overruling occurred for five of the 49 patients in the procalcitonin group (10.2%) and for four of the 45 patients in the CRP group (8.9%). For one patient from the procalcitonin group and three patients from the CRP group, the antibiotic therapy was suspended before

reaching the criterion established in the protocol. In these cases, the physicians' justification was that the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was not infectious.

Table 3 – Secondary outcomes assessed according to the intention-to-treat.

Outcomes	CRP* group (n= 45)	Procalcitonin group (n=49)	P value
<i>Total exposure to antibiotic, days, median (Q1-Q3)</i>	8 (6 - 18)	13 (7 - 18)	0.183
<i>Antibiotic-free period, days, median/1,000 live days (Q1-Q3)</i>	357.14 (33.3-509.2)	357.1 (0-541)	0.998
<i>Clinical cure, n (%)</i>	36 (80)	40 (81.6)	1.000
<i>Mortality in 28 days, n (%)</i>	15 (33.3)	16 (32.7)	1.000
<i>Hospital mortality, n (%)</i>	21 (46.7)	21 (42.9)	0.836
<i>Sepsis-related death, (deaths %)</i>	6 (40)	6 (37.5)	0.731
<i>Recurrence of the first episode of infection, n (%)</i>	1 (2.2)	3 (6.1)	0.618
<i>ICU length of stay, median d (Q1-Q3)</i>	12 (7-18)	14 (9-24)	0.164
<i>Hospital length of stay, median d (Q1-Q3)</i>	25 (13-52)	36 (20-59)	0.175
<i>Nosocomial infection, (%)</i>	23 (51.1)	29 (59.2)	0.534

*CRP – C-reactive protein; †Q1-Q3 – quartile 1 to quartile 3.

DISCUSSION

In the present randomized clinical trial of septic patients in the ICU, we found that a procalcitonin-based protocol was not superior to a protocol based on the serum levels of CRP for guiding the duration of antibiotic treatment in septic patients. Even though the difference did not reach statistical significance, patients treated according to serum CRP levels received fewer antibiotics during the follow-up than those under a procalcitonin-based protocol. Furthermore, no difference was found between the mortality and other safety outcomes of the patients in both groups.

Antimicrobial therapy is usually based on non-standardized clinical and laboratory criteria, which often lead to the abuse of antibiotics, especially in critically ill patients (1). The rational use of antibiotics has several benefits, including the reduction of multi-resistant bacteria (5, 31), treatment cost reduction (32), and reduction of the frequency of adverse effects related to these drugs (33). Recently, several investigations have aimed to define objective criteria for the initiation and suspension of antibiotic treatment (34, 35). The utility of serial measurements of serum procalcitonin levels has been widely studied for the aforementioned purpose in different scenarios, including the ICU setting (6, 7, 10-14, 36). Apparently, the protocols for antibiotic use that are guided by serum procalcitonin levels pose no major risks for patients (12) and allow a safe reduction of exposure to these drugs. A French multicenter study that included 630 critically ill patients with sepsis has demonstrated that the antibiotic-free period is significantly higher in the group under treatment that is guided by procalcitonin (14.2 ± 9.1 days) compared with the criteria that are routinely used (11.6 ± 8.2 days) (10). Although the benefit of procalcitonin guidance in reducing the use of antibiotics has been well established (11, 13, 14), it has some limitations, particularly in facilities with fewer financial resources.

CRP is an inflammatory marker that has been used in clinical practice for decades (37). Differently from procalcitonin, CRP is widely available and at low costs. Various investigations involving different population with serious infectious conditions have demonstrated that a rapid and consistent reduction in the CRP levels during the first days of antibiotic treatment is related to a better prognosis (17, 20, 38). To the best of our knowledge, the present study is the first randomized clinical trial to test a protocol involving the suspension of antibiotic treatment in patients with severe sepsis or septic

