

## Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse: revisão sistemática da literatura

Cliente: ThermoFisher/Roche/Siemens/bioMérieux

Versão: 05 de abril de 2019

# **Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse**

---

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

# SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....                                | 5  |
| LISTA DE TABELAS.....  | 6  |
| LISTA DE FIGURAS.....  | 7  |
| 1. CONTEXTO .....  | 8  |
| 1.1 Objetivo do parecer .....                                      | 8  |
| 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA..... | 8  |
| 2.1. Visão geral da doença .....                                   | 8  |
| 2.2. Epidemiologia.....  | 9  |
| 2.3. Fisiopatologia .....  | 10 |
| 2.3.1. Procalcitonina.....   | 10 |
| 2.4. Fatores de risco .....  | 11 |
| 2.5. Impacto da doença.....  | 12 |
| 2.6. Classificação .....   | 13 |
| 2.7. Diagnóstico.....  | 14 |
| 2.8. Abordagem terapêutica .....                                   | 14 |
| 2.8.1. Necessidades médicas não atendidas.....                     | 19 |
| 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....                           | 21 |
| 3.1. Testes B·R·A·H·M·S PCT™ .....                                 | 21 |
| 3.1.1. VIDAS B·R·A·H·M·S PCT™ (BioMérieux).....                    | 21 |
| 3.1.2. ELECSYS B·R·A·H·M·S PCT™ (Roche) .....                      | 22 |
| 3.1.3. ADVIA B·R·A·H·M·S PCT™ (Siemens) .....                      | 22 |
| 3.1.4. B·R·A·H·M·S PCT™ Sensitive Kryptor (ThermoFisher) .....     | 23 |
| 3.2. Indicação .....   | 24 |
| 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....                                     | 25 |
| 4.1. Questão do estudo .....                                       | 25 |
| 4.1.1 Intervenção .....  | 25 |
| 4.1.2 População .....  | 25 |
| 4.1.3 Comparação .....   | 26 |
| 4.2. Estratégia de busca .....                                     | 26 |
| 4.2.1 Fontes de dados .....  | 26 |
| 4.2.2 Vocabulário controlado.....                                  | 26 |
| 4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....              | 31 |
| 4.4. Critérios de qualidade .....                                  | 32 |
| 4.4.1 Avaliação crítica.....                                       | 32 |
| 4.4.2 Qualidade da evidência .....                                 | 32 |
| 4.5. Resultados da busca realizada .....                           | 34 |
| 4.5.1 Seleção dos artigos.....                                     | 34 |
| 4.5.2 Descrição dos estudos selecionados .....                     | 35 |

## CONFIDENCIAL

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4.5.3 | Análise da qualidade da evidência .....   | 58 |
| 4.5.4 | Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 59                                  |    |
| 5.    | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....   | 64 |
| 6.    | REFERÊNCIAS .....   | 66 |
|       | ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....  | 73 |
|       | ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> ..... | 74 |
|       | ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....   | 75 |
|       | ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....  | 81 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>ACCP</b>                    | <i>American College of Chest Physicians</i>  |
| <b>AIDS</b>                    | <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i> , SIDA = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| <b>ANS</b>                     | Agência Nacional da Saúde Suplementar  |
| <b>APACHE II</b>               | <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>                                   |
| <b>CALC-1</b>                  | <i>calcitonin/calcitonin gene-related peptide-I</i>  |
| <b>CDC</b>                     | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>  |
| <b>cGRP</b>                    | <i>calcitonin gene-related peptide</i>   |
| <b>CID-9</b>                   | Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão   |
| <b>CRD</b>                     | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>  |
| <b>CT-mRNA</b>                 | RNA mensageiro da calcitonina  |
| <b>DPOC</b>                    | Doença pulmonar obstrutiva crônica   |
| <b>ECLIA</b>                   | Técnica de imunoensaio de eletroquimioluminescência  |
| <b>ECR</b>                     | Estudo clínico randomizado   |
| <b>ELFA</b>                    | <i>Enzyme-Linked Fluorescent-Assay</i>   |
| <b>HR</b>                      | <i>Hazard ratio</i>  |
| <b>IC</b>                      | Intervalo de confiança   |
| <b>IC95%</b>                   | Intervalo de confiança 95%   |
| <b>IIQ</b>                     | Intervalo interquartil   |
| <b>IL-6</b>                    | Interleucina 6   |
| <b>ITT</b>                     | Intenção de tratamento   |
| <b>LILACS</b>                  | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde                               |
| <b>LPS</b>                     | Lipopolissacarídeo   |
| <b>OR</b>                      | <i>Odds ratio</i>  |
| <b>PCT</b>                     | Procalcitonina   |
| <b>PP</b>                      | Por protocolo  |
| <b>QUADAS-2</b>                | <i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests</i>                                     |
| <b>RR</b>                      | Risco relativo   |
| <b>SRIS</b>                    | Síndrome da resposta inflamatória sistêmica  |
| <b>SCCM</b>                    | <i>Society Critical Care Medicine</i>  |
| <b>SAPS II</b>                 | <i>Simplified Acute Physiology Score II</i>  |
| <b>SNC</b>                     | Sistema nervoso central  |
| <b>SOFA</b>                    | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>   |
| <b>TA</b>                      | Terapia antimicrobiana   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Fator de necrose tumoral alfa  |
| <b>TRACE</b>                   | <i>Time-Resolved Amplified Cryptate Emission</i>   |
| <b>TSR</b>                     | Terapia de substituição renal.   |
| <b>UTI</b>                     | Unidade de terapia intensiva   |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Fatores de risco relacionados à sepse. Adaptado de NICE, 2018 (16) e Barros, 2016. (4) .....  | 12 |
| Tabela 2. Quadro de definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico. Terceiro Consenso Internacional, 2016. (2).....                            | 13 |
| Tabela 3. Algoritmo para administração de terapia antimicrobiana guiada pela procalcitonina em pacientes com doença moderada. Adaptado de Schuetz <i>et al.</i> , 2019 (28) ..... | 17 |
| Tabela 4. Algoritmo para administração de terapia antimicrobiana guiada pela procalcitonina em pacientes com doença grave. Adaptado de Schuetz <i>et al.</i> , 2019 (28) .....    | 18 |
| Tabela 5. Indicação de bula para tomada de decisão. BioMérieux, 2016. (40) .....  | 21 |
| Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO. ....   | 25 |
| Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....  | 27 |
| Tabela 8. Estratégias de busca. ....  | 30 |
| Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....   | 35 |
| Tabela 10. Desfecho primário. Adaptado de Bloos, 2016. (49) .....   | 44 |
| Tabela 11. Desfechos secundários. Adaptado de Bloos, 2016. (49) .....   | 46 |
| Tabela 12. Desfechos primários e secundários. Adaptado de Jong, 2016. (50).....   | 51 |
| Tabela 13. Desfechos dos pacientes associados ao uso de procalcitonina. Adaptado de Chu, 2017. (51) .....   | 54 |
| Tabela 14. Parâmetros dos desfechos primários. Adaptado de Hohn, 2013. (52) .....   | 56 |
| Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.....   | 58 |
| Tabela 16. Revisões sistemáticas incluídas para análise.....  | 59 |
| Tabela 17. Ensaios clínicos randomizados incluídos para análise.....  | 60 |
| Tabela 18. Estudos observacionais incluídos para análise.....   | 62 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Destino da procalcitonina durante a inflamação e em condições normais. Vijayan, 2017. (8) .....   | 11 |
| Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (40) .....   | 33 |
| Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos. ....  | 34 |
| Figura 4. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade no maior seguimento. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....          | 36 |
| Figura 5. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade em 28 dias. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....                   | 37 |
| Figura 6. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade após alta da UTI. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....             | 37 |
| Figura 7. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade após alta hospitalar. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....         | 38 |
| Figura 8. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de uso de terapia antimicrobiana. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....   | 38 |
| Figura 9. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de permanência na UTI. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....              | 39 |
| Figura 10. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na frequência de reinfecção. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....                | 40 |
| Figura 11. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na ocorrência de morte relacionada a sepse. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) ..... | 40 |
| Figura 12. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na frequência de infecção hospitalar. Adaptado de Andriolo <i>et al.</i> (2017). (44) .....       | 41 |
| Figura 13. Sobrevida global nos grupos guiado por procalcitonina e convencional (p=0,63). Adaptado de Bloss, 2016. (45) .....   | 45 |
| Figura 14. Sobrevida global nos quatro braços do estudo. Adaptado de Bloss, 2016. (45) .....  | 45 |
| Figura 15. Frequência dos dias livres de antibióticos nos grupos de uso do algoritmo da procalcitonina e convencional (p=0,03). Adaptado de Bloos, 2016. (45) .....             | 48 |
| Figura 16. Kaplan-Meier para a probabilidade de sobrevida desde a randomização até o dia 365, na população ITT modificada. Adaptado de Jong, 2016. (46) .....                   | 50 |
| Figura 17. Apresentação gráfica dos parâmetros dos desfechos primários. Hohn, 2013. (48) ..   | 57 |

