

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Uso da Procalcitonina nas Doenças Gastrointestinais

Inês S. C. Fialho

Maio 2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Uso da Procalcitonina nas Doenças Gastrointestinais

Inês S. C. Fialho

Orientado por:

Dr.^a Cilénia Baldaia

Maio 2017

RESUMO

A procalcitonina (PCT) é um biomarcador sérico de infecção com importante valor diagnóstico e prognóstico em doentes com sépsis e pneumonia adquirida na comunidade.

As elevações séricas da PCT surgem em contexto de patologia infecciosa, apresentando valores mais elevados na infecção sistémica face à infecção localizada e na infecção bacteriana face à infecção viral ou fúngica. As elevações observadas em doentes com síndromes de inflamação sistémica de causa não infecciosa são apenas ligeiras, pelo que a PCT constitui o biomarcador sérico com maior especificidade para infecção bacteriana sistémica.

A PCT apresenta um perfil cinético favorável à sua aplicação na prática clínica, apresentando um pico de concentração sérica 12 a 24 horas após o estímulo infeccioso que contrasta com o pico de concentração tardio da proteína C reativa (PCR) às 48 a 72h. O menor tempo de semivida da PCT permite também uma monitorização mais acurada da resolução da infecção.

Na Gastroenterologia a utilização da PCT é promissora em diversas patologias. Nos doentes com Pancreatite Aguda a PCT permite identificar os doentes com doença grave, selecionando aqueles que necessitam de intervenções mais agressivas e de maior monitorização, e auxilia no diagnóstico de infecção das áreas de necrose pancreática. Em doentes com colite, a PCT fornece informações importantes no diagnóstico diferencial entre Colite Infecciosa e Doença Inflamatória Intestinal e, dentro desta, entre intercorrências infecciosas e exacerbações da própria patologia de base. Por último, em doentes com Cirrose Hepática, a PCT auxilia na identificação de infeções bacterianas, uma complicação frequente e grave nesta patologia.

O objetivo deste trabalho final de mestrado é rever a evidência disponível na literatura acerca da aplicabilidade da PCT na área da Gastroenterologia, com o intuito de aumentar a qualidade e eficácia do diagnóstico e tratamento dos doentes com estas patologias.

ABSTRACT

Procalcitonin (PCT) is a serum biomarker of infection used with important diagnostic and prognostic value in patients with sepsis and community-acquired pneumonia.

Serum PCT increases in infectious pathology, presenting higher values in systemic than in localized infection and bacterial infection rather than viral or fungal infection. The elevations

observed in patients with non-infectious systemic inflammatory syndromes are mild, so PCT is the serum biomarker with the highest specificity for systemic bacterial infection.

PCT has a favourable kinetic profile presenting a peak serum concentration 12 to 24 hours after the infectious stimulus that contrasts with the late C reactive protein (CRP) peak at 48 to 72 hours. The shorter PCT's half-life also allows a more accurate monitorization of infection's resolution.

In Gastroenterology, PCT is a promising biomarker in several pathologies. In patients with acute pancreatitis PCT identifies patients with severe disease, selecting those who require more aggressive interventions and higher monitoring, and helps in pancreatic necrosis infection diagnosis. In patients with colitis, PCT provides useful information for differential diagnosis between Infectious Colitis and Inflammatory Bowel Disease. Moreover, PCT helps to differentiate infectious complications from disease flares. Finally, in hepatic cirrhosis, PCT assists in bacterial infections diagnosis, a frequent and serious complication in this pathology.

The objective of this final master's thesis is review current scientific evidence about PCT applicability in gastrointestinal diseases with the aim of achieve a more accurate diagnosis and more effective treatment for patients with these pathologies.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

PALAVRAS CHAVE/KEYWORDS

procalcitonina, infecção, pancreatite, doença inflamatória intestinal, cirrose hepática
procalcitonin, infection, pancreatitis, inflammatory bowel disease, hepatic cirrhosis

ABREVIATURAS

PCT – procalcitonina

CT – calcitonina

CCP-I – *carboxyterminus peptide I*

SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

iNO synthase – *inducible oxide nitric synthase*

NO – óxido nítrico

CGRP – *calcitonin gene-related peptide*

PCR – proteína C reativa

ILMA – *immunoluminometric assay*

ELFA – *enzyme-linked fluorescence assay*

CLIA – *chemiluminescent immunoassay*

ECLIA – *electrochemiluminescent assay*

TRACE – *time resolved amplified cryptate*

NICE – *National Institute of Health and Care Excellence*

DAMP – *damage-associated molecular patterns*

TTP – tempo para a positivação

AUC – área sob a curva ROC

SU – Serviço de Urgência

VPN – valor preditivo negativo

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

APACHE II – *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

RR – risco relativo

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PSI – *Pneumonia Severity Index*

AB – antibiótico ou antibioterapia

PA – Pancreatite Aguda

VPP – valor preditivo positivo

TC – tomografia computadorizada

LR + - *positive likelihood ratios*

BISAP - *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*

DC – Doença de Crohn

CU – Colite Ulcerosa

DII – Doença Inflamatória Intestinal

VS – velocidade de sedimentação

AIA – abscesso intra-abdominal

CDAI - *Crohns Disease Activity Index*

HBI - *Harvey-Bradshaw Index*

SCCAI - *Simple Clinical Colitis Activity Index*

CH – Cirrose Hepática

TB – translocação bacteriana

CAIDS – *Cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome*

PBE – Peritonite Bacteriana Espontânea

LR - - *negative likelihood ratios*

PMN - polimorfonucleares

ÍNDICE

1.	Introdução	3
2.	Procalcitonina.....	3
2.1.	Fisiopatologia	4
2.2.	Cinética.....	5
2.3.	Doseamento	5
2.4.	Relação entre a PCT e o microrganismo infetante	6
2.5.	Elevação nas patologias não infecciosas.....	7
2.6.	Comparação entre PCT e PCR	8
3.	Utilização da PCT nas Doenças não Gastrointestinais	10
3.1.	Sépsis e Bacteriemia.....	10
3.1.1.	Diagnóstico	10
3.1.2.	Prognóstico.....	13
3.2.	Pneumonia adquirida na comunidade.....	14
3.2.1.	Diagnóstico	14
3.2.2.	Prognóstico.....	15
3.3.	A PCT na Gestão da Antibioterapia	16
4.	Uso da PCT nas doenças gastrointestinais	20
4.1.	Pancreatite Aguda.....	20
4.1.1.	Avaliação da gravidade	21
4.1.2.	Diagnóstico de infeção pancreática.....	25
4.2.	Doença Inflamatória Intestinal	27
4.2.1.	Diagnóstico diferencial entre DII e Colite Infecciosa	27
4.2.2.	Relação com a atividade da DII	29
4.3.	Cirrose Hepática.....	31
4.3.1.	Fisiopatologia da infeção bacteriana.....	31
4.3.2.	Diagnóstico de infeção bacteriana	34
4.3.3.	A PCT no diagnóstico de PBE.....	38
5.	Limitações da PCT.....	39
6.	Mensagem final e o que falta saber.....	40
7.	Agradecimentos	41
8.	Bibliografia	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Características dos métodos de quantificação da PCT	7
Tabela 2 - Gestão da AB em doentes de baixo risco de acordo com a PCT.....	18
Tabela 3- Gestão da AB em doentes hospitalares de acordo com a PCT	19
Tabela 4- Gestão da AB em doentes internados em UCI de acordo com a PCT	20
Tabela 5 - Graus de gravidade da PA - Revisão de Atlanta, 2012.....	22
Tabela 6 - Acuidade diagnóstica da PCR e da utilização combinada de PCT e PCR na DC grave ..	30
Tabela 7 - PCT e PCR na presença de infeção em doentes com CH.. Erro! Marcador não definido.	
Tabela 8 - Acuidade diagnóstica da PCT em função do valor de bilirrubina total	36

1. INTRODUÇÃO

Dos biomarcadores para diagnóstico de patologia infecciosa, a procalcitonina (PCT) é o que apresenta maior especificidade para o diagnóstico de infeção bacteriana.

O seu uso na pneumonia adquirida na comunidade ou na sépsis é amplamente aceite e suportado por evidência científica robusta que comprova o seu valor diagnóstico e prognóstico.

Neste trabalho faz-se uma revisão da literatura sobre as características bioquímicas e cinéticas da PCT, a metodologia e técnicas de doseamento mais atuais e a aplicação clínica em patologias não gastrointestinais onde a utilização da PCT é consensual, de forma a compreender as vantagens e limitações da molécula, mas também a utilização em patologias gastrointestinais como a pancreatite aguda, a doença inflamatória intestinal e a cirrose hepática, onde a utilidade da PCT é menos clara.

O objetivo deste artigo de revisão é estudar a evidência clínica disponível que sustenta ou rejeita a utilidade da PCT na área da Gastroenterologia, com o intuito de aumentar a qualidade e eficácia do diagnóstico e tratamento dos doentes com estas patologias.

2. PROCALCITONINA

A primeira referência à procalcitonina (PCT) enquanto biomarcador de infeção bacteriana data de 1993, quando se observou que crianças com infeções bacterianas graves apresentavam aumentos significativos desta proteína.¹

A PCT é uma pró-hormona de 116 aminoácidos precursora da calcitonina (CT)² e tem origem no gene CALC-1, localizado no cromossoma 11.

Em indivíduos saudáveis é produzida apenas por células neuroendócrinas,³ preferencialmente pelas células C da tiroide e células neuroendócrinas do pulmão^{4,5,6}. Uma vez sintetizada, a PCT é clivada enzimaticamente nos seus péptidos constituintes: a aminoprocacitonina e o complexo *calcitonin - CT carboxyterminus peptide I* (CT:CCP-I) que é posteriormente processado dando origem ao CCP-I livre e à forma imatura da CT³. Assim, em condições normais, a concentração sérica da PCT é inferior a 0.1 ng/mL^{7,8} e os seus efeitos fisiológicos, se alguns, desconhecem-se.^{4,9}

Pelo contrário, nas infeções bacterianas sistémicas a regulação da transcrição do gene CALC-1 está alterada⁴ e a produção de PCT efetua-se de forma generalizada em vários órgãos e tecidos.^{3,10} Os seus

principais produtores são macrófagos e monócitos, especialmente a nível hepático.^{11,12,13} No entanto, como as células extratiroideias não possuem as enzimas necessárias à clivagem da PCT, a sua concentração plasmática aumenta significativamente em contexto séptico¹⁴ enquanto a CT sérica permanece dentro dos valores normais.¹

Desta forma, a PCT faz parte de um grupo de moléculas denominadas hormocinas, uma vez que podem seguir um padrão de expressão tipicamente hormonal em células específicas ou, alternativamente, um padrão de expressão constitutivo semelhante ao das citocinas no contexto de infeções sistémicas.^{15,16,17}

2.1. FISIOPATOLOGIA

A produção da PCT é desencadeada diretamente pela presença de endotoxinas e indiretamente por mediadores da resposta imunológica do hospedeiro,^{3,18} sinalizando a ativação do sistema imune inato.⁵ Moléculas como o TNF α e a IL-1 β são um importante estímulo para a produção de PCT,^{6,14} atuando ao nível do promotor do gene CALC-1 e estimulando a sua transcrição.¹⁷ Desta forma, compreende-se que a PCT aumente tanto em situações de infeção como em síndromes de resposta inflamatória sistémica (SIRS) de causa não infecciosa¹⁹ e que, dentro das causas infecciosas, aumente sobretudo nas infeções sistémicas²⁰ em detrimento das infeções localizadas.¹⁶

Na sépsis, a PCT atua não como agente indutor da inflamação, mas sim como amplificador na resposta imunológica do hospedeiro,^{21,22} estando dependente da presença prévia de estímulos pró-inflamatórios.^{4,22} Em ratos, a incubação de PCT com células musculares lisas já estimuladas por citocinas pró-inflamatórias provocou um aumento da expressão da *inducible nitric oxide synthase* (iNO sintase) e o conseqüente aumento do vasodilatador óxido nítrico (NO). Contudo, a adição de PCT a células sem estimulação prévia não surtiu o mesmo efeito.²³

Os efeitos pró-inflamatórios da PCT são variados. As concentrações séricas elevadas estimulam a produção de NO através da modulação da expressão da iNO sintase²⁴ e induzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a IL-1 β e a IL-8 nos monócitos,²¹ que vão perpetuar a cascata inflamatória ao estimular, por sua vez, a produção de PCT.⁶ Outros efeitos são a diminuição da capacidade migratória dos monócitos⁷ e neutrófilos²⁵ e a modulação da ação das hormonas adrenomodulina e *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) que regulam o tónus e o volume intravascular.²⁶

Em modelos animais de sépsis confirmou-se que a PCT desempenha um papel nocivo na sépsis.¹⁵ A sua administração por via endovenosa a hamsters sépticos duplica a mortalidade²⁷ e a sua imunoneutralização aumenta a sobrevida.^{28,27}

2.2. CINÉTICA

O perfil cinético da PCT torna-a um biomarcador atrativo na prática clínica.

No contexto de uma infeção sistémica, os níveis de PCT aumentam 2-4 horas após o início do estímulo infeccioso^{5,16,29} e atingem o valor máximo às 12-24 horas.^{13,16,18,30} A sua semivida é de 22-26 horas¹⁹ e os seus valores habitualmente normalizam com a resolução do quadro clínico.^{6,31} Em alguns casos, as elevações podem persistir durante cerca de 7 dias.^{18,32}

Comparativamente, a proteína C-reativa (PCR) sérica aumenta progressivamente durante as primeiras 12-24 horas após o início da inflamação e apresenta um valor máximo apenas às 48-72 horas.³³ Assim, fornece informação tardia em relação ao insulto infeccioso e à evolução do quadro clínico.³⁴ Também o seu declínio em resposta à terapêutica é mais lento do que o observado com a PCT, permanecendo elevada durante um período de tempo mais longo.³⁵ Por sua vez, as citocinas inflamatórias apresentam uma cinética excessivamente rápida, com valores máximos 90 minutos após o início da inflamação e normalização após 24 horas,¹⁸ o que dificulta a deteção das suas variações séricas na prática clínica.

A principal via de eliminação da PCT é a proteólise.³²

Os valores de PCT não são influenciados pelo sexo nem pela idade dos doentes.³⁶ Em situações de doença renal, verifica-se uma diminuição da concentração urinária de PCT³⁷ e a concentração sérica aumenta³⁸ ou permanece inalterada.^{36,39} Não existe consenso quanto à acuidade diagnóstica da PCT na doença renal. Alguns autores, concluem que o valor *cut-off* ótimo da PCT aumenta paralelamente à redução da taxa de filtração glomerular, aconselhando o ajuste da PCT à função renal,^{40,41} enquanto outros afirmam que não há alteração da acuidade diagnóstica e prognóstica na doença renal.^{37,38} Um meta-análise de 2013, concluiu que em doentes renais o aumento do *cut-off* de PCT dos habituais 0.5 ng/mL para 0.8-2ng/mL melhora a acuidade diagnóstica (AUC de 0.62 e AUC 0.92, respetivamente).³⁷

2.3. DOSEAMENTO

O doseamento da PCT é realizado numa amostra de soro ou plasma com heparina ou EDTA-K+.

As amostras devem ser analisadas até 4 horas após a sua colheita e, caso contrário, devem ser conservadas entre 2° e 8°C durante 24 horas ou a -20°C durante 48 horas.⁴²

A quantificação é possível através de técnicas de imunoensaio quantitativas ou semi-quantitativas.