shock that used serum CRP levels as an auxiliary guide for this decision. Besides the non-superiority of procalcitonin as compared to CRP to guide the antibiotic therapy for the first episode of infection, we found that the duration of this therapy in patients with severe sepsis or septic shock was brief in both groups (a median of 6-7 days). Remarkably, these therapies were shorter than those observed in the control groups of previous trials comparing procalcitonin-guided protocols versus standard care (6, 10). In a recent systematic review and meta-analysis of individual data from patients with respiratory infections included in three trials testing procalcitonin-guided protocols, the median duration of antibiotic treatment was 12 (Q1-Q3: 8-18) days in the studies conducted with ICU populations. A probable explanation for our findings is the inclusion of a pre-specified limit of seven days in the decision-flow (Figure 1). Finally, despite on the short duration of antibiotic treatment, the observed mortality was not superior to that expected for the patients' severity.

In this study we tested a protocol for the standard use of the serum CRP level and to define objective criteria for its use as additional support in the decision to discontinue antibiotic treatment in critically ill septic patients. To this end, CRP was compared with procalcitonin, whose usefulness has already been exhaustively tested for this purpose in controlled and randomized trials. The suggested protocol was applied in 86% of the cases (without a significant difference between the two groups), indicating a total commitment of the ICU team to the study. The main idea behind the study proposal is to customize the duration of antimicrobial treatment – considering a superior limit of seven days - and thus reduce the prevalence of multidrug-resistant bacteria, treatment costs, and the occurrence of adverse effects related to these drugs. Therefore, in addition to the serum levels of the biomarkers, the SOFA scores

and other data that are commonly considered in clinical practice were added to the decision-making process. The inclusion of the SOFA score is justified based on concerns for patient safety because the trend of this score over time is related to the prognosis of ICU patients (39).

Certain limitations of the present study should be considered. First, the sample size was small—indeed, smaller than the sample in the initial proposal. Despite this meaningful flaw, our findings are sufficiently representative to suggest that procalcitonin is neither the only nor the best inflammatory biomarker to guide antibiotic therapy in sepsis. Second, the investigation was a bicentric study performed in very similar ICUs, which restricts the generalization of the results to other centers, whether within or outside Brazil. Third, an additional group composed of patients whose antimicrobial treatments were guided by routine practices that excluded the standard use of biomarkers was not included in the present study. In this case, the procalcitonin-guided treatment was considered the standard practice based on a high level of scientific evidence. Fourth, our data were obtained from a population of predominantly clinical, critically ill patients and cannot be extrapolated to surgical patients. Finally, most of the patients who were assessed for inclusion were excluded before the randomization, which might indicate a limitation of the practical usefulness of the tested protocol. Due to safety concerns, those patients who were immunosuppressed, diagnosed with infections requiring long-term treatment, and/or diagnosed with sepsis caused by microorganisms requiring long-term antibiotic treatment (such as *P. aeruginosa* and *A. baumannii*) were excluded from the study. Including some of these groups in future studies seems reasonable and is probably safe.

CONCLUSIONS

In conclusion, using the present study of severely ill septic patients admitted to the ICU with severe sepsis, we determined that a PCT-based protocol is not superior to a protocol based on the serum CRP levels for reducing the use of antibiotics. Remarkably, no difference in morbidity or mortality was observed among the two groups. A multicenter clinical trial that includes a larger number of patients is needed to confirm the findings of the present study.

Acknowledgements

The authors thank the ICU staff and the laboratory teams of the Risoleta Tolentino Neves Hospital and the Federal University of Minas Gerais Hospital for participating in the present study. They also thank the statisticians José Luiz Padilha, Paulo Santos Jr. and Rodrigo Reis for their valuable support.

REFERENCES

1. Harbarth S. Nosocomial transmission of antibiotic-resistant microorganisms. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(4):437-442.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-1596.
3. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006;22(3):503-519, ix-x.
4. Fischer JE, Harbarth S, Agthe AG, et al. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1383-1390.
5. Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, et al. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care* 2004;8(6):R443-450.
6. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. 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.
7. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13(3):R83.
8. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(2):221-226.
9. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009;34(6):1364-1375.
10. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9713):463-474.

11. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1322-1331.
12. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012.
13. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(11):2229-2241.
14. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39(7):1792-1799.
15. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005;25(5):804-812.
16. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123(6):2043-2049.
17. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(1):166-171.
18. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10(5):R125.
19. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121(3):219-225.
20. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36(3):213-219.
21. Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med* 2010;7(3):e1000251.
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.

23. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1336-1344.
24. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1345-1355.
25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26(11):1793-1800.
26. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
27. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45.
28. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-120.
29. Torres A, Ferrer M, Badia JR. Treatment guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51 Suppl 1:S48-53.
30. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-140.
31. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343(26):1917-1924.
32. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med* 2007;35(1):89-95.
33. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* 2012;34(1):149-157.
34. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for

indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-511.

35. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125(5):1791-1799.

36. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1059-1066.

37. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27(2):241-251.

38. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32(3):726-732.

39. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286(14):1754-1758.

6. CONCLUSÕES

Podemos concluir com este estudo que a proteína C reativa é tão útil quanto a procalcitonina, como guia para orientar a redução do uso de antibióticos em pacientes com sepse. Observamos que:

- Não houve diferença entre os grupos em relação à duração da antibioticoterapia no primeiro episódio de infecção, bem como nos 28 dias de seguimento.
- O número de dias livres de antibiótico por 1000 dias vivos foi semelhante entre os grupos.

O uso da proteína C reativa para reduzir a duração da terapia antibiótica em pacientes sépticos parece ser seguro:

- Não houve diferença em relação às taxas de cura clínica, de falha terapêutica ou de infecção nosocomial.
- A mortalidade por qualquer causa em 28 dias e a mortalidade hospitalar foram também semelhantes entre os grupos.
- Não houve diferença entre os grupos em relação à permanência hospitalar e em UTI.

7. PERSPECTIVAS

- Realização de estudo multicêntrico, testando o protocolo utilizado neste estudo. Uma ideia adicional seria a de investigar a utilidade de um protocolo baseado simultaneamente em PCT e PCR.

Produção de um segundo artigo, avaliando o papel da PCR e da PCT como preditores de prognóstico na sepse, através de análise de dados longitudinais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SUBAIE, N. et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. **Br J Anaesth**, v. 105, n. 3, p. 318-25, Sep 2010.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med**, v. 29, n. 7, p. 1303-10, Jul 2001.

ANNANE, D. et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 168, n. 2, p. 165-72, Jul 2003.

ASSICOT, M. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. **Lancet**, v. 341, n. 8844, p. 515-8, Feb 1993.

BARZAGHI, N. et al. Procalcitonin-guided interventions against infections in the intensive care unit: a snapshot of a movie. **Crit Care Med**, v. 40, n. 3, p. 1036-7; author reply 1037-8, Mar 2012.

BATES, D. W. et al. Resource utilization among patients with sepsis syndrome. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 24, n. 1, p. 62-70, Jan 2003.

BEALE, R. et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222-32, Jun 2009.

BECKER, K. L. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 4, p. 1512-25, Apr 2004.

BECKER, K. L.; SNIDER, R.; NYLEN, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. **Crit Care Med**, v. 36, n. 3, p. 941-52, Mar 2008.

BENOIST, J. F.; MIMOZ, O.; ASSICOT, M. [Procalcitonin in severe trauma]. **Ann Biol Clin (Paris)**, v. 56, n. 5, p. 571-4, 1998 Sep-Oct 1998.

BONE, R. C.; SIBBALD, W. J.; SPRUNG, C. L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1481-3, Jun 1992.

BOUADMA, L. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 375, n. 9713, p. 463-74, Feb 2010.

BRUN-BUISSON, C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. **JAMA**, v. 274, n. 12, p. 968-74, Sep 1995.

_____. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. **Intensive Care Med**, v. 30, n. 4, p. 580-8, Apr 2004.

BRUNS, A. H. et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. **Eur Respir J**, v. 32, n. 3, p. 726-32, Sep 2008.