## 1. CONTEXTO

### 1.1 Objetivo do parecer

O teste da procalcitonina (Testes B·R·A·H·M·S PCT™) está sendo proposto para a seguinte indicação:

**Pacientes com sepse:**

Auxiliar na decisão clínica de redução do tempo de uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do uso do teste de procalcitonina para auxiliar na tomada de decisão sobre a descontinuação do uso de antibióticos e duração da hospitalização em pacientes com sepse.

## 2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 2.1. Visão geral da doença

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada pela resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, tendo como agentes etiológicos mais comuns as bactérias, podendo, também, ser causada por vírus, fungos e protozoários. (1,2) A sepse é a causa mais comum de morte por infecção (3) e em unidades de terapia intensiva (UTI), configurando um problema de saúde pública de alto impacto. A evolução do quadro da sepse para choque séptico decorre do tratamento inadequado adotado nessas condições, aumentando o risco de mortalidade dos pacientes. (4)

No Brasil, a incidência anual de sepse cresceu 50,5% entre os anos de 2006 e 2015 e suas taxas de letalidade e mortalidade também apresentaram acréscimo. (5)



As manifestações clínicas da sepse incluem as que são associadas ao sítio de infecção em questão, sendo caracterizada pela presença de uma resposta inflamatória exacerbada somada aos sinais de disfunção orgânica como taquicardia e taquipneia. Os sinais do choque séptico são facilmente notados, uma vez que a hipotensão apresentada é notória, porém, o diagnóstico dessa fase é tardio, tendo menor probabilidade de evitar o óbito do paciente. (1)

O diagnóstico tardio ou incorreto da sepse é um empecilho à tomada de decisão quanto ao tratamento ideal. A realização da hemocultura permite a identificação do patógeno, a fim de promover o uso correto de antibioticoterapia, assim como seu descalonamento no momento correto, evitando riscos como o surgimento de espécies resistentes. Porém, apenas 30% a 50% dos pacientes possuem hemocultura positiva. (6)

Neste cenário, o advento de tecnologias como os biomarcadores, juntamente com a descoberta da produção de procalcitonina no curso da infecção bacteriana, possibilitou o surgimento de potenciais instrumentos que podem influenciar na tomada de decisão após avaliação do risco de progressão para choque séptico e de redução do tempo de uso de antibióticos. (7,8)

## **2.2. Epidemiologia**

A estimativa global da incidência de sepse a cada 100.000 habitantes em 2012 variou de 22 a 240 (estimativa mais plausível de 149 a 240/100.000) e de choque séptico foi de 11 casos a cada 100.000 habitantes. A taxa de letalidade, fator dependente do cenário e da gravidade da doença, pode chegar a 30% para sepse e 80% para choque séptico. (9)

Um estudo publicado por Hershey *et al.* (2017) estimou que a sepse afeta mais de 1,5 milhões de cidadãos americanos. (10) Já na Europa, a incidência média de sepse em UTIs foi de 30% dos pacientes internados. (11) Em 2012, a sepse atingiu a letalidade global de 18%, sendo a menor já relatada em estudos com populações extensas. (1)

No Brasil, entre os anos de 2006 e 2015, a incidência de sepse cresceu 50,5%, ou seja, de 31,5 casos a cada 100.000 habitantes para 47,4/100.000 habitantes. Em relação ao tipo de hospitalização de pacientes com sepse, um total de 29,1% das internações foram em UTIs, com uma média de permanência de 8 dias. A taxa geral de letalidade devido à sepse foi de 46,3% e de pacientes admitidos na UTI foi de 64,5%. Nos hospitais públicos, a letalidade foi maior (55,5%) do que em hospitais da rede privada (37,0%), assim como o tempo médio de permanência (10,3

dias vs. 7,6 dias). (5) Considerando a mortalidade, uma taxa de 24,6 óbitos por 100.000 habitantes é observada no Brasil. (12) Entre os diagnosticados com sepse, a mortalidade em pacientes com choque séptico foi de 65,3% e com sepse foi de 34,4%. (13)