Para a monitorização diária da concentração de PCT preferem-se os testes quantitativos.²⁰ Estes usam dois anticorpos para criar um complexo anticorpo-PCT-anticorpo passível de ser doseado.³² Dentro destes, o método original, o LUMI-test®, consiste num imunoensaio luminométrico manual (*immunoluminometric assay* - ILMA) e apresenta como desvantagens a morosidade e reduzida sensibilidade. Vários métodos de quantificação automática foram criados com recurso a diferentes técnicas: os *enzyme-linked fluorescence assay* (ELFA), os *chemiluminescent immunoassay* (CLIA), os *electrochemiluminescent assay* (ECLIA) e, os mais recentes, *time resolved amplified cryptate emission* (TRACE). Atualmente existem 5 testes aprovados pela NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*), cujas características se encontram na Tabela 1.⁴³

Como teste semi-quantitativo, o PCT-Q® consiste numa tira de teste rápido que doseia a PCT com recurso à imunocromatografia. A banda colorida na tira surge 30 minutos após a sua aplicação numa amostra de sangue e é comparada com os resultados de referência²⁰ e lida em função dos intervalos: <0.5 µg/L, 0.5-2 µg/L, 2-10 µg/L ou ≥10 µg/L.³² A sua sensibilidade funcional é de 0.5 ng/mL.^{6,44}

Apesar de não existir consenso quanto ao teste de referência, o Kryptor® e o Elecsys® são os que apresentam melhor sensibilidade funcional e, portanto, resultados mais fidedignos.

A única interferência no processo de doseamento é a presença de fibrina, com risco de concentrações falsamente reduzidas.⁴²

Em indivíduos saudáveis, considera-se como normal valores de PCT inferiores a 0.05 ng/mL.^{42,45}

2.4. RELAÇÃO ENTRE A PCT E O MICRORGANISMO INFETANTE

As maiores elevações da PCT são observadas nas infeções bacterianas sistémicas. Por sua vez, as infeções localizadas associam-se habitualmente a valores inferiores a 0.5 ng/mL²⁰. Estão também descritas elevações de PCT em infeções fúngicas e na malária.^{34,46,47}

A PCT apresenta valores mais elevados nas infeções a bactérias gram-negativas do que nas infeções a gram-positivos ou fungos.^{48,49,50} Pelo contrário, a PCR não apresenta variações com diferentes tipos de microrganismos.⁵⁰

Tabela 1- Características dos métodos de quantificação da PCT⁴³

TESTE	TIPO	DURAÇÃO (min)	INTERVALO DE MEDIÇÃO	SENSIBILIDADE FUNCIONAL (ng/mL)	LIMITE INFERIOR DE DETEÇÃO (ng/mL)
LUMitest	ILMA	60	0,3-5000	0,5	-
Kryptor	TRACE	19	0,02-5000	0,06	0,02
ADVIDIA Centaur	CLIA	26-29	0,02-75	<0,05	<0,02
Liaison	CLIA	40	0,1-500	0,1	<0,03
Elecsys	ECLIA	18	0,02-100	0,06	<0,02
Vidas	ELFA	20	0,05-200	0,09	0,05

ILMA, *immunoluminometric assay*; ELFA – *enzyme-linked fluorescence assay*; CLIA – *chemiluminescent immunoassay*; ECLIA – *electrochemiluminescent assay*; TRACE – *time resolved amplified cryptate*

Nas infeções fúngicas, em média, os valores de PCT são inferiores a 2 ng/mL.⁵¹ Assim, em doentes com sinais clínicos de infeção, elevações moderadas de PCT e elevações marcadas da PCR é provável a presença de uma infeção fúngica sistémica.^{48,51} O mesmo se verifica quando a elevação da PCT não reduz com a antibioterapia.⁵² Contudo, nas infeções a *Candida* é frequente a ocorrência de candidemia, pelo que podem surgir elevações da PCT semelhantes às da sépsis bacteriana. Nas infeções a *Aspergillus*, mais localizadas e com períodos de funguémia intermitentes, a subida de PCT é mais demorada ou pode não ocorrer.⁵³

Já as infeções virais não provocam aumentos significativos da PCT,⁵⁴ uma vez que o IFN- γ produzido pelos macrófagos neste contexto^{49,55} inibe a síntese de TNF α , molécula estimuladora da PCT.^{5,13} Assim, a PCT é um biomarcador com elevada especificidade para as infeções bacterianas, ao passo que a PCR sofre elevações consideráveis mesmo nas infeções virais.^{56,57,58,59}

2.5. ELEVAÇÃO NAS PATOLOGIAS NÃO INFECIOSAS

Em contexto de SIRS de causa não infecciosa, os valores de PCT são habitualmente pouco proeminentes (inferiores a 2 ng/mL)¹⁶ e apresentam um declínio rápido na avaliação de *follow-up* com níveis séricos inferiores a 1 ng/mL em 48h.^{34,55}

A PCT está elevada em todas as situações em que existe produção aumentada de CT. No carcinoma medular da tiroide apresenta uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 96% para a deteção

de carcinoma ativo.⁶⁰ Outros tumores neuroendócrinos também cursam com elevações da PCT. Exemplos são o tumor de pequenas células do pulmão, o tumor carcinoide, o feocromocitoma ou os adenocarcinomas pancreáticos. Em todas estas situações neoplásicas, a redução dos níveis plasmáticos de PCT relaciona-se com a remissão do tumor.^{4,60}

Em doentes com bronquite crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite bacteriana e tuberculose podem surgir elevações da PCT devido à hiperplasia das células neuroendócrinas pulmonares.⁶¹

Também estão descritos valores aumentados de PCT nas doenças autoimunes, traumatismos graves,⁶² cirurgias,^{63,64} choque cardiogénico,^{65,52} choque hemorrágico pós-traumático,⁵ golpe de calor,⁹ queimaduras,³¹ rabdomiólise¹⁶ e nas reações de hipersensibilidade a fármacos.^{66,67} Nestas situações, a elevação da PCT pode ser consequência da translocação bacteriana através da parede intestinal, do epitélio respiratório ou urogenital,^{5,6,68} ou da libertação de *damage-associated molecular patterns* (DAMP) por parte das células em sofrimento.⁶

Nos recém-nascidos assiste-se a um aumento fisiológico da PCT, com aumentos graduais da sua concentração sérica que atingem um pico de concentração 24h após o nascimento (valores médios de 1.5–2.5 ng/mL, com um valor máximo descrito de 20 ng/mL) e normalizam às 48 a 72h. Consequentemente, o diagnóstico de sépsis neonatal com recurso à PCT deverá basear-se em valores de *cut-off* ajustados à idade do recém-nascido (10 ng/mL entre as 18-36h; 5 ng/mL entre 36-48h; 2 ng/mL entre as 48-60h; 1 ng/mL entre as 60-72h).⁶⁹

Tendo em conta este leque de falsos positivos, valoriza-se mais o grau de elevação da PCT do que a elevação em si mesma.²⁰ Nas patologias não infecciosas a persistência ou subida da PCT deve alertar para a presença de um foco infeccioso.^{31,34}

Por último, importa sublinhar que a PCT, ao contrário da PCR,^{13,34} não é influenciada pela terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides ou corticosteroides.^{70,71,72}

2.6. COMPARAÇÃO ENTRE PCT E PCR

Atualmente, o biomarcador mais utilizado para o diagnóstico de patologia infecciosa é a PCR,² uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em resposta à inflamação sistémica, de causa infecciosa ou não infecciosa.^{33,45} Não apresenta, assim, sensibilidade nem especificidade suficientes para distinguir diferentes causas de inflamação, pelo que a sua elevação não indica necessariamente a

presença de infeção bacteriana.¹⁹ As suas vantagens são uma boa reprodutibilidade, grande disponibilidade e baixo custo.⁴⁵

Para além da reduzida especificidade, a PCR apresenta como desvantagem uma elevação tardia em relação ao início do processo infeccioso, com o conseqüente risco de resultados falso negativos,⁷³ que se reflete também num desfasamento entre a variação da sua concentração sérica e a evolução do quadro clínico, tornando-a pouco útil para monitorização dos doentes críticos.¹⁶ A PCT, apresenta um perfil cinético mais favorável, pela sua elevação precoce em relação ao início do processo infeccioso, pelo seu tempo de semivida de 24h que permite uma monitorização diária dos doentes e por persistir até à resolução da infeção, criando uma janela de oportunidade mais ampla para o diagnóstico e intervenção terapêutica.^{6,74}

A utilização dos parâmetros clássicos de infeção é motivada principalmente pelo seu baixo custo e fácil disponibilidade e não pela existência de uma forte evidência científica.⁷⁵

Na tentativa de identificar correta e atempadamente uma infeção bacteriana e, conseqüentemente, aumentar a eficácia da antibioterapia e diminuir o seu uso injustificado, vários estudos têm comparado a capacidade de diagnóstico da PCT, PCR e contagem de leucócitos. Sabe-se hoje, que a PCT tem maior acuidade diagnóstica para infeção bacteriana do que a PCR,¹⁶ sendo particularmente útil em situações de diagnóstico diferencial entre patologia infecciosa e não infecciosa e em situações de dúvida entre etiologia bacteriana e viral.⁷⁶ Vários estudos comparativos validam a superioridade da PCT sobre a PCR no diagnóstico de sépsis e bacteriemia^{19,41,77} e a sua acuidade diagnóstica não aumenta com a utilização combinada com a PCR ou com os critérios clínicos de SIRS.⁷⁷

Em concordância com estes dados, uma meta-análise comparou os valores de PCT em doentes com infeção e SIRS de causa não infecciosa e mostrou que os doentes infetados têm uma probabilidade 15 vezes superior de apresentar uma elevação da PCT.⁷⁸

Também na população geriátrica a PCT é superior à PCR, que apresenta maior sensibilidade, mas menor especificidade.⁷⁹

Em idade pediátrica, um estudo concluiu que em 30% dos casos de doença aguda os valores de PCT e PCR são discrepantes. Nestes casos, a PCT mostra-se mais útil nas crianças com sintomas com menos de 24h de evolução e a PCR tem alguma vantagem na deteção de infeções mais localizadas.⁸⁰ De facto, a maior diferença na acuidade diagnóstica entre PCT e PCR observa-se no momento de admissão hospitalar, numa fase precoce da infeção.⁸¹

3. UTILIZAÇÃO DA PCT NAS DOENÇAS NÃO GASTROINTESTINAIS

Como biomarcador de infecção, a PCT é utilizada sobretudo nos seguintes contextos clínicos:

- Diagnóstico de patologia infecciosa;
- Avaliação prognóstica das infecções sistêmicas,
- Decisão de iniciar, alterar ou cessar a antibioterapia, permitindo monitorizar a resposta à terapêutica.

As patologias para as quais existe maior evidência da utilidade da PCT enquanto biomarcador de infecção são a sépsis e bacteriemia e as infecções do trato respiratório inferior,⁵⁵ nomeadamente a pneumonia. Assim, optou-se por incluir nesta revisão apenas estas patologias.

As conclusões relativas à utilidade clínica da PCT dependem da utilização de métodos de doseamento com boa sensibilidade que detetem de forma fidedigna pequenas variações da PCT sérica. Por este motivo foram incluídos nesta revisão apenas os artigos em que o doseamento de PCT foi realizado com recurso a técnicas de sensibilidade funcional inferior ou igual a 0.06 ng/mL.

3.1. SÉPSIS E BACTERIEMIA

3.1.1. Diagnóstico

O diagnóstico precoce de sépsis e bacteriemia é crucial uma vez que o atraso na instituição da antibioterapia aumenta a mortalidade, prolonga o tempo de internamento e os custos.

O teste padrão para o diagnóstico de bacteriemia são os exames culturais.^{2,82} Contudo, os seus resultados são morosos; não refletem a resposta imunológica do hospedeiro, tanto ou mais lesiva do que a infecção em si mesma; e têm baixa especificidade,⁸² não permitindo distinguir infecção de colonização.⁷⁸ Em adição, a sua sensibilidade é reduzida (30-40% de resultados negativos nos doentes com sépsis).^{83,84,85}

Os sinais clínicos e laboratoriais de sépsis também apresentam uma reduzida especificidade,^{74,82,86} uma vez que se confundem com a normal resposta inflamatória do organismo observada nos doentes críticos em geral⁸¹ e porque em idosos, crianças e imunocomprometidos as manifestações clínicas de infecção são atípicas ou estão ausentes.⁸⁷

Assim, torna-se difícil a distinção entre sépsis e SIRS de causa não infecciosa, principalmente na sépsis com culturas negativas. O diagnóstico incorreto impossibilita a instituição da terapêutica mais adequada a cada uma destas situações.^{82,88}

Pela necessidade de um diagnóstico célere, os parâmetros laboratoriais têm assumido uma importância crescente no diagnóstico e controlo das infeções bacterianas sistémicas. A evidência confirma a utilidade da PCT na distinção entre SIRS sem infeção e sépsis^{81,82} e o facto de não apresentar elevações significativas nas infeções localizadas torna-se vantajoso para o diagnóstico de sépsis.^{1,16,89}

Nas infeções bacterianas, os valores de PCT são superiores nos doentes com culturas positivas em relação aos doentes com culturas negativas ou contaminadas.^{41,49,90,91,92,93} Desta forma, a PCT possibilita a distinção entre uma verdadeira bacteriemia e a contaminação das amostras.^{41,91}

Existe também uma relação significativa com o tempo necessário para a positivação (TTP) das culturas, com valores mais elevados de PCT em casos de menor TTP.^{41,91} Esta relação não é observada com a PCR nem com a contagem de leucócitos e tem valor prognóstico, uma vez que um TTP reduzido se associa a maior mortalidade.⁹⁴

A acuidade da PCT para o diagnóstico de bacteriemia no contexto de urgência é elevada, com uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,79-0,84.^{95,96} Em doentes admitidos no Serviço de Urgência (SU) por infeção sistémica, valores de PCT inferiores a 0.1 ng/mL apresentam um valor preditivo negativo (VPN) de 91,5-96,3%.^{82,91} Em doentes hospitalizados os resultados são semelhantes.⁹⁷ Assim, perante valores de PCT inferiores a 0.1 ng/mL, pela reduzida probabilidade de bacteriemia, a colheita de hemoculturas pode ser dispensada, enquanto valores iguais ou superiores a 0.1 ng/mL são indicação para exame cultural para confirmação e identificação do microrganismo.^{90,91}

Também em doentes geriátricos a PCT é útil no diagnóstico de infeções bacterianas.⁸⁹ Uma meta-análise realizada em idosos com bacteriemia, sépsis ou infeções bacterianas invasivas, refere um VPN de 96% e confirma a sua utilidade para exclusão de sépsis.⁷⁹

As meta-análises em doentes críticos com critérios de SIRS apresentam resultados contraditórios. A meta-análise de Tang *et al.* conclui que a PCT não é eficaz na distinção entre sépsis e SIRS de causa não infecciosa.⁹⁸ Contudo, os seus resultados podem ter sido enviesados pela escolha de um teste padrão para a definição de sépsis⁷⁴ e pela utilização de critérios de exclusão que afastaram doentes com choque séptico.⁹⁷ Por outro lado, as meta-análises mais recentes^{74,97} referem que a PCT apresenta uma boa capacidade diagnóstica para a sépsis, com sensibilidade de 76-77% e especificidade de 69-79%. A sua acuidade diagnóstica parece ser superior em doentes com choque séptico do que nos

doentes com sépsis grave.^{52,87} Em doentes críticos, o diagnóstico de sépsis com recurso à PCT demonstrou ser mais fidedigno e discriminativo do que o diagnóstico baseado em critérios clínicos.⁹⁹

Em relação ao melhor valor de *cut-off* para o diagnóstico de sépsis, existe uma grande variabilidade na literatura.⁷⁴ Tal deve-se à utilização de diferentes metodologias e técnicas de doseamento² e às diferentes características das populações estudadas.¹⁹ Contudo, o *cut-off* que parece apresentar melhor acuidade diagnóstica é 0.5 ng/mL.^{7,80,97}

Alguns autores propõem uma estratificação do risco de sépsis de acordo com os valores de PCT, identificando como doentes de baixo risco aqueles com PCT inferior a 0.5 ng/mL e como doentes de alto risco aqueles com valores superiores a 2 ng/mL. Entre 0.5 e 2 ng/mL o risco é intermédio e a PCT não apresenta particular utilidade.^{42,45}

Apesar da sua utilidade, o doseamento da PCT pode ter resultados falsamente negativos. Num estudo recente realizado em doentes admitidos no SU, observou-se que 10.4% dos doentes com bacteriemia, 12.6% dos doentes com diagnóstico clínico de sépsis e 6.3% dos doentes com choque séptico apresentavam valores de PCT inferiores a 0.25 ng/mL.¹⁰⁰ Num outro estudo, 22.7% dos doentes com evidência clínica de sépsis apresentaram valores de PCT inferiores a 1 ng/mL no primeiro doseamento e 15% mantiveram valores reduzidos após 72h.⁹³ Não se identificou até ao momento nenhuma explicação para estes dados.

