

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Procalcitonina como Guia de Antibioterapia na Sépsis e Choque Séptico

Lara Sofia Vieira Azevedo

M

2025



Procalcitonina como Guia de Antibioterapia na Sépsis e Choque Séptico

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto
Ano letivo 2024/2025

Estudante: Lara Sofia Vieira Azevedo

6º ano Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Nº de aluno: 201905701

Endereço eletrónico: up201905701@icbas.up.pt

Orientador: Professor Doutor Álvaro José Barbosa Moreira da Silva

Assistente Hospitalar Graduado Sénior do Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar
Universitário de Santo António

Afiliação: Serviço de Cuidados Intensivos - Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Prof. Catedrático Convidado - ICBAS-UP

Endereço eletrónico: moreirasilva@icloud.com

Porto, junho de 2025

Estudante: Lara Sofia Vieira Azevedo

Lara Sofia Vieira Azevedo

Orientador: Professor Doutor Álvaro José Barbosa Moreira da Silva

Álvaro Moreira da Silva

Porto, junho de 2025

Declaração de integridade científica

Eu, Lara Sofia Vieira Azevedo, com o número mecanográfico 201905701, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, declaro que a presente dissertação foi elaborada com integridade científica. Confirmo que não recorri à prática de plágio ou à utilização indevida de material de terceiros. Toda a informação proveniente de publicações anteriores, pertencente a outros autores, foi devidamente referenciada no texto, e citada na bibliografia.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2 de junho de 2025

Lara Sofia Vieira Azevedo

Agradecimentos

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão ao Professor Doutor Álvaro José Barbosa Moreira da Silva, pelo seu apoio incansável, disponibilidade e paciência. A sua orientação e sabedoria foram essenciais para a elaboração desta dissertação.

Um profundo agradecimento aos meus pais, que sempre me incentivaram a dar o meu melhor em tudo, com coragem e trabalho árduo. O vosso amor incondicional, sacrifício e incentivo permitiram-me chegar onde estou hoje.

À minha família e amigos, muito obrigada pelo apoio e motivação que sempre me proporcionaram. É uma enorme alegria e honra ter-vos na minha vida.

Resumo

Introdução

A sépsis e o choque séptico, síndromes resultantes de uma resposta inflamatória desregulada a um agente infeccioso, estão associadas a uma elevada mortalidade e morbidade, apesar de múltiplas tentativas de otimização da terapêutica. O diagnóstico precoce e a rápida instituição de antibioterapia (ATB) têm um impacto significativo na melhoria dos *outcomes* clínicos. No entanto, os biomarcadores de diagnóstico atualmente disponíveis dificilmente distinguem sépsis de outras síndromes inflamatórias. Adicionalmente, a ATB instituída para tratamento de sépsis é frequentemente de largo espectro e prolongada desnecessariamente, o que contribui para o agravamento da problemática de resistência antimicrobiana.

Torna-se vital o estudo de estratégias que promovam simultaneamente um diagnóstico célere e correto de sépsis e a otimização da duração da ATB consequente. Nos últimos anos, múltiplos estudos publicados tiveram como foco os biomarcadores de infeção e a relevância que podem ter como ferramentas de suporte no diagnóstico e gestão da ATB na sépsis. Entre eles, a procalcitonina (PCT) tem um destaque especial, apesar de a generalização da sua utilização ainda ser controversa, o que se manifesta nas *Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021*. Assim, é relevante o estudo do impacto da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início de ATB na sépsis, e como ferramenta de suporte para a suspensão da ATB, com vista na melhoria dos *outcomes* clínicos e diminuição da resistência antimicrobiana.

Objetivos

Revisão sistemática da literatura médica publicada que estuda a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico de sépsis e choque séptico e início de ATB, assim como na suspensão da mesma, com ênfase no impacto nos *outcomes* clínicos dos pacientes. Adicionalmente, análise da literatura que estuda a custo-efetividade da PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB da síndrome mencionada, e que sugere a utilização de biomarcadores de infeção complementares à PCT para o mesmo fim.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa da literatura publicada nos últimos 15 anos no motor de busca PubMed®, utilizando como principais orientadores da pesquisa diferentes conjugações de termos: “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship OR Antibiotic Therapy) AND (Procalcitonin)”; a mesma pesquisa, com a adição “AND (Cost-effectiveness)”; e diferentes conjugações de “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship) AND (Procalcitonin)” com “(PCR)/(Presepsin)/(HNL-Dimer)”. Os termos “Antimicrobial Resistance”, “Antibiotics”, “Epidemiology”, “Biomarkers” e “Global Report” também foram utilizados. Foram incluídos os estudos realizados nos últimos 15 anos que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão. Os estudos recolhidos foram compilados com recurso à plataforma Zotero®.

Resultados

Na revisão sistemática foram incluídos 15 ensaios clínicos, e 1 estudo que adotou uma metodologia “*decision tree*”. Três estudos procuraram responder ao primeiro objetivo da revisão sistemática, 8 estudos procuraram responder ao segundo (um destes também respondendo ao primeiro objetivo), 3 estudos procuraram responder ao terceiro objetivo (um destes também respondendo ao segundo objetivo), e 4 estudos procuraram responder ao quarto objetivo.

Tendo em conta os resultados dos estudos que procuraram responder ao primeiro objetivo, a utilização da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início de ATB na sépsis e choque séptico não é recomendada, pela sua reduzida sensibilidade diagnóstica, e a elevada mortalidade, duração de ATB e de internamento consequentes.

Por sua vez, a análise dos estudos que procuraram responder ao segundo objetivo permitiu concluir que, apesar da existência de algumas divergências na literatura, a utilização da PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis é segura e eficaz, associando-se a uma melhoria global da mortalidade, duração de ATB e de internamento e do restante *outcome* clínico dos pacientes.

Quanto ao terceiro objetivo da revisão sistemática, os estudos analisados permitiram concluir tentativamente que a utilização da PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB de pacientes sépticos reduziu os custos globais do tratamento, pelo que a prática é custo-efetiva, apesar de a conclusão ter um baixo nível de evidência, sendo necessário estudo adicional.

Finalmente, a análise dos estudos que procuraram responder ao quarto objetivo permitiu concluir que a presepsina tem potencial como biomarcador complementar da PCT no apoio à suspensão da ATB em pacientes sépticos, melhorando os *outcomes* clínicos. No entanto, não foi possível retirar conclusões robustas sobre a proteína C reativa (PCR), devido a dados contraditórios dos estudos.

A interpretação dos resultados dos estudos incluídos é influenciada pelas suas limitações, que podem ser agrupadas em 3 tópicos: limitações relacionadas com fatores confundidores biológicos, limitações metodológicas e limitações associadas a barreiras na implementação clínica. Os primeiros incluem a grande variedade de intercorrências médicas que provocam falsos positivos na interpretação da PCT; o segundo os diferentes protocolos de atuação, adesões aos estudos e critérios de inclusão; e o terceiro os diferentes poderios económicos e ambientes hospitalares dos países onde os estudos são realizados.

Conclusão

Os resultados desta revisão sistemática permitem concluir que a utilização da PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico é segura, eficaz e possivelmente custo-efetiva, ainda que a evidência científica sobre a última seja limitada. No entanto, a utilização do mesmo biomarcador como ferramenta de apoio ao diagnóstico e início de ATB é desaconselhada, tendo em conta a baixa sensibilidade da PCT e o impacto negativo que tem no prognóstico dos pacientes, particularmente, na duração de ATB. Não foi possível alcançar conclusões concretas sobre o impacto que a PCR tem nesta prática, no entanto, a presepsina demonstra potencial como biomarcador complementar à PCT para o suporte da gestão da ATB em pacientes sépticos. É necessário ter em consideração que estas conclusões são influenciadas pelas limitações dos estudos incluídos e que é necessário estudo adicional sobre esta temática, visando não só otimizar os *outcomes* clínicos dos pacientes com sépsis e choque séptico, mas também respeitar medidas dos programas de *Antibiotic Stewardship* e promover a redução da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave

Sépsis; Antibioterapia; Biomarcadores de infeção; Procalcitonina; Diagnóstico; *Outcome* clínico; Custo-efetividade

Abstract

Introduction

Sepsis and septic shock, syndromes resulting from a deregulated inflammatory response to an infectious agent, are associated with high mortality and morbidity, despite multiple attempts to optimize therapy. Early diagnosis and the rapid initiation of antibiotic therapy have a significant impact on improving clinical outcomes. However, the diagnostic biomarkers currently available can hardly distinguish sepsis from other inflammatory syndromes. In addition, the antibiotic therapy used to treat sepsis is often broad-spectrum and unnecessarily prolonged, which contributes to aggravating the problem of antimicrobial resistance.

It is vital to consider strategies that simultaneously promote a rapid and correct diagnosis of sepsis and optimize the duration of antibiotic therapy. In recent years, multiple published studies have focused on infection biomarkers and the relevance they can have as support tools in the diagnosis and management of antibiotic therapy in sepsis. Among them, procalcitonin is particularly noteworthy, even though its widespread use is still controversial, which is reflected in the Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021. It is, therefore, important to study the impact of procalcitonin as a support tool both in the diagnosis and in the initiation of antibiotic therapy in sepsis, and as a support tool for discontinuing antibiotic therapy, with the aim of improving clinical outcomes and reducing antimicrobial resistance.

Objectives

Systematic review of the published medical literature that studies the usefulness of procalcitonin as a support tool in the diagnosis of sepsis and septic shock and the initiation of antibiotic therapy, as well as in the discontinuation of antibiotic therapy, with an emphasis on the impact on patients' clinical outcomes. In addition, analysis of the literature studying the cost-effectiveness of procalcitonin as a support tool in the management of antibiotic therapy for the aforementioned syndrome, and suggesting the use of infection biomarkers complementary to procalcitonin for the same purpose.

Methodology

A search of the literature published in the last 15 years was carried out on the PubMed® search engine, using different combinations of terms as the main guidelines for the search: “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship OR Antibiotic Therapy) AND (Procalcitonin)”; the same search, with the addition “AND (Cost-effectiveness)”; and different conjugations of “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship) AND (Procalcitonin)” with “(PCR)/(Presepsin)/(HNL-Dimer)”. The terms “Antimicrobial Resistance”, “Antibiotics”, “Epidemiology”, “Biomarkers” and “Global Report” were also used. Studies carried out in the last 15 years that met the inclusion and exclusion criteria were included. The studies collected were compiled using the Zotero® platform.

Results

The systematic review included 15 clinical trials and 1 study that adopted a “decision tree” methodology. Three studies sought to answer the first objective of the systematic review, 8 studies sought to answer the second (1 of these also answering the first objective), 3 studies sought to answer the third objective (1 of these also answering the second objective), and 4 studies sought to answer the fourth objective.

Taking into account the results of the studies that sought to answer the first objective, the use of procalcitonin as a support tool in the diagnosis and initiation of antibiotic therapy in sepsis and septic shock is not recommended, given its reported diagnostic sensitivity, and the consequent mortality, duration of antibiotic therapy and hospitalization.

In turn, the analysis of the studies that sought to answer the second objective led to the conclusion that, despite some divergences in the literature, the use of procalcitonin as a support tool for suspending antibiotic therapy in sepsis is safe and effective, and is associated with an overall improvement in mortality, duration of antibiotic therapy and hospitalization, and the rest of the patients' clinical outcome.

Regarding the third objective of the systematic review, the studies analyzed led to the tentative conclusion that the use of procalcitonin as a support tool for discontinuing antibiotic therapy in sepsis and septic shock reduced overall treatment costs and is therefore a cost-effective practice. Nevertheless, this conclusion, due to its low level of evidence, requires further study.

Finally, the analysis of the studies that sought to answer the fourth objective led to the conclusion that presepsin has potential as a complementary biomarker to procalcitonin in supporting the discontinuation of antibiotic therapy in septic patients, improving clinical outcomes. However, it was not possible to draw robust conclusions about CRP, due to contradictory data from the studies.

The interpretation of the results of the included studies is influenced by their limitations, which can be grouped into 3 topics: limitations related to biological confounding factors, methodological limitations and limitations associated with barriers in clinical implementation. The first includes the wide variety of situations that cause false positives in the interpretation of procalcitonin; the second the different protocols, study adherence and inclusion criteria; and the third the different economic backgrounds and hospital environments in the countries where the studies are conducted.

Conclusions

The results of this systematic review leads to the conclusion that the use of procalcitonin as a support tool in the suspension of antibiotic therapy in sepsis and septic shock is safe, effective and possibly cost-effective practice, although scientific evidence on the latter is limited. However, the use of the same biomarker as a tool to support diagnosis and initiation of antibiotic therapy is not recommended, given the low sensitivity of procalcitonin and the negative impact it has on patient prognosis, particularly on the duration of antibiotic therapy. It was not possible to draw tangible conclusions about the impact that CRP has on this practice, however, presepsin has potential as a complementary biomarker to procalcitonin to support the management of antibiotic therapy in septic patients. It should be borne in mind that these conclusions are influenced by the limitations of the studies included and that further research is needed on this subject, not only to

optimize the clinical outcomes of patients with sepsis and septic shock, but also to comply with Antibiotic Stewardship program measures and promote the reduction of antimicrobial resistance.

Key words

Sepsis; Antibiotic therapy; Infection biomarkers; Procalcitonin; Diagnosis; Clinical outcome; Cost-effectiveness

Lista de abreviaturas

ATB	Antibioterapia
DNR	Decisão de Não Reanimar
DDD	Dose Definida Diária
DRC	Doença Renal Crónica
DHC	Doença Hepática Crónica
<i>HNL Dimer</i>	<i>Human Neutrophil Lipocalin Dimer</i>
IL-6	Interleucina-6
L.E.	Libras Egípcias
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C reativa
<i>qSOFA</i>	<i>quick Sepsis Related Organ Failure Assessment</i>
<i>QALY</i>	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>
<i>sTREM-1</i>	<i>soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1</i>
<i>suPAR</i>	<i>soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
UCIs	Unidades de Cuidados Intensivos

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	v
Lista de abreviaturas.....	viii
Índice.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Introdução.....	1
Enquadramento teórico.....	2
- Sépsis e choque séptico.....	2
- Epidemiologia.....	3
- Resistência Antimicrobiana.....	3
- Antibiotic Stewardship.....	4
- O papel dos biomarcadores na abordagem de sépsis e choque séptico.....	4
Objetivos.....	7
Metodologia.....	8
Resultados.....	9
1) Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico.....	9
2) Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico.....	11
3) Custo-efetividade da utilização da PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico.....	16
4) Biomarcadores de infecção complementares à PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico.....	17
Discussão.....	21
Conclusão.....	30
Anexos.....	31
Bibliografia.....	40

Lista de tabelas

Tabela I - Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico.....	31
Tabela II - Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico.....	33
Tabela III - Custo-efetividade da utilização da PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico.....	37
Tabela IV - Biomarcadores de infecção complementares à PCT como ferramentas de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico.....	38

Introdução

A sépsis e o choque séptico, síndromes resultantes de uma resposta inflamatória desregulada a um agente infeccioso, têm um elevado impacto clínico e socioeconómico a nível mundial. Em média, são responsáveis por cerca de 11 milhões de mortes por ano, mundialmente, e, em Portugal, representam 22% dos internamentos nos serviços de Cuidados Intensivos, com uma mortalidade de 40%.

O diagnóstico precoce e a consequente rápida instituição de ATB são fundamentais para a melhoria dos *outcomes* clínicos. No entanto, os métodos de diagnóstico atualmente disponíveis frequentemente apresentam dificuldades na distinção entre infeções bacterianas e não bacterianas, o que tem um impacto negativo no prognóstico dos pacientes. Adicionalmente, a mortalidade e morbilidade inerentes à sépsis contribuem para a utilização desnecessariamente prolongada de ATB de largo espetro, o que contribui para o agravamento da crise da resistência antimicrobiana, cada vez mais prevalente e preocupante a nível mundial. Assim, é vital o estudo de estratégias que promovam a maior facilidade e rapidez de diagnóstico, complementando a prática clínica atual, assim como a otimização da duração da ATB.

Uma das estratégias em estudo centra-se nos biomarcadores de infeção, com relevância no diagnóstico, tratamento e prognóstico de sépsis. Ao longo dos anos, foram analisados vários potenciais candidatos e, sem um consenso alcançado, continua a procura pelo biomarcador de infeção mais sensível, específico e custo-efetivo, que, para além de promover o melhor *outcome* possível para os pacientes sépticos, através de um diagnóstico e início de ATB atempados e adequados; tenha em consideração a otimização da duração da ATB e a sua utilização racional. Um dos candidatos em consideração é a PCT, proteína de fase aguda que permite a distinção entre infeções bacterianas e virais.

