

# Procalcitonina e Proteína C Reativa como Indicadores de Sepse\*

## Procalcitonin and C Reactive Protein as Markers of Sepsis

Alexandre Vieira Ribeiro da Silva<sup>1</sup>, Fábio Santana Machado<sup>2</sup>

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** *SIRS and sepsis definitions have been used for more than ten years and their criteria, based in clinical parameters, are too colloquial and very questionable. In the last few years, laboratory data such as procalcitonin and C reactive protein has been used for the early diagnose of these syndromes. This review article aims to show the utilities and limitations of these markers in the diagnosis of systemic inflammatory response syndrome with and without infection.*

**CONTENTS:** *Despite new technologies and diagnostic tools there isn't a definitive marker to distinguish SIRS and sepsis. Although C reactive protein and procalcitonin lack of specificity, they are the current reliable markers of sepsis included in the International Sepsis Definitions Conference in 2001.*

**CONCLUSIONS:** *This review shows that these markers are more specific and sensitive than those used most often, such as blood count and body temperature. Procalcitonin is as sensitive as C reactive protein to diagnose sepsis, yet has a better prognostic correlation with organ failure and death.*

**Key Words:** *procalcitonin and C reactive protein, sepsis*

**E**m 1991, na cidade de Northbrook (Illinois, EUA), o *American College of Chest Physicians (ACCP)* e a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* reuniram-se em uma Conferência de Consenso para “definir de forma conceitual e prática a resposta inflamatória sistêmica à infecção”. Trata-se de processo lesivo e progressivo, em que se engloba no termo ‘sepsis’ a disfunção de órgãos relacionada à sepsis<sup>1</sup>. Esta Conferência introduziu o termo Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) para definir a ativação sistêmica imune inata do organismo a uma série de agressões infecciosas, térmicas, traumáticas ou processos inflamatórios estéreis como a pancreatite.

A SRIS é definida quando pelo menos duas dentre as seguintes alterações estão presentes: temperatura corporal > 38 °C ou < 36 °C; frequência cardíaca > 90 bpm; hiperventilação evidenciada por frequência respiratória > 20 ipm ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg e leucócitos > 12000 células/mm<sup>3</sup> ou < 4000 células/mm<sup>3</sup>.

Desde sua criação, o conceito de SRIS tem sido amplamente utilizado por clínicos e pesquisadores em diversos países. Bone e col. definiram sepsis como SRIS associado a um processo infeccioso comprovado; sepsis grave quando se associa manifestações de hipoperfusão tecidual, hipotensão ou disfunção orgânica e, por fim, choque séptico como sepsis associada à hipotensão refratária à reanimação volêmica adequada<sup>1</sup>.

Embora amplamente utilizado e com altos índices de sensibilidade, o conceito de síndrome da resposta inflamatória sistêmica tem sido questionado principalmente por sua baixa especificidade<sup>2-5</sup>. Uma das principais críticas se refere à diferenciação de SRIS e sepsis, ou em outras palavras, a presença ou não de infecção associada. Isto se torna importante à medida que a instituição precoce de terapia antimicrobiana ade-

quada ou erradicação do foco em pacientes infectados está associada à melhor evolução clínica<sup>6</sup>, tornando o diagnóstico de infecção de suma importância.

O uso indiscriminado de antibioticoterapia em pacientes com SRIS traz problemas como o desenvolvimento de resistência, toxicidade das drogas e elevação de custos hospitalares. No entanto, a confirmação bacteriológica de infecção é, por muitas vezes difícil, pois o resultado negativo de culturas não descarta a sua presença.

Com o melhor entendimento da fisiopatologia desta síndrome, em 2001, foi realizada uma Conferência Internacional de Definições sobre Sepsis<sup>7</sup>, na qual foi criado o sistema P.I.R.O. (do inglês “predisposition, insult infection, response, organ failure”). Esta nova estratificação mostra a importância de fatores bioquímicos como indicadores que auxiliam na diferenciação entre SRIS e sepsis. Dois indicadores assumem importância em destaque nesta Conferência: a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT).

Esta revisão teve como objetivo mostrar a importância destes indicadores assim como suas utilidades e limitações no auxílio diagnóstico entre resposta inflamatória sistêmica com a presença ou não de infecção.