Por outro lado, a elevação da PCT é inferior em doentes com história de infeção bacteriana recente. Uma vez que a PCT reflete a resposta inflamatória do organismo, este achado pode dever-se a um mecanismo de fadiga imunológica que conduz a uma menor libertação de mediadores inflamatórios. Nestes doentes, a utilização do mesmo *cut-off* de PCT terá uma acuidade diagnóstica inferior.^{101,102}

Pelas suas limitações, não se recomenda a utilização da PCT como teste diagnóstico isolado ou definitivo, devendo ser interpretado em conjunto com a observação clínica, a avaliação microbiológica e os restantes testes laboratoriais de rotina.^{2,45,100,74,87}

As recomendações mais recentes da *Surviving Sepsis Campaign*¹⁰³ não recomendam a utilização da PCT para fins diagnósticos, considerando que a evidência disponível não é suficiente para confirmar a sua utilidade na distinção entre sépsis e inflamação não infecciosa. Assim, perante a suspeita clínica de sépsis, a antibioterapia deve ser iniciada mesmo quando não há elevação da PCT, sugerindo-se a repetição do doseamento de PCT após 12, 24 e 36 horas, até o diagnóstico final ser claro.¹⁶

3.1.2. Prognóstico

A avaliação prognóstica é relevante na sépsis. A capacidade de identificar doentes em risco de evolução desfavorável numa fase precoce do tratamento permite antecipar decisões relativas à necessidade de intensificação da terapêutica e à transferência do doente para uma Unidade de Cuidados Intensivos (UCI),¹⁰⁴ possibilitando uma evolução clínica mais favorável.¹⁰⁵

Apesar da avaliação prognóstica se centrar em scores de risco clínico como o *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), os biomarcadores podem ser uma ferramenta útil neste contexto pelo seu doseamento rápido e a sua modificação em resposta à terapêutica que fornecem informação fiável em tempo real.¹⁰⁴

De facto, os níveis de PCT relacionam-se com a gravidade do quadro clínico,¹⁰⁶ observando-se valores mínimos na SIRS, valores intermédios na sépsis e valores máximos no choque séptico.^{49,81,87,107} Ao contrário da PCR, a PCT permite distinguir sépsis de choque séptico.⁸⁷

Pelo facto de refletir a resposta imunitária do hospedeiro à infeção, elevações da PCT alertam para o risco acrescido de disfunção multiorgânica^{16,78} e morte.^{35,87,108} Para avaliar se a mortalidade hospitalar se correlaciona com concentrações crescentes de PCT, Magrini *et al.* avaliaram um grupo de doentes, dividindo-os de acordo com o doseamento da PCT 5 dias após a admissão hospitalar (grupo 1, PCT < 0.05 ng/ml; grupo 2, PCT > 0.05-0.5 ng/ml); grupo 3, PCT > 0.5-2 ng/ml; grupo 4, PCT > 2-10 ng/ml; grupo 5, PCT > 10 ng/ml). A maioria dos eventos adversos ocorreu nos dois últimos grupos e de forma independente para valores de PCT superiores a 2 ng/mL, pelo que os autores recomendam que todos os doentes com PCT superior a este valor sejam tratados de forma semelhante.³⁵

Na literatura, alguns autores afirmam que o doseamento da PCT na admissão tem um valor prognóstico limitado, inferior ao dos scores APACHE II e SOFA,^{81,105,109} enquanto outros defendem a existência de uma correlação significativa entre os valores de PCT e o SOFA.³⁵

A *clearance* de PCT, entendida como a redução da sua concentração sérica ao longo do tempo, tem maior valor prognóstico face aos doseamentos únicos e ao valor máximo atingido.^{38,93} Desta forma, a capacidade prognóstica aumenta com doseamentos seriados para observação da evolução temporal da PCT.^{2,35,38,81,104}

Vários estudos apresentam dados concordantes, demonstrando que reduções de PCT nos primeiros dias após a admissão se associam a uma evolução clínica favorável.^{16,38,81,93,105,110,111} A persistência de valores elevados ou a subida da PCT associam-se a uma taxa de mortalidade superior,^{35,104,112,113,114}

alertando para a necessidade de modificar a antibioterapia ou pesquisar um foco infeccioso não identificado.^{38,110,111}

Uma meta-análise sobre o valor prognóstico da PCT concluiu que tanto um doseamento único aumentado como a persistência de valores elevados em doseamentos seriados se relacionam de forma moderada com a mortalidade na sépsis (AUC de 0.77 e 0.79 respetivamente). Valores persistentemente elevados apresentam um risco relativo (RR) de morte de 3.05 e constituem o melhor indicador prognóstico no doente séptico.¹⁰⁹

Apesar de tudo, alguns estudos referem que, apesar de uma boa capacidade diagnóstica, a PCT tem apenas um razoável valor prognóstico.^{81,87} Um estudo recente concluiu que valores elevados de PCT apresentam uma relação apenas moderada com o risco de mortalidade a 30 dias e não aconselham a sua utilização rotineira para fins prognósticos em doentes admitidos por sépsis no SU.¹⁰⁸

3.2. PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

3.2.1. Diagnóstico

Classicamente o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) baseia-se na identificação de um infiltrado de novo numa radiografia do tórax e na presença de sintomas e sinais recentes de infeção respiratória.¹¹⁵

Contudo, os sintomas e sinais clínicos têm baixa especificidade, surgindo também noutras patologias do aparelho respiratório ou na insuficiência cardíaca descompensada.¹¹⁶ Desta forma, tem surgido a necessidade de estudar alternativas facilitadoras do processo diagnóstico na PAC.

Em doentes sem imagem radiográfica, a acuidade diagnóstica da PCT e PCR é semelhante e a sua utilização combinada aumenta a capacidade diagnóstica. Em doentes com clínica respiratória e infiltrados na radiografia de tórax, a PCT apresenta maior acuidade diagnóstica do que a PCR com AUC de 0.85 e 0.73, respectivamente.¹¹⁶

Os valores de *cut-off* para o diagnóstico de PAC variam com a gravidade do quadro clínico e com o contexto clínico em questão (doentes de ambulatório versus doentes de UCI).⁷² Em doentes cujo risco inicial de PAC é reduzido, valores de PCT inferiores a 0.25 ng/mL tornam menos provável o diagnóstico de PAC.⁷² Em doentes de alto risco, valores de PCT inferiores a 0.1 ng/mL associam-se

a reduzida taxa de mortalidade e alertam para a necessidade de considerar outros diagnósticos para além da infeção bacteriana.^{72,116}

A PCT é também o biomarcador que melhor se relaciona com a presença de bacteriemia em doentes com PAC,^{92,116,117} apresentando uma sensibilidade de 96-98% para um *cut-off* de PCT de 0.25 ng/mL.^{92,116} Em doentes com PCT inferiores a 0.25 ng/mL é seguro excluir a presença de bacteriemia,⁵⁵ o que permite uma redução de 37% na colheita de hemoculturas sem comprometer a sensibilidade do diagnóstico.⁹²

Em doentes com pneumonia viral, a PCT tem uma boa acuidade para a identificação de superinfeção bacteriana,⁷² com uma AUC de 0.90 e um VPN de 91% para um *cut-off* de 0.8 ng/mL. Assim, é seguro excluir a presença de superinfeção bacteriana quando a PCT é inferior a este valor.¹¹⁸

A elevação da PCT tem relação com a etiologia da PAC, observando-se valores mais elevados nas pneumonias por agentes típicos face às pneumonias por agentes atípicos.^{119,120,121} Contudo, a PCT não permite a identificação de microrganismos específicos e o seu principal contributo diagnóstico é apenas a deteção das infeções bacterianas clinicamente relevantes.⁷²

3.2.2. Prognóstico

A opção entre tratamento em internamento ou ambulatório é a primeira decisão e a mais relevante na estratégia terapêutica dos doentes com PAC. Esta decisão beneficia de uma correta avaliação da gravidade do quadro clínico e do prognóstico do doente, que devem ser avaliados em todos os doentes diagnosticados com PAC.¹¹⁵

A PCT pode fornecer um importante contributo neste contexto, uma vez que a sua elevação se correlaciona de forma significativa com a mortalidade e a gravidade da PAC.¹¹⁷

Os valores de PCT aumentam com o aumento dos *scores* de risco clínico.^{116,117} Em oposição, a PCR e a contagem de leucócitos não se relacionam de forma estatisticamente significativa com a gravidade do quadro clínico.¹¹⁶ No que diz respeito à predição de mortalidade a 30 dias, as AUC da PCT e PCR são, respetivamente, 0.828 e 0.695.¹¹⁷

Os níveis de PCT são mais elevados no subgrupo de doentes não sobreviventes do que no subgrupo com evolução clínica favorável,^{72,117} apresentando um RR de morte de 4.38.¹²²

Uma meta-análise recente avaliou o valor prognóstico de vários biomarcadores na PAC e concluiu que a PCT apresenta uma boa sensibilidade e especificidade para predizer mortalidade (sensibilidade 0.71, especificidade 0.59, AUC 0.75). Contudo, nenhum biomarcador apresenta uma clara vantagem

em relação ao PSI e ao CURB-65 pelo que não se justifica a sua utilização por rotina na prática clínica.¹²³

No entanto, Huang *et al.* concluíram que a PCT apresenta valores prognósticos semelhantes aos *scores* de risco clínico, *Pneumonia Severity Index* (PSI) e CURB-65. Neste estudo, valores de PCT inferiores a 0.1 ng/mL nos doentes de alto risco, de acordo com os *scores* de risco clínico, associaram-se a uma menor taxa de mortalidade a 30 dias, identificando dentro deste subgrupo de doentes aqueles que apresentam bom prognóstico.¹²⁴ Por outro lado, uma outra meta-análise recente demonstrou que elevações da PCT se associam a maior risco de mortalidade independentemente da categoria do CURB-65, concluindo que a PCT apresenta um valor prognóstico acrescido em relação aos *scores* de risco clínico.¹²²

Existem algumas limitações na utilização dos *scores* de risco clínico. Os primeiros estão validados apenas para o momento da admissão e, conseqüentemente, não permitem uma monitorização da resposta à terapêutica.¹²¹ Em adição, foram desenvolvidos para prever a mortalidade a curto prazo e, por esta razão, apresentam um valor limitado na predição de eventos desfavoráveis que não a mortalidade, tendo tendência para subestimar o risco de complicações em doentes mais jovens.¹²⁵

Tal como na sépsis, o melhor indicador prognóstico é a evolução temporal dos níveis de PCT em doseamentos seriados,¹²⁵ com a persistência ou aumento dos valores de PCT a sinalizar uma ausência de resposta à terapêutica^{72,121,126} e a sua redução a indicar uma evolução favorável.¹²⁵

No que diz respeito ao *cut-off* de PCT que melhor se relaciona com o prognóstico as conclusões são variáveis entre os diferentes estudos, contudo a meta-análise Liu *et al.* de 2016 sugere que o *cut-off* de 0.5 ng/mL é aquele que apresenta melhor performance prognóstica.¹²²

3.3. A PCT NA GESTÃO DA ANTIBIOTERAPIA

A utilização de cursos longos de antibioterapia aumenta o risco de desenvolvimento de resistências e o aparecimento de efeitos secundários,¹²⁷ contribuindo para um aumento da mortalidade, morbidade, tempo de internamento e custos.¹²⁸ Assim, é importante prevenir o uso inapropriado e a duração excessivamente prolongada dos regimes terapêuticos.^{127,129} Neste contexto, a PCT pode ser útil ao permitir uma prescrição mais racional e uma duração mais adequada da antibioterapia.^{55,129}

A maioria dos estudos sobre esta temática foram realizados em doentes com infeções do trato respiratório inferior, principalmente PAC.^{16,52,127} No entanto, as meta-análises realizadas integram estudos em diferentes populações, patologias e contextos clínicos (cuidados primários, SU e UCI).

A utilização da PCT na gestão da antibioterapia pode ser útil em dois momentos: a decisão de iniciar AB e opção de os descontinuar. Analisando estas duas situações separadamente, alguns autores afirmam que o benefício do uso da PCT na primeira situação é limitado,^{129,130} não se verificando reduções significativas na prescrição de AB, na mortalidade ou na duração do internamento e inclusivamente com aumento da exposição à antibioterapia, dos efeitos secundários associados e da morbilidade.^{131,132} Uma revisão recente de um grupo de peritos recomenda a não utilização da PCT neste contexto.¹³³

Pelo contrário, a observação de valores reduzidos de PCT durante o curso da antibioterapia deve motivar uma descontinuação da terapêutica. A literatura apresenta de forma consensual uma redução da duração da antibioterapia e do volume de antibióticos prescritos nos doentes cuja terapêutica é guiada pela PCT, sem efeitos negativos sobre a mortalidade e a taxa de cura da infeção.^{130,134,135} A eficácia e segurança da PCT está demonstrada em doentes médicos e cirúrgicos, em contextos clínicos de diferente gravidade e tanto nas infeções confirmadas como nas suspeitas.¹³⁰

Mesta-análises disponíveis sobre o tema permitiram confirmaram que a utilização da PCT na gestão da terapêutica permite uma redução significativa da duração da terapêutica.¹²⁸ Shuetz *et al.* observaram uma redução significativa no número de dias de exposição total aos AB (-3.47 dias; IC 95%: -3.78 a -3.17; $p < 0.001$).¹²⁹ Resultados semelhantes foram descritos nas meta-análises de Kopterides *et al.*¹³⁶ (redução de 4.19 dias; IC 95%: -4.98 a -3.39; $p < 0.001$) e de Matthaiou *et al.*¹³⁷ (redução de 3.15 dias; IC 95%: -4.36 a -1.95; $p < 0.001$).

A melhor evidência disponível demonstra ainda que a descontinuação precoce da antibioterapia não se associa a aumento da mortalidade, falência terapêutica, prolongamento do tempo de internamento, aumento dos casos de superinfeção, recidiva ou persistência da infeção, nem influencia a necessidade de ventilação mecânica.^{128,129,136,137,138} Assim, conclui-se que uma gestão da terapêutica baseada na PCT permite reduzir a exposição aos AB de forma segura, sem comprometer a evolução clínica.^{136,138}

O impacto favorável da PCT na monitorização da terapêutica antibiótica justifica que já em 2012 esta integrasse as *guidelines* da *Surviving Sepsis Campaign*. Numa recomendação grau 2C, a utilização de valores reduzidos de PCT deve auxiliar a decisão de descontinuar a antibioterapia em doentes sem evidência de infeção.¹⁰³

Ao avaliar os algoritmos implementados em cada estudo observa-se uma grande heterogeneidade de *designs* e valores de *cut-off* que interfere na avaliação da eficácia e segurança da terapêutica guiada pela PCT.^{128,136} Para além disso, os estudos incluídos nas meta-análises apresentam diferentes metodologias e avaliam simultaneamente situações de início e descontinuação da terapêutica,

dificultando a avaliação efetiva a utilidade da PCT.¹³⁰ Outra limitação é o facto de a maioria dos estudos excluir indivíduos imunocomprometidos e neutropénicos, razão pela que não é possível generalizar estes resultados a estes doentes.¹³⁶

Outra limitação nesta área é a metodologia utilizada nos estudos de não-inferioridade que analisam a utilização da PCT na gestão da antibioterapia. Alguns apresentam margens de não inferioridade de 7.5 e 10% entre a mortalidade no grupo controlo e no grupo de intervenção, o que se traduz em diferenças na taxa de mortalidade que não são aceitáveis e deixam dúvidas sobre a real segurança da utilização da PCT. No entanto, margens mais diminutas exigiriam uma amostra de doentes consideravelmente superior e não exequível na prática clínica comum.⁵²

São necessários mais estudos para definir o valor de *cut-off* que permite a utilização segura da PCT na gestão da antibioterapia, de forma este biomarcador nos algoritmos de primeira linha para o tratamento das infeções bacterianas.