### **2.3. Fisiopatologia**

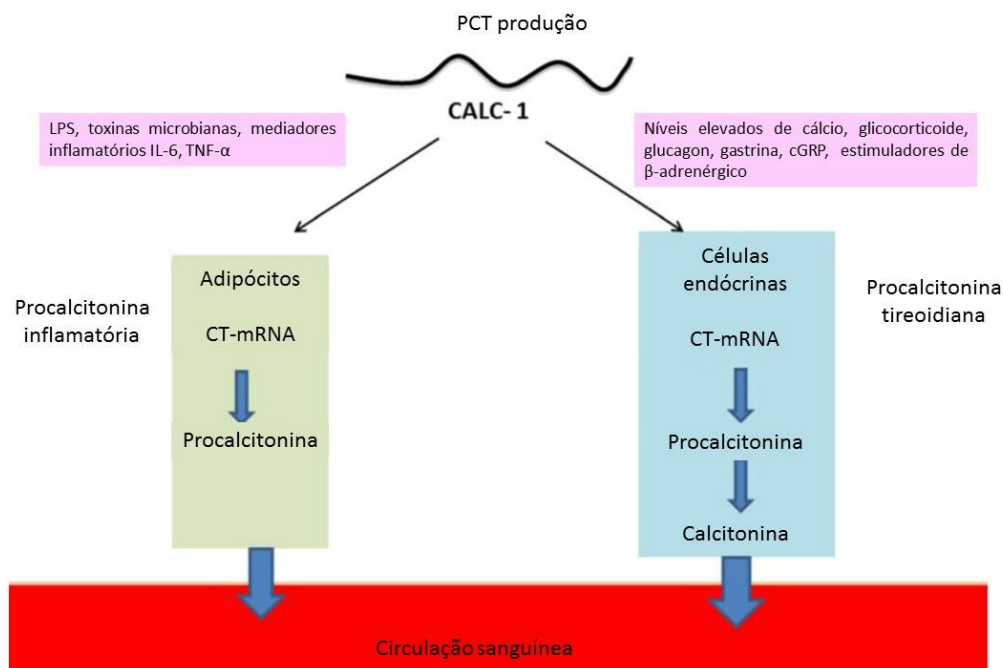
A sepse se estabelece devido ao desenvolvimento de uma resposta desregulada do organismo hospedeiro frente à presença de um agente infeccioso. Esse cenário leva os leucócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias, uma vez que ocorre o reconhecimento de padrões moleculares de patógenos por receptores semelhantes a *Toll* (TLR), responsáveis pelo controle e eliminação da infecção. Em contrapartida, o organismo também necessita regular a inflamação a partir de uma resposta anti-inflamatória. Caso ocorra o desequilíbrio entre a resposta pró e anti-inflamatória, a consequência dessa instabilidade é responsável pelas disfunções orgânicas que culminam na sepse, gerando por exemplo, alterações celulares e circulatórias. (1,14)

As alterações na macrocirculação provenientes da sepse geram o aumento da permeabilidade capilar e a vasodilatação, que contribuem para um quadro de hipovolemia relativa e hipotensão. A microcirculação alterada culmina no aumento da permeabilidade capilar, redução da densidade capilar, formação de edema intersticial, fluxo sanguíneo turbilhonar, alteração da reologia celular, trombose e depressão miocárdica. As alterações celulares provenientes da resposta inflamatória são a apoptose e a hipóxia citopática, quando existe dificuldade das mitocôndrias na utilização de oxigênio. (1)

#### **2.3.1. Procalcitonina**

A procalcitonina (PCT), precursor do hormônio da calcitonina, é encontrada em células C tireoidianas e em células endócrinas pulmonares e possui um papel metabólico na homeostase do cálcio. (15) Em indivíduos saudáveis, toda a PCT produzida em células tireoidianas C é convertida em calcitonina, ou seja, não há a liberação de PCT na corrente sanguínea e os níveis de PCT são muito baixos (0,05 ng/mL). Em pacientes com sepse bacteriana, a PCT é produzida por vias alternativas como a induzida diretamente por lipopolissacarídeo (LPS) ou outro metabólito tóxico proveniente de microorganismos, ou indiretamente por vários mediadores

inflamatórios como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre outros (Figura 1). (8)



**Figura 1. Destino da procalcitonina durante a inflamação e em condições normais. Vijayan, 2017. (8)**

LPS: lipopolissacarídeo; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; CALC-1: *calcitonin/calcitonin gene-related peptide-1*; cGRP: *calcitonin gene-related peptide*; CT-mRNA: RNA mensageiro da calcitonina; PCT: procalcitonina.

## 2.4. Fatores de risco

Os fatores de risco ligados ao desenvolvimento da sepse podem estar relacionados a condições pré-existent do paciente ou relacionados à hospitalização na UTI. Os principais fatores estão representados na Tabela 1.

**Tabela 1. Fatores de risco relacionados à sepse. Adaptado de NICE, 2018 (16) e Barros, 2016.**

(4)

| Classificação dos fatores    | Fatores de risco   |
|------------------------------|--|
| Condições pré-existentes     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduos com menos de um ano de idade e maiores de 75 anos;</li> <li>• Indivíduos imunocomprometidos devido a doenças ou medicamentos;</li> <li>• Indivíduos submetidos a cirurgias e outros procedimentos invasivos nas últimas 6 semanas;</li> <li>• Indivíduos com a integridade da pele comprometida;</li> <li>• Indivíduos que realizam mal-uso de medicamentos intravenosos;</li> <li>• Mulheres grávidas, em período de puerpério ou que sofreram aborto nas últimas 6 semanas;</li> <li>• Infecções neonatais de início precoce.</li> </ul> |
| Condições relacionadas à UTI | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior tempo médio de hospitalização na UTI;</li> <li>• Elevada frequência de comorbidades como: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabetes;</li> <li>– Hipertensão;</li> <li>– AIDS;</li> <li>– DPOC;</li> </ul> </li> <li>• Utilização de procedimentos invasivos como: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cateter urinário;</li> <li>– Cateter venoso central;</li> <li>– Ventilação mecânica.</li> </ul> </li> </ul>  |

UTI: Unidade de terapia intensiva; AIDS: *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica.

## 2.5. Impacto da doença

O diagnóstico de sepse implica na possibilidade de diminuição da qualidade de vida do paciente e também na sua sobrevivência. (17) A má administração da terapia antimicrobiana em pacientes portadores de sepse, se não baseada no padrão de resistência à antimicrobianos do hospital, pode acarretar no aumento da taxa de mortalidade. (18) Neste cenário, o uso prolongado de antibióticos, pode também alterar a população da microbiota do paciente, aumentando o risco de colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, além de distúrbios gastrointestinais como gastrite, diarreia e dor intestinal. (19)

Em um estudo publicado por Kind *et al.* (1999), com 1.505 pacientes sobreviventes à sepse após alta hospitalar, apenas 44% dos pacientes com choque séptico sobreviveram dentro de um ano

de acompanhamento, 30% dos pacientes sobreviveram após dois anos e menos de 20% sobreviveram após oito anos. (20) O impacto da qualidade de vida é ainda maior na população idosa, uma vez que estes apresentam maior frequência de quadros moderados a graves. (17) A sepse também está vinculada ao desenvolvimento de condições como problemas na execução de atividades habituais e depressão. (21)

Outra complicação associada à sepse, é o aparecimento de encefalopatia séptica. Os principais mecanismos neuropatogênicos envolvidos no desenvolvimento desse quadro são a liberação de endotoxinas, mediadores inflamatórios, mecanismos regulatórios da microcirculação, ruptura da barreira hematoencefálica, disfunção mitocondrial, apoptose, mal funcionamento de astrócitos, ativação da micróglia e febre. (22)

O impacto econômico da sepse está intimamente relacionado aos custos de hospitalização dos pacientes, principalmente os de UTI, em crianças não-sobreviventes, pacientes cirúrgicos e pacientes com falência dos órgãos. O custo médio por caso nos Estados Unidos estimado no ano de 2001 foi de USD 22.100, totalizando USD 16,7 bilhões nacionalmente, tendo um aumento projetado de 1,5% ao ano. (23)

Segundo um estudo conduzido por Neira *et al.*, 2018 (5), no Brasil, o custo da sepse por hospitalização foi de USD 624, enquanto o custo diário de UTI por hospitalização foi de USD 1.708. O estudo elaborado por Sogayan *et al.*, 2008 (24) apresenta o custo mediano diário em hospitais públicos (USD 9.773) e privados (USD 9.490), não obtendo diferença significativa entre eles. (24)

## **2.6. Classificação**

As definições para classificar as diferentes fases de infecções graves foram padronizadas em 1992 por meio de um consenso entre a *Society Critical Care Medicine* (SCCM) e o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e atualizadas em 2016. A classificação utilizada atualmente está disponível na Tabela 2.