Os autores são responsáveis pela pesquisa de literatura e pela avaliação dos artigos. Não há conflito de interesses. Os estudos foram encontrados através de busca na Medline no período de 1994 a 2004. Foram usados os unitermos “sepsis”, “procalcitonin” e “C reactive protein” cruzados entre si. A busca foi restrita a estudos realizados em humanos e publicados na língua inglesa.

Os estudos foram selecionados através da leitura de seu resumo, tendo obedecido aos seguintes critérios: conformidade com a ACCP/SCCM para definição de síndrome da res-

1. Médico Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB

2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da FMUSP e Médico Intensivista do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo

\*Recebido do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein (Monografia de Conclusão de Curso/2004)

Apresentado em 22 de julho de 2005 – Aceito para publicação em 23 de agosto de 2005

Endereço para correspondência: Dr. Alexandre Vieira – Rua Afonso Celso 1456/31 – Vila Mariana – 04119-062 São Paulo, SP – Fone: (11) 5581-4309 Cel: (11) 9721-1893 – E-mail: alexandre\_bells@ibest.com.br

posta inflamatória sistêmica e sepse, limitados a população adulta e realizados de forma prospectiva. Dentre estes, foram priorizados os que comparavam a sensibilidade e especificidade da proteína C reativa e da procalcitonina como auxílio diagnóstico na diferenciação entre as duas entidades.

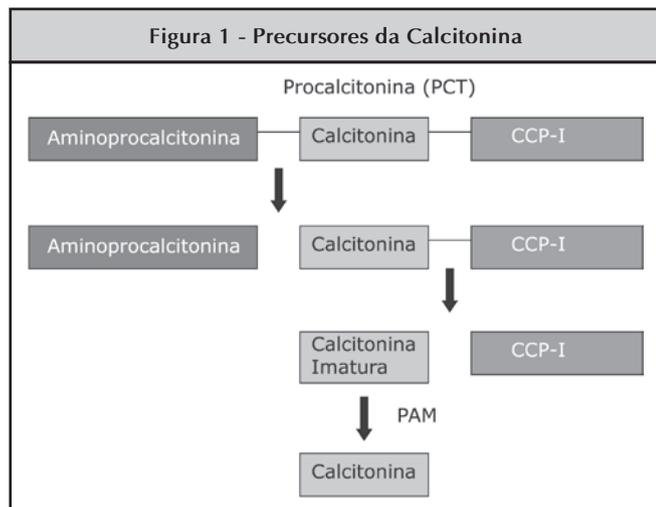
**PROCALCITONINA**

No início da década passada, em pesquisas envolvendo indicadores tumorais no Instituto G. Roussy, o grupo do Dr. Bohuon, encontrou níveis elevados de procalcitonina em pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão. Esta descoberta sugeriu que células neuroendócrinas pulmonares eram um provável sítio de produção de PCT<sup>8</sup>. Alguns meses antes da Guerra do Golfo em 1991 um grupo de médicos franceses liderados pelo Dr. Carsin estavam interessados em indicadores de lesão pulmonar grave causada pela inalação de gases tóxicos. Nestas pesquisas, percebeu-se que o nível de PCT nos pacientes analisados era muito maior que nos pacientes com câncer de pulmão. De fato, em análises posteriores mostrou-se uma correlação mais importante entre pacientes com sepse e choque séptico.

Gendrel, em Paris, relacionou elevados níveis de PCT com infecções bacterianas em população pediátrica<sup>9</sup>. Algum tempo depois, em Rochester, EUA, Dandonna mostrou elevação dos níveis de PCT em voluntários sadios após administração de um bolus de endotoxina<sup>10</sup>. Daí em diante uma série de estudos vem demonstrando que a PCT tem utilidade não somente para o diagnóstico de infecção bacteriana, assim como de sua gravidade.

**FISIOPATOLOGIA**

A procalcitonina é o pro-hormônio da calcitonina e normalmente é produzido nas células C da tireóide<sup>11,12</sup>. A PCT é totalmente clivada por proteases específicas mantendo o seu nível sérico extremamente baixo (< 0,1 ng/ml) conforme mostra a figura 1. No entanto, durante o curso de infecções graves o seu nível pode atingir 100 ng/ml, o que não leva a um aumento nos níveis séricos ou atividade da calcitonina<sup>9</sup>.