Em conclusão, é relevante a análise dos estudos realizados nos últimos anos sobre o impacto da PCT nos *outcomes* clínicos, como ferramenta de apoio ao diagnóstico e início de ATB; e a avaliação da sua utilidade na gestão terapêutica, particularmente, quanto à otimização da duração da ATB, tendo também em conta a custo-efetividade do biomarcador.

Enquadramento teórico

- Sépsis e choque séptico

A sépsis é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora da vida, resultante de uma resposta inflamatória desregulada do organismo a agentes patogénicos. Por sua vez, o choque séptico é considerado uma evolução de sépsis, caracterizado por uma grave disfunção circulatória, celular e metabólica. Diferencia-se da primeira pela hipotensão persistente dos pacientes, que motiva o uso de vasopressores para manter uma pressão arterial média superior ou igual a 65mmHg; e por níveis de lactatos séricos superiores a 2 mmol/L, apesar de adequada reposição volémica. ^[1]

De um modo geral, o diagnóstico destas síndromes implica a recolha de informação clínica, laboratorial, radiológica e microbiológica. Exemplos da primeira são sinais e sintomas específicos a um determinado foco infeccioso, como um exsudado purulento associado a uma ferida cirúrgica; hipotensão arterial, febre, hipotermia, taquipneia, o aumento do tempo de perfusão capilar, obnubilação e oligúria. ^[2] Frequentemente o diagnóstico é realizado na primeira abordagem do paciente, com base apenas na clínica, com o auxílio do *qSOFA* ^[3]. No entanto, dados laboratoriais, como a leucocitose, elevação dos níveis do biomarcador PCR e da creatinina, trombocitopenia e hiperlactacidemia; exames imagiológicos, dependendo do foco de infeção; e exames microbiológicos, um exemplo as hemoculturas; podem ser extremamente úteis, apoiando o diagnóstico de sépsis e, consequentemente, auxiliando os médicos no processo de decisão da abordagem a adotar.

A sépsis e o choque séptico têm uma fisiopatologia deveras complexa. À invasão inicial dos patogénicos segue-se a sua proliferação, e a subsequente produção de fatores de virulência, que estimulam o sistema imunitário e desencadeiam uma resposta inflamatória estruturada, com o objetivo final de neutralizar os agressores. No entanto, as proteínas pró-inflamatórias segregadas desreguladamente infligem danos consideráveis nos tecidos biológicos, que se traduzem num aumento linear da mortalidade hospitalar por cada hora de atraso de administração de ATB, um dos pilares do tratamento de sépsis. Assim, a deteção precoce desta emergência médica e o início imediato de ATB, no máximo 1 hora após a deteção do quadro, entre outros pilares da abordagem inicial desta síndrome, são essenciais para a sobrevivência dos pacientes sépticos. ^[4]

A sépsis e o choque séptico constituem verdadeiros problemas de saúde pública, com uma taxa de mortalidade elevada (cerca de 10% na sépsis e 40% no choque séptico), e uma incidência crescente, refletindo o aumento populacional, o seu envelhecimento e o peso das comorbilidades. Os sobreviventes têm frequentemente consequências de saúde a longo prazo, incluindo disfunção física e/ou cognitiva, e psicopatologia. ^{[1] [2] [3] [4]}

- Epidemiologia

Os dados epidemiológicos de sépsis são vastos, mas consideravelmente limitados, tendo em conta o foco populacional dos estudos científicos em países desenvolvidos com grande poderio económico, particularmente, os países da América do Norte e Europa Ocidental. Os países mais pobres não são um alvo frequente de estudo, pelo que os dados sobre a incidência e mortalidade de sépsis e choque séptico são deveras sub reportados, e são certamente superiores às atuais estimativas. ^[5]

Tendo tal em consideração, estima-se que a incidência mundial das síndromes mencionadas seja de cerca de 677,5 casos por 100 mil pessoas, com um maior impacto das áreas com menor índice socioeconómico em termos de mortalidade, economia e morbilidade, por exemplo, a África subsariana, Oceânia e Sul Asiático. ^{[6][7]} Em 2017 foram reportados 48,9 milhões de diagnósticos de sépsis, 11 milhões dos quais levaram à morte do paciente, constituindo 19,7% das causas de morte a nível mundial nesse ano. ^[7]

Apesar da diminuição global da incidência e mortalidade de sépsis de, respetivamente, cerca de 37% e 52,2%, entre 1990 e 2017, ^[7] certos países, como o Reino Unido e Estados Unidos da América, reportam no mesmo período de tempo um aumento gradual da incidência de sépsis, de 8 a 13% por ano, apesar do seu maior poderio económico, justificada pelo envelhecimento de uma população com cada vez mais comorbilidades, e pela melhoria dos métodos de deteção de sépsis. ^[8] A nível europeu, considera-se que, anualmente, por cada 100 mil habitantes haja 400 a 800 diagnósticos de sépsis ou choque séptico. ^[6]

Estas síndromes têm também um grande impacto económico, descrito num relatório da Organização Mundial de Saúde de 2020, que estima que o custo de tratamento seja cerca de 32 mil dólares por paciente (considerando populações de países com elevado poderio económico). Por sua vez, Rudd *et al.* reporta custos anuais de tratamento de sépsis e choque séptico de 24 biliões de dólares. ^[7]

- Resistência Antimicrobiana

A resistência antimicrobiana é um dos maiores desafios para a saúde global no século XXI. Esta temática preocupante tem sido alvo de cada vez mais investigação e é um dos grandes focos da comunidade científica, que procura a melhor maneira de a abordar.

A descoberta e desenvolvimento de antibióticos revolucionou a medicina, permitindo avanços até então nunca vistos. ^[9] Quando utilizados apropriadamente, com a correta posologia e indicação, os efeitos benéficos dos antibióticos superam claramente os seus efeitos adversos e o seu impacto negativo em geral. ^[9] No entanto, quando estes são utilizados desnecessariamente, o que cada vez mais ocorre, para o tratamento de infeções virais, infeções bacterianas autolimitadas e processos não infecciosos, por exemplo; há a tendência para o desenvolvimento de mecanismos de resistência antimicrobiana, que asseguram a sobrevivência, perpetuação e proliferação das

bactérias, assim como a evasão ao sistema imunitário.^{[9][10][11]} Tal culmina no surgimento de novas estirpes infecciosas resistentes ao regime antibiótico até então utilizado, o que dificulta o tratamento, piora os prognósticos e promove um aumento da mortalidade. A disseminação dos genes que codificam a resistência adquirida constitui um grande problema de saúde pública.^[9] Um relatório publicado em 2014 estimou que, até 2050, 10 milhões de mortes por ano serão atribuídas à resistência antimicrobiana a não ser que seja feito um esforço global.^[12] Até à mesma data, projetam-se 100 trilhões de custos devido à mesma problemática.^[13] A abordagem eficaz desta temática deve então ser considerada uma emergência a nível mundial.

- ***Antibiotic Stewardship***

Uma das estratégias desenvolvidas para combater a resistência antimicrobiana foi a implementação das medidas de *Antibiotic* ou *Antimicrobial Stewardship*, termo inicialmente apresentado em 1996, por John McGowan e Dale Gerding, e posteriormente esmiuçado nas décadas que se seguiram.^[14]

A *Antibiotic Stewardship* define-se pela otimização da seleção, dosagem, via de administração e duração de ATB, com vista no melhor *outcome* clínico e no mínimo de efeitos adversos para o paciente, permitindo combater a resistência antimicrobiana.^{[14] [15]} Consiste na promoção de medidas de uso racional de antibióticos, garantindo que os antibióticos utilizados atualmente mantêm a sua eficácia por um tempo indeterminado, melhorando o prognóstico clínico e permitindo o controlo de custos.^{[14] [16] [17]} A *Antibiotic Stewardship* é da responsabilidade de equipas interprofissionais, que para além de incluir clínicos, enfermeiros, farmacêuticos, microbiologistas, profissionais de saúde pública, e até pacientes, entre outros, com um foco humano; deve também incluir veterinários e o setor da agricultura, entre outros, com um foco animal e ambiental, tendo em conta a abordagem *One Health*.^[20]

O esforço para a implementação de *Antibiotic Stewardship* na sépsis traduz-se numa administração racional e precoce de antibióticos de largo espectro numa fase inicial, após a colheita de amostras para exames culturais; no rápido estreitamento do espectro de cobertura de patógenos dos antibióticos, dependendo do resultado da culturas; na tentativa de redução da duração da ATB; na monitorização dos padrões regionais de incidência de bactérias multirresistentes e na formação de equipas multidisciplinares em cada hospital, responsáveis pela implementação de medidas de otimização e monitorização do uso de antibióticos, pelo treino e educação de clínicos, e pela avaliação periódica do progresso.^{[14][20]}

- **O papel dos biomarcadores na abordagem de sépsis e choque séptico**

Um biomarcador define-se como um indicador dos normais processos biológicos, dos processos patogénicos e da resposta do organismo a uma intervenção terapêutica, medido e avaliado objetivamente.^{[18] [19]} Podem ser considerados 2 grandes grupos de biomarcadores de

infecção, nomeadamente, os biomarcadores específicos de determinados patógenos e os biomarcadores que permitem evidenciar a resposta do hospedeiro.

Os primeiros surgiram para dar resposta ao dilema da lenta confirmação microbiológica de infecção com métodos tradicionais, como o exame cultural, permitindo uma confirmação rápida do diagnóstico de infecção e identificando o patógeno responsável, apesar de não poderem descartar infecção caso o resultado do exame seja negativo. São avaliados com base em testes diretos de antígenos, amplamente utilizados, tendo como exemplos os exames para deteção do antígeno de Influenza tipo A e B, deteção do antígeno de SARS-CoV-2, dos antígenos urinários de *Streptococcus pneumoniae* e de *Legionella*, a deteção das toxinas A/B de *Clostridioides difficile*, entre outros.

Os últimos são moléculas produzidas pelo hospedeiro em resposta a um estímulo inflamatório, potencialmente desencadeado pela invasão por um agente infeccioso. Assim, verificando-se uma etiologia infecciosa, os biomarcadores de resposta do hospedeiro têm, teoricamente, utilidade no diagnóstico da infecção, monitorização de tratamento e determinação do prognóstico dos pacientes. São exemplos a PCT e a PCR, marcadores que ilustram manifestações sistémicas.^{[21] [22]}

Considerando então a possível utilidade dos biomarcadores de resposta do hospedeiro na prática clínica, estes podem ser classificados como diagnósticos, prognósticos e terapêuticos, os últimos permitindo a monitorização da resposta clínica à terapêutica instituída.^{[18] [19]}

Tendo em conta a complexidade fisiopatológica de sépsis e choque séptico, e a elevada mortalidade e morbilidade a que estão associadas apesar das várias tentativas ao longo dos anos de agilizar o diagnóstico, demorado, caro e limitado em termos de sensibilidade e especificidade; e de otimizar a terapêutica, é lícito a pesquisa de novas estratégias de abordagem destas síndromes, com vista na otimização dos *outcomes* clínicos.^[23]

Os biomarcadores de infecção, particularmente, os biomarcadores de resposta do hospedeiro, são candidatos promissores a ferramentas de suporte ao diagnóstico de sépsis e início de ATB, e à suspensão da mesma, no âmbito da monitorização da resposta ao tratamento de sépsis e choque séptico. Considerando a hipótese da sua utilização ser eficaz, a sua aparente utilidade para o diagnóstico de infecção promoveria o rápido início de ATB, vital na redução da mortalidade e morbilidade inerentes a estas síndromes, para além de poupar antibióticos em casos em que não se confirma a infecção. Adicionalmente, poderiam ter um importante papel na monitorização da resposta à ATB, permitindo a sua suspensão assim que possível sem agravar *outcomes* clínicos, melhorando o prognóstico dos pacientes, diminuindo o consumo desnecessário de antibióticos e, consequentemente, combatendo a resistência antimicrobiana.^{[18] [19]}

Entre os biomarcadores de infecção existentes e estudados nas últimas décadas, destaca-se a PCT, pelo seu papel promissor como ferramenta para o diagnóstico de sépsis e choque séptico, bem como para a monitorização da ATB, apoiando a decisão de início e de suspensão da ATB. A

PCT é uma proteína de fase aguda, precursora de calcitonina, composta por 116 resíduos de aminoácidos e sintetizada majoritariamente pelas células C da tiróide. Foi descoberta em 1975, mas a sua relação com a infecção bacteriana foi reportada apenas em 1993.^[24] Fisiologicamente, na ausência de um estímulo inflamatório sistêmico, a PCT sérica é praticamente indetetável, normalmente inferior a 0,1 µg/L. No entanto, na presença de uma infecção bacteriana, é desencadeada uma resposta inflamatória mediada pelas citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e estimulada a produção de PCT em tecidos extra-tiroideus, como o fígado, os pulmões, rins e tecido adiposo, entre outros tecidos. Tal não ocorre na infecção viral uma vez que a INF- γ libertada em resposta à mesma inibe a produção de PCT. O aumento da PCT sérica surge mais rapidamente que outros marcadores de inflamação, sendo a mesma detetável cerca de 2 a 6 horas após o início da infecção bacteriana, com uma semivida de 22 a 26 horas, o que faz dela um candidato promissor para o diagnóstico precoce de sépsis. A PCT atinge o seu pico 24 a 48 horas após o início do quadro, com valor máximo e duração do mesmo diretamente relacionados com a gravidade e evolução do quadro séptico. A resolução da infecção levada a cabo pela ATB está associada a uma descida rápida da PCT sérica, mais célere que os restantes biomarcadores de infecção, o que também a distingue dos últimos. Tais características permitem colocar a hipótese de que a PCT possa inferir sobre o diagnóstico de sépsis e momento de início da ATB, para tratamento do quadro séptico; e sobre a sua eficácia, fazendo da PCT um biomarcador muito promissor no diagnóstico e monitorização do tratamento de sépsis e choque séptico.^{[25] [26] [27] [19] [28] [16] [29] [23]}

É importante ter em consideração que determinadas situações podem levar a um aumento ou diminuição fisiológica da PCT, afetando a sua interpretação e o impacto que pode ter no diagnóstico e monitorização do tratamento na sépsis, ainda que os mecanismos de interferência destas situações nos valores de PCT ainda não sejam claros. São exemplos de condições que frequentemente resultam em falsos positivos o trauma, o carcinoma medular da tiróide, estado pós-cirúrgico, queimaduras grave, choque cardiogénico e pancreatite. Falsos negativos podem resultar dos diagnósticos de mediastinite e empiema, por exemplo.^[25]

As *Surviving Sepsis Guidelines* contemplam o uso da PCT como ferramenta de suporte para a abordagem de sépsis ou choque séptico em adultos, em recomendações baseadas na análise de estudos realizados nas últimas décadas, que abordam em separado a sua utilidade como ferramenta de suporte no diagnóstico e início de ATB; e como ferramenta de suporte na suspensão de ATB, quando a duração da mesma suscita dúvidas, estando o diagnóstico já realizado e o foco de infecção abordado.^[3]

Quanto à primeira, as *Guidelines* recomendam a não utilização da PCT juntamente com a avaliação clínica para o diagnóstico e decisão do início da ATB, em comparação com a consideração única do quadro clínico, com muito baixo nível de evidência. Relativamente à segunda, as *Guidelines* recomendam o recurso à PCT juntamente com avaliação clínica para decidir quando suspender a ATB, em oposição à consideração apenas da clínica, com baixo nível de evidência.^[3]

Objetivos

Tendo em consideração a divergência de opinião quanto à utilização de PCT como ferramenta de suporte no início e na suspensão da ATB, é relevante o estudo mais aprofundado desta temática, não só em termos de implicações no *outcome* clínico dos pacientes, mas também em termos económicos. Adicionalmente, é relevante a exploração de biomarcadores complementares à PCT no apoio à gestão da ATB na sépsis. Os objetivos desta revisão sistemática são então os seguintes:

Objetivos principais:

- Objetivo 1: Analisar a literatura existente sobre o recurso à PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico, e o impacto que esta prática tem nos *outcomes* clínicos dos pacientes.
- Objetivo 2: Analisar a literatura existente sobre o recurso à PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico, e o impacto que esta prática tem nos *outcomes* clínicos dos pacientes.