**Tabela 2. Quadro de definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e**

## choque séptico. Terceiro Consenso Internacional, 2016. (2)

|   |   |
|---|---|
| <b>Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)</b> | Presença de pelo menos 2 dos seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"><li>a) Temperatura central <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> ou <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>;</li><li>b) Frequência cardíaca <math>&gt;90\text{bpm}</math>;</li><li>c) Frequência respiratória <math>&gt;20\text{ rpm}</math> ou <math>\text{PaCO}_2 &lt;32\text{ mmHg}</math> (<math>4,3\text{kPa}</math>) ou necessidade de ventilação mecânica;</li><li>d) Leucócitos totais <math>&gt;12.000/\text{mm}^3</math> ou <math>&lt;4.000/\text{mm}^3</math> ou presença de <math>&gt;10\%</math> de formas jovens.</li></ul> |
| <b>Sepse</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à uma infecção;</li><li>• Suspeita ou diagnóstico de infecção;</li><li>• Aumento agudo <math>\geq 2</math> pontos no escore SOFA (característica de disfunção orgânica).</li></ul>   |
| <b>Choque séptico</b>                                     | Sepse com hipotensão persistente: <ul style="list-style-type: none"><li>• Necessidade de vasopressores para manter a pressão arterial média <math>\geq 65\text{ mmHg}</math>;</li><li>• Nível de lactato sérico <math>&gt;2\text{mmol/L}</math> (<math>18\text{mg/dL}</math>), apesar de ressuscitação volêmica adequada.</li></ul>   |

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

### 2.7. Diagnóstico

Atualmente não existem medidas clínicas objetivas que reflitam o conceito de resposta desregulada ao hospedeiro e por isso o diagnóstico é baseado em características clínicas e laboratoriais. (2) Além dos critérios clínicos, o diagnóstico da sepsé é realizado através de hemocultura, especialmente para pacientes com quadro grave. A coleta de mais de uma amostra de sangue – sendo três, o ideal – sem intervalo de tempo entre as punções (arteriais ou venosas) e em locais diferentes é importante para a realização do diagnóstico. (6) Recomenda-se que uma das punções seja percutânea e a outra através de um acesso vascular, a não ser que o dispositivo tenha sido inserido a menos de 48h. (25) Afim de não atrasar a antibioticoterapia, recomenda-se não aguardar picos febris para a realização da coleta. (6)

### 2.8. Abordagem terapêutica

Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Associação Médica Brasileira (AMB) e Instituto Latino Americano de Sepsé (ILAS)

Recomenda-se administração de antibióticos no momento do diagnóstico de sepse ou choque séptico. A terapia empírica de antimicrobianos de amplo espectro também é aplicada nestes pacientes, considerando critérios como foco primário da infecção, suscetibilidade dos patógenos conforme o local de aquisição da infecção, infecção prévia e uso recente de antimicrobianos. Nesse cenário, também se adequa a posologia dos medicamentos de acordo com as medidas de função renal do paciente. (26)

O descalonamento de antimicrobianos, ou seja, o estreitamento do espectro de ação dessa classe de fármacos (27), deve ser realizado a partir dos resultados dos testes de suscetibilidade do patógeno e sua identificação ou melhora clínica, afim de evitar aumento de eventos adversos e o aparecimento de cepas resistentes à terapia de amplo espectro. Em relação ao uso combinado de beta-lactâmicos, pode-se optar tanto por beta-lactâmicos combinados a aminoglicosídeos quanto a beta-lactâmicos de amplo espectro em monoterapia, uma vez que o último possui um espectro mais estreito em relação ao primeiro mencionado. Adicionalmente, a respeito da escolha da terapia para *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, deve-se considerar a prevalência da mesma no hospital. Caso seja elevada, não se recomenda a terapia com beta-lactâmicos, sim com glicopeptídeos, como vancomicina, ou oxazolidinona, considerado o risco de pressão seletiva para esses medicamentos. (26)

Em relação ao tempo de administração de antimicrobianos recomendado, quanto menor o tempo de terapêutica orientado pela evolução clínica do paciente, maior a segurança do tratamento. (26)

#### **Ministério da Saúde, Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, Hospital Albert Einstein e Instituto Latino Americano de Sepses**

Recomenda-se para a antibioticoterapia inicial a prescrição de um ou mais medicamentos que possuem atividade terapêutica contra possíveis patógenos causadores da infecção em curso. Contudo, restrições após a identificação do patógeno causador e a sensibilidade do mesmo no espectro dos antibióticos são necessárias a fim de evitar superinfecção e o surgimento de resistência. A escolha da antibioticoterapia também deve estar de acordo com o sítio da infecção, pois a farmacocinética dos medicamentos determina a concentração do fármaco no local. (6)

Em casos de infecção adquirida em ambiente hospitalar, leva-se em conta a prevalência e sensibilidade da população microbiológica do local onde se adquiriu a infecção para a escolha do antimicrobiano. Adicionalmente, recomendou-se a consideração de condições dos pacientes como intolerância, doença de base e cenário clínico. Recomenda-se para pacientes de alto risco – que realizaram uso prévio de antibióticos, que possuem um longo tempo de hospitalização e presença de dispositivos invasivos – uma combinação de antibióticos que contemplem os patógenos mais prováveis presentes na UTI ou no ambiente hospitalar em que estão internados. (6)

Recomenda-se que todos os pacientes recebam doses de ataque completa de cada antibiótico administrado nas primeiras 24h, sem correção para disfunção renal ou hepática. Entretanto, pacientes com sepse costumam a desenvolver um quadro de alterações renais e hepáticas ao longo do curso do tratamento, sendo necessária a correção da dose posteriormente. Periodicamente, a reavaliação da cultura e da evolução clínica do paciente em relação à resposta terapêutica deve ser realizada em 48 a 72h. (6)

Em relação ao tempo de terapia, recomenda-se que a duração do tratamento empírico de associação de antibióticos não ultrapasse de três a cinco dias. Já o tempo de tratamento deve durar de sete a dez dias, sempre relacionado à resposta clínica do paciente. Em caso de resposta lenta ou em pacientes imunocomprometidos, o tempo do tratamento pode ser prolongado. A utilização da dosagem de PCT ou de biomarcadores similares, apesar de não serem utilizados para diagnóstico, deve ser considerada para guiar a decisão clínica de parada da antibioticoterapia. (6)

### **Diretrizes internacionais para o tratamento da sepse**

Recomenda-se a administração de antibióticos via intravenosa dentro da primeira hora de diagnóstico de choque séptico e sepse grave, tendo como exemplo a terapia empírica inicial de um ou mais antimicrobianos que possuem amplo espectro, em concentrações adequadas direcionadas aos sítios de infecção. A antibioticoterapia deve ser reavaliada diariamente a fim de prever o descalonamento, sendo recomendada a quantificação dos níveis de PCT para esse aspecto, a fim de auxiliar a decisão clínica de descontinuação do uso de antibióticos. (25)