Inicialmente a PCT é clivada em aminoprocalcitonina e no composto calcitonina-calcitoninacarboxipeptidase I (CCP-I). Este composto é então clivado em calcitonina imatura e CCP-I. A calcitonina imatura, principalmente nas células C da tireóide, perde um aminoácido pela enzima peptil-glicina-amino-monoxigenase (PAM) e se torna calcitonina<sup>15</sup>.

Durante infecções sistêmicas a PCT é produzida por tecidos extra-tireoideanos visto que em pacientes tireoidectomizados há produção de elevados níveis de PCT durante infecções generalizadas<sup>9</sup>. Não se sabe exatamente quais os locais de produção da PCT, embora se tenham acumulado evidências de que este papel seja realizado por células mononucleares; a sua expressão e liberação são induzidas por tratamento com lipopolissacarídeos e outras citocinas relacionadas à sepse<sup>13</sup>. Linscheid e col.<sup>14</sup> mostraram que após um aumento da expressão de PCT em células mononucleares ocorrem mecanismos de ativação como aderência celular. Os principais resultados destas investigações sugerem que células parenquimais podem ser as principais responsáveis pela secreção de PCT relacionada à sepse, o que pode levar a um aumento de mais de 1000 vezes acima de seus valores normais. Esta publicação, pela primeira vez, mostra um modelo multifatorial para explicar o importante aumento da PCT induzido pela infecção. Segundo estes autores, o estímulo infeccioso e inflamatório leva ao aumento transitório de PCT através de células mononucleares, sendo que a sua persistência em níveis elevados deve-se à produção por células parenquimais (adipócitos).

**PCT COMO INDICADOR DE SEPSE**

Como já discutido, os critérios clínicos disponíveis para o diagnóstico claro e precoce de sepse são inespecíficos. Um marcador ideal de sepse deveria permitir diagnóstico precoce, diferenciar inflamação sistêmica de origem infecciosa e não-infecciosa de maneira precisa, ser capaz de avaliar prognóstico e ser de fácil acesso e de baixo custo. A PCT preenche apenas alguns destes critérios.

Diversos estudos têm avaliado a PCT como indicador de infecção bacteriana, porém os resultados destas pesquisas não são unânimes<sup>16-23</sup>. Embora condições não-infecciosas (pancreatite, grandes cirurgias, trauma e colapso circulatório) possam determinar o aumento da procalcitonina, em condições associadas à infecção, o seu nível se encontra bem mais elevado. Alguns autores sugerem que esta elevação de PCT em situações de SRIS seja devida a translocação bacteriana<sup>24</sup>.

Em voluntários sadios submetidos à aplicação de endotoxina de *Escherichia coli*, os níveis de PCT que eram indetectáveis no início do experimento, começavam a elevar-se cerca de 4 h após a injeção de endotoxina atingindo um platô de 4 ng/mL entre 8 e 24 h<sup>10</sup>. Brunkhorst e col. relataram aumento de PCT sérica três horas após contaminação iatrogênica de hemodialisato com *Acinetobacter baumannii*<sup>25</sup>. Ocorreu pico sérico aproximadamente 14 horas após a contaminação (300 ng/mL) tendo permanecido elevado por mais de 24 h. Níveis elevados de PCT por tempo prolongado correlacionam-se com o prognóstico da doença. Bourboulis e col. demonstraram que a resolução do quadro séptico era concomitante à diminuição dos níveis de PCT<sup>18</sup> e que a sua persistência em altos valores estava associada com a piora clínica e a evolução desfavorável. A diminuição dos níveis de PCT em resposta favorável ao tratamento foi confirmada por outros autores<sup>16,26</sup>, porém, quando seus níveis permanecem elevados a PCT é indicador prognóstico para falha de tratamento ou reinfecção.

Em ambiente de Terapia Intensiva, níveis de PCT > 1 ng/mL estão associados a processos sépticos, sendo que concentrações maiores que 10 ng/mL ocorrem quase exclusivamente em pacientes com sepse grave e choque séptico<sup>27-29</sup>. Ugarte e col.<sup>16</sup> também apresentaram resultados que confirmaram a existência de relação direta entre níveis elevados de PCT e desfecho letal. Este fato pode ocorrer devido à inflamação grave ou diminuição da depuração hepática e renal. Seja qual for a explicação para este fato, a PCT pode ser usada como parâmetro de seguimento na terapia de pacientes sépticos. É importante lembrar que pacientes neutropênicos devem ser excluídos desta análise<sup>23</sup>, assim como pacientes com infecções causadas por parasitas e fungos.