CARRIGAN, S. D.; SCOTT, G.; TABRIZIAN, M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. **Clin Chem**, v. 50, n. 8, p. 1301-14, Aug 2004.

CHALMERS, J. D.; SINGANAYAGAM, A.; HILL, A. T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. **Am J Med**, v. 121, n. 3, p. 219-25, Mar 2008.

CHALUPKA, A. N.; TALMOR, D. The economics of sepsis. **Crit Care Clin**, v. 28, n. 1, p. 57-76, vi, Jan 2012.

CHASTRE, J. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. **JAMA**, v. 290, n. 19, p. 2588-98, Nov 2003.

CHRIST-CRAIN, M.; MÜLLER, B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? **Swiss Med Wkly**, v. 135, n. 31-32, p. 451-60, Aug 2005.

COUTO, R. C. et al. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. **Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 2, p. 240-5, Apr 2007.

DOMBROVSKIY, V. Y. et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. **Crit Care Med**, v. 35, n. 5, p. 1244-50, May 2007.

FISCHER, J. E. et al. Quantifying uncertainty: physicians' estimates of infection in critically ill neonates and children. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 10, p. 1383-90, May 2004.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? **Intensive Care Med**, v. 28, n. 9, p. 1351-6, Sep 2002.

GILBERT, D. N. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. **Clin Infect Dis**, v. 52 Suppl 4, p. S346-50, May 2011.

GRANDER, W. et al. C-reactive protein levels and post-ICU mortality in nonsurgical intensive care patients. **Chest**, v. 138, n. 4, p. 856-62, Oct 2010.

GROUP., B. D. W. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clin Pharmacol Ther**, v. 69, n. 3, p. 89-95, Mar 2001.

HARBARTH, S. Nosocomial transmission of antibiotic-resistant microorganisms. **Curr Opin Infect Dis**, v. 14, n. 4, p. 437-42, Aug 2001.

HEYLAND, D. K. et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. **Crit Care Med**, v. 39, n. 7, p. 1792-9, Jul 2011.

HILLAS, G. et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. **Eur Respir J**, v. 35, n. 4, p. 805-11, Apr 2010.

HO, K. M. et al. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: a nested case-control study. **J Crit Care**, v. 21, n. 3, p. 259-65, Sep 2006.

_____. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. **Intensive Care Med**, v. 34, n. 3, p. 481-7, Mar 2008.

HO, K. M.; LIPMAN, J. An update on C-reactive protein for intensivists. **Anaesth Intensive Care**, v. 37, n. 2, p. 234-41, Mar 2009.

HOCHREITER, M. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. **Crit Care**, v. 13, n. 3, p. R83, 2009.

HORISBERGER, T. et al. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children - safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. **Crit Care**, v. 8, n. 6, p. R443-50, Dec 2004.

INGRAM, P. R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. **Intensive Care Med**, v. 36, n. 3, p. 528-32, Mar 2010.

JENSEN, J. U. et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. **Crit Care Med**, v. 39, n. 9, p. 2048-58, Sep 2011.

_____. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. **Crit Care Med**, v. 34, n. 10, p. 2596-602, Oct 2006.

KARLSSON, S. et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. **Crit Care**, v. 14, n. 6, p. R205, 2010.

KELLUM, J. A. et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 15, p. 1655-63, 2007 Aug 13-27 2007.

KIBE, S.; ADAMS, K.; BARLOW, G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. **J Antimicrob Chemother**, v. 66 Suppl 2, p. ii33-40, Apr 2011.

KOPTERIDES, P. et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Crit Care Med**, v. 38, n. 11, p. 2229-41, Nov 2010.

KOPTERIDES, P.; TSANGARIS, I. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility, prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. **Minerva Anestesiol**, May 2012.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Crit Care Med**, v. 34, n. 6, p. 1589-96, Jun 2006.

LAGU, T. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. **Crit Care Med**, v. 40, n. 3, p. 754-61, Mar 2012.