Com as anteriores ressalvas, apresenta-se em seguida as recomendações sobre a gestão da antibioterapia apresentadas na meta-análise de Schuetz *et al.* (tabelas 2, 3 e 4). Os autores propõem que a decisão médica seja diferente consoante o contexto clínico do doente e que a opção de não prescrever AB se acompanhe de uma reavaliação clínica ou analítica de forma a garantir uma evolução favorável do quadro clínico.¹²⁷

Tabela 2 - Gestão da AB em doentes de baixo risco de acordo com a PCT¹²⁷

DOENTES DE BAIXO RISCO NOS CUIDADOS PRIMÁRIOS OU SU				
PCT (ng/mL)	<0,10	<0,25	≥0,25	>0,50
Antibioterapia	Fortemente desaconselhado	Desaconselhado	Aconselhado	Fortemente aconselhado
Follow-up	Todos os doentes sem AB ou sem melhoria clínica			
Exceções	Doentes instáveis ou com necessidade de hospitalização			

Tabela 3- Gestão da AB em doentes hospitalares de acordo com a PCT¹²⁷

DOENTES DE RISCO MODERADO EM MEIO HOSPITALAR				
Avaliação na admissão				
PCT (ng/mL)	<0,10	<0,25	≥0,25	>0,50
Antibioterapia	Fortemente desaconselhado	Desaconselhado	Aconselhado	Fortemente aconselhado
Follow-up	Após 6-12h, na ausência de melhoria clínica		A cada 2-3 dias para considerar cessação da AB	
Exceções	Doentes instáveis, com risco de eventos adversos ou evidência forte de infeção bacteriana			
Reavaliação a cada 2-3 dias				
PCT (ng/mL)	<0,10	<0,25	≥0,25	>0,50
Cessação da antibioterapia	Fortemente aconselhada	Aconselhada	Desaconselhado	Fortemente desaconselhado
Follow-up	Conforme a clínica do doente		Considerar falência terapêutica se não existir redução da PCT	
Exceções	Considerar AB se o doente estiver clinicamente instável			

Em sùmula, os dados atuais confirmam que a PCT pode ter impacto positivo na clínica e saúde pública. No entanto, a sua utilização deve complementar a avaliação clínica e laboratorial dos doentes e não substituir a decisão clínica.¹³⁷ A redução da exposição dos doentes aos AB permite uma redução da emergência de resistências, dos efeitos adversos da terapêutica e dos custos, sem comprometer a efetividade da antibioterapia.^{86,137}

Tabela 4- Gestão da AB em doentes internados em UCI de acordo com a PCT¹²⁷

DOENTES COM ALTO RISCO DE INFEÇÃO EM UCI				
Avaliação na admissão				
PCT (ng/mL)	<0,25	<0,50	≥0,50	>1,00
Antibioterapia	Fortemente desaconselhado	Desaconselhado	Aconselhado	Fortemente aconselhado
Follow-up	Considerar outro diagnóstico Reavaliar PCT após 2 dias		Reavaliar PCT a cada 2 dias para determinar a cessação da AB	
Exceções	AB recomendada em todos os doentes com suspeita clínica de infeção			
Reavaliação a cada 2-3 dias				
PCT (ng/mL)	<0,25 ou ↓ >90%	<0,50 ou ↓ >80%	≥0,50	>1,00
Cessação da antibioterapia	Fortemente aconselhada	Aconselhada	Desaconselhado	Fortemente desaconselhado
Follow-up	Conforme a clínica do doente		Considerar falência terapêutica se não existir redução da PCT	
Exceções	Manter AB se em doentes clinicamente instáveis			

4. USO DA PCT NAS DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Na patologia gastrointestinal também se observam elevações da PCT.⁵ Esta é encarada como um biomarcador cada vez mais útil e com aplicação em diferentes contextos clínicos.

4.1. PANCREATITE AGUDA

A pancreatite aguda (PA) é uma das doenças gastrointestinais mais comuns e tem apresentado uma incidência crescente nos últimos anos em vários países.^{139,140}

O curso da PA apresenta uma gravidade variável, maioritariamente com quadros ligeiros, autolimitados e de bom prognóstico. Contudo, cerca de 20% dos doentes desenvolve formas graves,

caracterizadas pelo desenvolvimento rápido de complicações locais e sistêmicas, com risco de disfunção multiorgânica e uma taxa de mortalidade que ronda os 20%.^{141,142} Entre os doentes com PA grave, a mortalidade é aproximadamente 12% na pancreatite estéril e 30% na pancreatite necrotizante.¹⁴³

Na PA existem dois picos de mortalidade.¹⁴⁴ A mortalidade precoce, na primeira semana de apresentação, deve-se habitualmente a disfunção multiorgânica, enquanto a mortalidade tardia se relaciona habitualmente com complicações sépticas, nomeadamente a infeção das áreas de necrose pancreáticas.¹⁴⁵

Nestas circunstâncias torna-se crucial uma monitorização cuidada para deteção precoce de sinais e sintomas sugestivos de disfunção de órgão.^{141,146,147,148}

Nos doentes com PA, a PCT é utilizada com dois propósitos: avaliação da gravidade da doença, identificando os doentes com PA grave, que carecem de terapêutica mais agressiva e de maior monitorização, e diagnóstico de complicações infecciosas, sinalizando os doentes com PA necrotizante infetada.

4.1.1. Avaliação da gravidade

A PA grave associa-se a maior mortalidade, maior número de doentes admitidos a UCI e a hospitalização mais prolongada.¹⁴⁹

O desenvolvimento de complicações locais ou à distância determina a evolução e o prognóstico da PA grave.¹⁴⁴ Alguns autores referem que a falência orgânica e a necrose infetada são preditores independentes e equivalentes da mortalidade na PA.¹⁵⁰ Outros consideram que a disfunção multiorgânica precoce e a extensão da necrose pancreática são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infeção pancreática, tendo esta última menor importância prognóstica.¹⁵¹

É consensual a necessidade de identificação precoce dos doentes em risco de PA grave, de modo a otimizar adequadamente a terapêutica, antecipar possíveis complicações e transferir os doentes atempadamente para uma UCI.^{141,144,146,152,153}

De acordo com a revisão da Classificação de Atlanta de 2012, a PA divide-se em 3 subgrupos de gravidade distintos (tabela 5), cada um dos quais com necessidades terapêuticas diferentes.¹⁵⁴ Assim, o principal problema na PA continua a centrar-se na avaliação da gravidade.¹⁴⁶

Tabela 5 - Graus de gravidade da PA - Revisão de Atlanta, 2012¹⁵⁴

GRUPO DE GRAVIDADE	DEFINIÇÃO
LIGEIRO	Ausência de disfunção orgânica e ausência de complicações locais ou sistêmicas
MODERADO	Disfunção orgânica transitória (<48h) e/ou presença de complicações locais ou sistêmicas sem disfunção orgânica persistente
GRAVE	Disfunção orgânica persistente (>48h)

Em 1990, Wilson e os seus colaboradores concluíram que a avaliação clínica isoladamente não é suficiente para uma correta avaliação da gravidade, apresentando uma sensibilidade de apenas 34% no momento de admissão.¹⁵⁵

Vários scores combinados foram desenvolvidos para avaliar a gravidade da PA, recorrendo a diversos parâmetros clínicos e laboratoriais com relevância prognóstica. Os primeiros a surgir foram o *score* de Ranson, com 11 variáveis, e o *score* de Glasgow, com 8. Na maioria dos estudos, apresentam valores de sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) inferiores a 80% e têm como desvantagens a obtenção tardia de informação e a impossibilidade de serem recalculados ao longo da evolução da doença.^{152,156} Contudo, scores de Ranson e Glasgow com valores superiores ou iguais a 3 sugerem PA grave.^{141,153}

Outro dos sistemas de pontuação utilizados é o APACHE II, constituído por 12 variáveis. Um valor superior ou igual a 10 no momento de admissão tem sensibilidade de 63% e especificidade de 81%, aumentando para 71% e 91% às 24h.¹⁵⁷ Embora moroso e complexo de aplicar, apresenta como vantagem a possibilidade de reavaliação, pelo que permite monitorizar a resposta à terapêutica.^{141,152} Deve suspeitar-se de PA grave perante um APACHE II superior ou igual a 8.¹⁵³

O SOFA, apesar de originalmente idealizado para doentes sépticos em UCI, também é utilizado na PA com boa capacidade discriminativa para avaliação da gravidade.¹⁴¹

Os *scores* combinados, apesar de úteis na avaliação da gravidade, são limitados pela sua complexidade, elevado custo e insuficiente acuidade, resultando num número significativo de resultados falsos positivos.^{156,158,159} A sua capacidade para identificar os doentes com PA grave está dependente dos valores de *cut-off* utilizados e do *timing* da avaliação.¹⁵⁶

A avaliação imagiológica também contribui para determinar a gravidade da PA. A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem de eleição para o estadiamento e deteção de complicações, apresentando melhor acuidade para o diagnóstico de PA grave e para a deteção de necrose pancreática do que os *scores* combinados.¹⁶⁰ A ecoendoscopia, a ecografia e a TC permitem a obtenção de amostras de tecido pancreático por aspiração por agulha fina, utilizadas para confirmar a presença de infeção.¹⁴⁶ As desvantagens dos exames de imagem são o custo elevado, a reduzida disponibilidade, a variabilidade dos resultados em função do operador, a ineficácia em fases precoces da PA e os efeitos adversos do uso de contraste e da exposição à radiação.^{146,161}

Com todas as limitações expostas, os biomarcadores são uma alternativa de avaliação da gravidade na PA.^{146,149} O biomarcador ideal será aquele que apresenta grande fiabilidade e reprodutibilidade, capacidade de estratificação precoce da gravidade, baixo custo, grande disponibilidade, doseamento simples e rápido, elevada sensibilidade e com resultados não dependentes do observador.^{141,144,146}

Na literatura descreve-se uma grande variabilidade na acuidade dos vários biomarcadores séricos. Esta pode ser explicada por diferenças metodológicas nos diferentes estudos, com a utilização de diferentes valores de *cut-off* e com doseamento dos biomarcadores em momentos distintos da evolução da PA.¹⁴⁶

Pelo seu baixo custo, elevada disponibilidade e grande valor prognóstico, a PCR é o biomarcador mais utilizado neste contexto.^{144,152,156} Vários autores utilizam como valor de *cut-off* para identificação dos doentes com PA grave, uma PCR superior a 150 mg/L às 48h de evolução clínica.^{144,146,152,156,162} Enquanto preditor de gravidade apresenta uma sensibilidade de 38–61%, especificidade de 89–90%, VPP de 59–78% e VPN de 78–79% no momento de admissão e 57–89%, 55–82%, 37–73% e 80–94% às 48h.¹⁶³ A limitação da PCR é a sua elevação tardia, que atrasa a identificação dos doentes com maior risco de evolução desfavorável.^{152,156} Em adição, apresenta pouca utilidade para prever a ocorrência de falência orgânica e a presença de necrose infetada.^{146,164,165,166}

A PCT é o biomarcador mais promissor para identificação precoce dos doentes em risco de complicações e para monitorização da evolução clínica.¹⁵² A elevação dos níveis de PCT associa-se a maior gravidade clínica, com disfunção de órgão e/ou necrose infetada.^{16,141}

Uma meta-análise de 9 estudos prospetivos, incluindo 519 doentes, refere que valores de PCT superiores a 0.5 ng/mL identificam eficazmente os doentes com PA grave (sensibilidade de 86% e especificidade de 89%). A análise de subgrupos permitiu concluir que a acuidade diagnóstica da PCT

é alta mesmo em fases precoces da evolução da doença (sensibilidade de 68% e especificidade de 84% para doseamentos realizados nas primeiras 24h de admissão hospitalar) e que a acuidade aumenta na presença de infecção.¹⁶¹ Na revisão sistemática de Gravante *et al.* os resultados são semelhantes.¹⁵³

Também Mofidi *et al.* referem resultados positivos. Na meta-análise efetuada a partir de 17 estudos, observou-se uma sensibilidade de 73% e uma especificidade de 87% para valores de PCT superiores a 0.5 ng/mL às 24h de evolução clínica.¹⁴⁷ Já em 2001, um estudo referia a utilidade do doseamento precoce da PCT para identificação de doentes com PA e insuficiência de órgão, apresentando uma sensibilidade de 94%, especificidade de 73% e VPN de 97% para um cut-off de 0.4 ng/mL.¹⁶⁷

Vários estudos comparam a acuidade dos diferentes indicadores de gravidade, mostrando que a acuidade dos biomarcadores séricos para o diagnóstico de PA grave é sobreponível ou mesmo superior à apresentada pelos *scores* combinados.

O estudo de Gurda-Duda *et al.* analisou um grupo de 40 doentes com PA, 29 com PA ligeira e 11 com PA grave, e comparou a utilidade da PCT, PCR e amiloide A na identificação dos doentes com PA grave 12h e 36h após o diagnóstico. Os autores concluíram que às 12h nenhum dos biomarcadores foi útil na distinção entre PA ligeira e grave. Às 36h a PCT foi o único biomarcador com uma capacidade de discriminação estatisticamente significativa, apresentando maior especificidade para o diagnóstico de PA grave (PCT \geq 0.52 ng/mL: sensibilidade 81% e especificidade 86%; amiloide A sérico \geq 76 mg/dL: sensibilidade 90% e especificidade 45%; PCR \geq 65 mg/dL: sensibilidade 91% e especificidade 52%).¹⁶⁸

Num outro estudo comparativo, a PCT apresentou maior acuidade prognóstica do que a PCR em todas as situações avaliadas: pancreatite necrotizante infetada (PCT: AUC, 0.76; IC 95% 0.67–0.84; PCR: AUC, 0.60; IC 95%, 0.50–0.69; $p < 0.08$), pancreatite necrotizante infetada associada a disfunção multiorgânica (PCT: AUC, 0.83; IC 95% 0.75–0.90; PCR: AUC, 0.64; IC 95%, 0.54–0.74; $p 0.06$), morte (PCT: AUC, 0.91; IC 95% 0.84–0.96; PCR: AUC, 0.60; IC 95%, 0.50–0.69; $p 0.006$) e a combinação de pancreatite necrotizante infetada com disfunção multiorgânica e morte (PCT: AUC, 0.87; IC 95% 0.78–0.92; PCR: AUC, 0.60; IC 95%, 0.50–0.69; $p 0.002$).¹⁶⁶

Em 2016, Lee *et al.* também concluíram que a PCT apresentou melhor performance prognóstica do que os restantes indicadores de gravidade. Da análise efetuada, valores de PCT superiores a 0.5 ng/mL (AUC, 0.78; IC de 95%, 0.66-0.91; $p < 0.001$), o *score* de Ranson superior ou igual a 3 (AUC, 0.76, IC de 95%, 0.66-0.91; $p < 0.001$), o APACHE II superior ou igual a 8 (AUC, 0.72, IC de 95%, 0.57-

0.86; p 0.003) e o BISAP superior ou igual a 3 (AUC, 0.66, IC de 95%, 0.50-0.82; p 0.027) revelaram-se bons preditores de gravidade. Valores de PCR superiores a 10 ng/mL não apresentaram significância estatística (AUC, 0.58; IC de 95%, 0.42-0.74; p 0.246).¹⁴⁹

Também é possível a utilização combinada de vários marcadores séricos para o diagnóstico de PA grave, propondo-se o doseamento da PCT, cálcio total e desidrogenase láctica 12h após a admissão hospitalar, seguido de novo doseamento de PCT e avaliação da glicémia às 24h.^{141,168}

Apesar de toda a evidência favorável à utilização da PCT na avaliação da gravidade da PA, alguns autores defendem que o seu valor é limitado.