Objetivos secundários:

- Objetivo 3: Avaliar a custo-efetividade do uso da PCT como ferramenta de suporte na gestão da ATB na sépsis e choque séptico.
- Objetivo 4: Avaliar a utilidade de biomarcadores de infeção complementares à PCT como ferramentas de suporte na gestão da ATB na sépsis e choque séptico.

Metodologia

Numa primeira instância, foi feita uma pesquisa extensa da bibliografia na base de dados PubMed®, entre 1 de outubro de 2024 e 20 de fevereiro de 2025, utilizando como principais orientadores da pesquisa as seguintes conjugações de termos: “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship OR Antibiotic Therapy) AND (Procalcitonin)” ; “(sepsis OR septic shock) AND (Procalcitonin) AND (Antibiotic Stewardship) AND (Cost-effectiveness)” ; “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship) AND (Procalcitonin) AND (PCR)/ (Presepsin)/(HNL-Dimer)” ; “(sepsis OR septic shock) AND (Antibiotic Stewardship) AND (PCR)/ (Presepsin)/(HNL-Dimer)”.

Foram também considerados termos-chave orientadores de pesquisa secundários, tanto em exclusivo como em combinação entre eles e com os principais orientadores de pesquisa, nomeadamente “Antimicrobial Resistance”, “Antibiotics”, “Epidemiology”, “Biomarkers” e “Global Report”. Foram incluídos os estudos publicados nos 15 anos que antecedem a data de pesquisa, estando a mesma limitada pelos seguintes critérios:

- **Critérios de inclusão:** Literatura cujo conteúdo se enquadra nos objetivos da presente revisão, disponível na sua íntegra apenas na língua inglesa. A literatura poderá englobar ensaios clínicos aleatórios, investigações, estudos caso-controlo, meta-análises e/ou revisões sistemáticas. A população em estudo deve ser adulta (≥ 18 anos), com o diagnóstico de sépsis ou choque séptico, presumido de acordo com os critérios Sepsis-3, ou microbiologicamente confirmado. Um estudo que inclua pacientes com infeção diagnosticada, mas sem sépsis ou choque séptico, ou pacientes sem o diagnóstico de infeção, pode ser incluído caso claramente compare essas subpopulações com uma com o diagnóstico presumido ou microbiologicamente confirmado de sépsis ou choque séptico, no mesmo estudo, devendo ser explícita a divisão de cada subpopulação.
- **Critérios de exclusão:** Literatura que não se enquadra no tema, sem resumo disponível ou sem acesso ao texto completo. Adicionalmente, estudos não publicados na língua inglesa e foco na população pediátrica.

Os estudos foram selecionados inicialmente com base nos seus títulos e resumos, e posteriormente foram analisados na sua íntegra. Foram consideradas também as referências bibliográficas relevantes de artigos-chave. A bibliografia final foi escolhida com base nos critérios de inclusão e exclusão, e organizada com o auxílio da plataforma Zotero®. Os dados foram organizados com base na seguinte estrutura: Introdução, Enquadramento teórico, Objetivos, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão.

Resultados

A metodologia acima descrita permitiu identificar inicialmente 89 artigos, sendo que, após leitura da secção “Abstract”, 37 foram selecionados para leitura na sua íntegra. A análise das referências bibliográficas dos estudos inicialmente recolhidos permitiu a inclusão de 14 estudos adicionais para leitura na sua íntegra, perfazendo um total de 51 estudos considerados. Destes, 16 foram selecionados para análise no âmbito desta revisão sistemática, cumprindo os critérios de inclusão da mesma.

Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a sua relevância para a resposta aos 4 objetivos desta revisão sistemática. Três estudos procuraram responder ao primeiro objetivo e 8 estudos procuraram responder ao segundo. Um dos estudos (Bouadma *et al.*^[30]) foi considerado simultaneamente para a resposta ao primeiro e ao segundo objetivo, tendo em conta a sua metodologia. Foram considerados 3 estudos para a resposta ao terceiro objetivo da revisão sistemática, um deles (Jeon *et al.*^[36]) também procurando responder ao segundo objetivo, tendo em conta a sua metodologia; e 4 estudos foram incluídos para o estudo do quarto objetivo. Os resultados dos 16 estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritos na **Tabela I, Tabela II, Tabela III e Tabela IV.**

1) Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico

Os estudos de Bouadma *et al.*^[30], Jensen *et al.*^[31] e Layios *et al.*^[32], descritos na **Tabela I**, foram considerados na tentativa da resposta ao primeiro objetivo.

O estudo de Bouadma *et al.*^[30], publicado em 2010, foi realizado em França, com o objetivo de avaliar o impacto da PCT como ferramenta de suporte para os clínicos para a decisão de início, manutenção e suspensão da ATB em pacientes sépticos internados em UCIs. Trata-se de um estudo prospetivo, aberto, em grupos paralelos, multicêntrico e aleatório. Seiscentos e vinte e um pacientes de 5 UCIs médicas e 2 UCIs cirúrgicas, com o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, foram selecionados e divididos em dois grupos. Foram incluídos os pacientes com pelo menos 18 anos e o diagnóstico já mencionado, e excluídos pacientes com expectativa de internamento na UCI de menos de 3 dias, com neutropenia induzida por quimioterapia ou transplante de medula óssea, a realizar ATB prolongada, com morte eminente e/ou DNR, assim como grávidas. Foram alocados ao grupo de intervenção 307 pacientes, grupo em que o diagnóstico e decisão de início de ATB, assim como a decisão de suspensão da ATB foram guiadas por 2 protocolos de medição diária de PCT sérica. O grupo de controlo incluiu 314 pacientes, em que a gestão de ATB foi feita sem conhecimento dos valores de PCT, de acordo com o julgamento clínico. Quanto ao protocolo de diagnóstico de sépsis ou choque séptico e início da ATB, diferentes intervalos de valores de PCT sérica foram definidos de modo a recomendar, ou não, o diagnóstico e início de ATB, como se pode evidenciar na **Tabela I**. Quanto ao protocolo de suspensão de ATB, foi definido que uma PCT sérica menor ou igual a 80% do seu valor máximo registado, ou uma PCT

sérica inferior a 0,5 µg/L, ditava a suspensão da ATB. A escolha de antibiótico e a decisão final de início e/ou suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos pelo contrário, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. Relativamente aos resultados do estudo, a sensibilidade da PCT como biomarcador de diagnóstico de sépsis ou choque séptico foi avaliada com base na curva ROC, que indicou uma AUC de 0,71. Constatou-se que a mortalidade aos 28 dias dos pacientes no grupo de intervenção (21,2%) foi semelhante à dos pacientes no grupo de controlo (20,4%) [90% CI -4,6 a 6,2]; o que também se verifica relativamente à mortalidade aos 60 dias (30,0% vs 26,1%; grupo de intervenção vs grupo controlo; 90% CI -2,1 a 9,7). Os pacientes no grupo de intervenção tiveram mais 3 dias sem ATB, comparativamente ao grupo controlo (14,3 vs 11,6 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p < 0,0001$). Não foram retiradas conclusões sobre pacientes cirúrgicos, uma vez que apenas perfizeram 10% do total de participantes. O estudo concluiu que o protocolo de PCT para apoio à decisão de início e suspensão de ATB em pacientes não-cirúrgicos com diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico pode reduzir em 3 dias a exposição dos pacientes não-cirúrgicos a antibióticos, sem efeitos adversos aparentes.

Por sua vez, o estudo de Jensen *et al.*^[31], publicado em 2011, foi realizado na Dinamarca, com o objetivo de avaliar se uma estratégia de início e escalação de ATB, apoiada por medições diárias de PCT, tem impacto nos *outcomes* clínicos de pacientes sépticos. Trata-se de um estudo aleatório, controlado e aberto, que incluiu 1200 pacientes de 9 UCIs. Destes, 38,3% tinham o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, 44,8% tinham apenas o diagnóstico de infeção, sem sépsis ou choque séptico, e 17% não tinham qualquer diagnóstico de infeção. Foram incluídos os pacientes com pelo menos 18 anos e os diagnósticos já mencionados, admitidos no estudo nas primeiras 24 horas de internamento na UCI, com uma expectativa de duração de internamento de pelo menos 24 horas, e foram excluídos pacientes com hiperbilirrubinémia (> 40 mg/dl) e hipertrigliceridemia (> 1000 mg/dl). Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 596 pacientes e o segundo com 604. O grupo de intervenção seguiu um protocolo que ditava que se a PCT, medida diariamente, fosse superior ou igual a 1 ng/mL, sem descida de pelo menos 10% do valor inicial, o espectro de antibioterapia deveria ser alargado. No grupo de controlo, a decisão de início de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de início da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. Quanto aos resultados do estudo, estimou-se que a sensibilidade da PCT como biomarcador de diagnóstico de sépsis ou choque séptico foi de 59%. Não foram reportadas diferenças entre grupos quanto à mortalidade aos 28 dias (31,5% vs 32%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; 95% CI -4,7% a 5,9%). A duração de internamento na UCI do grupo de intervenção, de 6 dias, foi significativamente superior à do grupo de controlo, de 5 dias. O número de dias a realizar ventilação mecânica foi também superior no grupo de intervenção (65,5% vs 60,7%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p \leq 0,001$). O estudo concluiu que o protocolo de início e escalação da ATB utilizado, baseado na PCT, não melhorou a sobrevivência e levou a um aumento de 1 dia da duração de internamento e de 5 pontos percentuais da duração de ventilação mecânica, pelo que não é recomendado.

Finalmente, o estudo de Layios *et al.*^[32], publicado em 2012, foi realizado na Bélgica com o objetivo de avaliar a utilidade de um protocolo de PCT sérica na tentativa de redução do consumo de antibióticos em pacientes sépticos na UCI. O estudo é prospectivo, aleatório, multicêntrico e controlado, e incluiu 667 pacientes de 1 UCI com o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico. Foram incluídos os pacientes com pelo menos 18 anos e o diagnóstico já mencionado, e foram excluídos pacientes com uma expectativa de duração de internamento na UCI de menos de 48 horas. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 353 pacientes e o segundo com 314. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo composto por diferentes intervalos de valores de PCT sérica que foram definidos de modo a recomendar, ou não, o diagnóstico e início de ATB, como se pode evidenciar na **Tabela I**. Adicionalmente, Layios *et al.*^[32] atribuiu a cada paciente, no momento de admissão no estudo, um rótulo de infeção certa, provável, possível ou improvável, tendo em conta a clínica. À data de alta da UCI, os diagnósticos de infeção foram classificados como confirmados, prováveis, possíveis e incorretos por clínicos sem conhecimento dos valores de PCT. No grupo de controlo, a decisão de início de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de início da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. Quanto aos resultados do estudo, a sensibilidade da PCT como biomarcador de diagnóstico de sépsis ou choque séptico foi avaliada com base na curva ROC, que indicou uma AUC de 0,69. O estudo constatou que a duração de ATB foi superior no grupo de intervenção, comparativamente ao grupo de controlo ($62,6 \pm 34,4\%$ e $57,7 \pm 34,4\%$ de dias de internamento; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,11$). Adicionalmente, 46% dos pacientes no grupo de intervenção não iniciou ATB, em comparação com os 32,7% do grupo controlo ($p=0,15$); uma maior percentagem de pacientes no grupo de intervenção não iniciou ATB numa infeção classificada como possível no final do estudo (50,5% vs 34,2%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,034$); e a ATB foi muito encorajada ($PCT \geq 1 \mu\text{g/L}$) em 33,8% dos casos de diagnóstico incorreto de infeção e muito desencorajada ($PCT \leq 0,25 \mu\text{g/L}$) em 14,9% dos casos de infeção confirmada, ambos determinados no final do estudo. O estudo concluiu que a PCT como ferramenta de suporte para a decisão de início de ATB não foi útil para a diminuição do consumo de antibióticos em pacientes na UCI, levando a um aumento de aproximadamente 5 pontos percentuais da duração de ATB.

2) Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico

Os estudos de Bouadma *et al.*^[30], Shehabi *et al.*^[33], de Jong *et al.*^[34], Bloos *et al.*^[35], Jeon *et al.*^[36], Vishalashi *et al.*^[37], Kyriazopoulou *et al.*^[38] e Nazer *et al.*^[39], descritos na **Tabela II**, foram considerados na tentativa de resposta ao segundo objetivo. Bouadma *et al.*^[30], também considerado para o primeiro objetivo e presente na **Tabela I**, já foi descrito, e foi considerado novamente para a resposta ao segundo objetivo por seguir um protocolo misto de início e de suspensão de ATB.

O estudo de Shehabi *et al.*^[33], publicado em 2014, foi realizado na Austrália com o objetivo de investigar o impacto da PCT como ferramenta de suporte à suspensão de ATB na sépsis e choque séptico. O estudo, prospectivo, aleatório, multicêntrico, simples cego, incluiu 394 pacientes com pelo menos 18 anos, de 11 UCIs, com o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, admitidos na UCI no máximo 3 dias antes da inclusão no estudo e com uma expectativa de duração de internamento superior a 24 horas. Foram excluídos os pacientes a realizar ATB profilática e/ou prolongada, com infecções virais ou fúngicas, morte eminente, cancro medular da tireóide ou de pequenas células do pulmão ou neutropenia (<1000 células/ μ L); assim como pacientes imunossuprimidos, pós-cirurgia cardíaca, pós-trauma, pós-insolação e grávidas. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 196 pacientes e o segundo com 198. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 90% do seu valor inicial, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,1 ng/mL, ou pertencente ao intervalo 0,1 ng/mL – 0,25 ng/mL, associada a uma muito baixa probabilidade de infeção, de acordo com o julgamento clínico. A medição de PCT foi diária até o sétimo dia de internamento ou até a data de alta da UCI, se antes do sétimo dia. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi também puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a mortalidade na UCI e no hospital foram superiores no grupo de intervenção (Mortalidade na UCI: 11% vs 8%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,28$); (Mortalidade hospitalar: 16% vs 13%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,71$). No entanto, o grupo de intervenção teve também uma menor duração de ATB (9 vs 11 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,58$), menor duração de internamento hospitalar (15 vs 17 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,19$) e uma DDD de antibióticos significativamente inferior (1200 vs. 1500; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,001$), quando comparado com o grupo controlo. O estudo concluiu que o protocolo PCT estava associado a maior mortalidade, mas a menos 2 dias de ATB e de internamento hospitalar, aproximadamente, e a uma redução de 300 DDD de ATB, sendo necessária mais investigação.

O estudo de de Jong *et al.*^[34], publicado em 2016 e realizado nos Países Baixos, teve como objetivo a avaliação da eficácia e segurança de um protocolo de suspensão da ATB de acordo com a PCT sérica em pacientes sépticos de UCIs. O estudo é prospectivo, aberto, intervencional, multicêntrico e aleatório. Incluiu 1546 pacientes de 15 UCIs com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, que receberam a primeira dose de antibióticos no máximo 24 horas antes da inclusão no estudo, e excluiu os pacientes a realizar ATB profilática e/ou prolongada, com imunossupressão grave ou morte eminente. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 761 pacientes e o segundo com 785. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 80% do seu valor máximo, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,5 μ g/L. A medição de PCT foi diária. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação do protocolo, foi também puramente

médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que o grupo de intervenção teve uma mortalidade aos 28 dias significativamente inferior à do grupo controlo (20% vs 25%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0.0122$), o que também se verificou na mortalidade após 1 ano (36% vs 43%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,0188$), na duração de ATB entre grupos (5 vs 7 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p<0,0001$) e no consumo médio diário de antibióticos (7,5 vs. 9,3 DDD; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p<0,0001$). O grupo de intervenção teve uma duração de internamento na UCI semelhante à do grupo controlo (8,5 vs 9,0 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,56$). O estudo concluiu que o protocolo PCT reduziu a mortalidade aos 28 dias e após 1 ano em 5 e 7 pontos percentuais, respetivamente. Adicionalmente, reduziu a duração de ATB em 2 dias e o consumo médio diário de ATB em 1,8 DDD.