LEVY, M. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Intensive Care Med**, v. 36, n. 2, p. 222-31, Feb 2010.

_____. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, v. 31, n. 4, p. 1250-6, Apr 2003.

LISBOA, T. et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. **Crit Care Med**, v. 36, n. 1, p. 166-71, Jan 2008.

LOBO, S. M. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. **Chest**, v. 123, n. 6, p. 2043-9, Jun 2003.

LUYT, C. E. et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 1, p. 48-53, Jan 2005.

MACHADO, F. R.; MAZZA, B. F. Improving mortality in sepsis: analysis of clinical trials. **Shock**, v. 34 Suppl 1, p. 54-8, Sep 2010.

MANN, E. A. et al. Comparison of mortality associated with sepsis in the burn, trauma, and general intensive care unit patient: a systematic review of the literature. **Shock**, v. 37, n. 1, p. 4-16, Jan 2012.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N Engl J Med**, v. 348, n. 16, p. 1546-54, Apr 2003.

MEISNER, M. et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. **Intensive Care Med**, v. 24, n. 7, p. 680-4, Jul 1998.

MICEK, S. T. et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v. 125, n. 5, p. 1791-9, May 2004.

NIEBAUER, J. et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. **Lancet**, v. 353, n. 9167, p. 1838-42, May 1999.

NOBRE, V. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 5, p. 498-505, Mar 2008.

NYLEN, E. S. et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. **Crit Care Med**, v. 26, n. 6, p. 1001-6, Jun 1998.

PAIVA, M. B. 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)**, v. 67, n. 4, p. 327-34, 2012.

PARKER, C. M. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. **J Crit Care**, v. 23, n. 1, p. 18-26, Mar 2008.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v. 111, n. 12, p. 1805-12, Jun 2003.

PETTILÄ, V. et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. **Intensive Care Med**, v. 28, n. 9, p. 1220-5, Sep 2002.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. **Clin Microbiol Infect**, v. 11, n. 2, p. 101-8, Feb 2005a.

_____. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. **Eur Respir J**, v. 25, n. 5, p. 804-12, May 2005b.

_____. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. **Crit Care**, v. 10, n. 2, p. R63, 2006.

RANZANI, O. T. et al. Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: A cohort study. **J Crit Care**, Jan 2012.

REINHART, K.; KARZAI, W.; MEISNER, M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. **Intensive Care Med**, v. 26, n. 9, p. 1193-200, Sep 2000.

REINHART, K.; MEISNER, M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. **Crit Care Clin**, v. 27, n. 2, p. 253-63, Apr 2011.

REINHART, K.; MEISNER, M.; BRUNKHORST, F. M. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? **Crit Care Clin**, v. 22, n. 3, p. 503-19, ix-x, Jul 2006.

RUIZ-ALVAREZ, M. J. et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. **J Intensive Care Med**, v. 24, n. 1, p. 63-71, 2009 Jan-Feb 2009.

SCHMIT, X.; VINCENT, J. L. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. **Infection**, v. 36, n. 3, p. 213-9, Jun 2008.

SCHROEDER, S. et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. **Langenbecks Arch Surg**, v. 394, n. 2, p. 221-6, Mar 2009.

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

_____. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. **Arch Intern Med**, v. 171, n. 15, p. 1322-31, Aug 2011.

SCHUETZ, P.; MUELLER, B. To escalate or to de-escalate--that is the question. **Crit Care Med**, v. 39, n. 11, p. 2590; author reply 2591, Nov 2011.

SELIGMAN, R. et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. **Crit Care**, v. 10, n. 5, p. R125, 2006.

SIERRA, R. et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Intensive Care Med**, v. 30, n. 11, p. 2038-45, Nov 2004.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, v. 8, n. 4, p. R251-60, Aug 2004.

SIMON, L. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 39, n. 2, p. 206-17, Jul 2004.

SINGH, N. et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, n. 2 Pt 1, p. 505-11, Aug 2000.

SOGAYAR, A. M. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 5, p. 425-34, 2008.