Recomendações internacionais orientam que o tratamento empírico de associação de antibióticos não deve ultrapassar dos três a cinco dias e que o descalonamento necessita ser realizado após o conhecimento da sensibilidade do patógeno causal da infecção. A terapia iniciada após a decisão de descalonamento compreende um período de sete a dez dias. O prolongamento desse período de terapia deve ser realizado em casos de pacientes imunocomprometidos, resposta lenta, focos de infecção incapazes de serem drenados, bacteremia por *S. aureus* e infecções virais ou fúngicas. (25)

### Diretrizes internacionais para utilização da procalcitonina em pacientes com sepse

Em 2019, um conjunto de especialistas produziu um algoritmo de administração de antibióticos guiado pela procalcitonina com base em suas opiniões e em evidências da literatura. (28) Neste documento, o uso da procalcitonina para guiar o tratamento com antimicrobianos considerando diferentes cenários é descrito, estabelecendo o seguimento de acordo com a gravidade da doença e a confirmação de infecção. O algoritmo para doença leve é sugerido para pacientes na atenção primária ou emergência, por exemplo, com diagnóstico de bronquite. As orientações para pacientes com doença moderada ou grave estão descritas na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente.

**Tabela 3. Algoritmo para administração de terapia antimicrobiana guiada pela procalcitonina em pacientes com doença moderada. Adaptado de Schuetz *et al.*, 2019 (28)**

| Pacientes com doença moderada fora da UTI (Definido por escores específicos como SOFA) |                                |                              |  |  |
|--|--------------------------------|------------------------------|--|--|
| Avaliação clínica inicial  | Infecção bacteriana incerta    |                              | Infecção bacteriana altamente suspeita |  |
| Resultado de PCT (µg/L)  | <0,25                          | ≥0,25                        | <0,25                                  | ≥0,25                                  |
| Probabilidade de infecção bacteriana (baseado no nível de PCT)                         | Baixa probabilidade            | Alta probabilidade           | Baixa probabilidade                    | Alta probabilidade                     |
| Interpretação geral  | Infecção bacteriana improvável | Infecção bacteriana provável | Infecção bacteriana possível           | Infecção bacteriana altamente provável |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| <b>Manejo da terapia antimicrobiana</b>            | Utilizar terapia antimicrobiana empírica com base no julgamento clínico, considerando outros testes diagnósticos | Utilizar terapia antimicrobiana com base no julgamento clínico   | Utilizar terapia antimicrobiana empírica com base no julgamento clínico, considerando outros testes diagnósticos | Utilizar terapia antimicrobiana com base no julgamento clínico   |
|  |  |  |  |  |
| <b>Recomendações para o seguimento do paciente</b> | Utilizar teste de PCT repetindo entre 6-24h para interrupção precoce da terapia se PCT ainda <0,25 µg/L          | Utilizar PCT a cada 24-48h para monitoramento e descontinuação da terapia se PCT <0,25 µg/L ou queda de 80%. | Considerar um 2º teste de PCT em 24h para interromper terapia se PCT ainda <0,25 µg/L                            | Utilizar PCT a cada 24-48h para monitoramento e descontinuação da terapia se PCT <0,25 µg/L ou queda de 80%. |

PCT: Procalcitonina; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

**Tabela 4. Algoritmo para administração de terapia antimicrobiana guiada pela procalcitonina em pacientes com doença grave. Adaptado de Schuetz *et al.*, 2019 (28)**

| Pacientes com doença grave na UTI (Definido por escores específicos como SOFA) |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| Avaliação clínica inicial  | Infecção bacteriana incerta  |  | Infecção bacteriana altamente suspeita   |  |
| Resultado de PCT (µg/L)  | <0,5   | ≥0,5   | <0,5   | ≥0,5   |
| Probabilidade de infecção bacteriana (baseado no nível de PCT)                 | Baixa probabilidade  | Alta probabilidade   | Baixa probabilidade  | Alta probabilidade   |
| Interpretação geral  | Infecção bacteriana improvável   | Infecção bacteriana provável                                   | Infecção bacteriana possível   | Infecção bacteriana altamente provável                         |
| <b>Manejo da terapia antimicrobiana</b>  | Utilizar terapia antimicrobiana empírica com base no julgamento clínico, considerando outros testes diagnósticos | Utilizar terapia antimicrobiana com base no julgamento clínico | Utilizar terapia antimicrobiana empírica com base no julgamento clínico, considerando outros testes diagnósticos | Utilizar terapia antimicrobiana com base no julgamento clínico |

|  |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| <b>Recomendações<br/>para o seguimento<br/>do paciente</b> | Utilizar PCT a cada 24-48h para monitoramento e descontinuação da terapia se PCT ainda <0,5 µg/L | Utilizar PCT a cada 24-48h para monitoramento e descontinuação da terapia se PCT <0,5 µg/L ou queda de 80%. | Considerar um 2º teste de PCT em 24h para interromper terapia se PCT ainda <0,5 µg/L | Utilizar PCT a cada 24-48h para monitoramento e descontinuação da terapia se PCT <0,5 µg/L ou queda de 80%. |
|  |  |   |  |   |

PCT: Procalcitonina; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

### 2.8.1. Necessidades médicas não atendidas

Um dos principais desafios da comunidade médica no século XXI é a resistência a antimicrobianos (29) e possui como principal causa atribuída o uso indevido ou prolongado. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) classificou diversas bactérias como ameaças graves e urgentes, sendo elas responsáveis por um impacto clínico e financeiro no sistema de saúde dos EUA. (30) Segundo o CDC, o uso correto de antibióticos salvaria 37 mil vidas de infecções causadas por bactérias resistentes nos últimos cinco anos. (31)

Adicionalmente, a conduta de administrar antibioticoterapia empírica de amplo espectro é controversa, uma vez que sua administração pode reduzir a mortalidade em pacientes com sepse (32), porém possui como consequência o desequilíbrio da microbiota do paciente. Esse desequilíbrio pode acarretar em infecções causadas por *C. difficile* e *Candida* (31), principalmente nas últimas fases da sepse. (33)

Por ser uma doença complexa, de heterogeneidade acentuada entre os pacientes e de grandes variações em suas manifestações, o diagnóstico primário é feito a partir de critérios propostos pela *Society Critical Care Medicine* (SCCM) e o *American College of Chest Physicians* (ACCP). Um dos principais objetivos da identificação da sepse em seus estágios iniciais é evitar a sua progressão, contudo, os critérios estabelecidos são pouco específicos e possuem pouca significância prognóstica ao identificar o nível de progressão da infecção. (34)