Sternby *et al.* consideram que a PCT não distingue PA ligeira e grave e defendem que o melhor biomarcador para avaliação da gravidade da PA é a PCR. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações. Para definir os subgrupos de gravidade os autores seguiram a Classificação de Atlanta de 1992, atualmente ultrapassada pela revisão de 2012, e os doseamentos de PCT foram realizados precocemente, pelo que poderiam ainda não existir diferenças significativas entre doentes de subgrupos de gravidade distintos.¹⁶⁹

Também num estudo de 2013 o biomarcador com maior acuidade para deteção de pancreatite necrotizante foi a PCR (acuidade de 86.7%, contra 61.9% para a PCT), enquanto o APACHE II e a IL-6 apresentaram a melhor performance para a predição de mortalidade (acuidade de 68% para APACHE-II e IL-6, 63% para a PCR e 59.5% para a PCT).¹⁵⁶

Em conclusão, existe evidência do valor prognóstico da PCT, com valores de *cut-off* de 0.5 ng/mL a identificar doença grave. Atualmente, os indicadores de gravidade mais utilizados são a PCR, o APACHE II e a PCT.¹⁴⁶ Importa ainda ter presente que apesar das vantagens e desvantagens de cada um, nenhum dos preditores de gravidade, por si só, é completamente fiável na predição do risco de complicações ou morte.^{141,152}

4.1.2. Diagnóstico de infeção pancreática

A infeção das áreas de necrose condiciona um aumento da morbilidade e constitui a principal causa de mortalidade tardia na PA.^{156,166}

Os diversos *scores* clínicos e biomarcadores provaram ser bons preditores da gravidade da doença. Contudo, o seu valor na identificação de infeções pancreáticas e sépsis é limitado.

De acordo com uma revisão sistemática de 2014 que analisou 19 estudos e um total de 1533 doentes, a PCT parece ser o melhor preditor de infecção pancreática. Contudo, a sua acuidade é diferente de acordo com o subgrupo de doentes analisados, apresentando um LR+ de 4.5 quando testada em todos os doentes com PA e um LR+ de 9.3 quando aplicado apenas aos doentes com necrose pancreática documentada.¹⁷⁰

Uma revisão sistemática de 2009 analisou vários estudos sobre a utilidade da PCT no diagnóstico de PA necrotizante infetada, englobando um total de 264 doentes. Apesar dos valores de *cut-off* serem variáveis entre os diferentes estudos (0.48-3.5 mg/L), a sensibilidade média foi de 0.80, a especificidade média de 0.91 e a AUC de 0.91.¹⁴⁷ Com base nestes dados, um consenso de peritos aconselha a realização de doseamentos sérios de PCT a doentes com suspeita clínica de PA necrotizante infetada.¹³³ Valores de PCT superiores ao valor de *cut-off* confirmam a necessidade de aspiração por agulha fina para cultura de uma amostra de tecido pancreático, enquanto valores inferiores ao *cut-off* permitem optar por uma atitude expectante.^{133,166}

Num estudo multicêntrico com 104 doentes com PA, aqueles que desenvolveram infecção das áreas de necrose apresentaram elevações de PCT mantidas, mais precoces e de maior amplitude quando comparados com os doentes com necrose estéril ou pancreatite edematosa. Desta forma, valores de PCT persistentemente elevados alertam para o desenvolvimento de infecção nos focos de necrose pancreática.¹⁶⁶

Para além disso, o grau de elevação da PCT relaciona-se com a gravidade da SIRS e com a presença de disfunção multiorgânica.^{147,166} Entre os doentes com PA necrotizante infetada, os níveis de PCT foram superiores naqueles com disfunção de órgão associada, e nos doentes não sobreviventes não se verificou a habitual normalização da PCT observada em situações de evolução clínica favorável.¹⁶⁶

Como vantagens face ao método clássico de identificação de necrose infetada, a aspiração por agulha fina, destaca-se o carácter não invasivo da PCT, a não ocorrência do possível erro de seleção da amostra e a maior rapidez face aos exames culturais. No entanto, a PCT é um marcador não específico de infecção pancreática, pelo que é necessário considerar a presença de outros focos infecciosos quando se interpreta os valores de PCT.^{144,166}

Apesar da sua utilidade na identificação da presença de infecção pancreática, não existe evidência suficiente para que seja recomendado o uso isolado da PCT na decisão de administrar ou não antibioterapia nos doentes com PA. Como tal, esta decisão deve basear-se na monitorização clínica

do doente e nos resultados da biópsia por aspiração por agulha fina, que permanece como elemento essencial para a decisão de iniciar ou manter a AB.¹³³

Em súpula, a evidência disponível propõe o uso da PCT para avaliação da gravidade da PA e para identificação precoce dos doentes com infeção pancreática. Contudo, a utilização da PCT na prática clínica não deve substituir a realização de uma história e observação clínica cuidadas.¹⁶⁶ Importa ainda referir que a maioria dos estudos apresenta amostras pequenas, com metodologias dissimilares e pouco meticolosas e recurso a técnicas de doseamento da PCT pouco sensíveis. Assim, a comparação entre estudos e a generalização das conclusões é dificultada.¹⁶⁹ Sugere-se uma maior padronização e uniformidade no desenho dos futuros estudos sobre esta temática.

4.2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) são doenças inflamatórias idiopáticas do intestino habitualmente complicadas de infeção local e sistémica.¹⁷¹

No contexto da Doença Inflamatória Intestinal (DII), o maior contributo da PCT é no diagnóstico diferencial entre DII e Colite Infeciosa e na avaliação do grau de atividade da doença.

4.2.1. Diagnóstico diferencial entre DII e Colite Infeciosa

Em doentes com DII, distinguir entre infeção bacteriana e agudização da doença torna-se difícil pela semelhança dos achados clínicos e laboratoriais. Esta distinção é importante para a instituição da terapêutica adequada, uma vez que a terapêutica imunossupressora utilizada para controlo das exacerbações pode agravar quadros infecciosos que não tenham sido corretamente diagnosticados.^{172,173,174} Por outro lado, a deteção e o tratamento precoce da infeção melhoram o prognóstico dos doentes com DII.¹⁷²

A deterioração do estágio da DII pode ocorrer tanto por agravamento da própria doença como pela presença de uma intercorrência infecciosa, situações clínicas que é necessário distinguir.¹⁷²

Apesar da sua especificidade para o diagnóstico de infeção gastrointestinal, a coprocultura é um método pouco sensível e moroso, obtendo-se resultados apenas 48 a 72h após a colheita da amostra, o que atrasa o diagnóstico e o início da antibioterapia.^{174,175} Para além disso, os biomarcadores

tradicionais de inflamação, como a contagem de leucócitos, a velocidade de sedimentação (VS) e PCR, são pouco úteis para este diagnóstico diferencial pela sua reduzida especificidade.^{174,176}

Em adição, a PCR sérica diminui em doentes sob terapêutica imunossupressora,^{13,34} razão pela qual não é um biomarcador fidedigno em doentes com DII.¹⁷³ Em oposição, os níveis séricos de PCT não sofrem alterações neste contexto,^{70,173} pelo que a PCT se apresenta como uma boa alternativa para diagnóstico de infeção em doentes com DII e para diferenciar diarreia aguda de causa bacteriana e não bacteriana.

A PCT apresenta sistematicamente valores médios mais elevados nos doentes com infeção gastrointestinal identificada.^{175,177} Tal como na sépsis, o grau de elevação da PCT na DII relaciona-se com a gravidade da infeção, observando-se valores superiores de PCT no choque séptico face às infeções localizadas. Este comportamento faz da PCT um biomarcador fiável de infeção grave em doentes com DII.¹⁷²

Comparando os diferentes biomarcadores, Chung *et al.* concluíram que a PCT apresenta a melhor acuidade para o diagnóstico de infeção nos doentes com DII. (AUC de 0.64 para a PCT e 0.54 para a PCR). Valores de PCT superiores a 0.5 ng/mL têm uma sensibilidade de 40.5%, especificidade de 84.4%, VPP 82.9% e VPN de 84.4% para identificar patologia infecciosa.¹⁷²

Um outro estudo avaliou a acuidade de diferentes biomarcadores séricos para o diagnóstico de abscesso intra-abdominal (AIA) em doentes com DC. Neste estudo, os valores médios de PCT, PCR e VS foram superiores nos doentes com AIA, no entanto a contagem de leucócitos não apresentou diferenças significativas entre os dois grupos. Os autores concluíram que a PCT é o biomarcador diagnóstico mais específico e definiram como valor ótimo uma PCT de 0.35 ng/mL (PCT > 0.35 ng/mL: AUC 0.95; VS > 8.50 mm/h: AUC 0.77; PCR >10.85 mg/L: AUC 0.76; contagem de leucócitos superior a $11.35 \times 10^9/L$: AUC 0.55).¹⁷⁷

Thia *et al.* avaliaram a utilidade da PCT na distinção entre a gastroenterite bacteriana (definida como um resultado positivo na coprocultura e/ou hemocultura) e a DII, concluindo que a clínica, VS e contagem de leucócitos não permitem distinguir os dois subgrupos de doentes. Pelo contrário, tanto a PCT como a PCR mostraram-se eficazes na identificação dos doentes com gastroenterite. Valores de PCT superiores ou iguais a 0.5 ng/mL apresentaram uma sensibilidade de 40% e especificidade de 92% e valores de PCR superiores ou iguais a 10 mg/L apresentaram maior sensibilidade (87%), mas menor especificidade (24%). Ao comparar os vários biomarcadores séricos, concluiu-se que a PCR e a PCT são os biomarcadores com melhor capacidade diagnóstica (PCR: AUC 0.77; PCT: AUC 0.73;

contagem de leucócitos: AUC 0.63;VS: AUC 0.61). Entre todos os marcadores estudados, a PCT foi o único capaz de identificar os doentes em risco de insuficiência renal.¹⁷⁵

O estudo de Herrlinger *et al.* corrobora estes resultados. Os autores concluíram que a PCT permite diferenciar os doentes com enterocolite autolimitada dos doentes com DII, o que não é possível com a PCR e contagem de leucócitos. Uma PCT superior ou igual a 0.4 ng/mL mostrou uma sensibilidade de 92% e especificidade de 96% para o diagnóstico de colite infecciosa.¹⁷⁴

4.2.2. Relação com a atividade da DII

A avaliação da atividade da DII implica habitualmente uma investigação clínica, endoscópica e histológica. A endoscopia apresenta uma elevada acuidade diagnóstica, mas é um método dispendioso e invasivo, com riscos inerentes ao procedimento.¹⁷⁸ Os índices de atividade existentes baseiam-se em indicadores subjetivos e os biomarcadores séricos tradicionais apresentam pouca sensibilidade para avaliar a atividade da doença.^{171,174,179,180} A VS e a contagem de leucócitos são particularmente pouco úteis^{174,177,181,182} e mesmo a PCR correlaciona-se melhor com a DC do que com a CU.¹⁸²

Assim, pela necessidade de obter um marcador fiável para uma avaliação não-invasiva e objetiva da atividade da doença, a PCT tem sido estudada em doentes com DII de modo a diferenciar os que têm doença ativa daqueles que se encontram em remissão.

Os valores médios de PCT são superiores nos doentes com DII ativa, definida como um Crohn's Disease Activity Index (CDAI) superior ou igual a 150 para a DC e um índice de gravidade de Truelove and Witts moderado ou grave para a CU.^{174,177,183} Pelo contrário, a VS, contagem de leucócitos e PCR não permitem distinguir os doentes com doença ativa dos doentes com DII inativa, uma vez que se elevam em ambos os grupos.^{171,174,177}

No entanto, importa salientar que apesar de se relacionar com a atividade da doença, a PCT sérica na DII sem complicações infecciosas não ultrapassa os 0.5 ng/mL, valor habitualmente definido para o diagnóstico de infeção bacteriana.¹⁷⁴

A relação da PCT com a atividade da doença entende-se à luz da fisiopatologia das DII. Uma das explicações fisiopatológicas das DII relaciona-as com a presença de um defeito na integridade da mucosa intestinal, quer seja uma diminuição constitucional ou uma ausência da habitual indução de moléculas constituintes da barreira intestinal, as beta-defensinas, desencadeada pelo processo

inflamatório.¹⁸⁴ A perda de integridade da mucosa intestinal possibilita a permanente translocação de produtos bacterianos que, por sua vez, estimulam a produção de PCT.¹⁷¹

Vários estudos analisam a performance da PCT na DC e CU separadamente.

Relativamente à DC, um estudo de 2016 concluiu que valores de PCT superiores a 0.17 ng/mL identificam os doentes com DC ativa com uma sensibilidade de 62.8% e especificidade de 86.5%. Neste estudo, a PCT foi o biomarcador com maior acuidade para o diagnóstico de doença ativa (PCT > 0.17 ng/mL: AUC 0.797; VS > 8.50 mm/h: AUC 0.79; PCR > 10.85 mg/L: AUC 0.76).¹⁷⁷

Estes dados são corroborados por Oussalah *et al*, que concluiu que uma PCT sérica superior ou igual 0.12 ng/mL permite a identificação de DC ativa com uma sensibilidade de 48% e especificidade de 100%. Neste estudo, o valor médio de PCT foi significativamente superior nos doentes com DC grave, definida como um CDAI superior a 300. Assim, a PCT é útil também para o diagnóstico de DC grave (sensibilidade 100%, especificidade 96%, VPP 88%, VPN 100% para um *cut-off* de 0.14 ng/mL). Neste estudo analisou-se ainda a utilização combinada da PCT e PCR para o diagnóstico de DC ativa e grave, concluindo-se que esta abordagem é útil apenas na DC grave (p 0.14 e p 0.01, respetivamente), possibilitando um aumento da especificidade e acuidade do diagnóstico quando comparada à utilização isolada da PCR (tabela 6).¹⁸³

Tabela 6 - Acuidade diagnóstica da PCR e da utilização combinada de PCT e PCR na DC grave¹⁸³

	AUC	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	<i>p value</i>
PCT (> 0,05 ng/mL) + PCR (> 5mg/L)	0.783	100	57	0.01
PCR (> 5mg/L)	0.674	100	35	

Ao comparar a performance da PCT com os *scores* de atividade clínicos, os estudos de Herrlinger *et al*. ($r = 0.5$, $p < 0.01$),¹⁷⁴ Oussalah *et al*. ($r = 0.545$, $p 0.002$)¹⁸³ e Xiaolong *et al*. ($r = 0.575$, $p < 0.001$)¹⁷⁷ confirmam a existência de uma correlação positiva significativa entre os valores de PCT e o CDAI.

O único estudo encontrado com resultados contraditórios refere que a PCT apresenta valores semelhantes tanto na DC ativa como inativa, contrariamente à PCR e contagem de leucócitos que se

elevam sobretudo na DC ativa. Importa ressaltar que este estudo foi o único que definiu a atividade da DC com base no *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) e não com recurso ao CDAI.¹⁷⁵

Na CU, a PCT também fornece informação sobre a atividade da doença, apresentando uma boa correlação com o índice de gravidade de Truelove e Witts¹⁷¹ e com o *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI), ($r = 0.423$, $p 0.03$).¹⁸³

No estudo de Koido *et al*, concluiu-se que a PCT tem maior acuidade que a PCR, VS e contagem de leucócitos para deteção de CU grave. Os valores médios de PCT foram significativamente superiores nos doentes com CU grave em comparação com o grupo de doentes com CU ligeira a moderada e com o grupo de indivíduos sem CU. Para um valor de *cut-off* de 0.055 ng/mL a PCT apresentou uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de CU grave.¹⁷¹

Oussalah *et al*. não identificaram nenhum valor *cut-off* de PCT capaz de identificar eficazmente a CU ativa ou grave. Nos doentes com CU, a utilização combinada da PCT não aumentou a acuidade diagnóstica face ao uso isolado de PCR. Desta forma, os autores concluem que a PCT fornece menos informações sobre a atividade da doença na CU do que na DC.¹⁸³

Concluindo, a PCT tem utilidade nas DII ao auxiliar o diagnóstico diferencial entre colite infecciosa e exacerbações das próprias DII. Na DII ativa, os valores de PCT são habitualmente mais elevados, contudo, pelo facto de não se atingir os valores diagnósticos de infeção, a utilidade da PCT no diagnóstico de infeção mantem-se. A relação entre a PCT e a atividade da doença parece ser mais clara na DC do que na CU.