STOLZ, D. et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. **Eur Respir J**, v. 34, n. 6, p. 1364-75, Dec 2009.

TANG, B. M. et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 7, n. 3, p. 210-7, Mar 2007.

UGARTE, H. et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 27, n. 3, p. 498-504, Mar 1999.

UZZAN, B. et al. 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**, v. 34, n. 7, p. 1996-2003, Jul 2006.

VENKATESH, B. et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. **Anaesth Intensive Care**, v. 37, n. 1, p. 20-6, Jan 2009.

VENTETUOLO, C. E.; LEVY, M. M. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. **Clin Chest Med**, v. 29, n. 4, p. 591-603, vii, Dec 2008.

VINCENT, J. L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... **Crit Care Med**, v. 25, n. 2, p. 372-4, Feb 1997.

VINCENT, J. L.; DONADELLO, K.; SCHMIT, X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. **Crit Care Clin**, v. 27, n. 2, p. 241-51, Apr 2011.

VINCENT, J. L.; KORKUT, H. A. Defining sepsis. **Clin Chest Med**, v. 29, n. 4, p. 585-90, vii, Dec 2008.

WHITNEY, C. G. et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. **N Engl J Med**, v. 343, n. 26, p. 1917-24, Dec 2000.

ZHAO, H. et al. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical

Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition*. **Crit Care Med**, v. 40, n. 6, p. 1700-6, Jun 2012.

9. APÊNDICES

Apêndice A – Formulário individual de registro das características clínicas e laboratoriais.

Estudo PCR vs PCT**DATA :** _____**Nº:** _____

Contatos: Dra. Carolina Ferreira (Tel: 9171-5490) Dr. Vandack Nobre (Tel: 9831-0004)

<p>Nome completo: _____</p> <hr/> <p>Sexo : Masc <input type="radio"/> (0) Fem <input type="radio"/> (1)</p> <p>DdN : ___ / ___ / _____</p> <p>Leito : _____</p> <p>Nº Prontuário : _____</p>	<p>Data internação HC/HRTN: ___ / ___ / _____</p> <p>—</p> <p>Data internação CTI: ___ / ___ / _____</p> <p>Hora internação CTI: [] [] : [] []</p> <p>Admissão direta do PA: Sim <input type="radio"/> (1) Não <input type="radio"/> (0)</p> <p>Antibióticos (< 7 dias) : Sim <input type="radio"/> (1) Não <input type="radio"/> (0)</p> <p>SAPS 3 (1^{as} 24h de CTI): [] [] [] []</p>
---	---

APACHE II (1^{as} 24h de CTI): [] [] [] []

SOFA (1^{as} 24h de CTI): [] [] [] []

Grupo de inclusão:	Sepse - categoria :	Sepse com microbiologia :
<input type="radio"/> PCR (0) <input type="radio"/> PCT (1)	<input type="radio"/> Sepses grave (0) <input type="radio"/> Choque séptico (1)	<input type="radio"/> Positiva (1) <input type="radio"/> Negativa (0) <input type="radio"/> Pendente (cobrar, e marcar uma das opções acima)

Paciente clínico (0) cirúrgico (1)