O estudo de Bloos *et al.*^[35], publicado em 2016 e realizado na Alemanha, teve como objetivo determinar se a gestão da ATB apoiada pela PCT sérica afeta a mortalidade de pacientes com sépsis ou choque séptico. O estudo, multicêntrico e aleatório, incluiu 1089 pacientes de 33 UCIs com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, que iniciaram ATB no máximo 24 horas antes da admissão no estudo, e excluiu pacientes grávidas ou a amamentar, pacientes imunocomprometidos, a realizar ATB prolongada, ou com morte iminente. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 552 pacientes e o segundo com 537. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava que se no quarto dia de estudo a PCT não fosse pelo menos 50% inferior ao valor inicial, o antibiótico deveria ser alterado ou deveria ser intensificado o esforço de deteção do foco infeccioso. Adicionalmente, no sétimo, décimo e décimo quarto dia, a ATB deveria ser suspensa se a PCT fosse inferior ou igual a 1 ng/ml ou pelo menos 50% inferior ao valor do dia anterior. A medição da PCT foi realizada, para além do valor de base, no primeiro, quarto, sétimo, décimo e décimo quarto dias. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi também puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a mortalidade aos 28 dias não foi significativamente diferente entre grupos (25,6% vs 28,2%; grupo de intervenção vs controlo; $p=0,34$). No entanto, a exposição a antibióticos por 1000 dias na UCI foi significativamente inferior no grupo de intervenção (823 vs 862 dias; $p=0,02$). Concluiu que o protocolo PCT diminuiu a mortalidade aos 28 dias em 2,6 pontos percentuais e a exposição a ATB por 1000 dias na UCI em 39 dias, sendo necessário investigação adicional.

O estudo de Jeon *et al.*^[36], publicado em 2019, foi realizado na Coreia do Sul com o objetivo de determinar a eficácia e segurança de um protocolo de suspensão da ATB de acordo com a PCT sérica em pacientes sépticos. O estudo, prospetivo, aleatório, multicêntrico, controlado e simples cego, incluiu 34 pacientes de 4 UCIs com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, integrados no estudo nas primeiras 24 horas de internamento na UCI e com uma expectativa de internamento de, pelo menos, 48 horas, caso tivessem realizado ATB nas 48 horas prévias. Foram excluídas grávidas, pacientes a realizar ATB prolongada, com morte eminente, com DNR, pacientes imunocomprometidos e pacientes neutropénicos (< 500

neutrófilos/mm³). Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 11 pacientes e o segundo com 26. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 80% do valor máximo de PCT, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,5 µg/mL. A medição de PCT ocorreu a cada dois dias até o décimo quarto dia de estudo ou o fim da ATB. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi também puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a duração de ATB foi significativamente inferior no grupo de intervenção (8 dias vs 14 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,001$), no entanto, não foram reportadas diferenças entre grupos quanto à mortalidade aos 28 dias (1 vs 3 mortes; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p > 0,999$), mortalidade intrahospitalar (1 vs 4 mortes; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p > 0,999$) e duração de internamento hospitalar (17 vs 21 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,454$) e na UCI (4 vs 5 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,523$). O estudo concluiu que o protocolo de PCT reduziu a duração de ATB em 6 dias sem efeitos adversos aparentes.

O estudo de Vishalashi *et al.*^[37], publicado em 2021, foi realizado na Índia com o objetivo de avaliar o impacto da PCT na duração de ATB em pacientes com sépsis ou choque séptico. O estudo, prospetivo, aleatório, intervencional e controlado, incluiu 90 pacientes de 1 UCI, com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, admitidos na UCI no máximo 24 horas antes de serem admitidos no estudo. Excluiu grávidas, pacientes a realizar ATB prolongada, com infeções virais ou parasitárias e pacientes imunocomprometidos. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, ambos com 45 doentes. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 80% do valor máximo de PCT, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,01 ng/mL. A PCT foi medida a cada 2 dias. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi também puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a duração de ATB foi significativamente inferior no grupo de intervenção ($4,98 \pm 2,56$ vs $7,73 \pm 3,06$ dias; grupo de intervenção vs grupo controlo; $p < 0,001$), o que também se verificou quanto à duração de internamento na UCI ($5,98 \pm 2,73$ vs $8,80 \pm 3,35$ dias; grupo de intervenção vs grupo controlo; $p < 0,001$), incidência de infeção secundária (4,4% vs 26,7%; grupo de intervenção vs grupo controlo; $p = 0,014$) e duração de tratamento com ionotrópicos ($4,49 \pm 2,12$ vs $5,87 \pm 2,94$ dias; grupo de intervenção vs grupo controlo; $p = 0,013$). O estudo concluiu que o protocolo PCT reduziu a duração de ATB e a duração de internamento na UCI em aproximadamente 3 dias e reduziu a incidência de infeção secundária, duração de ventilação mecânica e a necessidade de fármacos ionotrópicos.

O estudo de Kyriazopoulou *et al.*^[38], publicado em 2021, foi realizado na Grécia com o objetivo de investigar se um protocolo de PCT como fator de suporte à gestão de ATB poderia reduzir a incidência a longo prazo de efeitos adversos associados a infeções na sépsis. O estudo,

multicêntrico e aleatório, incluiu 256 pacientes com pelo menos 18 anos, de 7 departamentos de Medicina Interna, e com o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico. Excluiu pacientes a realizar ATB prolongada, pacientes com infecções virais ou parasitárias, com tuberculose, fibrose quística, neutropenia, pacientes HIV+ com doença avançada, grávidas, e mulheres a amamentar. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, ambos com 133 doentes. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 80% do valor máximo de PCT, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,5 µg/L. Adicionalmente, foram colhidas 0,5g de fezes nos dias 1, 28 e 180 após a admissão no estudo. A PCT foi medida no primeiro e quinto dia, e posteriormente diariamente. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a mortalidade aos 28 dias foi significativamente inferior no grupo de intervenção (15,2% vs 28,2%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,02$), o que também se verificou quanto à duração de ATB (5 vs 10 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,001$) e incidência de efeitos adversos associados à infeção (7,2% vs 15,3%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p = 0,045$). Ainda que não seja significativo, a mortalidade aos 180 dias foi também inferior no grupo de intervenção (30,4% vs 38,2%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,24$). O estudo concluiu que o protocolo de PCT utilizado reduziu a mortalidade aos 28 e 180 dias em 13 e 8 pontos percentuais, respetivamente. Adicionalmente, reduziu a duração de ATB em 5 dias e a taxa de efeitos adversos associados à infeção em 8 pontos percentuais.

O estudo de Nazer *et al.*^[39], publicado em 2024, foi realizado em 2 UCIs na Jordânia com o objetivo de avaliar a eficácia do apoio da PCT na decisão de duração da ATB em pacientes com cancro e sépsis ou choque séptico. O estudo, aleatório, controlado e simples cego, incluiu 153 pacientes com pelo menos 18 anos diagnosticados previamente com cancro, agora a iniciar ATB para o tratamento de sépsis ou choque séptico, com expectativa de internamento de pelo menos 48 horas. Foram excluídos os pacientes a realizar ATB previamente à admissão, a realizar ATB prolongada, com DNR, e pacientes que testaram positivo para Covid-19. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 77 pacientes, o segundo com 76. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 90% do valor inicial de PCT, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,1 ng/mL. A PCT foi medida diariamente. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que o grupo de intervenção teve uma mortalidade na UCI significativamente superior à do grupo controlo (39% vs 24%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,042$), o que também se verifica quanto à mortalidade hospitalar (53% vs. 37%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,041$). No entanto, a DDD de ATB foi inferior no grupo de intervenção, ainda que não significativamente (1541,4 vs 2050,4; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,148$). Não foram reportadas diferenças entre grupos quanto à duração de ATB (8 vs 8 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,463$), de internamento hospitalar (10 vs 10 dias; grupo de

intervenção vs grupo de controlo; $p=0,864$), de internamento na UCI (3 vs 3 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,718$) e número de dias sem antibióticos no vigésimo oitavo dia após a admissão no estudo (20 vs 20 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,484$). O estudo concluiu que o protocolo de PCT utilizado aumentou a mortalidade em 15 pontos percentuais na UCI, e em 16 pontos percentuais no hospital; reduziu a DDD de ATB em 509 doses, e não teve impacto nas restantes variáveis.

3) Custo-efetividade da utilização da PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico

Os estudos de Deliberato *et al.*^[40], Jeon *et al.*^[36] e Mosly *et al.*^[41], descritos na **Tabela III**, foram considerados na tentativa de resposta ao terceiro objetivo. Jeon *et al.*^[36], também considerado para a resposta ao segundo objetivo e presente na **Tabela II**, já foi descrito, e foi considerado novamente para a resposta do terceiro objetivo, agora com um foco na custo-efetividade do protocolo de PCT.

O estudo de Deliberato *et al.*^[40], publicado em 2013, foi realizado numa UCI do Brasil com o objetivo de avaliar a eficácia e custo-efetividade de um protocolo baseado na PCT sérica na redução da duração da ATB em pacientes com sépsis ou choque séptico microbiologicamente confirmado. O estudo, prospetivo e aleatório, incluiu 51 pacientes com pelo menos 18 anos e com o diagnóstico de sépsis ou choque séptico microbiologicamente confirmado, e excluiu pacientes que tinham iniciado ATB mais de 48h antes de admissão no estudo, grávidas, pacientes a realizar ATB prolongada, pacientes com infeções virais, parasitárias e fúngicas, e infeções crónicas localizadas. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 20 pacientes, o segundo com 31. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 90% do valor máximo de PCT, ou caso esta fosse inferior ou igual a 0,5 ng/mL. A PCT foi medida no dia de admissão no estudo, no quinto dia, sétimo dia e posteriormente a cada 2 dias até a alta da UCI, recorrência de infeção ou morte do paciente. No grupo de controlo, a decisão de suspensão de ATB foi médica, sem conhecimento do valor de PCT. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que o custo total de tratamento por paciente foi inferior no grupo de intervenção, em comparação com o grupo de controlo (977,40 vs 1365,65 dólares). Adicionalmente, a duração de ATB foi significativamente inferior no grupo de intervenção (9 vs 13 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,008$). Não foi reportada qualquer diferença entre grupos quanto à mortalidade hospitalar (2 vs 4 pacientes, grupo de intervenção vs grupo de controlo, $p=0,42$), mortalidade na UCI (1 vs 4 pacientes; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,19$), proporção de pacientes com reinfeção (2 vs 1 pacientes; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p>0,99$), duração de internamento hospitalar (11 vs 11 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,70$) e duração de internamento na UCI (3,5 vs 3 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,60$). O estudo concluiu que o protocolo PCT reduziu o custo total de tratamento em cerca de 388 dólares e a duração de ATB em 4 dias, sem impacto nas restantes variáveis.

O estudo de Jeon *et al.*^[36] já foi descrito acima, e foi considerado de novo de modo a dar resposta ao terceiro objetivo. Tendo em consideração a metodologia já relatada, o estudo constatou que o grupo de intervenção teve menos custos na UCI (824 vs. 1128 dólares; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,134$), mas mais custos hospitalares (não-UCI) (410 vs 340 dólares; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,660$), quando comparado com o grupo de controlo. No entanto, reporta também menos 30 dólares de custos de ATB, aproximadamente, no grupo de intervenção (240,5 vs 270,1 dólares; grupo de intervenção vs grupo de controlo). Nesta vertente, o grupo concluiu que o protocolo de PCT utilizado reduziu os custos totais na UCI em 304 dólares, e os custos de ATB em cerca de 30 dólares. No entanto, aumentou os custos fora da UCI em 70 dólares.

Finalmente, o estudo de Mosly *et al.*^[41], publicado em 2024, foi realizado no Egito com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da PCT como ferramenta de suporte à gestão da ATB em pacientes adultos com diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, tendo em conta o contexto atual do Egito. Este estudo destaca-se por se basear num modelo “decision tree”, criado pelos investigadores para comparar a relação custo-benefício, variados *outcomes* clínicos e a duração de ATB quando apoiada pela PCT sérica (grupo de intervenção), com a de um grupo de controlo, apoiada não pela PCT mas pelo julgamento clínico e resultados de culturas laboratoriais. O “benefício” foi medido como QALY ganhos pelos sobreviventes de sépsis. Os custos hospitalares foram estimados de modo a refletir a situação real do mercado egípcio. A técnica Delphi foi utilizada para alcançar um consenso relativamente aos recursos atribuídos a cada grupo. Não foram reportados critérios de exclusão. O estudo constatou que o custo total do tratamento foi superior no grupo de intervenção (430,125 vs 407,285 L.E; grupo de intervenção vs grupo de controlo), assim como o ganho de qualidade de vida (0.40664 vs. 0.32994 QALY; grupo de intervenção vs grupo de controlo). O grupo de intervenção teve um benefício monetário líquido inferior ao grupo de controlo (-365,062.6 vs - 354,494.6 L.E.; grupo de intervenção vs grupo de controlo). O estudo concluiu que a PCT não é custo-efetiva como ferramenta de suporte à gestão da ATB na sépsis e choque séptico, tendo em conta o mercado egípcio atual.

4) Biomarcadores de infeção complementares à PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico

Os estudos de Oliveira *et al.*^[42], Borges *et al.*^[43], Ali *et al.*^[44] e Xiao *et al.*^[45], descritos na **Tabela IV**, foram considerados na tentativa de resposta ao quarto objetivo.

O estudo de Oliveira *et al.*^[42], publicado em 2013, foi realizado em 2 UCIs no Brasil com o objetivo de avaliar se a PCT é superior à PCR como ferramenta de suporte à gestão da ATB em pacientes sépticos. O estudo, aleatório e aberto, incluiu 94 pacientes com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, e excluiu pacientes com diagnóstico de infeção por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinobacter baumannii*, *Listeria spp*, *Mycobacterium tuberculosis*, *S. Aureus*, fungos, vírus ou parasitas; pacientes a realizar ATB prolongada ou mais de

48h antes da admissão, pacientes com infeções crónicas localizadas, pacientes imunossuprimidos, neutropénicos, pós transplante, sob cuidados paliativos, pós-trauma, pós-queimadura, pós-cirurgia; com neoplasia pulmonar; neoplasia medular da tiróide; e pacientes com expectativa internamento na UCI de menos de 24h. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o primeiro com a suspensão de ATB apoiada por valores séricos de PCT (grupo PCT, com 49 pacientes) e o segundo com suspensão de ATB apoiada pela PCR sérica (grupo PCR, com 45 pacientes). Os pacientes do grupo PCT seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 90% do seu valor máximo, ou caso esta fosse inferior a 0,1 ng/mL, ou no sétimo dia após a admissão no estudo, com a resolução do quadro clínico. Os pacientes do grupo PCR seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCR fosse inferior a 25 mg/L, ou caso esta tivesse uma descida de pelo menos 50% do valor máximo, ou no sétimo dia após a admissão no estudo, com a condição de haver simultaneamente melhoria do quadro clínico. A medição dos biomarcadores ocorreu no quinto dia, e, posteriormente, diariamente. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que o grupo PCT teve uma duração de ATB no internamento semelhante à do grupo PCR (7 dias vs 6 dias; PCT vs PCR; $p=0,13$), mas teve uma maior duração de ATB no *follow-up* (13 vs 8 dias; PCT vs PCR; $p=0,183$). O número de dias sem ATB por 1000 dias foi também semelhante entre grupos (357,10 vs 357,14; PCT vs PCR; $p=0,998$). Concluiu que o protocolo PCT aumentou a duração de ATB em 4 dias, pelo que, sem diferenças entre as restantes variáveis, o protocolo PCR é tão útil como o protocolo PCT.

O estudo de Borges *et al.*^[43], publicado em 2020, foi realizado em 2 UCIs no Brasil com o objetivo de avaliar o impacto de um protocolo de PCR sérica como ferramenta de apoio à gestão da ATB em pacientes sépticos. O estudo, aleatório, controlado e aberto, incluiu 130 pacientes com pelo menos 18 anos, 93,8% dos mesmos com diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, e 6,2% apenas com o diagnóstico de infeção, sem sépsis. Excluiu pacientes que tinham iniciado ATB mais de 48 horas antes de admissão no estudo, pacientes imunossuprimidos, sob cuidados paliativos, com morte eminente, a realizar ATB prévia, pós-cirúrgicos, e pacientes com expectativa de internamento na UCI inferior a 24h. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 64 pacientes, o segundo com 66. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão da ATB dependendo do valor de PCR: se o valor basal fosse superior ou igual a 100 mg/L, a suspensão da ATB poderia ocorrer no quinto dia de estudo, caso houvesse melhoria clínica e a PCR fosse pelo menos metade do valor inicial. Se tal não se verificasse, a ATB deveria ser suspensa quando finalmente fosse pelo menos metade do valor inicial, ou então no sétimo dia de estudo. Se o valor basal de PCR fosse inferior a 100 mg/L, a suspensão da ATB poderia ocorrer no terceiro dia de estudo, caso houvesse melhoria clínica e a PCR fosse inferior a 35 mg/L. Se tal não se verificasse, a ATB deveria ser suspensa quando finalmente fosse inferior a 35 mg/L, ou então no sétimo dia de estudo. A PCR foi medida diariamente. Os pacientes no segundo grupo (grupo de controlo) seguiram as normas hospitalares, sem conhecimento do PCR. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a duração de ATB foi igual entre os grupos, dado

significativo (7 vs 7 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,011$). Não foram reportadas diferenças entre grupos quanto duração de internamento na UCI (8 vs 8 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,414$), mortalidade na UCI (18,8% vs 18,2%; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,933$) e duração de ventilação mecânica (2 vs 3 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,676$). O estudo concluiu que o protocolo de PCR utilizado não reduziu a exposição de pacientes sépticos a antibióticos.