Alguns trabalhos<sup>16,26</sup> mostram que a PCT é mais sensível e específica que a contagem de leucócitos e a temperatura corporal na distinção entre SRIS e sepse, sugerindo que a leucocitose ou a leucopenia estão mais associadas com a reação inflamatória do que com a presença de infecção bacteriana.

Embora melhor que a contagem de leucócitos na diferenciação entre SRIS e sepse, não há valor aceito universalmente para interpretação dos níveis de PCT como indicador de sepse. O aumento do ponto de corte de 0,6 ng/mL para 1 ng/mL aumenta a sensibilidade de 54% para 64% e diminui a especificidade de 95% para 64%<sup>16,17</sup>. Gattas e Cook, após cuidadosa análise estatística em oito trabalhos cuja casuística variou de 33 a 405 pacientes, concluíram que os estudos de PCT ainda são inconsistentes e inconclusivos na diferenciação entre SRIS e sepse<sup>19</sup>. Na tabela 1 são apresentados os estudos que avaliam a sensibilidade e a especificidade da procalcitonina para o diagnóstico de sepse.

Tabela 1 – Trabalhos Comparando PCT para o Diagnóstico de Sepse.

| Autor                        | (Total) n | Valor da PCT | Sensibilidade e Especificidade | População Estudada                  |
|------------------------------|-----------|--------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Chan e col. <sup>26</sup>    | 125       | 0,6 ng/mL    | S= 69,5%<br>E= 64,6%           | Departamento de emergência          |
| Ugarte e col. <sup>16</sup>  | 190       | 0,6 ng/mL    | S= 67,3%<br>E= 61,3%           | UTI clínico-cirúrgica               |
| Clecl'h e col. <sup>17</sup> | 75        | 1 ng/mL      | S= 95%<br>E= 54%               | UTI clínica                         |
| Aouifi e col. <sup>29</sup>  | 97        | 1 ng/mL      | S= 85%<br>E= 95%               | Pós-operatório de cirurgia cardíaca |
| Muller e col. <sup>28</sup>  | 101       | 1 ng/mL      | S= 89%<br>E= 94%               | UTI clínica                         |

## PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) foi identificada no início do século passado por Tillet e Francis no soro de pacientes com pneumonia<sup>30</sup>. Esta proteína plasmática apresentava a capacidade de se precipitar com uma fração de polissacarídeos (chamados de fração C) do *Streptococcus pneumoniae*. A designação de “fase aguda” foi introduzida para classificar pacientes com infecção cujo soro era PCR positivo. Com o passar dos anos, a PCR mostrou-se útil como indicador de uma série de doenças inflamatórias (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, esclerose sistêmica e outras) tornando-se de utilização ampla e disseminada no meio médico.

A PCR é um pentâmero com subunidades de 23 KDa que são altamente resistentes à proteólise<sup>31</sup>. Esta família de proteínas está presente em praticamente toda a evolução dos vertebrados, sugerindo que ela faz parte da resposta imune inata<sup>32</sup>.

Na presença de cálcio a PCR liga-se a vários polissacarídeos e peptídeopolissacarídeos presentes em fungos, bactérias e parasitas. Este complexo ativa a via clássica do complemento atuando como opsoninas e promovendo a fagocitose<sup>33</sup>. A PCR é a única proteína de fase aguda envolvida diretamente na depuração de microorganismos, estimulando a citotoxicidade celular através da ativação de neutrófilos e do aumento da atividade de células NK<sup>34</sup>. Em um relato de caso<sup>35</sup>, a PCR foi encontrada no tecido necrótico de paciente séptico, sugerindo sua participação no processo de necrose através da ativação de complemento.

A concentração sérica da PCR em pessoas saudáveis é de aproximadamente 0,8 mg/L (0,3-1,7 mg/L) e está abaixo de 10 mg/L em 99% das amostras de pessoas normais<sup>32</sup>.