Principal diagnóstico na internação CTI:	Código

Critério(s) de exclusão:
<input type="radio"/> Infecções causadas pelos seguintes microorganismos: <i>Listeria</i> spp, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (1), fungos <input type="radio"/> Pacientes com bacteremia causada pelo <i>Staphylococcus aureus</i> (2) <input type="radio"/> Pacientes com infecções graves causadas por vírus ou por parasitos (e.g. febres hemorrágicas, malária) (3) <input type="radio"/> Pacientes com endocardite bacteriana confirmada ou fortemente suspeita (4) <input type="radio"/> Pacientes com infecções de sítios profundos (e.g. abscesso cerebral) (5) <input type="radio"/> Pacientes com infecções crônicas, localizadas (e.g. chronic osteomyelitis), sem SIRS (6) <input type="radio"/> Pacientes imunossuprimidos graves (AIDS, terapia imunossupressiva, pós-transplante de órgãos, pacientes com fibrose cística) (7) <input type="radio"/> Pacientes com indicação de limitação de esforços terapêuticos (8) <input type="radio"/> Pacientes com infecções causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>Acinetobacter baumannii</i> (9) <input type="radio"/> Paciente vítima de politrauma, queimadura nos últimos 5 dias. (10) <input type="radio"/> Paciente submetido à cirurgia de grande porte nos últimos 5 dias. (11) <input type="radio"/> - Paciente com diagnóstico de neoplasia de pulmão, tumor carcinóide ou tumor medular de tireóide (12) <input type="radio"/> - Mais de 48h de tratamento antimicrobiano para a mesma infecção (13) <input type="radio"/> - Sem SIRS (14) <input type="radio"/> - Sem TCLE (15) <input type="radio"/> óbito em menos de 24h (16) <input type="radio"/> - menor de 18 anos de idade (17) <input type="radio"/> Outros: (18) _____

TRATAMENTO ANTIMICROBIANO (1o episódio de infecção) comunitária nosocomial
(0) ausente (1) presente

Nome do antibiótico (código)	Data início	Data fim	Duração* (dias)

- Considerar 1 (um) dia, se recebeu apenas 1 dose.
- Data l geral: início do primeiro antibiótico
- Data fim geral: termino do atb

OUTROS TRATAMENTOS (0 = NÃO; 1 = SIM)

- CONTROLE DE FOCO (e.g. CIRURGIA)
- SUPORTE VENTILÓRIO MECÂNICO: VI VNI
- AMINAS: VASOPRESSORES INOTRÓPICOS AMBOS
- HEMODIALISE / HEMOFILTRAÇÃO
- CORTICOIDES
- INSULINA INTENSIVA

ÚLTIMO SEGUIMENTO --- Data : ___ / ___ / ___

- 1 = CURA 0 = FALHA DA TERAPIA ANTIMICROBIANA
- 1 = SOBREVIVENTE 0 = ÓBITO
- 1 = ÓBITO CTI 0 = ÓBITO ANDAR 2-
SOBREVIVENTE
- . . DATA DA ALTA DO CTI (ultima alta, se mais de uma internação)
- . . DATA DO OBITO SOBREVIVENTE (2)
- DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO NO CTI (DIAS)
- DURAÇÃO INTERNAÇÃO HOSPITALAR (DIAS)
- MORTE RELACIONADA À SEPSE
(0 = NÃO RELACIONADA; 1 = POSSIVELMENTE RELACIONADA; 2 = DIRETAMENTE RELACIONADA NSA= não se aplica)
- INFECÇÃO NOSOCOMIAL: 0 = NÃO , 1 = SIM. (preencher p. 4)

"PROTOCOL OVERRULING": 0 = NÃO , 1 = SIM

CENSURA

RECORRÊNCIA INFECÇÃO

ÓBITO DURANTE A INTERNAÇÃO : 0 =NÃO , 1= SIM
DATA DO ÓBITO: ___ / ___ / ___

INFECCÃO NOSOCOMIAL (Se ocorre após 72 horas da inclusão no estudo + início, adição ou troca de antibióticos)

Primeiro episódio:

Data do início : ___ / ___ / ___

Infecção no pós-operatório: Sim (1) Não (0)

	Sítio de infecção (codigo)	Data de início da infecção	Microorganismo (Codigo)- NSA, se não houver	espécie
Infecção 1				
Infecção 2				

Hemocultura negativa (0) positiva (1)

Antibiótico (s)	Data início	Data fim	Duração (dias)

Segundo episódio:

Data do início : ___ / ___ / ___

Infecção no pós-operatório: Sim (1) Não (0)

	Sítio de infecção (codigo)	Data de início da infecção	Microorganismo (Codigo)- NSA, se não houver	Espécie
Infecção 1				
Infecção 2				

Hemocultura negativa (0) positiva (1)

Antibiótico (s) (código)	Data início	Data fim	Duração (dias)