O estudo de Ali *et al.*^[44], publicado em 2021, foi realizado em 1 UCI do Egito, com o objetivo de comparar os biomarcadores de infeção PCT e PCR em termos de eficácia como ferramentas de suporte à gestão da ATB em pacientes com sépsis ou choque séptico. O estudo, aleatório e prospetivo, incluiu 60 pacientes com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, e excluiu pacientes que tinham iniciado ATB mais de 24 horas antes de admissão no estudo, pacientes grávidas, pacientes imunocomprometidos, pós-transplante, com SIDA, DRC (creatinina $\geq 2\text{mg/dl}$), com DHC (*Child-Pugh score* C), e pacientes a realizar ATB a longo prazo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o primeiro com a ATB apoiada por valores séricos de PCT (grupo PCT, com 30 pacientes) e o segundo com ATB apoiada pela PCR sérica (grupo PCR, com 30 pacientes). Os pacientes do grupo PCT seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCT fosse inferior ou igual a 80-90% do valor inicial de PCT, ou caso esta fosse inferior a 0,5 ng/mL, considerando apenas o período de tempo entre a admissão no estudo e o quarto dia de estudo. Os pacientes do grupo PCR seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a PCR fosse inferior ou igual a 8,7 mg/L, ou caso esta tivesse uma descida de pelo menos 50% do valor inicial, também considerando apenas o período de tempo entre a admissão no estudo e o quarto dia de estudo. A medição dos biomarcadores ocorreu na admissão, no quarto e no sétimo dia. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a mortalidade aos 28 dias foi superior no grupo PCR (65,2% vs 34,8%; grupo PCR vs grupo PCT; $p=0,063$). O número de pacientes sem ATB no quarto dia de estudo foi significativamente inferior no grupo PCR (2 vs 10 pacientes; grupo PCR vs grupo PCT; $p=0,009$), assim como o número de dias livres de ATB após a sua suspensão no quarto dia de estudo (6 vs 30 dias; grupo PCR vs grupo PCT; $P=0,005$). Adicionalmente, o número de pacientes a realizar ATB após o sétimo dia de estudo foi significativamente superior no grupo PCR (83% vs 33% de pacientes; grupo PCR vs grupo PCT; $p \leq 0,0001$). O estudo concluiu que o protocolo PCR teve uma mortalidade aos 28 dias 30 pontos percentuais superior à do protocolo PCT. Adicionalmente, os pacientes do protocolo PCR tiveram em média menos dias sem ATB em D4, menos dias livres de ATB após D4 e mais 50 pontos percentuais de pacientes sob ATB após D7. Logo, o protocolo PCT foi considerado mais eficaz que o protocolo PCR.

Finalmente, o estudo de Xiao *et al.*^[45], publicado em 2022, foi realizado em 10 UCIs da China, com o objetivo de avaliar o benefício da utilização da presepsina como ferramenta de suporte para a determinação da duração de ATB em pacientes sépticos. O estudo de coorte, prospetivo e multicêntrico, incluiu 656 pacientes com pelo menos 18 anos e o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, admitidos no hospital ou UCI no máximo 24 horas antes

da inclusão no estudo, e cuja presepsina de base era pelo menos 350 µg/mL. Excluiu pacientes a realizar ATB prolongada, grávidas, pacientes com cancro e com expectativa de duração de internamento inferior a 2 dias. Os pacientes foram divididos num grupo de intervenção e num grupo de controlo, o primeiro com 327 pacientes, o segundo com 329. Os pacientes no primeiro grupo seguiram um protocolo que ditava a suspensão de ATB caso a presepsina fosse inferior a 350 µg/mL ou pelo menos 80% inferior ao seu valor inicial, durante 2 medições consecutivas. A presepsina foi medida a cada 2 dias. Os pacientes no segundo grupo (grupo de controlo) seguiram as normas hospitalares, sem conhecimento da presepsina sérica. A escolha de antibiótico e a decisão final de suspensão da ATB, independentemente da indicação dos protocolos, foi puramente médica, tendo em conta o julgamento clínico. O estudo constatou que a duração de internamento na UCI foi significativamente inferior no grupo presepsina (11,17 vs 14,16 dias; grupo de intervenção vs grupo controlo; $p=0,005$), assim como a duração de internamento hospitalar (12 vs 14,74; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p=0,001$), e duração de ATB no primeiro episódio de infeção (9,86 vs 13,42 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p < 0,001$). Adicionalmente, o número de dias sem ATB até o vigésimo oitavo dia de estudo foi significativamente superior no grupo de intervenção (14.64 vs. 11.00 dias; grupo de intervenção vs grupo de controlo; $p < 0.001$). O estudo concluiu que o protocolo de presepsina utilizado levou a uma redução de 3 dias de internamento na UCI, de 2 dias de internamento hospitalar e de 4 dias de ATB; e a um aumento de 3 dias sem ATB até o vigésimo oitavo dia de estudo.

Discussão

Os resultados da presente revisão sistemática demonstram a realidade atual do debate centrado na utilidade da PCT como ferramenta de suporte na gestão da ATB na sépsis e choque séptico, marcado por controvérsia e aproximadamente duas décadas de estudo que ainda não permitiram chegar a conclusões sólidas. Antes da análise desta temática, é importante fazer uma reflexão sobre o motivo de apenas considerarmos a PCT como ferramenta suporte no diagnóstico e início de ATB, e na suspensão da mesma, ao invés de a considerar simplesmente uma guia para a decisão do plano terapêutico, o que implica que a PCT é a única informação valorizada para o mesmo fim.

Relativamente à vertente diagnóstica, foi já referido que vários fatores auxiliam os clínicos na realização do diagnóstico de sépsis e choque séptico, entre eles informação clínica, laboratorial, radiológica e microbiológica, o que se justifica pelo grande impacto negativo que estas síndromes têm no *outcome* clínico dos pacientes. Tendo em conta a elevada mortalidade de sépsis e choque séptico, que exige rapidez de diagnóstico e de início de tratamento, quem escolheria apenas ter em conta apenas a PCT sérica, e esperar pelo seu resultado, ao invés de ter em consideração toda a restante informação que aponta para sépsis e iniciar imediatamente a ATB? As consequências de não iniciar ATB num paciente com uma forte suspeita clínica de sépsis, devido ao valor baixo de PCT, são muito superiores às de iniciar uma ATB posteriormente confirmada desnecessária, tendo em conta um valor elevado de PCT, mesmo que, com essa prática, estejamos a contribuir para o aumento da resistência antimicrobiana. Adicionalmente, a PCT não é um biomarcador infalível, e várias situações podem ter como consequência falsos positivos e negativos que induzem os clínicos em erro, pelo que a consideração da PCT como apenas uma das ferramentas que apoiam o diagnóstico de sépsis e choque séptico, que não deve ser interpretada isoladamente, é ideal.

Por sua vez, a escolha do momento de suspensão da ATB é complicada pelo menor leque de fatores auxiliares, sendo que o julgamento clínico normalmente dita a duração da ATB. No entanto, tal não implica que a PCT não seja considerada uma ferramenta de suporte para a decisão de suspensão da ATB, descartando a hipótese de se considerar apenas a PCT para o mesmo fim. É necessário ter em conta que o paciente deve ser considerado como um todo, complexo e único, e que a abordagem do mesmo com base apenas em valores séricos de PCT é deveras desaconselhado. O julgamento clínico de um médico com vários anos de experiência no tratamento de sépsis e choque séptico será sempre mais valorizado que os resultados de apenas 1 exame laboratorial, que tão frequentemente é influenciado por diferentes condições fisiopatológicas, pelo que este poderá auxiliar a decisão médica, mas nunca a ditará isoladamente.

- Primeiro objetivo

Esta revisão sistemática procurou, em primeiro lugar, analisar a literatura existente sobre o recurso à PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico. Considerando este primeiro objetivo, foram analisados 3 estudos, de Bouadma *et al.*^[30], Jensen *et al.*^[31] e Layios *et al.*^[32]

Relativamente à sensibilidade da PCT como biomarcador de apoio ao diagnóstico de sépsis ou choque séptico, Bouadma *et al.*^[30] reportou uma AUC de 0,71; Jensen *et al.*^[31] reportou uma sensibilidade de 59%, e Layios *et al.*^[32] reportou uma AUC de 0,69. Os valores de AUC referem-se à curva ROC, método utilizado para avaliar o desempenho de um exame diagnóstico, neste caso, a capacidade da PCT distinguir corretamente sépsis ou choque séptico de outras patologias. A AUC varia entre 0 e 1, intervalo composto por vários cut-offs, cada um indicativo de um diferente desempenho de um exame diagnóstico: globalmente, o valor 1 corresponde a um exame diagnóstico perfeito, enquanto um valor inferior a 0,70 corresponde a um desempenho fraco do exame. Assim, a AUC do estudo de Bouadma *et al.*^[30], de 0,71; permite quantificar o desempenho da PCT como biomarcador diagnóstico como moderado, quase fraco. Este resultado indica que, no mesmo estudo, a PCT faz o diagnóstico correto de sépsis ou choque séptico em apenas 71% dos casos. A AUC de Laiyos *et al.*^[32], de 0,69; reflete um desempenho fraco da PCT, sendo que o biomarcador apenas faz o diagnóstico correto de sépsis ou choque séptico em 69% dos casos. Finalmente, a sensibilidade estimada da PCT como biomarcador de diagnóstico de sépsis ou choque séptico de Jensen *et al.*^[31], de 59%, indica que 41% dos casos de sépsis e choque séptico não foram corretamente identificados. Estes resultados permitem concluir que a PCT não é suficientemente confiável como ferramenta de suporte ao diagnóstico de sépsis ou choque séptico.

Relativamente aos restantes resultados dos estudos considerados, Bouadma *et al.*^[30] reporta um número de dias sem antibióticos estatisticamente inferior no grupo experimental. No entanto, a mortalidade aos 28 e 60 dias tende a ser superior no mesmo grupo, em comparação com o grupo controlo, e o estudo segue concomitantemente um protocolo de suspensão da ATB apoiada pela PCT, o que certamente afeta os resultados. Por sua vez, Jensen *et al.*^[31] não reporta diferenças entre grupos na mortalidade, mas reporta uma duração estatisticamente superior de internamento na UCI e de ventilação mecânica no grupo experimental. Finalmente, Layios *et al.*^[32] reporta que uma maior percentagem de pacientes no grupo experimental não iniciou ATB, em comparação com o grupo controlo. No entanto, o grupo experimental teve uma maior duração de ATB, uma maior percentagem de casos em que a ATB não foi iniciada, apesar de a infeção ser considerada possível no final do estudo; e a ATB foi muito encorajada em 33,8% dos casos de diagnóstico incorreto de infeção e muito desencorajada em 14,9% dos casos de infeção confirmada, ambos determinados no final do estudo.

Considerando os resultados destes 3 estudos, a sensibilidade diagnóstica que reportam, e a mortalidade, duração de ATB e de internamento consequentes, a utilização da PCT como ferramenta de apoio ao diagnóstico e início de ATB na sépsis e choque séptico parece ser desaconselhada. Esta conclusão é apoiada pela restante literatura publicada, sendo que, curiosamente, o estudo de protocolos de utilização da PCT unicamente como ferramenta diagnóstica na sépsis é praticamente inexistente nos últimos 10 anos. Tal evidencia a falta de confiança dos clínicos na sua utilidade, tanto pelos resultados dos estudos até então feitos, como pela própria realidade clínica, e apoia as conclusões desta revisão sistemática.

- Segundo objetivo

O segundo objetivo desta revisão sistemática foi a análise da literatura existente sobre o recurso à PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico. Nesse âmbito, foram analisados os estudos de Bouadma *et al.*^[30], Shehabi *et al.*^[33], de Jong *et al.*^[34], Bloos *et al.*^[35], Jeon *et al.*^[36], Vishalashi *et al.*^[37], Kyriazopoulou *et al.*^[38] e Nazer *et al.*^[39].

Bouadma *et al.*^[30], já descrito, apoia a utilização da PCT como ferramenta de apoio na suspensão da ATB, no entanto, deve ser considerado o facto de também seguir um protocolo de início de ATB. Shehabi *et al.*^[33] reporta dados favoráveis à utilização da PCT como suporte da suspensão da ATB no contexto séptico, com uma menor duração de ATB, menor duração de internamento hospitalar e DDD de antibióticos, no entanto, o grupo experimental apresenta uma maior mortalidade hospitalar e na UCI. Por sua vez, de Jong *et al.*^[34] reporta uma duração de ATB, e um consumo médio diária da mesma, significativamente inferiores no grupo experimental, assim como uma menor mortalidade aos 28 dias e 1 ano, e uma menor duração de internamento na UCI, no mesmo grupo, ainda que os dados não sejam estatisticamente significativos. Bloos *et al.*^[35] considera que a mortalidade aos 28 dias e exposição a antibióticos por 1000 dias na UCI foi inferior no grupo experimental, ainda que os dados não sejam estatisticamente significativos. Jeon *et al.*^[36] reporta uma duração de ATB significativamente inferior no grupo experimental, no entanto, não encontrou qualquer diferença na taxa de cura clínica, mortalidade aos 28 dias, mortalidade intrahospitalar e na duração de internamento hospitalar e na UCI entre os grupos experimental e controlo. Vishalashi *et al.*^[37] reporta uma duração de ATB e uma duração de internamento na UCI estatisticamente inferiores no grupo experimental, juntamente com uma menor incidência de infeção secundária e necessidade de fármacos ionotrópicos no grupo PCT. Kyriazopoulou *et al.*^[38] reporta uma duração de ATB significativamente inferior no grupo experimental, e uma incidência de efeitos adversos associados à infeção e mortalidade aos 28 e 180 dias inferiores, não significativamente, no mesmo grupo. Nazer *et al.*^[39], apesar de reportar uma menor DDD de antibióticos para o grupo experimental, reporta também uma maior mortalidade na UCI e no hospital para o mesmo grupo, ambos os dados estatisticamente significativos. Adicionalmente, não reporta diferenças entre grupos na duração de ATB, de internamento hospitalar e na UCI, e no número de dias sem antibióticos até ao vigésimo oitavo dia.

Globalmente, os estudos considerados reportaram uma menor mortalidade, duração de ATB e de internamento na hospital e UCI, e de consumo médio diário de antibióticos no grupo de intervenção; alguns dos estudos reportando também uma redução da incidência de efeitos adversos da terapêutica, da duração de ventilação mecânica e da necessidade de fármacos ionotrópicos no mesmo grupo. Apesar da existência de algumas divergências e conclusões contraditórias, o peso da grande maioria dos restantes estudos que apoiam a utilização da PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis permitem concluir que esta prática parece realmente ser aconselhada.

Os achados desta revisão sistemática estão de acordo com a bibliografia existente sobre a temática, sendo exemplos as publicações de Liu et al. ^[46] e Pepper et al. ^[47] A primeira, ensaio clínico com metodologia semelhante à dos estudos incluídos na secção “Resultados”, concluiu que um algoritmo de PCT como ferramenta de apoio à suspensão de ATB nos pacientes sépticos pode levar à redução da duração da ATB e de internamento na UCI, para além da diminuição das taxas de infeção secundária e dias sob ventilação mecânica, ainda que não se tenha reportado uma diferença estatisticamente significativa entre grupos nas taxas de readmissão, de mortalidade e de reinfeção. A revisão bibliográfica realizada sobre a temática por Pepper et al. ^[48], que se baseou em estudos também a analisar protocolos de suspensão da ATB de acordo com a PCT, concluiu que o biomarcador parece diminuir o uso de antibióticos, no entanto, o impacto na mortalidade é ainda um mistério, conclusões com baixo nível de evidência e alto risco de *bias*.