A PCR é sintetizada predominantemente pelo fígado como proteína de fase aguda, principalmente em resposta ao estímulo da IL-6<sup>31,36</sup>, existindo também correlação entre seus níveis com o fator de necrose tumoral alfa e a IL-1B. Pode ser detectada no sangue em 4 a 6 horas após o estímulo e a sua concentração dobra em aproximadamente 8 horas, com o pico sérico entre 36 e 50 horas. Após a retirada do estímulo, sua meia vida é de aproximadamente 19 horas. Com exceção de falência hepática (situação na qual o exame não é aplicável), o nível sérico varia conforme o estímulo e a taxa de produção.

## PCR COMO INDICADOR DE SEPSE

O valor da PCR em pacientes sépticos tem sido avaliado em diferentes situações clínicas<sup>37-40</sup>. Apresenta sensibilidade que varia entre 71,5% e 98,5% e especificidade de 66,6% e 87,3% de acordo com o método usado e o desenho dos trabalhos<sup>16,38,40</sup>. Em estudo realizado na Espanha<sup>40</sup>, Sierra e col. demonstraram que uma única medida de PCR realizada dentro das primeiras 24 horas do diagnóstico de SRIS pode ser usada para auxiliar no diagnóstico de sepse.

Embora a PCR mostre sensibilidade e especificidade superior a parâmetros utilizados classicamente como temperatura corpórea e contagem de leucócitos<sup>16,32,38</sup>, por ser um indicador inespecífico, não deve ser utilizada isoladamente para o diagnóstico de sepse, devendo-se levar em conta as alterações clínicas apresentadas. Os seus valores são diretamente proporcionais ao insulto orgânico, sendo que para a SRIS a média de elevação fica em torno de 66-70 mg/L; 98-108 mg/L na sepse, chegando a 126-173 mg/L nos casos de choque séptico<sup>16,41</sup>.

A medida evolutiva de PCR tem valor prognóstico quanto a eventos maiores como falência orgânica múltipla e mortalidade. Lobo e col. mostraram que, em pacientes com pontuação APACHE comparável na internação em UTI, níveis persistentemente elevados de PCR estavam associados com pior evolução clínica e maior taxa de mortalidade<sup>39</sup>. Embora exista correlação entre PCR e SOFA “*Sequential Organ*

*Failure Assessment*” o coeficiente de correlação de 0,292 não atinge significância estatística<sup>42</sup>.

A PCR também foi avaliada como resposta à terapia<sup>32</sup>, mostrando que com a resolução do processo infeccioso, seus níveis tendem a diminuir. Da mesma forma, na falência terapêutica a concentração sérica deste indicador permanece elevada. Em casos de infecção recorrente, a medida evolutiva de PCR mostra uma variação bimodal, mostrando diminuição com a resolução da infecção e nova elevação com a infecção recorrente ou novo quadro infeccioso instalado. Na tabela 2 encontram-se os estudos que avaliam a sensibilidade e a especificidade da proteína C reativa para o diagnóstico de sepse.

| Autor                       | (Total) n | PCR       | Sensibilidade (S) e Especificidade (E) | População Estudada         |
|-----------------------------|-----------|-----------|--|----------------------------|
| Sierra e col. <sup>40</sup> | 125       | 8 mg/dL   | S= 94,3%<br>E= 87,3%                   | UTI geral                  |
| Povoa e col. <sup>38</sup>  | 23        | 5 mg/dL   | S= 98,5%<br>E= 75%                     | UTI geral                  |
| Ugarte e col. <sup>16</sup> | 190       | 7,9 mg/dL | S= 71,8%<br>E= 66,6%                   | UTI clínico-cirúrgica      |
| Muller e col. <sup>28</sup> | 101       | 10 mg/dL  | S= 71%<br>E= 78%                       | UTI clínica                |
| Chan e col. <sup>26</sup>   | 120       | 6 mg/dL   | S= 67,2%<br>E= 93,9%                   | Departamento de emergência |

### PROCALCITONINA X PROTEÍNA C REATIVA

Diversos autores têm comparado PCR com PCT como indicadores de sepse<sup>16,42-44</sup> e obtido os mais diversos tipos de resultados. As comparações nem sempre levam em conta as diferenças fisiológicas dos indicadores. Sabe-se que a procalcitonina é encontrada mais precocemente e tem menor tempo de permanência no sangue de pacientes infectados se comparada com a PCR. De acordo com estes fatos, Castelli e col. encontraram maior aumento de PCR em estágios mais leves de disfunção orgânica e inflamação sistêmica, sendo que seus valores não mostravam um aumento muito importante em estágios mais graves da doença. Ao contrário, a PCT aumentava especialmente com disfunção orgânica, sepse grave e choque séptico<sup>42</sup>. Neste mesmo estudo a PCT elevou-se mais rapidamente que a PCR permitindo o diagnóstico de sepse com antecedência de 24-48 h.