4.3. CIRROSE HEPÁTICA

4.3.1. Fisiopatologia da infeção bacteriana

O fígado desempenha um papel determinante na defesa do organismo contra infeções, contendo 90% das células reticuloendoteliais do organismo, responsáveis pela eliminação de produtos bacterianos em circulação,¹⁸⁵ e produzindo proteínas de fase aguda e fatores do complemento.¹⁸⁶

De facto, as infeções bacterianas são uma complicação comum da cirrose hepática (CH). À admissão hospitalar, 25-30% dos doentes cirróticos apresentam infeção.^{187,188} A patogénese da infeção na CH é complexa e compreende diversos fenómenos, tais como a presença de disfunção imunológica,

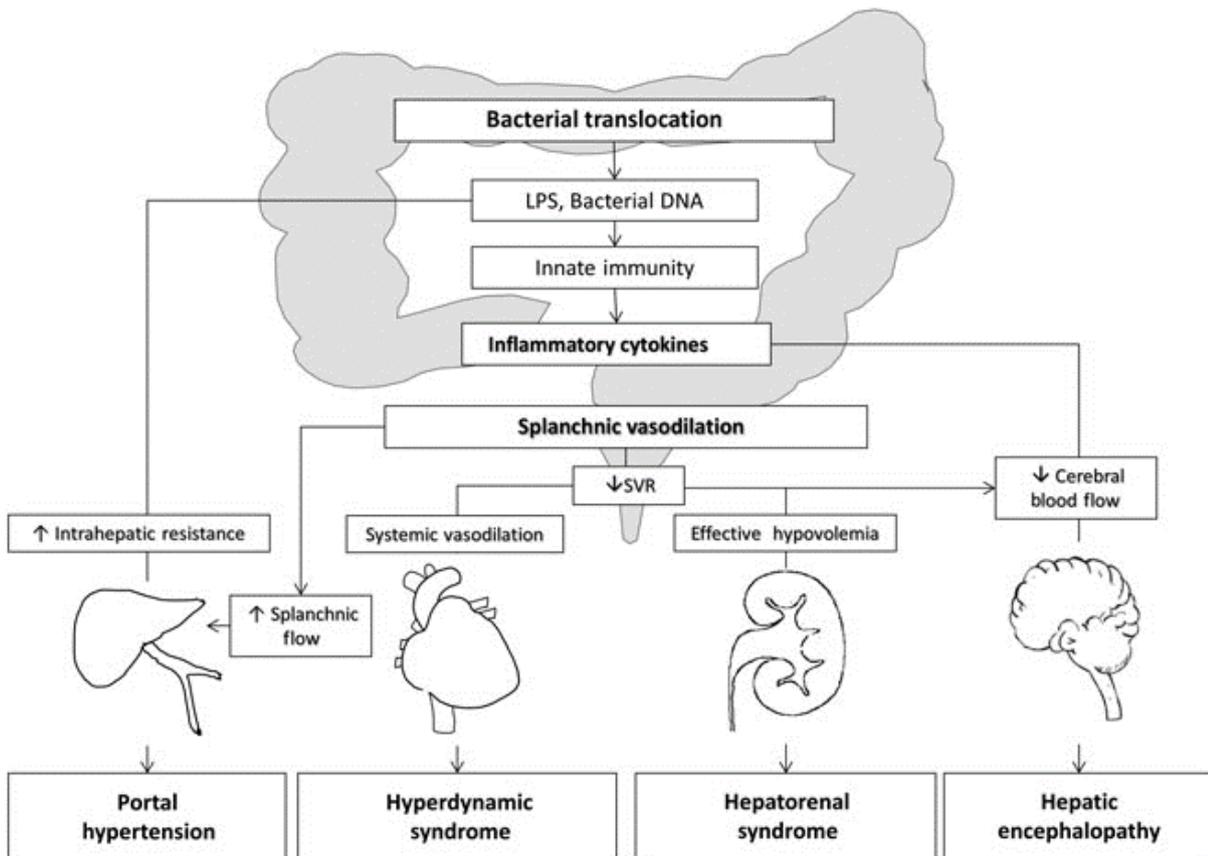
translocação bacteriana (TB), aumento da permeabilidade intestinal e interação com a microbiota intestinal.¹⁸⁹

A disfunção imunológica presente na CH, denominada *Cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome* (CAIDS), tem origem multifatorial¹⁸⁵ e compreende paralelamente um estado de imunodeficiência e de ativação persistente do sistema imunitário, associada a uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias.¹⁸⁹ Observam-se alterações na imunidade inata e adquirida, das quais se destacam a redução do número e da atividade fagocítica dos neutrófilos, diminuição do número de linfócitos T, células B de memória e células NK com menor atividade citotóxica, disfunção da opsonização e diminuição da síntese de proteínas de fase aguda e do complemento. Frequentemente, a disfunção imunitária é agravada pela presença de malnutrição, fármacos imunossupressores e consumo etanólico.^{185,189,190}

A TB, definida como a passagem de bactérias ou produtos bacterianos (lipopolissacáridos, peptidoglicanos, DNA bacteriano, entre outros) do lúmen intestinal para os gânglios linfáticos mesentéricos, é parte essencial da patogênese da infecção na CH. Este processo ocorre fisiologicamente em indivíduos saudáveis e é essencial para a manutenção da imunidade do hospedeiro, contudo surge de forma excessiva na CH, pelo que toma o nome de TB patológica.^{189,191} Os principais determinantes da TB são o aumento da permeabilidade intestinal, o sobrecrecimento bacteriano e a disfunção da imunidade inata.^{192,193} A existência de *shunt* porto-sistêmico e a redução das células reticuloendoteliais hepáticas contribuem para o desenvolvimento de bacteriemia.^{185,194}

A TB patológica desencadeia um estado pró-inflamatório e hiperdinâmico que contribui para o desenvolvimento de infecção bacteriana e de outras complicações da CH, tais como a síndrome hepatorenal e a encefalopatia (imagem 1).¹⁹³ A TB ocorre sobretudo na CH descompensada, existindo uma associação entre a sua extensão e a gravidade da insuficiência hepática.¹⁹¹

Os doentes com CH têm maior risco de hospitalização e de morte por intercorrências infecciosas do que os indivíduos sem doença hepática.^{189,195} Na verdade, as infecções bacterianas são uma das principais causas de morte, progressão para doença hepática em estágio terminal e falência hepática aguda em doentes com doença hepática crônica (DHC).¹⁹² Uma revisão sistemática concluiu que a presença de infecção quadruplica a mortalidade dos doentes com CH, situando-a nos 30% após 1 mês.¹⁹⁶ Resultado sobreponíveis foram referidos também por outros autores.^{194,197}

Figura 1- Fisiopatologia da infeção na CH¹⁹³

A presença de infeção associa-se também a prolongamento do internamento, aumento da suscetibilidade a novas infeções e desenvolvimento ou agravamento de outras complicações da CH, tais como hemorragia gastrointestinal, lesão renal aguda, encefalopatia hepática e coagulopatia.^{192,198}

Entre os fatores de risco para infeção bacteriana encontram-se a diminuição da função hepática (a infeção é mais frequente em doentes com score de MELD elevado ou classificados como Child-Pugh C),^{198,199} a hemorragia das varizes gastroesofágicas, diminuição das proteínas do líquido ascítico e episódios anteriores de peritonite bacteriana espontânea (PBE).¹⁸⁹

A infeção mais frequente na CH é a PBE, seguida da infeção do trato urinário.^{187,189,199} Os principais agentes infecciosos são as *Enterobacteriaceae* e os *Streptococcus*.¹⁸⁹

4.3.2. Diagnóstico de infecção bacteriana

O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada são essenciais para controle das infecções na CH.²⁰⁰ Contudo, na CH o diagnóstico de infecção é dificultado pela atipia da apresentação clínica e pela menor acuidade dos parâmetros inflamatórios habitualmente utilizados.^{190,201}

Os critérios de SIRS apresentam menor capacidade diagnóstica, surgindo em 30-40% dos doentes sem complicações infecciosas.^{189,202,203} A febre não permite distinguir os doentes com e sem infecção, podendo surgir em consequência da endotoxemia associada à TB e ao *shunt* porto-sistêmico. A taquicardia é frequente em resultado do estado hiperdinâmico e pode ser mascarada pela utilização profilática de bloqueadores dos recetores β -adrenérgicos, e a taquipneia pode estar relacionada com a presença de ascite volumosa ou encefalopatia. Para além disso, a contagem de leucócitos pode ser aparentemente normal em resultado do hiperesplenismo e pancitopenia subsequente.^{189,204,205}

Desta forma, os critérios de SIRS não devem ser utilizados com fins diagnósticos em doentes cirróticos.^{204,205} No entanto, relacionam-se com a gravidade da doença hepática e identificam os doentes com maior risco de morte e complicações associadas à hipertensão portal.²⁰⁶

Os exames culturais, utilizados habitualmente para diagnóstico de infecção na CH, apresentam reduzida sensibilidade (resultados falso-negativos em 50-60%) e os seus resultados surgem, em média, apenas após 48 a 72h.^{188,204}

Por sua vez, os biomarcadores séricos fornecem informação importante para a identificação precoce de infecção, permitindo iniciar em tempo útil a terapêutica adequada e melhorar o prognóstico. Contudo, tanto a PCR como a PCT são produzidos pelo fígado, pelo que se levantam dúvidas quanto à sua acuidade diagnóstica neste contexto.¹⁸⁶

Vários autores descrevem elevações da PCT em doentes com CH e intercorrências infecciosas (tabela 7). Em adição, no estudo de Elefsiniotis *et al.* a concentração de PCT manteve-se inferior a 0.5 ng/mL em todos os doentes com cirrose não complicada, independentemente da etiologia.²⁰⁷

Alguns autores afirmam que as concentrações séricas de PCT e PCR são semelhantes em doentes com e sem CH. O estudo de Bota *et al.* comparou os valores de PCT e PCR séricas em doentes infetados com e sem CH, não encontrando diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Os autores concluíram que, apesar de serem produzidas no fígado, os valores PCT e PCR não

se encontram significativamente diminuídos na presença de CH e a sua acuidade é semelhante em indivíduos com e sem CH.²⁰⁸

	PCT (ng/mL)			PCR (mg/L)		
	CH com infecção	CH sem infecção	<i>p value</i>	CH com infecção	CH sem infecção	<i>p value</i>
Elefsiniotis <i>et al.</i>	9.80± 16.80	0.21 ± 0.13	< 0,001	-	-	-
Papp <i>et al.</i>	0,32	0,1	0,019	28,5	2,7	< 0.0001
Lazarotto <i>et al.</i>	2,5	0,19	< 0,001	81,55	6,78	< 0,001

Pelo contrário, Lazarotto *et al.* verificaram que a acuidade diagnóstica da PCT diminui em estádios mais avançados de doença hepática (Child-Pugh A ou B: AUC 0.949; Child-Pugh C: AUC 0.709), o mesmo acontecendo com a PCR (Child-Pugh A ou B: AUC 0.925; Child-Pugh C: AUC 0.729). Utilizando um *cut-off* de PCT 1.10 ng/mL, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção foi de 78% e 95% no subgrupo de doentes Child-Pugh A ou B e de apenas 60% e 80% no subgrupo de doentes Child-Pugh C.¹⁹⁹ No estudo de Papp *et al.* as conclusões foram semelhantes, com a acuidade da PCT a diminuir nos doentes classificados como Child-Pugh B e C (Child A: AUC 0.97, IC 95%: 0.94-1.00; Child B: AUC 0.91, IC 95%: 0.85-0.94; Child C: AUC 0.87, IC 95%: 0.80-0.94).¹⁹⁸

Em adição, os valores de PCT e PCR apresentam-se significativamente aumentados nos doentes classificados como Child-Pugh C, independentemente da presença de infecção (PCT: Child-Pugh A ou B, 0.57 ng/mL; Child-Pugh C, 0.19 ng/mL; *p* 0.002).¹⁹⁹

Embora a acuidade da PCT possa ser afetada pela função hepática, este continua a ser um marcador útil para o diagnóstico de infeções bacterianas nestes doentes.^{201,204} Verificou-se que os valores de PCT na doença hepática se relacionam com o valor de bilirrubina total, com valores de corte de PCT tanto maiores quanto maior a concentração de bilirrubina. Na tabela 8, especificam-se os valores de referência de PCT de acordo com a bilirrubinemia. A relação da PCT com o score de MELD e com o INR revelou-se débil.²⁰¹

Tabela 7 - Acuidade diagnóstica da PCT em função do valor de bilirrubina total²⁰⁹

BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	AUC (95% IC)	CUT-OFF da PCT (ng/mL)	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
<5	0,907 (0,828-0,958)	0,38	77,78	94,52
		0,25	83,33	78,08
5 a 10	0,927 (0,844-0,974)	0,54	91,67	88,46
		0,25	100	46,15
10 a 20	0,914 (0,820-0,968)	0,61	96,97	74,29
		0,25	100	25,71
≥20	0,906 (0,826-0,958)	0,94	74	92,31
		0,25	100	12,82

De acordo com os resultados da meta-análise de Lin *et al.*, valores de PCT superiores a 0.5 ng/mL têm uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 89% para o diagnóstico de infecção bacteriana na CH. O LR+ da PCT (LR+, 7.38; 95% CI: 4.70–11.58) é suficientemente elevado para suportar a utilização da PCT como uma ferramenta de diagnóstico de infecção nos doentes com CH. O reduzido LR- da PCT (LR-, 0.23; 95% CI: 0.13–0.41), reduz a probabilidade pré-teste até um nível aceitável para, de forma segura, se optar por não iniciar antibioterapia.¹⁸⁶

Num estudo de 2016 realizado em doentes com CH admitidos em UCI, confirmou-se a utilidade da PCT no diagnóstico de infeções bacterianas. O melhor valor de corte foi 0.8 ng/mL, com uma sensibilidade de 83% e especificidade de 75%. A *performance* da PCT foi semelhante em todos os tipos de infeção, incluindo as infeções intra-abdominais e a PBE, uma infeção mais localizada e com menor repercussão sobre os marcadores séricos de inflamação.²¹⁰

Comparando o desempenho da PCT e PCR, as conclusões não são consensuais. Lazzarotto *et al.* concluem que a acuidade da PCT para o diagnóstico de infeção na CH é superior à da PCR (PCT: AUC, 0.860 ± 0.047; PCR: AUC 0.835 ± 0.052).¹⁹⁹ Lin *et al.* também referem uma superioridade da PCT (PCT: AUC 0.92; PCR: AUC 0.87). Nesta meta-análise concluiu-se ainda que a utilização conjunta de ambos os biomarcadores permite aumentar a acuidade diagnóstica.¹⁸⁶ estes resultados são também corroborados por Li *et al.*²⁰²

Em oposição, o estudo de Papp *et al.* refere uma AUC de 0.93 para a PCR e 0.84 para a PCT e demonstra um aumento da capacidade diagnóstica com a utilização combinada dos dois biomarcadores.¹⁹⁸

Comparativamente com a contagem de leucócitos, a PCT apresenta melhor acuidade para o diagnóstico de infecção bacteriana nestes doentes (AUC de 0.92 e 0.78, respetivamente).²⁰¹

A utilização de técnicas de doseamento ultrasensível de PCT permite identificar precoce e corretamente os doentes cirróticos com baixo risco de infeção. No estudo de Marciano *et al.*, o doseamento foi realizado com o Elecsys® e para um valor de *cut-off* ótimo de apenas 0.098 ng/mL atingiu-se uma sensibilidade de 97%, especificidade de 82% e VPN de 98%.²⁰⁰ Já no estudo de Lazzarotto *et al.*, que utilizou o ADVIA Centaur® para dosear a PCT, o valor de corte com melhores resultados foi 1.10 ng/mL, com uma sensibilidade de 67% e especificidade de 90%.¹⁹⁹

Na literatura, não está bem definido o valor de referência de PCT para o diagnóstico de infecção bacteriana na CH e existe uma grande variabilidade de resultados relativos à sua acuidade diagnóstica.^{186,201,205} Esta variabilidade entende-se pelo reduzido número de estudos realizados em doentes com CH, pelas limitações metodológicas dos estudos existentes (critérios de inclusão distintos, infeções de diferente gravidade, amostras de pequena dimensão)¹⁹⁹ e pelo recurso a diferentes técnicas de doseamento.²⁰⁰ Não obstante, o *cut-off* mais consensual na literatura é 0.5 ng/mL.^{186,202,209}

Para além da sua utilidade diagnóstica, começam a surgir as evidências da capacidade prognóstica da PCT na CH. Existe uma relação com a gravidade da infeção, encontrando-se valores mais elevados de PCT em doentes com choque séptico face a doentes com sépsis.^{204,210} Lazzarotto *et al.* observaram ainda que os doentes que morreram nos primeiros 3 meses após a admissão hospitalar apresentaram doseamentos de PCR e PCT significativamente mais elevados do que os doentes que sobreviveram (PCR de 41.04 e 7.04, p 0.026; PCT de 0.94 e 0.16, p 0.001).¹⁹⁹

Como limitação na CH, a PCT apresenta a possibilidade de valores falsos-positivos, uma vez que a produção de PCT pode ser induzida pela TB patológica e pelo estado inflamatório característico da doença.¹⁸⁹

Atualmente não se aconselha a utilização isolada de nenhum biomarcador para exclusão ou diagnóstico de infeção na CH. É importante manter a investigação nesta área por forma a confirmar a relação entre a PCT e o risco de morte e de complicações na CH e para definir se a PCT pode ser

utilizada de forma segura e efetiva na gestão da antibioterapia também neste subgrupo de doentes.^{186,211}

4.3.3. A PCT no diagnóstico de PBE

Uma vez que a PBE é a infeção mais comum na CH, importa rever a evidência existente sobre a utilidade diagnóstica da PCT nesta patologia.