A melhoria de determinados *outcomes* clínicos, como a duração de ATB e de internamento, sem diferenças evidenciadas entre grupos quanto à mortalidade, é uma conclusão recorrente na bibliografia sobre esta temática, também presente em alguns dos estudos incluídos nesta revisão. Em primeira instância, a ausência de uma melhoria na mortalidade com um protocolo PCT poderia incentivar a desvalorização dos estudos, concluindo que esta abordagem não deve ser considerada. No entanto, há que ter em consideração a temática de *Antibiotic Stewardship*, cada vez mais relevante atualmente, e o papel adjuvante que a PCT pode ter, reduzindo a duração de ATB, mesmo que não tenha efeito noutros *outcomes* clínicos, como a mortalidade. Por outro lado, os estudos que abordam o uso de PCT como apoio na gestão da ATB no contexto séptico têm várias limitações que não podem ser desconsideradas, e afetam profundamente as conclusões retiradas após a análise dos resultados dos estudos, como verificaremos adiante. Logo, apesar de se poder argumentar que o uso da PCT promove a *Antibiotic Stewardship*, tal conclusão tem fraco nível de evidência, e deve ser analisada com cautela.

- Terceiro objetivo

Tendo em conta o terceiro objetivo desta revisão, “Avaliar a custo-efetividade do uso da PCT como ferramenta de suporte na gestão da ATB na sépsis e choque séptico”, foram analisados os estudos de Deliberato et al. ^[40], Jeon et al. ^[36] e Mosly et al. ^[41], que apresentam conclusões contraditórias. Enquanto Deliberato et al. ^[40] reporta uma redução do custo total de tratamento e da duração de ATB, Jeon et al. ^[36] admite que a PCT pode aumentar os custos do tratamento fora da UCI. No entanto, há que ter em consideração que, globalmente, o mesmo estudo reporta menos custos totais do tratamento com o apoio da PCT para a suspensão da ATB. Por sua vez, Mosly et al. ^[41] considera esta prática mais cara, tendo em conta o mercado egípcio atual, no entanto, a metodologia deste estudo é completamente diferente das restantes, o que interfere nas conclusões a retirar da sua análise. Destaca-se que 2 dos 3 estudos considerados utilizaram protocolos de suspensão da ATB de acordo com a PCT, e que o estudo da custo-efetividade de protocolos de diagnóstico e início de ATB de acordo com a PCT é praticamente inexistente na literatura. Assim, pode ser tentativamente considerado que a utilização da PCT como ferramenta

de suporte na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico é uma prática custo-efetiva, conclusão com baixo nível de evidência, sendo necessário estudo adicional.

A divergência de opiniões sobre esta temática é refletida pela restante literatura publicada, tendo como exemplo o estudo de Gluck et al.^[48], que considera a abordagem PCT mais cara, os estudos de Kip et al.^[49] e Balk et al.^[50], que a consideram mais barata, e o estudo de Harrison et al.^[51], que, na semelhança do estudo de Jeon et al.^[37] reportado nos “Resultados”, admite que a PCT pode ser mais barata em alguns aspetos, nomeadamente, diminuindo a duração de internamento, duração de ATB e número de hemoculturas pedidas, por exemplo; no entanto, variáveis adicionais que muitas vezes não são equacionadas, como o número de medições de PCT feitas por paciente, por dia, na realidade clínica, e os seus custos, que podem diferir entre países; podem tornar a PCT pouco rentável economicamente.

- Quarto objetivo

No âmbito da resposta ao quarto objetivo desta revisão sistemática, foram analisados 4 estudos, nomeadamente, o estudo de Oliveira et al.^[42], Borges et al.^[43], Ali et al.^[44] e Xiao et al.^[45]. De um modo geral, os estudos analisados apresentam como biomarcadores complementares à PCT os biomarcadores PCR e presepsina. O primeiro é já alvo de estudo como ferramenta de apoio à suspensão de ATB na sépsis há vários anos, o segundo é uma adição relativamente recente.

Considerando primeiro a PCR, os estudos de Oliveira et al.^[42] e Ali et al.^[44] estudaram o biomarcador, comparando um protocolo PCR a um protocolo PCT, com o objetivo de avaliar qual dos biomarcadores é mais eficaz e seguro como ferramenta de apoio na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico. O estudo de Oliveira et al.^[42] reportou uma redução da duração de ATB no *follow-up* em 4 dias com o protocolo PCR, sem diferenças entre as restantes variáveis. Por sua vez, o estudo de Ali et al.^[44] reportou um atraso na suspensão de ATB, um menor número de dias livres de antibióticos após suspensão no quarto dia de estudo e maior mortalidade aos 28 dias, todos no grupo PCR, em comparação com o grupo PCT. Finalmente, Borges et al.^[43] avaliou a PCR isoladamente como ferramenta de apoio à suspensão de ATB na sépsis, reportando uma igual duração de ATB entre o grupo PCR e o grupo de controlo, sem diferenças entre grupos quanto aos restantes parâmetros, entre eles a mortalidade. Tendo em conta estes resultados, que tanto apoiam como desaconselham a utilização do biomarcador PCR para o apoio da suspensão da ATB na sépsis e choque séptico, não é possível retirar conclusões concretas sobre o biomarcador em questão, sendo necessários vários estudos mais alargados, com uma maior e mais diversa população.

Considerando o biomarcador presepsina, o estudo de Xiao et al.^[45], que utilizou o biomarcador como ferramenta de apoio à suspensão de ATB na sépsis, reportou um número de dias sem antibióticos até o vigésimo oitavo dia de *follow-up* estatisticamente superior no grupo de intervenção, juntamente com uma duração estatisticamente inferior de internamento hospitalar, de internamento na UCI, e de ATB no primeiro episódio de infeção, no mesmo grupo, quando comparado com o grupo de controlo. Concluiu que o algoritmo de presepsina utilizado tem

potencial para diminuir a duração de ATB em pacientes sépticos, assim como a duração de internamento na UCI e no hospital, sem efeitos adversos associados. Apenas foi encontrado este estudo sobre o presente biomarcador, dentro da temática de ATB em contexto séptico, mas os seus resultados são encorajadores, despertam curiosidade, e devem incentivar mais estudos, sendo este um complemento promissor da PCT.

Estudos adicionais apresentam novos biomarcadores que, num futuro próximo e com um estudo mais aprofundado, podem revelar-se bons complementos à PCT como ferramentas de apoio de ATB na sépsis, dois exemplos a pró-adrenomedulina regional média, avaliada por Elke *et al.* ^[52], e o HNL Dimer, avaliado por Venge *et al.* ^[53]. O primeiro tem sido alvo de bastantes estudos que procuram definir o seu valor prognóstico na sépsis e choque séptico, e, mais recentemente, o seu valor como guia de ATB tem sido questionado. O estudo realizado comparou o biomarcador a PCT, lactato e PCR, concluindo que a pró-adrenomedulina regional média é a superior na avaliação da resposta ao tratamento de sépsis, podendo ser utilizada como apoio ao início precoce de ATB em pacientes com risco de não responder à terapêutica, e como apoio à suspensão da mesma em pacientes com baixo risco de falência de terapêutica. O segundo estudo, de Venge *et al.* ^[53], concluiu que o HNL Dimer reflete relativamente bem o estado clínico do paciente e a probabilidade de falência orgânica na sépsis, respondendo rapidamente à ATB. Logo, é também um candidato promissor a complemento da PCT na abordagem da ATB no contexto séptico, sendo necessários estudos mais dirigidos.

Todos estes biomarcadores, e mais, como a IL-6, sTREM-1 e suPAR entre outros ^[54] ^[20], podem efetivamente ser considerados individualmente para o papel de gestão de ATB. No entanto, há que considerar que a sépsis, síndrome multifacetada com um mecanismo fisiopatológico diverso e ainda não totalmente esclarecido, é bastante complexa, e, certamente, a sua abordagem não deve ser suportada por um único biomarcador, mesmo considerando apenas a esfera de monitorização de resposta à ATB. ^[55] A combinação de biomarcadores, juntamente com o julgamento clínico, é uma abordagem a que deve ser dada a devida importância, podendo melhorar *outcomes* clínicos, sem aumento de efeitos adversos e com menos riscos associados para o paciente. Ao integrar biomarcadores que refletem diferentes aspetos da resposta imunitária do paciente, da disfunção orgânica, entre outros, adotamos uma abordagem holística que nos permite customizar melhor o tratamento do paciente, tendo em conta a sua resposta à ATB. ^[21] O foco de estudos futuros deve centrar-se na possível combinação destes biomarcadores e na avaliação do seu impacto nos *outcomes* dos pacientes, considerando sempre a vertente económica.

Há que ter em consideração que, na semelhança da restante literatura existente sobre a mesma, os estudos considerados nesta revisão sistemática reportam várias limitações que influenciam as conclusões retiradas, e que devem ser tomadas em consideração. De um modo geral, as limitações dos estudos que analisam o impacto da PCT nos *outcomes* clínicos dos pacientes quando utilizada como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico podem ser agrupadas em 3 tópicos: limitações relacionadas com fatores confundidores biológicos, limitações metodológicas e limitações associadas a barreiras na implementação clínica.

Os estudos analisados nos “Resultados” têm em comum alguns critérios de exclusão, entre eles trauma, pacientes pós-cirúrgicos, imunossupressão, ATB prolongada e gravidez. Tal ocorre devido à elevação fisiológica de PCT em determinadas situações, todas alvo de estudo há vários anos, e ao desejo de evitar uma elevação basal do biomarcador em determinada percentagem da população em estudo, afetando os resultados. São exemplos de fatores confundidores de interpretação de PCT as queimaduras, cuja resposta inflamatória pode simular em quadro séptico, elevando a PCT sérica e dificultando o diagnóstico e monitorização do tratamento ^[56]; a disfunção renal aguda grave, uma vez que a eliminação de PCT tende a ser significativamente reduzida nessas condições ^[57], as neoplasias, entre eles as do pulmão, que podem provocar falsos positivos para a PCT ^[58], neoplasias neuroendócrinas do sistema digestivo ^[59] e neoplasias hepáticas ^[60], ambas associadas em alguns estudos a uma elevação de PCT, tanto maior quanto mais avançado o estadio da doença; a doença renal grave, com um aumento do biomarcador também diretamente proporcional ao estadio da doença ^[61]; o trauma grave, cirurgias major, choque cardiogénico ^[62] e doenças autoimunes ^[63], entre outras, todas com uma elevação fisiológica da PCT. Por sua vez, infeções víricas podem diminuir fisiologicamente a PCT, segundo AACC *et al.* ^[62]. É necessário ter em consideração estes fatores confundidores quando se escolhem os critérios de exclusão de um estudo, e vários estudos reportados nesta revisão não os têm em consideração. Trauma, neoplasias e estado pós-cirúrgico são raramente considerados critérios de exclusão, por exemplo. Assim, a falta de homogeneidade na escolha de população em estudo é uma limitação a considerar. Por outro lado, é necessário ter em conta que a exclusão de uma grande percentagem dos pacientes com esses diagnósticos limita também as conclusões dos estudos, que acabam por não se aplicar a uma parte da população, que fica sem respostas. A generalização dos achados dos estudos a uma população que inclui os pacientes mencionados acima torna-se impossível. Finalmente, a grande maioria dos estudos realizados sobre esta temática admite uma população séptica, com uma infeção com foco respiratório ^[64]. A desigual consideração de outros focos de infeção pode também limitar as conclusões sobre a utilidade da PCT no tratamento de diferentes tipos de infeção.

Outra grande limitação a ser considerada está relacionada com a metodologia dos estudos sobre esta temática, nomeadamente, com os diferentes protocolos de medição e interpretação da PCT, diferentes adesões aos estudos, diferentes critérios de inclusão, e diferentes espaços clínicos para a realização dos estudos e a heterogeneidade das dimensões populacionais dos estudos. ^[65] Ao analisar os estudos incluídos, verifica-se que a grande maioria utiliza um protocolo de atuação completamente diferente, cada um com diferentes cut-offs de PCT sérica. A frequência de medição de PCT é também diferente entre ensaios clínicos. As diferentes e frequentemente baixas adesões aos estudos também constituem uma enorme limitação dos estudos reportados, colocando em causa a veracidade das conclusões apresentadas. A adesão aos protocolos de atuação dos estudos incluídos nesta revisão sistemática varia entre 40,9% e 97%, com uma média de 70%, sendo que 11 dos 16 estudos reportaram a adesão ao protocolo, 4 não a reportaram, e no estudo de Mosly *et al.* ^[41], pela diferente metodologia, o conceito de adesão não se aplica. Estudos como o de Annane *et al.* ^[66], que também estudaram esta temática, não puderam ser concluídos devido à baixíssima adesão ao protocolo de PCT adotado, sendo que apenas 8 dos 58 pacientes considerados tiveram uma medição basal de PCT. Hohn *et al.* ^[67] reporta também que a aderência

a protocolos de PCT é baixa na realidade clínica. Estes dados são compreensíveis, demonstrando a relutância dos clínicos em suspender antibióticos em pacientes instáveis hemodinamicamente, por exemplo. No entanto, mantêm-se como limitações. A restrição do número de UCIs ou restantes serviços de internamento, e o número reduzido de pacientes incluídos em alguns estudos, como os de Jeon *et al.* ^[36] e Vishalashi *et al.* ^[37], são também fatores limitantes das conclusões. Vários estudos são realizados em apenas 1 ou 2 UCIs, como é o exemplo de praticamente metade dos estudos incluídos nesta revisão. Vários estudos não incluem objetivos como a avaliação do impacto destes protocolos nos efeitos adversos relacionados com ATB e com a terapêutica em geral. Outros não têm em consideração a custo-efetividade. Esta falta de homogeneidade metodológica é uma grande limitação dos estudos que avaliam o papel da PCT no tratamento de sépsis.

Finalmente, os estudos tendem a ter como limitação determinadas barreiras na implementação clínica, como diferentes poderios económicos e ambientes hospitalares em diferentes países, e a própria resistência dos clínicos em adotar estas práticas. Jeon *et al.* ^[36], por exemplo, alega que a grande maioria dos estudos realizados sobre esta temática têm uma população que vive em países com baixa resistência a antibióticos, e baixo consumo dos mesmos, quando comparado com países asiáticos, pelo que as suas conclusões não se aplicam à Ásia. A presença de sistemas de saúde públicos afeta também a custo-efetividade da utilização da PCT como guia no tratamento de sépsis e choque séptico. O custo elevado de métodos complementares de diagnóstico e a ausência de infraestruturas adequadas limitam também a utilização da PCT, particularmente em países em desenvolvimento ^[68]. Ali *et al.* ^[44] refere no seu estudo que o custo elevado da PCT nesses mesmos países limita o seu uso. Moore *et al.* ^[69] admite que o índice de pobreza da comunidade, que por sua vez afeta o acesso a cuidados de saúde e a sua qualidade, afeta o tratamento de sépsis, pelo que estudos realizados em países com maior poderio económico terão conclusões que não são adaptadas a diferentes realidades económicas. Finalmente, uma relutância ainda significativa de diferentes clínicos a ajustar a ATB de acordo com resultados laboratoriais como a PCT, limita as conclusões de diferentes estudos.

Estudos futuros devem ser multicêntricos ^[70] e admitir populações de vários continentes e países, tanto desenvolvidos como em desenvolvimento, com diferentes poderios económicos, de modo a considerar várias realidades. Devem ser comparados protocolos de PCT para determinar qual o melhor, e deve haver maior comunicação de modo a obter metodologias mais homogêneas e conclusões mais credíveis. Deve ser quantificado o impacto da abordagem PCT nos efeitos adversos relacionados com ATB, como a taxa de infeção por *Clostridioides difficile*, e a taxa de resistência antimicrobiana; e nos efeitos adversos relacionados com a terapêutica atual, como a necessidade de ventilação mecânica, fármacos ionotrópicos, entre outros. Deve ser feito também um esforço para estudar o impacto desta abordagem em populações muitas vezes excluídas, como os pacientes imunocomprometidos, pacientes que experienciaram trauma grave, pós-cirúrgicos e com infeções que exigem ATB prolongada, como a osteomielite e endocardite infecciosa; e eventualmente incluí-los nos estudos feitos com a população em geral. Os estudos que analisam biomarcadores complementares à PCT devem compará-los não só à normal prática clínica, mas também à própria PCT, de modo a determinar se, apesar de serem adjuvantes como ferramentas

de apoio no tratamento de sépsis, suplantam a última. São necessários programas que incentivem a implementação destes protocolos, e que aproximem os ensaios à realidade clínica. Finalmente, devem ser realizados estudos para verificar se a abordagem PCT tem efetivamente um impacto positivo na taxa de resistência antimicrobiana.