Em um estudo envolvendo 70 pacientes, Luzzani e col. mostraram que a PCT tem melhor correlação com a gravidade da doença, quando avaliada pela pontuação SOFA, sendo que a PCR atingia valores máximos com valores SOFA baixos<sup>43</sup>.

É importante lembrar que em relação a custos e disponibilidade de realização a PCR leva vantagem, por ser um método mais barato e de fácil acesso, sendo possível a sua realização em praticamente qualquer Unidade de Terapia Intensiva. O custo da realização da PCR gira em torno de cinco dólares, enquanto a PCT custa, pelo menos, duas vezes mais<sup>32</sup>.

Uma das alternativas levantadas pelos estudiosos no assunto, não seria a comparação de um indicador com outro, mas sim a associação dos dois indicadores. Nesta abordagem, a PCT e a PCR são igualmente eficazes no diagnóstico de

complicações infecciosas, porém a PCT é superior na identificação da gravidade da doença e no acompanhamento evolutivo, sendo que a combinação dos dois indicadores torna o diagnóstico mais específico<sup>16</sup>. Na tabela 3 encontram-se os estudos que avaliam a área sobre a curva ROC da PCT e PCR para o diagnóstico de sepse.

| Estudo                        | n   | Area sob ROC* - PCR | Area sob ROC* - PCT | Valor de p | População Estudada         |
|-------------------------------|-----|---------------------|---------------------|------------|----------------------------|
| Ugarte e col. <sup>16</sup>   | 190 | 0,78                | 0,66                | < 0,05     | UTI clínico-cirúrgica      |
| Castelli e col. <sup>42</sup> | 150 | 0,794               | 0,731               | < 0,05     | UTI clínico-cirúrgica      |
| Luzzani e col. <sup>43</sup>  | 70  | 0,677               | 0,925               | < 0,0001   | UTI clínico-cirúrgica      |
| Chan e col. <sup>26</sup>     | 120 | 0,879               | 0,689               | < 0,05     | Departamento de emergência |
| Muller e col. <sup>28</sup>   | 101 | menor**             | maior**             | = 0,01     | UTI clínica                |

\*ROC – receiver operating characteristic curves

\*\*não citados valores no artigo original

### CONCLUSÃO

Apesar das inovações tecnológicas e dos atuais métodos diagnósticos, ainda não se dispõe de um indicador confiável na distinção entre pacientes com resposta inflamatória exacerbada e pacientes com infecção. Diversos indicadores foram avaliados na tentativa de diagnóstico precoce de quadros infecciosos, porém nenhum deles identifica a sepse como a troponina o faz com o infarto agudo do miocárdio.

Apesar da polêmica, há evidência de que a PCR é tão sensível quanto a PCT no diagnóstico de sepse e de que a PCT se correlaciona melhor com a evolução para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e com a taxa de mortalidade.

Estas observações sugerem utilizar a PCR (pela facilidade de sua realização e baixo custo) para o diagnóstico e, se necessário, complementar a avaliação com PCT de forma evolutiva.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As definições de SRIS e sepse já existem há mais de dez anos e, seus critérios, exclusivamente baseados em dados clínicos, vêm sendo cada vez mais questionados. Nos últimos anos, tem-se destacado a importância do diagnóstico precoce dos quadros sépticos, com o auxílio de exames como a procalcitonina e proteína C reativa. Esta revisão tem como objetivo mostrar a importância destes indicadores, utilidades e limitações no auxílio diagnóstico entre resposta inflamatória sistêmica com a presença ou não de infecção.

**CONTEÚDO:** Apesar das inovações tecnológicas e dos métodos diagnósticos ao longo dos anos, ainda não se dispõe de um indicador confiável na distinção entre pacientes com resposta inflamatórias exacerbada e pacientes com infecção. Embora não sejam específicos, a procalcitonina e a proteína

C reativa são, nos dias atuais, os indicadores de sepse mais utilizados e confiáveis, merecendo destaque na Conferência Internacional de Sepse de 2001.