Segundo as *guidelines* atuais, o diagnóstico de PBE baseia-se numa contagem de polimorfonucleares (PMN) no líquido ascítico superior a 250 células/mm³, com pelo menos um dos seguintes: sintomas e/ou sinais locais de peritonite (dor abdominal, vómitos, diarreia e ileus), sinais de inflamação sistémica (híper ou hipotermia, calafrio, alteração da contagem de leucócitos, taquicardia ou taquipneia), agravamento da função hepática, encefalopatia hepática, choque, insuficiência renal ou hemorragia gastrointestinal. Na suspeita de infeção do líquido ascítico deve realizar-se uma paracentese diagnóstica para contagem diferencial de células e exame cultural do líquido ascítico.^{212,213}

As culturas bacterianas apresentam resultados negativos em 60% dos doentes^{212,214} e a paracentese diagnóstica é um método invasivo e com alguns riscos associados. Entre estes, e apesar de raros, encontram-se hematomas da parede abdominal, hemoperitoneu, perfuração das ansas intestinais e infeção associada ao procedimento.²¹⁵ Por todas estas razões, existe necessidade de encontrar ferramentas diagnósticas alternativas.²¹⁶

Uma meta-análise de 2014 avaliou a acuidade diagnóstica da PCT na peritonite bacteriana de diferentes etiologias. A análise do subgrupo de doentes com CH mostrou uma sensibilidade de 0.86 e uma especificidade de 0.94.²¹⁷

Em 2015, uma meta-análise analisou os resultados obtidos em 7 estudos e concluiu que a PCT apresenta uma acuidade moderada a alta para o diagnóstico de PBE. Os valores médios de sensibilidade e especificidade foram, respetivamente, 0.82 e 0.86. Contudo o LR+ de 4.94 e o LR- de 0.21 não são suficientes para confirmar ou excluir *per se* o diagnóstico, pelo que os autores recomendam que a PCT seja integrada na marcha diagnóstica juntamente com a história clínica, exame objetivo e achados microbiológicos.²¹⁸

No estudo de Cai *et al.*, a melhor acuidade diagnóstica atingiu-se com um valor de corte de 2 ng/mL (sensibilidade 68.8% e especificidade 94.2%). Os autores defendem que a utilização combinada da

PCT sérica e de um rácio entre a contagem de leucócitos e a contagem de plaquetas superior ou igual a 0.25 aumenta de forma significativa a sensibilidade do diagnóstico (sensibilidade de 83.6% e especificidade de 94.2%). Não se verificaram diferenças significativas nos valores de PCT entre os doentes com culturas positivas e negativas.²¹⁴

Também Abdel-Razik *et al.*, em 2016, concluíram que valores de PCT superiores a 0.94 ng/mL identificam de forma efetiva os casos de PBE (sensibilidade de 94.3%, especificidade de 91.8%, VPP de 95% e VPN de 93%). Os valores de PCT correlacionam-se significativamente com a contagem de PMN no líquido ascítico e a acuidade diagnóstica dos dois testes é sobreponível (AUC de 0.94 para a PCT e 0.87 para a contagem de PMN).²¹⁶

Assim, a PCT pode surgir como teste de rastreio em doentes com suspeita de PBE.²¹⁶ Como vantagens em relação à paracentese diagnóstica apresenta a maior rapidez na obtenção de resultados e o seu carácter não invasivo.²¹⁴

5. LIMITAÇÕES DA PCT

Como qualquer outro marcador, uma das limitações da PCT é a presença de resultados falsos-positivos, como a elevação em algumas patologias não infecciosas,^{8,32,34} e de falsos-negativos, em situações de infeção localizada e em estádios precoces de infeção sistémica.^{34,55,219} Nesta última situação, existe habitualmente um aumento gradual da PCT nas primeiras 6 a 24h, pelo que é importante a realização de doseamentos seriados nos doentes com suspeita de infeção.^{34,55} Sempre que possível deve preferir-se testes de alta sensibilidade (sensibilidade funcional na ordem dos 0.06) de forma a detetar variações subtis da PCT quando o seu nível sérico é ainda reduzido.^{44,55,219}

A antibioterapia prévia influencia também a sensibilidade do teste ao provocar uma diminuição dos níveis de PCT, embora ainda não seja claro se acontece por efeito direto dos fármacos ou por redução do volume bacteriano. Uma vez que o grau de elevação da PCT depende do microrganismo infetante, diferentes agentes podem provocar diferentes alterações na concentração de PCT.⁵⁵

Outra limitação importante refere-se ao custo elevado que condiciona a sua implementação na prática clínica. Contudo, estudos dedicados à avaliação custo-benefício do doseamento de PCT afirmam que a redução subsequente na prescrição de AB compensa o maior custo imediato do teste.²²⁰

No que diz respeito à evidência disponível na literatura, as conclusões sobre a aplicabilidade clínica da PCT são limitadas pelo facto de os diferentes estudos utilizarem diferentes valores de *cut-off*, técnicas de doseamento distintas e diferentes critérios para definição de infeção. Sugere-se que futuros estudos nesta área procurem uniformizar estes aspetos metodológicos para facilitar a comparação de resultados e discussão.

6. MENSAGEM FINAL E O QUE FALTA SABER

A PCT é o biomarcador sérico com maior especificidade para infeção bacteriana, suplantando a PCR em vários contextos clínicos específicos. Contudo, pelo seu custo mais elevado ainda não é aplicado de forma generalizada na prática clínica.

Como vantagens relativamente a outros marcadores, apresenta a rápida elevação da sua concentração sérica em resposta a infeções bacterianas, a ausência de elevação significativa na presença de infeções localizadas ou situações de inflamação sistémica de causa não infecciosa, a semivida curta que permite uma monitorização diária da resposta à terapêutica e redução rápida e efetiva com a instituição de antibioterapia apropriada.^{20,44}

Depois da sépsis e da PAC, vários autores têm estudado a aplicação clínica da PCT nas doenças gastrointestinais. Nestas, a PCT apresenta também uma sensibilidade e especificidade consideráveis para o diagnóstico de complicações infecciosas na PA, DII e CH e a evolução temporal das suas concentrações séricas fornece informação prognóstica útil.

Apesar do seu inegável valor diagnóstico e prognóstico em contexto de infeção sistémica, nenhum biomarcador deve substituir o julgamento clínico do médico.⁴²

Sugere-se que futuros estudos nesta área procurem uniformizar estes aspetos metodológicos para facilitar a comparação de resultados e discussão.

Por esclarecer fica o valor *cut-off* de PCT mais indicado em cada situação específica, informação ainda pouco consensual entre os diferentes autores, e a utilidade da PCT para gestão da AB na patologia gastrointestinal, uma questão pouco abordada na literatura.

7. AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de manifestar as minhas palavras de agradecimento a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho final de mestrado.

À minha orientadora, Dr.^a Cilénia Baldaia, pela disponibilidade, sugestões, críticas e apoio científico, contributos de grande valor para a realização deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, no rosto dos seus docentes, estudantes e outros membros da comunidade académica, por semear a curiosidade e alimentar a insatisfação intelectual que contribuem para a qualidade da formação científica dos futuros médicos.

À minha família, pais, irmão e namorado, pela compreensão, suporte e incentivo ao longo de todo o meu percurso académico e em particular durante a realização deste trabalho, presenças essenciais e de inestimável contri

buto para a minha formação pessoal e profissional.

Por último, a todos os amigos e colegas, pelo incentivo, sugestões e indicações que contribuíram para o resultado final deste trabalho.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8844):515-518. doi:10.1016/0140-6736(93)90277-N.
2. Ingram N. Procalcitonin : does it have a role in the diagnosis , management and prognosis of patients with sepsis ? *1A01 3C00*. 2013;14(3).
3. Muller B. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404. doi:10.1210/jc.86.1.396.
4. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-1525. doi:10.1210/jc.2002-021444.
5. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2325-2329. doi:10.1128/JCM.00655-10.
6. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):253-264. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x.
7. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1112-1117. doi:10.1097/00003246-200205000-00025.
8. Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):154-160. doi:10.4161/viru.27393.
9. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):17-29. doi:10.1016/S0009-8981(02)00101-8.
10. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al. In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578-5584. doi:10.1210/en.2003-0854.
11. Russwurm S, Stonāns I, Stonāne E, et al. Procalcitonin and CGRP-I mRNA expression in various human tissues. *Shock*. 2001;16(2):109-112.
12. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Togel E, Redl H. Induction of procalcitonin in an hepatic baboon endotoxin shock model. *Shock*. 2001;15:38.
13. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;440:97-103. doi:10.1016/j.cca.2014.11.012.
14. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1715-1721. doi:10.1097/01.CCM.0000134404.63292.71.
15. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(41-42):595-602. doi:2001/41/smw-09751.
16. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014;34(4):263-273. doi:10.3343/alm.2014.34.4.263.
17. Suarez Domenech V, White JC, Nylén ES, et al. Calcitonin gene-related peptide expression in sepsis: Postulation of microbial infection-specific response elements (MISRE) within the calcitonin I gene promoter. *J Investig Med*. 2001;49(6):514-521.
18. Preas Hugh L II, Nylén ES, Snider RH, et al. Effects of Anti-inflammatory Agents on Serum Levels of Calcitonin Precursors during Human Experimental Endotoxemia. *J Infect Dis*. 2001;184(3):373-376. doi:10.1086/322031.
19. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, van Gorp ECM. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60(6):409-416.

doi:10.1016/j.jinf.2010.03.016.

20. Schneider H-G, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*. 2007;39(August):383-390. doi:10.1080/00313020701444564.
21. Becker KL, Nylen ES, Snider RH, Muller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res*. 2003;9(6):367-374. doi:14733723.
22. Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and Proinflammatory Cytokine Interactions in Sepsis. *Shock*. 2000;14(1):73-78. doi:10.1097/00024382-200014010-00013.
23. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2091-2095. doi:10.1097/01.CCM.0000025215.25664.AD.
24. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wierdermann F, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med*. 2001;29(1).
25. Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES, et al. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm Res*. 2011;60(2):203-207. doi:10.1007/s00011-010-0255-8.
26. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylen ES, Snider RH, Becker KL. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1637-1640. doi:10.1097/CCM.0b013e318170a554.
27. Eric Nylen, Kevin Whang, Richard Jr Snider, Paul Steinwald JW. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1001-1006.
28. Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, et al. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2313-2321. doi:10.1097/00003246-200210000-00021.
29. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(January):1605-1608.
30. van Rossum a MC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy a M. PCT as an early marker of infection in neonates and children.pdf. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620-630. 15451490.
31. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36(3):941-952. doi:10.1097/CCM.0B013E318165BABB.
32. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):675-679. doi:10.1136/jclinpath-2014-202807.
33. Clyne B, Olshaker J. The C-Reactive Protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019-1025.
34. Müller B, Prat C. Markers of acute inflammation in assessing and managing lower respiratory tract infections: Focus on procalcitonin. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(SUPPL. 9):8-16. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01654.x.
35. Magrini L, Travaglino F, Marino R, et al. Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):133-142.
36. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26:S212-S216. doi:10.1007/s001340051146.
37. Lu X-L, Xiao Z-H, Yang M-Y, Zhu Y-M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:122-129. doi:10.1093/ndt/gfs339.
38. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo L a., Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva*. 2012;36(3):177-184.

doi:10.1016/j.medine.2012.04.003.

39. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:79-87. doi:10.1007/s001340051146.
40. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1147-1154. doi:10.1097/CCM.0b013e3181692966.
41. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:43-51. doi:10.1309/AJCP4GV7ZFDTANGC.
42. Clayton J. Procalcitonin. Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. <http://www.acb.org.uk/NatLabMedHbk/Procalcitonin.pdf>. Published 2013.
43. National Institute for Health and Care Excellence. *Procalcitonin Testing for Diagnosing and Monitoring Sepsis (ADVIA Centaur BRAHMS PCT Assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor Assay, Elecsys BRAHMS PCT Assay, LIAISON BRAHMS PCT Assay and VIDAS BRAHMS PCT Assay)*.; 2015.
44. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(3):221-227. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.002.
45. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2016;460:203-210. doi:10.1016/j.cca.2016.07.002.
46. Uzzan B, Izri A, Durand R, Deniau M, Bouchaud O, Perret GY. Serum procalcitonin in uncomplicated falciparum malaria: A preliminary study. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4(2):77-80. doi:10.1016/j.tmaid.2005.04.003.
47. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, et al. Serum procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(6):860-863.
48. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Štastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med.* 2012;13(3):165-170. doi:10.1007/s10238-012-0191-8.
49. Yu Y, Li X-X, Jiang L-X, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Auckl).* 2016;48(1):63-69. doi:10.3109/23744235.2015.1082618.
50. Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008;8(38). doi:10.1186/1471-2334-8-38.
51. Dou Y-H, Du J-K, Liu H-L, Shong X-D. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(4):464-469. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.023.
52. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):253-263. doi:10.1016/j.ccc.2011.01.002.
53. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, et al. Procalcitonin - a marker of invasive fungal infection? *Support care cancer.* 2005;13(5):343-346. doi:10.1007/s00520-004-0721-3.
54. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic : a prospective cohort study , systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit care.* 2014;18. doi:10.1186/cc13760.
55. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107. doi:10.1186/1741-7015-9-107.
56. Hansson LO, Axelsson G, Linné T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(5):625-630.

57. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(1):76-86. doi:10.1183/09031936.00092214.
58. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: Correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28(2):68-73. doi:10.1007/s150100050049.
59. Duran A, Gonzalez A, Delgado L, Mosquera J, Valero N. Serum Level of C-reactive Protein Is Not a Parameter to Determine the Difference Between Viral and Atypical Bacterial Infections. *J Med Virol*. 2016;88:351–355. doi:10.1002/jmv.
60. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):861-868. doi:10.1210/jc.2008-1862.
61. Snider RH, Becker KL, Nash D, Silva OL, Moore CF. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonary disease. *Chest*. 1981;79(2):211-216.
62. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit care*. 2006;10(1). doi:10.1186/cc3910.
63. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-684. doi:10.1007/s001340050644.
64. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit care*. 2006;10(5). doi:10.1186/cc5067.
65. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351(1-2):17-29. doi:10.1016/j.cccn.2004.08.018.
66. Bonaci-Nikolic B, Jeremic I, Nikolic M, Andrejevic S, Lavadinovic L. High procalcitonin in a patient with drug hypersensitivity syndrome. *Intern Med*. 2009;48(16):1471-1474. doi:10.2169/internalmedicine.48.2151.
67. Mehdi Sfia PB, Dan L. High Procalcitonin Levels in Patients with drug reactions. *Arch Dermatol*. 2007;143(12).
68. Gilbert D. Serum Procalcitonin Levels - It is all about confidence. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):722-723.
69. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: Prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165-174. doi:10.1159/000241296.
70. De Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):518-522. doi:10.1007/s00134-007-0955-x.
71. Müller B, Peri G, Doni A, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol*. 2002;72(4):643-649.
72. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest*. 2012;141(4):1063-1073. doi:10.1378/chest.11-2430.
73. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-Onset neonatal sepsis: Current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. doi:10.1159/00033662.
74. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. doi:10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
75. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(5):578-585. doi:10.1097/MCC.0b013e3282c9ac2a.

76. Simon L, Gauvin F, Amre DK, ... Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect* 2004;8064. <http://cid.oxfordjournals.org/content/39/2/206.short>.
77. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JMK, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*. 2012;65(4):292-301. doi:10.1016/j.jinf.2012.06.004.
78. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996-2003. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9.
79. Lee S-H, Chan R-C, Wu J-Y, Chen H-W, Chang S-S, Lee C-C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1350-1357. doi:10.1111/ijcp.12278.
80. Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, Peltola V. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr*. 2016;105(5):508-513. doi:10.1111/apa.13293.
81. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit care*. 2014;18(3):R116. doi:10.1186/cc13908.
82. Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30:218.e7-218.e12. doi:10.1016/j.jcrc.2014.08.017.
83. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353. doi:10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
84. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2001;345(3):219-225.
85. Vincent J, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.
86. Di Somma S, Magrini L, Travaglino F, et al. Opinion paper on innovative approach of biomarkers for infectious diseases and sepsis management in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(6):1167-1175. doi:10.1515/cclm-2012-0795.
87. Jekarl DW, Lee S-Y, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(4):342-347. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011.
88. Clerico A, Plebani M. Biomarkers for sepsis: An unfinished journey. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(6):1135-1138. doi:10.1515/cclm-2013-0003.
89. Lai C-C, Chen S-Y, Wang C-Y, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):518-522. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02730.x.
90. Albrich WC, Mueller B. Predicting bacteremia by procalcitonin levels in patients evaluated for sepsis in the emergency department. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(6):653-656. doi:10.1586/eri.11.42.
91. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2):182-189. doi:10.1309/AJCP1MFYINQLECV2.
92. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(1):121-129. doi:10.1378/chest.09-2920.
93. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit care*. 2010;14(6):R205. doi:10.1186/cc9327.
94. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GML. Time to Blood Culture Positivity as a Predictor

- of Clinical Outcome of Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1342-1346. doi:10.1128/JCM.44.4.1342.
95. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* 2012;43(1):97-106. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.072.
 96. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50(1):34-41. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.10.020.
 97. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):474-481. doi:10.1016/j.cmi.2014.12.026.
 98. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210-217. doi:10.1016/S1473-3099(07)70052-X.
 99. Hur M, Kim H, Lee S, et al. Diagnostic and prognostic utilities of multimarkers approach using procalcitonin, B-type natriuretic peptide, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients with suspected sepsis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:224. doi:10.1186/1471-2334-14-224.
 100. Choe EA, Shin TG, Jo IJ, et al. The Prevalence and Clinical Significance of Low Procalcitonin Levels Among Patients With Severe Sepsis or Septic Shock in the Emergency Department. *Shock.* 2016;46(1):37-43. doi:10.1097/SHK.0000000000000566.
 101. Reynolds SC, Shorr AF, Muscedere J, Jiang X, Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2781-2787. doi:10.1097/CCM.0b013e31825b89cc.
 102. Charles PE, Ladoire S, Snauwaert A, et al. Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8:163. doi:10.1186/1471-2334-8-163.
 103. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
 104. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care.* 2013;17(3):R115. doi:10.1186/cc12787.
 105. de Azevedo JRA, Torres OJM, Beraldi RA, Ribas CAPM, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care.* 2015;30(1):219.e9-219.e12. doi:10.1016/j.jcrc.2014.08.018.
 106. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3296-3301. doi:10.1210/jc.83.9.3296.
 107. Japiassu AM, Bozza F a. The many facets of procalcitonin in the critically ill population. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2903-2905. doi:10.1097/CCM.0b013e3182631e56.
 108. Peschanski N, Chenevier-Gobeaux C, Mzabi L, et al. Prognostic value of PCT in septic emergency patients. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):47. doi:10.1186/s13613-016-0146-4.
 109. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129450. doi:10.1371/journal.pone.0129450.
 110. Georgopoulou A-P, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care.* 2011;26(3):331.e1-331.e7. doi:10.1016/j.jcrc.2010.07.012.
 111. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit care.* 2009;13(2):R38. doi:10.1186/cc7751.

112. Friederichs J, Hutter M, Hierholzer C, et al. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*. 2013;206(3):368-373. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.11.024.
113. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: A prospective observational study. *J Hosp Infect*. 2011;77(1):58-63. doi:10.1016/j.jhin.2010.07.026.
114. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596-2602. doi:10.1097/01.CCM.0000239116.01855.61.
115. Lim WS, Baudouin S V, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(6):iii1-iii55. doi:10.1136/thx.2009.121434.
116. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7(1):10. doi:10.1186/1471-2334-7-10.
117. Park JH, Wee JH, Choi SP, Oh SH. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1248-1254. doi:10.1016/j.ajem.2011.08.009.
118. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, et al. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):796-800. doi:10.1007/s00134-011-2189-1.
119. Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(5-6):170-174. doi:10.1007/s00508-006-0563-8.
120. Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1117-1124. doi:10.1007/s00431-008-0899-3.
121. Ito A, Ishida T, Tachibana H, Ito Y, Takaiwa T. Serial procalcitonin levels for predicting prognosis in community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1459-1464. doi:10.1111/resp.12846.
122. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-288. doi:10.1111/resp.12704.
123. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273-282. doi:10.1016/j.jinf.2016.01.002.
124. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, et al. Risk Prediction With Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52(1):48-58.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.01.003.
125. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(2):384-392. doi:10.1183/09031936.00035610.
126. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A, et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother*. 2014;20(2):97-103. doi:10.1016/j.jiac.2013.09.005.
127. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions - A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322-1331. doi:10.1001/archinternmed.2011.318.
128. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit care*. 2013;17:R291.
129. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. *Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections.*; 2012. doi:10.1002/14651858.CD007498.pub2.
130. Lam SW, Bauer SR, Duggal A. Procalcitonin-based algorithms to initiate or stop antibiotic therapy in critically ill patients: Is it time to rethink our strategy? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(1):20-27.

doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.10.017.

131. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2048-2058. doi:10.1097/CCM.0b013e31821e8791.
132. Layios N, Lambermont B, Canivet J-L, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2304-2309. doi:10.1097/CCM.0b013e318251517a.
133. Quenot J-P, Luyt C-E, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):21. doi:10.1186/2110-5820-3-22.
134. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *JAMA Intern Med.* 2016;76(9):1266-1276. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2514.
135. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819-827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
136. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2229-2241. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f17bf9.
137. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):940-949. doi:10.1007/s00134-012-2563-7.
138. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):379-387. doi:10.1093/cid/cir408.
139. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006;33(4):323-330. doi:10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52.
140. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068.The.
141. Brisinda G, Vanella S, Crocco A, et al. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Europ*.:541-551. doi:10.1097/MEG.0b013e328346e21e.
142. International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4):e1-e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063.
143. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology.* 2007;132(3):1127-1151. doi:10.1053/j.gastro.2007.01.055.
144. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):75-90. doi:10.1016/j.bpg.2007.10.013.
145. McKay CJ, Buter A. Natural History of Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3:111-114. doi:10.1159/000070078.
146. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(6):273-283. doi:10.3109/10408363.2015.1051659.
147. Mofidi R, Suttie SA, Patil P V., Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery.* 2009;146(1):72-81. doi:10.1016/j.surg.2009.02.013.
148. Frossard J-L, Steer ML, Pastor CM. Acute Pancreatitis. *Lancet.* 2008;371:143-152. doi:10.1016/j.disamonth.2012.01.005.

149. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas*. 2016;45(1):46-50. doi:10.1097/MPA.0000000000000433.
150. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813-820. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.010.
151. Rau BM, Bothe A, Kron M, Beger HG. Role of Early Multisystem Organ Failure as Major Risk Factor for Pancreatic Infections and Death in Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):1053-1061. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.030.
152. Alsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(6):789-797. doi:10.1007/s00423-013-1087-0.
153. Gravante G, Garcea G, Ong SL, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: A systematic review of the published evidence. *Pancreatology*. 2009;9(5):601-614. doi:10.1159/000212097.
154. Banks P a., Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
155. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990;77(11):1260-1264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2253005>.
156. Khanna AK, Meher S, Prakash S, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;24. doi:10.1155/2013/367581.
157. Larvin M, McMahon MJ. Apache-II Score for Assessment and Monitoring of Acute Pancreatitis. *Lancet*. 1989;334(8656):201-205. doi:10.1016/S0140-6736(89)90381-4.
158. Lankisch PG. Natural course of acute pancreatitis: what we know today and what we ought to know for tomorrow. *Pancreas*. 2009;38(5):494-498. doi:10.1097/MPA.0b013e3181a11cb0.
159. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: Prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg*. 2002;26(5):612-619. doi:10.1007/s00268-001-0278-y.
160. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar Computed Tomography Severity Index is Superior to Ranson Criteria and APACHE II and III Scoring Systems in Predicting Acute Pancreatitis Outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(3):253-260.
161. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg*. 2006;30(9):1713-1721. doi:10.1007/s00268-006-0167-5.
162. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(5):482-486.
163. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2005;362(1-2):26-48. doi:10.1016/j.cccn.2005.06.008.
164. Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2005;92(1):68-75. doi:10.1002/bjs.4786.
165. Riché FC, Cholley BP, Laisné M-JC, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003;133(3):257-262. doi:10.1067/msy.2003.70.
166. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245(5):745-754. doi:10.1097/01.sla.0000252443.22360.46.

167. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E a, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001;29(1):63-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176162>.
168. Gurda-Duda A, Kuśnierz-Cabala B, Nowak W, Naskalski JW, Kulig J. Assessment of the prognostic value of certain acute-phase proteins and procalcitonin in the prognosis of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008;37(4):449-453. doi:10.1097/MPA.0b013e3181706d67.
169. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regné S. Predictive capacity of biomarkers for severe acute pancreatitis. *Eur Surg Res.* 2016;56:154-163. doi:10.1159/000444141.
170. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis.* 2014;46(5):446-451. doi:10.1016/j.dld.2014.01.158.
171. Koido S, Ohkusa T, Takakura K, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8335-8341. doi:10.3748/wjg.v19.i45.8335.
172. Chung SH, Lee HW, Kim SW, et al. Usefulness of Measuring Serum Procalcitonin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2016;10(4):574-580. doi:10.5009/gnl15209.
173. Kim S. Serum Procalcitonin Is a Candidate Biomarker to Differentiate Bacteremia from Disease Flares in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* 2016;10(4):491-492.
174. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, et al. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(3):229-233. doi:10.1097/00054725-200405000-00008.
175. Thia KTJ, Chan ESY, Ling KL, Ng WY, Jacob E, Ooi CJ. Role of procalcitonin in infectious gastroenteritis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2960-2968. doi:10.1007/s10620-008-0254-6.
176. Delèvaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):337-340. doi:10.1136/ard.62.4.337.
177. Xiaolong G, Dong H, Yu C, et al. Procalcitonin in Crohn's disease with fever episodes, a variable to differentiate intra-abdominal abscess from disease flares. *Int J Surg.* 2016;36:34-39. doi:10.1016/j.ijssu.2016.10.011.
178. Bruining DH, Loftus E V. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(6):478-485. doi:10.1007/s11894-006-0038-0.
179. Yang DH, Yang SK, Park SH, et al. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver.* 2015;9(1):80-86. doi:10.5009/gnl13424.
180. Linskens RK, Van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HARE, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(3):644-648. doi:10.1023/A:1005628005734.
181. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(3):247-255. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03184.x.
182. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55(3):426-431. doi:10.1136/gut.2005.069476.
183. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, et al. Additional benefit of procalcitonin to C-reactive protein to assess disease activity and severity in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1135-1144. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04459.x.
184. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. Inducible and Constitutive β -Defensins Are Differentially Expressed in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(4):215-223. doi:10.1097/00054725-200307000-00001.
185. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(9):727-738. doi:10.1016/j.cgh.2011.02.031.

186. Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(1):72-78. doi:10.1086/421997.
187. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;35(1):140-148. doi:10.1053/jhep.2002.30082.
188. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and Risk Factors of Infections by Multiresistant Bacteria in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2012;55:1551-1561. doi:10.1002/hep.25532.
189. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-1324. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
190. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016;8(6):307-321. doi:10.4254/wjh.v8.i6.307.
191. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
192. J. B, J.G. O, F. W, K.R. R, P.S. K. Bacterial infections in end-stage liver disease: Current challenges and future directions. *Gut*. 2012;61(8):1219-1225. doi:10.1136/gutjnl-2012-302339.
193. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int*. 2013;33(1):31-39. doi:10.1111/liv.12021.
194. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26-42. doi:10.1055/s-2008-1040319.
195. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003;124(3):1016-1020. doi:10.1378/chest.124.3.1016.
196. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-1256. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019.
197. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54(5):718-725. doi:10.1136/gut.2004.038679.
198. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012;32(4):603-611. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x.
199. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):431-439. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813138>.
200. Marciano S, Haddad L, Martínez AP, et al. Ultra-sensitive procalcitonin may help rule out bacterial infections in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2014;13(5):541-547.
201. Qu J, Feng P, Lu X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30).
202. Li C-H, Yang R-B, Pang J-HS, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):122-126. doi:10.1111/j.1553-2712.2010.00991.x.
203. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1872-1882. doi:10.1002/hep.21920.
204. Bolia R, Srivastava A, Marak R, Yachha SK, Poddar U. Role of Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of infection in children with liver disease. *J od Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(4):406-411. doi:10.1097/MPG.0000000000001181.
205. Conti F, Dall'Agata M, Gramenzi A, Biselli M. Biomarkers for the early diagnosis of bacterial infection and the

- surveillance of hepatocellular carcinoma. *Biomark Med.* 2015;9(12):1343-1351. doi:10.3748/wjg.v21.i37.10573.
206. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51(3):475-482. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.017.
 207. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(5):525-530. doi:10.1097/00042737-200605000-00012.
 208. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005;146(6):347-351. doi:10.1016/j.lab.2005.08.005.
 209. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4270.
 210. Villarreal E, Vacacela K, Gordon M, et al. Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática. *Med Intensiva.* 2016;40(2):84-89. doi:10.1016/j.medin.2015.02.006.
 211. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56:S1-S12. doi:10.1016/S0168-8278(12)60002-6.
 212. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
 213. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. *Hepatology.* 2013;57(4):1651-1653. doi:10.1002/hep.26359.
 214. Cai Z-H, Fan C-L, Zheng J-F, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:55. doi:10.1186/s12879-015-0776-4.
 215. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, et al. Risk of Complications After Abdominal Paracentesis in Cirrhotic Patients: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(8):906-909. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.004.
 216. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut Liver.* 2016;10(4):624-631. doi:10.5009/gnl15120.
 217. Yang S, Xiao L, Zhang H, et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:452. doi:10.1186/1471-2334-14-452.
 218. Yang Y, Li L, Qu C, et al. Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to End-stage Liver Disease: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(49):e2077. doi:10.1097/MD.0000000000002077.
 219. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(5):575-587. doi:10.1586/eri.10.25.
 220. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1792-1799. doi:10.1097/CCM.0b013e31821201a5.