Esta revisão bibliográfica tem algumas limitações, como a admissão de 2 estudos em que a população inclui pacientes sem o diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico, um deles admitindo também uma pequena percentagem de pacientes sem o diagnóstico de infecção. A inclusão de um estudo que tanto adotou um protocolo de início como de suspensão de ATB interfere nos resultados e conclusões retiradas, devendo essas 2 abordagens ser analisadas em estudos separados. Adicionalmente, um dos estudos destaca-se por apenas admitir pacientes em que o diagnóstico de sépsis ou choque séptico foi microbiologicamente confirmado. Uma vez que na maior parte dos casos na prática clínica, o diagnóstico não chega a ser confirmado, a limitação significativa da população afeta em grande parte as suas conclusões.

Conclusão

Os resultados desta revisão sistemática permitem concluir que a utilização da PCT como ferramenta de suporte na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico é uma prática segura que melhora os *outcomes* clínicos dos pacientes. No entanto, a sua utilização como ferramenta de apoio ao diagnóstico e início de ATB é desaconselhada, tendo em conta a baixa sensibilidade da PCT e o impacto negativo que tem no prognóstico dos pacientes, particularmente, na duração de ATB.

Adicionalmente, conclui-se que o apoio da PCT na suspensão da ATB na sépsis e choque séptico é custo-efetivo, ainda que a conclusão seja baseada em evidência limitada e seja necessário estudo adicional.

Não foi possível retirar conclusões concretas sobre o impacto que a PCR tem nesta prática, no entanto, foi possível concluir que a presepsina tem potencial como biomarcador complementar à PCT para o suporte da gestão da ATB em pacientes sépticos, com melhoria dos desfechos clínicos.

As várias limitações dos estudos considerados não podem ser descartadas e exigem correção, se realmente se deseja alargar o conhecimento sobre esta área. Uma avaliação mais abrangente e cuidadosa da custo-efetividade deve ser realizada, e deve ser encorajado o estudo de biomarcadores que possam complementar a PCT na gestão da ATB em pacientes sépticos. Ainda que a prioridade seja a otimização dos *outcomes* clínicos dos pacientes, que passa em parte pelo diagnóstico de sépsis mais precoce, os estudos futuros devem fazer um esforço para respeitar as medidas dos programas de *Antibiotic Stewardship*, tendo em consideração o objetivo de colmatar a resistência antimicrobiana.

Tabela I: Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	CrITÉrios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
Bouadma (2010) PRORATA [30]	Estudo prospetivo, aberto, em grupos paralelos, multicêntrico, aleatório	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	621 (307 PCT, 314 Controlo)	<u>Diagnóstico e iniciação de ATB:</u> ATB fortemente desencorajada (<0,25 µg/L), desencorajada (≥0,25-0,5 µg/L), encorajada (≥0,5-1 µg/L), muito encorajada (≥1 µg/L) <u>Suspensão de ATB:</u> PCT ≤ 80% do valor máximo OU PCT < 0,5 µg/L; Medição diária	Gravidez, Expectativa de internamento na UCI < 3 dias, neutropenia induzida por quimioterapia ou transplante de medula óssea, ATB prolongada, morte eminente e/ou DNR	1) Mortalidade 28 dias: 21,2% vs 20,4% (90% CI - 4,6 a 6,2) 2) Mortalidade 60 dias: 30,0% vs 26,1% (90% CI -2,1 a 9,7) 3) Nº dias sem ATB: 14,3 vs 11,6 dias; p<0,0001 <u>Sensibilidade PCT:</u> AUC=0,71	Protocolo PCT reduziu em aproximadamente 3 dias a exposição a antibióticos em pacientes não-cirúrgicos
Jensen (2011) PASS [31]	Estudo, aleatório, controlado, aberto	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico (38,3% dos pacientes) + Infecção sem sépsis ou choque séptico (44,8% dos pacientes) + Sem infecção (17% dos pacientes)	1200 (596 PCT, 604 Controlo)	<u>Diagnóstico e iniciação de ATB:</u> Se PCT ≥1 ng/mL, sem descida de ≥10% do valor inicial, alargar o espectro de antibioterapia; Medição diária	Hiperbilirrubinémia (>40mg/dl), hipertrigliceridemia (>1000 mg/dl), expectativa de internamento na UCI < 24h	1) Mortalidade aos 28 dias: 31,5% vs 32%; 95% CI -4.7% a 5.9% 2) Duração internamento UCI: 6 vs 5 dias; p=0,004 3) Nº dias sob ventilação mecânica: 65,5% vs 60,7%; p <0,001 <u>Sensibilidade PCT:</u> 59%	Protocolo PCT levou a um aumento de 1 dia da duração de internamento e de 5 pontos percentuais da duração de ventilação mecânica, pelo que não é recomendado

Tabela I (continuada): Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte no diagnóstico e início da ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Critérios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
Layios (2012) [32]	Estudo prospetivo, aleatório, multicêntrico, controlado	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	667 (353 PCT, 314 Controlo)	<u>Diagnóstico e iniciação de ATB:</u> ATB muito desencorajada ($PCT \leq 0,25 \mu g/L$), desencorajada ($\leq 0,50 \mu g/L$), encorajada ($> 0,50 \mu g/L$), e muito encorajada ($\geq 1 \mu g/L$). Classificação de quadro infeccioso: certo, provável, possível ou improvável	Expectativa de internamento na UCI $< 48h$	1) Duração de ATB: $62.6 \pm 34.4\%$ e $57.7 \pm 34.4\%$ de dias de internamento; $p = 0,11$ 2) 46% vs $32,7\%$; $p=0,15$ não iniciaram ATB 3) ATB não iniciada numa infeção possível: $50,5\%$ vs $34,2\%$; $p = 0,034$ 4) $PCT \geq 1 \mu g/L$ em $33,8\%$ dos casos de diagnóstico incorreto de infeção 5) $PCT \leq 0.25 \mu g/L$ em $14,9\%$ dos casos de infeção confirmada <u>Sensibilidade PCT:</u> AUC=0,69	Protocolo PCT levou a um aumento de aproximadamente 5 pontos percentuais da duração de ATB

Tabela II: Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Crítérios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
Bouadma (2010) PRORATA [30]	Reportado acima	Reportado acima	Reportado acima	<u>Diagnóstico e iniciação de ATB:</u> ATB fortemente desencorajada (<0,25 µg/L), desencorajada (≥0,25-0,5 µg/L), encorajada (≥0,5-1 µg/L), muito encorajada (≥1 µg/L) <u>Suspensão de ATB:</u> PCT ≤ 80% do valor máximo OU PCT < 0,5 µg/L; Medição diária	Reportado acima	Reportado acima	Reportado acima
Shehabi (2014) [33]	Estudo prospetivo, aleatório, multicêntrico, simples cego	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	394 (196 PCT, 198 Controlo)	<u>Suspensão de ATB:</u> PCT ≤ 90% do valor inicial OU PCT ≤ 0,1 ng/mL OU PCT 0,1 ng/mL – 0,25 ng/mL e muito baixa probabilidade de infeção; Medição diária até D7 ou alta de UCI	ATB profilática, prolongada, infeções virais ou fúngicas, neutropenia (<1000 células/µL), imunossuprimidos, pós-cirurgia cardíaca/trauma/insolação, cancro medular da tiróide ou de pequenas células do pulmão, gravidez, morte eminente, expectativa de internamento na UCI < 24h	1) Mortalidade UCI: 11% vs 8%; p=0,28 2) Mortalidade hospital: 16% vs 13%; p=0,71 3) Duração de ATB: 9 vs 11 dias; p=0,58 4) Duração internamento hospitalar: 15 vs 17 dias; p=0,19 5) DDD de ATB: 1200 vs. 1500; p=0,001	Protocolo PCT está associado a maior mortalidade mas menos 2 dias de ATB e de internamento hospitalar, aproximadamente , e a uma redução de 300 DDD de ATB. Necessita mais investigação

Tabela II (continuada): Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	CrITÉrios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
de Jong (2016) SAPS [34]	Estudo prospectivo, aberto, intervencional, multicêntrico, aleatório	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	1546 (761 PCT, 785 Controlo)	<u>Suspensão de ATB:</u> PCT $\leq$ 80% do valor máximo OU PCT $\leq$ 0,5 μ g/L; Medição diária	ATB profilática e/ou prolongada, imunossupressão grave, morte eminente	1) Mortalidade 28 dias: 20% vs 25%; p=0,0122 2) Mortalidade 1 ano: 36% vs 43%; p=0,0188 3) Duração de ATB: 5 vs 7 dias; p<0,0001 4) Duração internamento UCI: 8,5 vs 9,0 dias; p=0,56 5) Consumo médio diário de ATB: 7,5 vs. 9,3 DDD; p<0,0001	Protocolo PCT reduziu a mortalidade aos 28 dias e após 1 ano em 5 e 7 pontos percentuais, respetivamente. Reduziu a duração de ATB em 2 dias e o consumo médio diário de ATB em 1,8 DDD
Bloos (2016) SISPECT [35]	Estudo multicêntrico, aleatório	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	1089 (552 PCT, 537 Controlo)	<u>Suspensão de ATB:</u> Se em D4 a PCT não for $\leq$ 50% do valor inicial, trocar antibiótico ou intensificar esforço de deteção do foco infeccioso. Em D7, D10, D14, descontinuar ATB se PCT $\leq$ 1 ng/ml OU $\leq$ 50% do valor anterior; Medição em D0, 1, 4, 7, 10, 14	Gravidez, amamentação, ATB prolongada, imunocomprometidos, morte iminente	1) Mortalidade 28 dias: 25,6% vs 28,2%; p=0,34 2) Exposição a ATB por 1000 dias na UCI: 823 vs 862 dias; p=0,02	Protocolo PCT diminuiu a mortalidade aos 28 dias em 2,6% e a exposição a ATB por 1000 dias na UCI em 39 dias. É necessário investigação adicional

Tabela II (continuada): Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Crítérios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
Jeon (2019) PRODA [36]	Estudo prospetivo, aleatório, multicêntrico, controlado, simples cego	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	34 (11 PCT, 26 Controlo)	<u>Suspensão de ATB</u> : PCT $\leq$ 80% do valor máximo OU PCT $\leq$ 0,5 $\mu\text{g/mL}$; Medição a cada 2 dias até dia 14 ou fim de ATB	Gravidez, ATB prolongada, início de ATB >48h antes de admissão no estudo, morte eminente, DNR, pacientes imunocomprometidos, neutropénicos (< 500 neutrófilos/mm ³)	1) Duração ATB: 8 dias vs 14 dias; p= 0.001 2) Sem diferença na taxa de cura clínica, mortalidade aos 28 dias, mortalidade intrahospitalar e na duração de internamento hospitalar e na UCI	Protocolo PCT reduziu a duração da ATB em 6 dias sem efeitos adversos aparentes
Vishalashi (2021) [37]	Estudo prospetivo, aleatório, intervencional, controlado	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	90 (45 PCT, 45 Controlo)	<u>Suspensão de ATB</u> : PCT $\leq$ 80% do valor máximo OU PCT $\leq$ 0,01 ng/mL; Medição a cada 2 dias	Gravidez, ATB prolongada, infeções virais ou parasitárias, imunocomprometidos, expectativa de internamento na UCI < 24h	1) Duração ATB: 4.98 $\pm$ 2.56 vs 7.73 $\pm$ 3.06 dias, p < 0.001 2) Duração internamento UCI: 5.98 $\pm$ 2.73 vs 8.80 $\pm$ 3.35 dias, p < 0.001 3) Incidência de infeção secundária: 4,4% vs 26,7%; p=0,014 4) Necessidade de ionotrópicos: 4,49 $\pm$ 2,12 vs 5,87 $\pm$ 2,94 dias; p=0,013	Protocolo PCT reduziu duração de ATB e a duração de internamento na UCI em aproximadamente 3 dias e reduziu a incidência de infeção secundária, duração de ventilação mecânica e a necessidade de fármacos ionotrópicos

Tabela II (continuada): Estudos sobre a utilidade da PCT como ferramenta de suporte na suspensão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Critérios de exclusão	Resultados (PCT vs Controlo)	Conclusões
Kyriazopoulou (2021) PROGRESS [38]	Estudo multicêntrico, aleatório	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	256 (133 PCT, 133 Controlo)	<u>Suspensão de ATB</u> : PCT ≤ 80% do valor máximo OU PCT ≤ 0,5 µg/L; Medição dia 1, 5, depois diariamente; Colheita 0,5g fezes dia 1, 28, 180	ATB prolongada, infeções virais ou parasitárias, tuberculose, fibrose quística, neutropenia, HIV+ avançada, gravidez, amamentação	1) Mortalidade 28 dias: 15.2% vs 28.2%, p = 0.02 2) Mortalidade 180 dias: 30,4% vs 38,2%, p=0,24 3) Duração ATB: 5 vs 10 dias, p = 0.001 4) Incidência de efeitos adversos associados à infeção: 7,2% vs 15,3%, p=0.045	Protocolo PCT reduziu mortalidade aos 28 e 180 dias em 13 e 8 pontos percentuais, respetivamente. Reduziu a duração de ATB em 5 dias e a taxa de efeitos adversos associados à infeção em 8 pontos percentuais
Nazer (2024) Pro-Can [39]	Estudo, aleatório, controlado, simples cego	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	153 (77 PCT, 76 Controlo)	<u>Suspensão de ATB</u> : PCT ≤ 90% do valor inicial OU PCT ≤ 0,1 ng/mL; Medição diária	ATB prévia à admissão, ATB prolongada, DNR, Covid-19, expectativa de internamento na UCI < 48h	1) Mortalidade UCI: 39% vs 24%, p=0,042 2) Mortalidade hospitalar: 53% vs. 37%, p=0,041 3) DDD de ATB: 1541,4 vs 2050,4; p=0,148 4) Sem diferença na duração de ATB, de internamento hospitalar e na UCI e no nº de dias sem ATB em D28	Protocolo PCT aumentou mortalidade em 15 pontos percentuais na UCI, e em 16 pontos percentuais no hospital. Reduziu a DDD de ATB em 509 doses, sem impacto nas restantes variáveis

Tabela III: Custo-efetividade da utilização da PCT como ferramenta de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Critérios de exclusão	Resultados (PCT vs controlo)	Conclusões
Deliberato (2013) [40]	Estudo prospetivo, aleatório	Diagnóstico microbiologicamente confirmado de sépsis ou choque séptico	51 (20 PCT, 31 Controlo)	<u>Suspensão de</u> ATB: PCT ≤ 90% do valor máximo OU PCT ≤ 0,5 ng/mL; Medição em D0, 5, 7, e a cada 2 dias até a alta, recorrência de infecção ou morte	ATB iniciada >48h antes de admissão no estudo, gravidez, ATB prolongada, infecções virais, parasitárias e fúngicas, infecções crônicas localizadas	1) Custo total de tratamento por paciente: 977,40 vs 1365,65 dólares 2) Duração de ATB: 9 vs 13 dias; p=0,008 3) Sem diferença na mortalidade hospitalar e na UCI, proporção de pacientes com reinfeção e duração de internamento hospitalar e na UCI	Protocolo PCT reduziu o custo total de tratamento em cerca de 388 dólares e a duração de ATB em 4 dias, sem impacto nas restantes variáveis
Jeon (2019) PRODA [36]	Reportado acima	Reportado acima	Reportado acima	Reportado acima	Reportado acima	1) Custos totais na UCI: 824 vs. 1128 dólares, p=0,134 2) Custos totais não- UCI: 410 vs 340 dólares, p=0,660 3) Custo ATB: 240,5 vs 270,1 dólares	Protocolo PCT reduziu os custos totais na UCI em 304 dólares, e os custos de ATB em cerca de 30 dólares. No entanto, aumentou os custos fora da UCI em 70 dólares
Mosly (2024) [41]	Modelo “decision tree”	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	PCT vs Controlo	Técnica Delphi utilizada para alcançar um consenso quanto aos recursos atribuídos a cada grupo	Não reportados	1) Custo total: 430,125 vs 407,285 L.E 2) Benefício monetário líquido: - 365,062.6 vs - 354,494.6 L.E. 3) Ganho de qualidade de vida: 0.40664 vs. 0.32994 QALY	PCT não é rentável tendo em conta o mercado egípcio atual