**CONCLUSÕES:** Os trabalhos têm mostrado que estes indicadores são mais sensíveis e específicos que os tradicionalmente utilizados, como leucocitose ou temperatura corporal. A PCR é tão sensível quanto a PCT no auxílio para o diagnóstico de sepse. A PCT tem melhor correlação com a evolução para disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e taxa de mortalidade.

**Unitermos:** procalcitonina, proteína C reativa, sepse

## REFERÊNCIAS

- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:864-874.
- Baue AE - A debate on the subject "Are SIRS and MODS important entities on the clinical evaluation of patients?" The con position. *Shock*, 2000;14:590-593.
- Marshall JC - SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock*, 2000;14:586-589.
- Opal SM - The uncertain value of definition for SIRS. Systemic inflammatory response syndrome. *Chest*, 1998;113:1442-1443.
- Vincent JL - Dear SIRS I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med*, 1997;25:372-374.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S et al - Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999;115:462-474.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al - 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003;29:530-538.
- Bohuon C - A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*, 2000;26:146-147.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al - High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993;341:515-518.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF et al - Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79:1605-1608.
- Snider RH, Nysten ES, Becker KL et al - Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med*, 1997;45:552-560.
- Jacobs JW, Lund PK, Potts JT et al - Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem*, 1981;256:2803-2807.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S et al - Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*, 1999;134:49-55.
- Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ et al - Expression and secretion of procalcitonin and calcitonina gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*, 2004;32:1715-1721.
- Muller B, Becker KL - Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*, 2001;131:595-602.
- Ugarte H, Silva E, Mercan D et al - Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit. Care Med*, 1999;27:498-504.
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al - Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit. Care Med*, 2004;32:1166-1169.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P et al - Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*, 2002;28:1351-1356.
- Gattas DJ, Cook DJ - Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care*, 2003;18:52-58.
- Hensel M, Volk T, Docke WD et al - Hyperprocalcitonemia in patients with noninfection SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1998;89:93-104.
- Kilger E, Pichler B, Goetz AE et al - Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998;46:130-133.
- Boeken U, Feindt P, Zimmermann N et al - Increased preoperative C-reactive protein (CRP) values without signs of infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB) operations. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998;13:541-545.
- Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI et al - Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in healthy leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol*, 2001;115:53-57.
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M - Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*, 2000;26:1193-1200.
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF - Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*, 1998;24:888-889.
- Chan Y, Tseng C, Tsay P et al - Procalcitonin as a marker of bacterial infections in the emergency department: an observational study. *Crit Care*, 2003;8:R12-R20.
- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al - Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 1997;25:607-613.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H et al - Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*, 2000;28:977-983.
- Aouifi A, Piriou V, Bastien O et al - Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*, 2000;28:3171-3176.
- Tillet WS, Francis T - Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*, 1930;52:561-571.
- Gabay C, Kushner I - Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999;340:448-454.
- 32; Povoia P - C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*, 2002;28:235-243.
- Mold C, Gewurz H, Du Clos TW - Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology*, 1999;42:23-30.
- Pepys MB - C-reactive protein fifty years on. *Lancet*, 1981;1:653-657.
- Baidoshvili A, Nijmeijer R, Lagrand WK et al - Localisation of C reactive protein in infarcted tissue sites of multiple organs during sepsis. *J Clin Pathol*, 2002;55:152-153.
- Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A et al - Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 1999;27:1814-1818.
- Almirall J, Bolibar I, Tornan P et al - Contribution of C-Reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004;125:1335-1342.
- Povoia P, Almeida E, Moreira P et al - C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*, 1998;24:1052-1056.
- Lobo SM, Lobo FR, Bota DP et al - C-Reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 2003;123:2043-2049.
- Sierra R, Rello J, Bailen MA et al - C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004;30:2038-2045.
- Suprin E, Camus C, Gacouin A et al - Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*, 2000;26:1232-1238.
- Castelli GP, Pognani C, Meisner M et al - Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*, 2004;8:R234-R242.
- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R et al - Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*, 2003;31:1737-1741.
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR et al - Procalcitonin and C-reactive protein during early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*, 1998;24:185-188.