Atualmente, não existe uma tecnologia em saúde utilizada especificamente para guiar o tempo de tratamento destes pacientes disponível no rol da Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS). O leucograma e a medida da proteína C reativa são ferramentas disponíveis, porém, são

preconizadas para diagnóstico de sepse e não para acompanhamento do quadro e definição de conduta terapêutica. (14) Além disso, a procalcitonina demonstrou ser um biomarcador com maior sensibilidade e especificidade ao ser utilizada para o diagnóstico de infecções bacterianas graves, quando comparada a proteína C reativa. (35) Da mesma forma, estudos demonstram uma melhor acurácia da procalcitonina no diagnóstico da sepse, em relação à proteína C reativa. (36,37) Em pacientes com sepse, o descalonamento da terapia antimicrobiana empírica demonstra resultados satisfatórios em termos de eficácia e segurança e alguns estudos apresentam resultados utilizando a procalcitonina para guiar este processo. (38,39) Neste cenário, este dossiê tem como objetivo fornecer evidências que corroborem a incorporação do teste de PCT no rol da ANS para a redução do tempo de uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com diagnóstico de sepse.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

#### 3.1. Testes B·R·A·H·M·S PCT™

A PCT, um biomarcador indireto de infecções, está envolvida na manutenção dos níveis de cálcio no sangue. Liberada na circulação em resposta aos estímulos pró-inflamatórios, especialmente em infecções bacterianas, o teste da PCT pode auxiliar na decisão médica para iniciar ou interromper o tratamento com antibióticos, além de influenciar no período de hospitalização do paciente. (40)

Todos os testes mencionados abaixo utilizam a técnica quantitativa B·R·A·H·M·S PCT™ com o princípio de ELISA sanduíche para a quantificação de PCT sérica formando complexos anticorpo-PCT-anticorpo. A principal diferença entre os testes é o mecanismo de detecção desses complexos, porém todos apresentam a mesma função.

##### 3.1.1. VIDAS B·R·A·H·M·S PCT™ (BioMérieux)

A dosagem de PCT humana presente no soro ou no plasma é realizada a partir da técnica *Enzyme-Linked Fluorescent-Assay* (ELFA). A realização do teste automatizado depende de aparelhos da família VIDAS®. (40)

**Tabela 5. Indicação de bula para tomada de decisão. BioMérieux, 2016. (40)**

| Concentração PCT  | Análise/Recomendação   |
|-------------------|--|
| <0,10 ng/mL       | Indica ausência de infecção bacteriana. O tratamento com antibióticos é fortemente não recomendado.        |
| 0,10 a 0,25 ng/mL | Infecção bacteriana improvável. O tratamento com antibióticos é não recomendado.                           |
| 0,26 a 0,50 ng/mL | Infecção bacteriana possível. Recomenda-se tratamento com antibióticos.                                    |
| >0,50 ng/mL       | Indica a presença provável de infecção bacteriana. O tratamento com antibióticos é fortemente recomendado. |

#### 3.1.1.1. Metodologia do teste

O princípio do teste combina a técnica de ELISA sanduíche com uma detecção final em fluorescência. A primeira etapa do protocolo de execução do teste consiste na transferência da amostra para o poço que contém os reagentes (anticorpo anti-procalcitonina marcados com o conjugado fosfatase alcalina). Em seguida, a mistura é aspirada muitas vezes para que haja interação entre o antígeno e o anticorpo. (40)

Posteriormente, etapas de detecção são realizadas sucessivamente, sendo a primeira consistida na aspiração do substrato (4-metil umbeliferil-fosfato). A segunda reação é caracterizada pela interação entre o conjugado e o substrato (4-metil umbeliferona) e emite fluorescência a 420 nm. Terminadas as etapas, os resultados são calculados a partir de duas curvas de calibração presentes no aparelho onde é feita a leitura do teste. (40)

#### 3.1.2. ELECSYS B·R·A·H·M·S PCT™ (Roche)

A quantificação dos níveis séricos *in vitro* de PCT é realizada por meio de uma técnica de imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA) sanduíche. (41)

##### 3.1.2.1. Metodologia do teste

O protocolo de execução do teste é consistido por três etapas, onde a primeira consiste na incubação do soro do paciente com o anticorpo monoclonal específico para a PCT e com o anticorpo monoclonal complexo de rutênio, que reagem entre si. Na etapa subsequente, a adição de micropartículas revestidas de estreptavidina é realizada, dando início à fase sólida. Após a reação, a leitura é realizada a partir da indução de uma emissão quimioluminescente. Os resultados são gerados de acordo com uma curva de calibração desenvolvida pelo analisador. (41)

#### 3.1.3. ADVIA B·R·A·H·M·S PCT™ (Siemens)

O ADVIA B·R·A·H·M·S PCT™ é um teste automatizado de quimioluminescência para a determinação da PCT em plasma e soro humano. O princípio do ensaio consiste na combinação

de um imunoenensaio sanduíche com a detecção de uma emissão de luz em seu último passo. Para a obtenção de resultados, é necessário o uso de analisadores ADVIA Centaur/XP e ADVIA Centaur CP. (42)

#### *3.1.3.1. Metodologia do teste*

Após a coleta e a inserção da amostra no sistema, distribui-se 100µg de amostra em uma *cuvette* e é realizada uma incubação por 15 minutos. Em seguida, 75µ de reagente auxiliar são distribuídos e uma incubação de aproximadamente 6 minutos é efetuada a uma temperatura de 37°C. Um total de 50µ de fase sólida e 50µg de reagente *lite* são racionados e uma incubação de 18 minutos a uma temperatura de 37°C é realizada. A fase sólida é separada da mistura e o reagente em excesso é aspirado e logo após uma lavagem da *cuvette* é realizada e 300µl de reagentes são distribuídos. (42)

#### **3.1.4. B·R·A·H·M·S PCT™ Sensitive Kryptor (ThermoFisher)**

O teste B·R·A·H·M·S PCT™ Sensitive Kryptor é um teste automatizado de imunofluorescência sanduíche para a determinação de PCT no plasma e no soro humano. O princípio do teste é baseado na tecnologia TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*), a qual mede o sinal que é emitido por um imunocomplexo com um *delay* de tempo. Para análise do teste e a obtenção de seus resultados, se faz necessária a utilização de equipamentos como o BRAHMS Kryptor, BRAHMS Kryptor compact e BRAHMS Kryptor compact PLUS. (43)

#### *3.1.4.1. Metodologia do teste*

O teste é realizado a partir da coleta de 50µg de amostra. Logo ao inserir a amostra no equipamento responsável pela leitura, a sonda de amostragem das pipetas do analisador dispensa o conjugado do kit reagente e da amostra nos poços. A sonda é aquecida a fim de incubar a mistura reagente-amostra até a temperatura de 37°C, dispensando e misturando dentro do poço da reação. Após a mensuração do sinal de fluorescência, os dados obtidos do software são comparados com a curva-padrão. Todos os resultados são dados em µg. (43)

### **3.2. Indicação**

O teste de PCT é comercializado por diferentes empresas, estas referidas no tópico 3.1 (Testes B·R·A·H·M·S PCT™). Para este dossiê o teste está sendo avaliado com o objetivo de auxiliar na decisão clínica de redução do tempo de antibióticos e período de hospitalização em pacientes com sepse.

Além disso, o uso do teste de PCT não é indicado para pacientes imunodeprimidos, com doenças crônicas concomitantes ou outras condições em que o descalonamento não é indicado.



## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso do teste de PCT para auxiliar na tomada de decisão sobre a descontinuação do uso de antibióticos e duração da hospitalização em pacientes com sepse.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

**Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>P - População</b>     | Pacientes com diagnóstico de sepse.  |
| <b>I – Intervenção</b>   | Teste de procalcitonina.   |
| <b>C – Comparador</b>    | Sem restrição.   |
| <b>O – Desfechos</b>     | <u>Avaliação clínica</u> : eficácia e segurança.<br>- Desfechos clínicos: tempo de terapia com antibióticos; tempo de hospitalização.<br><u>Avaliação econômica</u> : razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental. |
| <b>Desenho de Estudo</b> | Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.   |

**Pergunta:** O uso do teste de PCT auxilia no manejo do paciente com sepse, refletindo na questão do tempo de uso de antibióticos e no tempo de hospitalização?

#### 4.1.1 Intervenção

Teste de PCT.

#### 4.1.2 População

Pacientes com diagnóstico de sepse.

#### 4.1.3 Comparação

Sem restrição.

### 4.2. Estratégia de busca

#### 4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o teste da PCT para auxiliar na tomada de decisão sobre a descontinuação do uso de antibióticos e duração da hospitalização em pacientes com diagnóstico de sepse. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### 4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 8).

**Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

|               | Linha da Patologia   | Linha da Intervenção   | Filtro por tipo de estudo  | Filtro econômico   |
|---------------|--|--|--|--|
| <b>PUBMED</b> | ("Sepsis"[Mesh]<br>OR "Neonatal<br>Sepsis"[Mesh])  | ("Pro-Calcitonin" OR "Pro<br>Calcitonin" OR<br>"Procalcitonin" OR "VIDAS<br>BRAHMS PCT" OR<br>"BRAHMS PCT SENSITIVE<br>KRYPTOR" OR "ADVIA<br>Centaur BRAHMS PCT" OR<br>"ELECSYS BRAHMS PCT") | ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR<br>meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR<br>(randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical<br>trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as<br>Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR<br>("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind<br>method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials<br>as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as<br>Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR<br>doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw]<br>OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR<br>placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research<br>design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR<br>("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR “evaluation<br>studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-<br>up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR<br>("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR<br>prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT<br>(("animals"[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])) | ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-<br>benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR<br>(Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings<br>accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR<br>(Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR<br>(Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp<br>economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics,<br>pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj<br>cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal<br>or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost<br>adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or<br>pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))  |
| <b>LILACS</b> | ("Sepsis" OR<br>"Sepse" OR<br>"Neonatal Sepsis"<br>OR "Sepsis<br>Neonatal" OR<br>"Sepse Neonatal") | ("Pro-Calcitonin" OR "Pro<br>Calcitonin" OR<br>"Procalcitonin" OR "VIDAS<br>BRAHMS PCT" OR<br>"BRAHMS PCT SENSITIVE<br>KRYPTOR" OR "ADVIA<br>Centaur BRAHMS PCT" OR<br>"ELECSYS BRAHMS PCT") |  | (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de<br>Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR<br>"Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-<br>Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost<br>Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de<br>Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR<br>mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR<br>"Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR<br>"Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos"<br>OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da<br>Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of<br>Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs"<br>OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR<br>"Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" |

OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

**CRD**

(Sepsis OR  
Neonatal Sepsis)

(Pro-Calcitonin OR Pro  
Calcitonin OR  
Procalcitonin OR VIDAS  
BRAHMS PCT OR BRAHMS  
PCT SENSITIVE KRYPTOR  
OR ADVIA Centaur

| BRAHMS PCT OR ELECSYS<br>(BRAHMS PCT) |                                |  |   |
|---------------------------------------|--------------------------------|--|---|
| <b>BIBLIOTECA<br/>COCHRANE</b>        | (Sepsis OR<br>Neonatal Sepsis) | (Pro-Calcitonin OR Pro<br>Calcitonin OR<br>Procalcitonin OR VIDAS<br>BRAHMS PCT OR BRAHMS<br>PCT SENSITIVE KRYPTOR<br>OR ADVIA Centaur<br>BRAHMS PCT OR ELECSYS<br>BRAHMS PCT) | - |

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 8. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **Estratégia 1 - BUSCA SIMPLES**

("Sepsis"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]) AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT") AND ((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

**Resultados: 232 títulos.**

▪ **Estratégia 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(((((("Sepsis"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh])) AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))))

**Resultados: 77 títulos.**

**LILACS**

▪ **Estratégia 1 - BUSCA SIMPLES**

("Sepsis" OR "Sepse" OR "Neonatal Sepsis" OR "Sepsis Neonatal" OR "Sepse Neonatal") AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")

**Resultado: 49 títulos.**

▪ **Estratégia 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(tw:((("Sepsis" OR "Sepse" OR "Neonatal Sepsis" OR "Sepsis Neonatal" OR "Sepse Neonatal") AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")))) AND (tw:((tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Datos de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cossegueros" OR "Deducibles y Cosegueros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cossegueros OR

Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

**Resultado: 3 títulos.**

#### CRD

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Sepsis OR Neonatal Sepsis) AND (Pro-Calcitonin OR Pro Calcitonin OR Procalcitonin OR VIDAS BRAHMS PCT OR BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR OR ADVIA Centaur BRAHMS PCT OR ELECSYS BRAHMS PCT)

**Resultados: 19 títulos.**

#### COCHRANE

##### ▪ BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)

(Sepsis OR Neonatal Sepsis) AND (Pro-Calcitonin OR Pro Calcitonin OR Procalcitonin OR VIDAS BRAHMS PCT OR BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR OR ADVIA Centaur BRAHMS PCT OR ELECSYS BRAHMS PCT)

**Resultados: 13 títulos.**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

### 4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com diagnóstico sepse, cujos médicos responsáveis utilizam o teste da PCT para auxiliar na tomada de decisão ao longo do tratamento.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos e estudos que incluíssem outras intervenções.

#### **4.4. Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

##### **4.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (44), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