Tabela IV: Biomarcadores de infecção complementares à PCT como ferramentas de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Biomarcador de infecção complementar + Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Protocolo de atuação	Crítérios de exclusão	Resultados	Conclusões
Oliveira (2013) [42]	Estudo, aleatório, aberto	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	PCR + 94 (49 PCT, 45 PCR)	<u>Suspensão de ATB:</u> Se PCT <0,1 ng/mL OU PCT ≤ 90% do valor máximo OU em D7 + resolução do quadro clínico; Se PCR < 25mg/L OU PCR ≤ 50% do valor máximo; OU em D7 + resolução do quadro clínico Medição em D5, depois diária	Infeção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinobacter baumannii</i> , <i>Listeria spp</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>S. Aureus</i> , fungos, vírus ou parasitas; ATB prolongada, infeções crónicas localizadas, ATB >48h antes da admissão, imunossuprimidos, neutropénicos, pós transplante, sob cuidados paliativos, pós-trauma, queimadura, cirurgia; cancro do pulmão, da medula da tiróide; expectativa internamento UCI <24h	1) Duração ATB no internamento: 7 dias vs 6 dias, p=0,13 (PCT vs PCR) 2) Duração ATB no follow-up: 13 vs 8 dias, p=0,183 (PCT vs PCR) 3) Nº de dias sem ATB por 1000 dias: 357,10 vs 357,14, p=0,998 (PCT vs PCR)	Protocolo PCR reduziu a duração de ATB no follow-up em 4 dias. Não houve diferenças entre as restantes variáveis. O protocolo PCR é tão útil como o PCT
Borges (2020) [43]	Estudo aleatório, controlado, aberto	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico (93,8%) + Infeção sem sépsis ou choque séptico (6,2%)	PCR + 130 (64 PCR, 66 Controlo)	<u>Suspensão de ATB:</u> PCR em D0 ≥100 mg/L: suspensão em D5 de ATB com melhoria clínica + PCR ≤50% valor inicial OU em D7 OU quando PCR ≤50% valor inicial; PCR em D0 <100 mg/L: suspensão em D3 de ATB com melhoria clínica + PCR < 35 mg/L OU em D7 OU quando PCR <35 mg/L; Medição diária	ATB > 48h antes de admissão no estudo, imunossuprimidos, sob cuidados paliativos, morte eminente, ATB prévia, pós-cirúrgicos, Expectativa de internamento < 24h	Duração de ATB: 7 vs 7 dias; p=0,011 (PCR vs Controlo); Sem diferença entre grupos em restantes parâmetros	O protocolo PCR não reduziu a exposição a antibióticos

Tabela IV (continuada): Biomarcadores de infecção complementares à PCT como ferramentas de suporte na gestão de ATB na sépsis e choque séptico

Primeiro autor (ano) Título de estudo [Referência]	Tipo de estudo	Diagnóstico	Biomarcador de infecção complementar + Número de participantes [n (n PCT, n Controlo)]	Algoritmo utilizado	CrITÉrios de exclusão	Resultados	Conclusões
Ali (2021) [44]	Estudo, aleatório, prospectivo	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	PCR + 60 (30 PCT, 30 PCR)	<u>Suspensão de ATB</u> : PCT $\leq 0,5\text{ng/ml}$ OU $\leq 80\text{-}90\%$ entre admissão e D4; PCR $\leq 8,7\text{mg/L}$ OU $\leq 50\%$ entre admissão e D4 Medição na admissão, em D4 e D7	ATB iniciada >24h antes de admissão no estudo, gravidez, imunocomprometidos, pós-transplante, SIDA, DRC (creatinina $\geq 2\text{mg/dl}$), DHC (<i>Child-Pugh score</i> C), sob ATB a longo prazo	1) Mortalidade 28 dias: 65,2% vs 34,8%, $p=0,063$ (PCR vs PCT) 2) Pacientes sem ATB em D4: 2 vs 10 pacientes, $p=0,009$ (PCR vs PCT) 3) Nº de dias livres de ATB após suspensão em D4: 6 vs 30 dias, $p=0,005$ (PCR vs PCT) 4) Sob ATB após D7: 83% vs 33% pacientes, $p \leq 0,0001$ (PCR vs PCT)	Protocolo PCR teve uma mortalidade aos 28 dias 30 pontos percentuais superior. Os pacientes do protocolo PCR tiveram em média menos dias sem ATB em D4, menos dias livres de ATB após D4 e mais 50 pontos percentuais de pacientes sob ATB após D7
Xiao (2022) [45]	Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico	Diagnóstico presumido de sépsis ou choque séptico	Presepsina + 656 (327 Presepsina, 329 Controlo)	<u>Suspensão de ATB</u> : Presepsina $< 350 \mu\text{g/mL}$ OU $\leq 80\%$ do valor inicial, durante 2 medições consecutivas Medição a cada 2 dias	ATB prolongada, gravidez, cancro, expectativa de duração de internamento ≥ 2 dias, admitidos no hospital $\leq 24\text{h}$ antes da admissão no estudo	(Presepsina vs controlo) – 1) Duração de internamento UCI: 11,17 vs 14,16 dias; $p=0,005$ 2) Duração de internamento hospitalar: 12 vs 14,74; $p=0,001$ 3) Duração de ATB no 1º episódio de infecção: 9,86 vs 13,42 dias; $p < 0,001$ 4) Nº dias sem ATB até D28: 14.64 vs. 11.00 dias; $p < 0.001$	Protocolo Presepsina levou a redução de 3 dias de internamento na UCI, de 2 dias de internamento hospitalar e de 4 dias de ATB; e a um aumento de 3 dias sem ATB até D28.

Bibliografia

- 1- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W. *et al.* (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- 2- Zaki, H. A., Bensliman, S., Bashir *et al.* (2024). Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 13(1), 37.
- 3- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. *et al.* (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical care medicine*, 49(11), e1063-e1143.
- 4- Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G. *et al.* (2014). Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine*, 42(8), 1749-1755.
- 5- Chiu, C., & Legrand, M. (2021). Epidemiology of sepsis and septic shock. *Current Opinion in Anesthesiology*, 34(2), 71-76.
- 6- La Via, L., Sangiorgio, G., Stefani, S. *et al.* (2024). The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia*, 5(3), 456-478.
- 7- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M. *et al.* (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211.
- 8- Tsertsvadze, A., Royle, P., Seedat, F., Cooper, J., Crosby, R., & McCarthy, N. (2016). Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. *Systematic reviews*, 5, 1-19.
- 9- Habboush, Y., & Guzman, N. (2018). Antibiotic resistance.
- 10- Doron, S., & Davidson, L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 11, pp. 1113-1123). Elsevier.
- 11- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 481-511.
- 12- de Kraker, M. E., Stewardson, A. J., & Harbarth, S. (2016). Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050?. *PLoS medicine*, 13(11), e1002184.

- 13-** Jee, Y., Carlson, J., Rafai, E. *et al.* (2018). Antimicrobial resistance: a threat to global health. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(9), 939-940.
- 14-** Shrestha, J., Zahra, F., & Cannady Jr, P. (2023). Antimicrobial stewardship. *StatPearls*.
- 15-** Giamarellou, H., Galani, L., Karavasilis, T., Ioannidis, K., & Karaiskos, I. (2023). Antimicrobial stewardship in the hospital setting: a narrative review. *Antibiotics*, 12(10), 1557.
- 16-** Park, D. W., Choi, J. Y., Kim, C. J., Kim, J. H., Kim, H. B., & Lee, D. G. (2022). Implementation of procalcitonin in antibiotic stewardship: derivation of a consensus algorithm for procalcitonin use in clinical practice. *Infection & Chemotherapy*, 54(4), 621.
- 17-** Lawrence, K. L., & Kollef, M. H. (2009). Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(6), 434-438.
- 18-** Ahuja, N., Mishra, A., Gupta, R., & Ray, S. (2023). Biomarkers in sepsis-looking for the Holy Grail or chasing a mirage!. *World Journal of Critical Care Medicine*, 12(4), 188.
- 19-** He, R. R., Yue, G. L., Dong, M. L., Wang, J. Q., & Cheng, C. (2024). Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 25(16), 9010.
- 20-** Seok, H., Jeon, J. H., & Park, D. W. (2020). Antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship in sepsis. *Infection & Chemotherapy*, 52(1), 19.
- 21-** Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F. *et al.* (2023). How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive care medicine*, 49(2), 142-153.
- 22-** Póvoa, P., Coelho, L., Cidade, J. P. *et al.* (2024). Biomarkers in pulmonary infections: a clinical approach. *Annals of Intensive Care*, 14(1), 113.
- 23-** Huang, M., Cai, S., & Su, J. (2019). The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *International journal of molecular sciences*, 20(21), 5376.
- 24-** Paudel, R., Dogra, P., Montgomery-Yates, A. A., & Yataco, A. C. (2020). Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?. *International Journal of Medical Sciences*, 17(3), 332.
- 25-** Rhee, C. (2017). Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 4, No. 1, p. ofw249). US: Oxford University Press.

- 26-** Tocu, G., Stefanescu, B. I., Serban, C. *et al.* (2023). Correlation between serum procalcitonin levels and 28-day mortality in patients with surgical sepsis and septic shock. *Chirurgia*, 118(2), 161-169.
- 27-** Samsudin, I., & Vasikaran, S. D. (2017). Clinical utility and measurement of procalcitonin. *The Clinical Biochemist Reviews*, 38(2), 59.
- 28-** Mas-Celis, F., Olea-Lopez, J., & Parroquin-Maldonado, J. A. (2021). Sepsis in trauma: a deadly complication. *Archives of medical research*, 52(8), 808-816.
- 29-** Kiya, G. T., Asefa, E. T., Abebe, G., & Mekonnen, Z. (2024). Procalcitonin Guided Antibiotic Stewardship. *Biomarker Insights*, 19, 11772719241298197.
- 30-** Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F. *et al.* (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9713), 463-474.
- 31-** Jensen, J. U., Hein, L., Lundgren, B. *et al.* (2011). Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical care medicine*, 39(9), 2048-2058.
- 32-** Layios, N., Lambermont, B., Canivet, J. L. *et al.* (2012). Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Critical care medicine*, 40(8), 2304-2309.
- 33-** Shehabi, Y., Sterba, M., Garrett, P. M. *et al.* (2014). Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(10), 1102-1110.
- 34-** de Jong, E., van Oers, J. A., Beishuizen, A. *et al.* (2016). Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(7), 819-827.
- 35-** Bloos, F., Trips, E., Nierhaus, A. *et al.* (2016). Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, 176(9), 1266-1276.
- 36-** Jeon, K., Suh, J. K., Jang, E. J. *et al.* (2019). Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *Journal of Korean medical science*, 34(14).
- 37-** Vishalashi, S. G., Gupta, P., & Verma, P. K. (2021). Serum procalcitonin as a biomarker to determine the duration of antibiotic therapy in adult patients with sepsis and septic shock in

intensive care units: A prospective study. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(5), 507.

38- Kyriazopoulou, E., Liaskou-Antoniou, L., Adamis, G. *et al.* (2021). Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(2), 202-210.

39- Nazer, L. H., Awad, W., Thawabieh, H. *et al.* (2024). Procalcitonin-Guided Management and Duration of Antibiotic Therapy in Critically Ill Cancer Patients With Sepsis (Pro-Can Study): A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Explorations*, 6(10), e1173.

40- Deliberato, R. O., Marra, A. R., Sanches, P. R. *et al.* (2013). Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 76(3), 266-271.

41- Mosly, M. M., Mousli, H. M., Ahmed, I. M. M., & Abdou, M. I. A. (2024). Cost-effectiveness of Procalcitonin (PCT) guidance for antibiotics management of adult sepsis patients in the Egyptian context. *BMC Health Services Research*, 24(1), 1249.

42- Oliveira, C. F., Botoni, F. A., Oliveira, C. R. *et al.* (2013). Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Critical care medicine*, 41(10), 2336-2343.

43- Borges, I., Carneiro, R., Bergo, R. *et al.* (2020). Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Critical Care*, 24, 1-11.

44- Ali, W. A., Bazan, N. S., Elberry, A. A., & Hussein, R. R. (2021). A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 1-9.

45- Xiao, H., Wang, G., Wang, Y. *et al.* (2022). Potential value of presepsin guidance in shortening antibiotic therapy in septic patients: a multicenter, prospective cohort trial. *Shock*, 57(1), 63-71.

46- Yu, L. I. U., Weize, Y. A. N. G., & Jie, W. E. I. (2017). Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iranian Journal of Public Health*, 46(11), 1535.

47- Pepper, D. J., Sun, J., Rhee, C. *et al.* (2019). Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 155(6), 1109-1118.

48- Gluck, E., Nguyen, H. B., Yalamanchili, K. *et al.* (2018). Real-world use of procalcitonin and other biomarkers among sepsis hospitalizations in the United States: a retrospective, observational study. *PloS one*, 13(10), e0205924.

- 49-** Kip, M. M., Kusters, R., IJzerman, M. J., & Steuten, L. M. (2015). A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *Journal of Medical Economics*, 18(11), 944-953.
- 50-** Balk, R. A., Kadri, S. S., Cao, Z., Robinson, S. B., Lipkin, C., & Bozzette, S. A. (2017). Effect of procalcitonin testing on health-care utilization and costs in critically ill patients in the United States. *Chest*, 151(1), 23-33.
- 51-** Harrison, M., & Collins, C. D. (2015). Is procalcitonin-guided antimicrobial use cost-effective in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis?. *infection control & hospital epidemiology*, 36(3), 265-272.
- 52-** Elke, G., Bloos, F., Wilson, D. C. *et al.* (2018). The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Critical Care*, 22, 1-12.
- 53-** Venge, P., Peterson, C., Xu, S., Larsson, A., Johansson, J., & Tydén, J. (2024). HNL Dimer in plasma is a unique and useful biomarker for the monitoring of antibiotic treatment in sepsis. *Plos one*, 19(9), e0310987.
- 54-** Vijayan, A. L., Vanimaya, N., Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., & Kartik, R. (2017). Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of intensive care*, 5, 1-7.
- 55-** Albrich, W. C., & Harbarth, S. (2015). Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive care medicine*, 41, 1739-1751.
- 56-** Cabral, L., Afreixo, V., Meireles, R. *et al.* (2018). Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients—a retrospective observational study. *BMC anesthesiology*, 18, 1-10.
- 57-** Meisner, M., Lohs, T., Huettemann, E., Schmidt, J., Hueller, M., & Reinhart, K. (2001). The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European journal of anaesthesiology*, 18(2), 79-87.
- 58-** Avrillon, V., Locatelli-Sanchez, M., Folliet, L. *et al.* (2015). Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infectious Disorders-Drug Targets Disorders*, 15(1), 57-63.
- 59-** Chen, L., Zhang, Y., Lin, Y. *et al.* (2017). The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system. *Clinical biochemistry*, 50(18), 982-987.

- 60-** Matzaraki, V., Alexandraki, K. I., Venetsanou, K. *et al.* (2007). Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clinical biochemistry*, 40(5-6), 336-342.
- 61-** Wu, S. C., Liang, C. X., Zhang, Y. L., & Hu, W. P. (2020). Elevated serum procalcitonin level in patients with chronic kidney disease without infection: A case-control study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(2), e23065.
- 62-** Chambliss, A. B., Patel, K., Colón-Franco, J. M. *et al.* (2023). AACC guidance document on the clinical use of procalcitonin. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(3), 598-634.
- 63-** Wu, J. Y., Lee, S. H., Shen, C. J. *et al.* (2012). Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 64(9), 3034-3042.
- 64-** Schuetz, P., Aujesky, D., Mueller, C., & Mueller, B. (2015). Biomarker-guided personalised emergency medicine for all-hope for another hype?. *Swiss medical weekly*, 145(w14079), w14079.
- 65-** Farooq, A., & Colón-Franco, J. M. (2019). Procalcitonin and its limitations: why a biomarker's best isn't good enough. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 3(4), 716-719.
- 66-** Annane, D., Maxime, V., Faller, J. P. *et al.* (2013). Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ open*, 3(2), e002186.
- 67-** Hohn, A., Balfer, N., Heising, B. *et al.* (2018). Adherence to a procalcitonin-guided antibiotic treatment protocol in patients with severe sepsis and septic shock. *Annals of intensive care*, 8, 1-10.
- 68-** Wolfisberg, S., Gregoriano, C., & Schuetz, P. (2022). Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 59(1), 54-65.
- 69-** Moore, J. X., Donnelly, J. P., Griffin, R. *et al.* (2017). Community characteristics and regional variations in sepsis. *International Journal of Epidemiology*, 46(5), 1607-1617.
- 70-** Salluh, J. I., Nobre, V., & Pova, P. (2014). Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. *Critical Care*, 18, 1-3.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