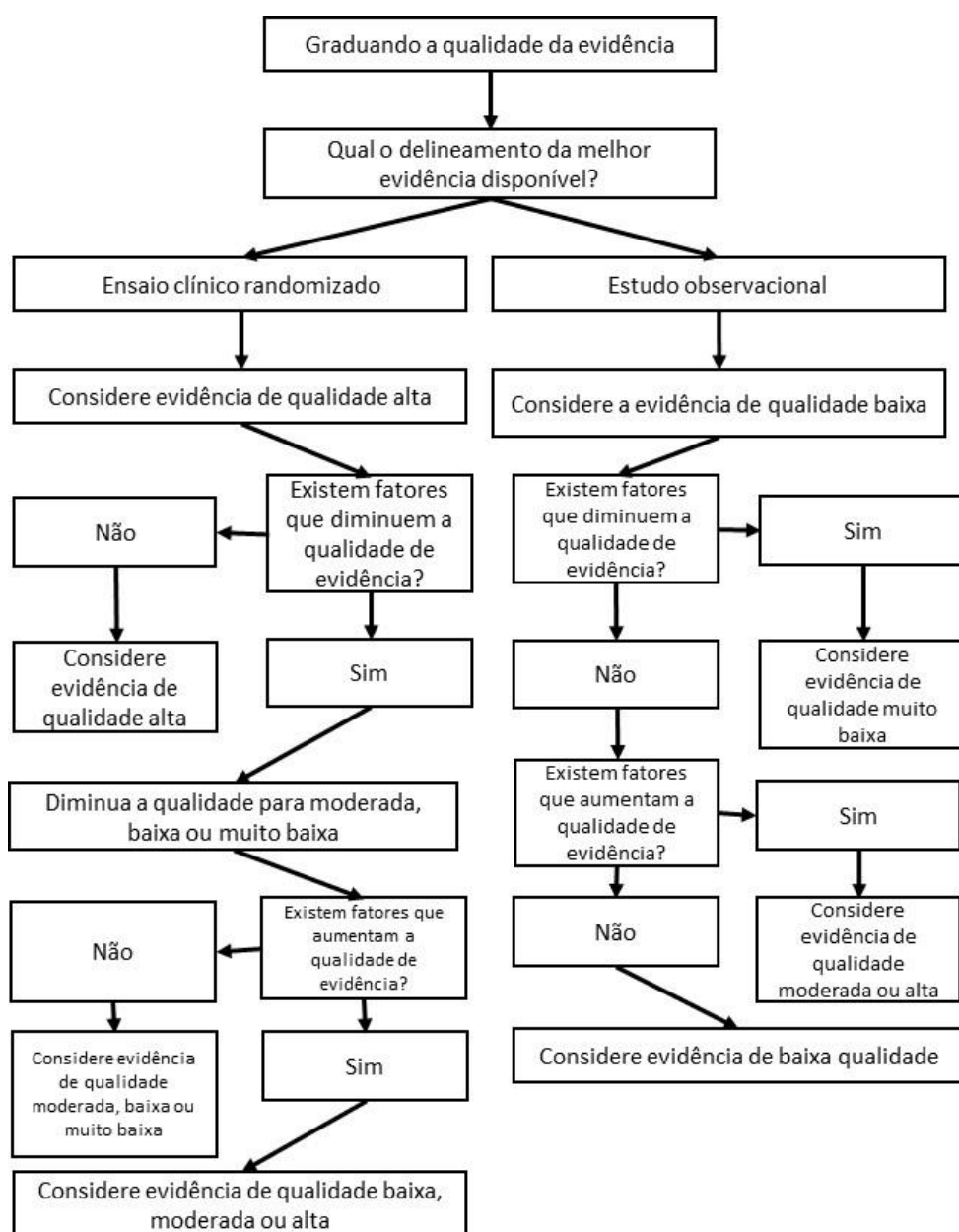
O Ministério da Saúde dispõe, também, de orientações acerca da elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica, no qual orienta que este tipo de estudo seja analisado através da ferramenta QUADAS-2 – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Tests*. (45–47) No entanto, de acordo a indicação proposta neste dossiê, o uso do teste da procalcitonina não é considerado como parâmetro para diagnóstico, mas sim como uma intervenção para definição de tratamento, o que torna estas orientações não aplicáveis a este dossiê.

##### **4.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (44), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 2.





**Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.**

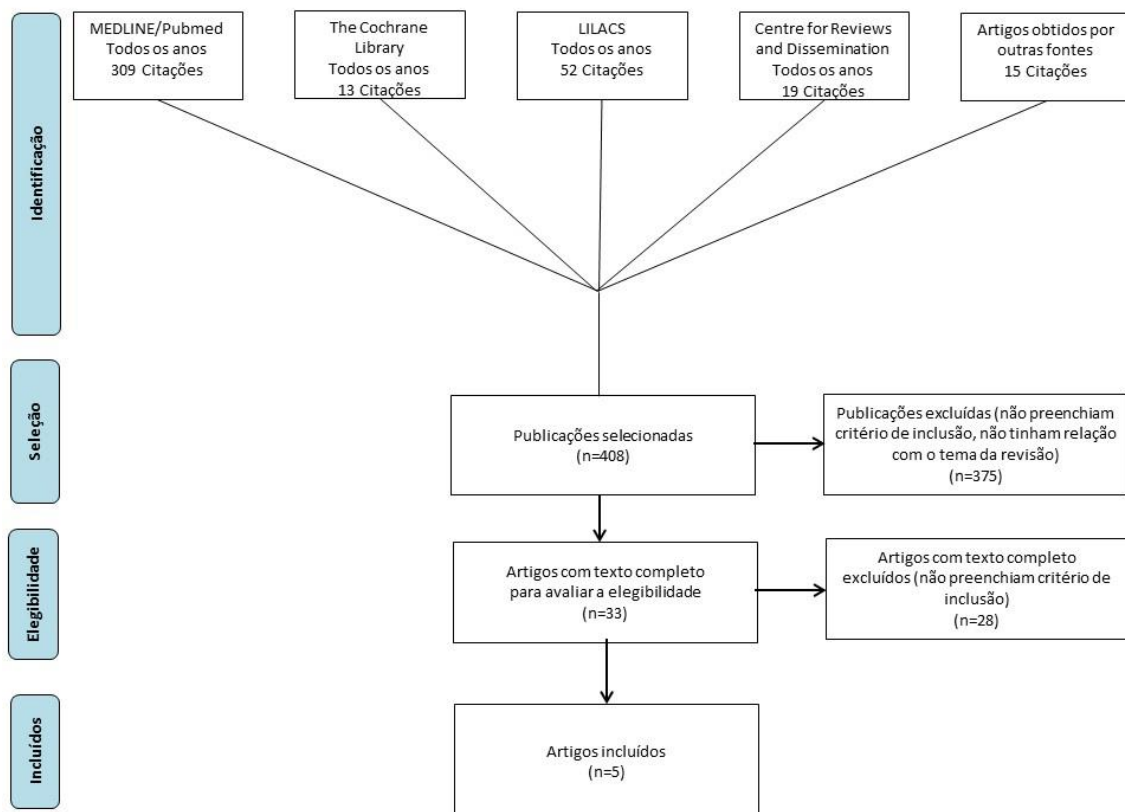
(44)

## 4.5. Resultados da busca realizada

### 4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 408 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 33 estudos para leitura na íntegra. Desses, cinco estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3;Tabela 9).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

| <b>Autores</b>                | <b>Publicação</b>                              | <b>Ano</b> | <b>Referência</b> |
|-------------------------------|--|------------|-------------------|
| <b>Revisões Sistemáticas</b>  |  |            |                   |
| <b>Andriolo <i>et al.</i></b> | <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> | 2017       | (48)              |
| <b>Ensaio clínico</b>         |  |            |                   |
| <b>Bloos <i>et al.</i></b>    | <i>JAMA Internal Medicine</i>                  | 2016       | (49)              |
| <b>Jong <i>et al.</i></b>     | <i>Lancet</i>                                  | 2016       | (50)              |
| <b>Estudos Observacionais</b> |  |            |                   |
| <b>Chu <i>et al.</i></b>      | <i>Clinical Infectious Diseases</i>            | 2017       | (51)              |
| <b>Hohn <i>et al.</i></b>     | <i>BMC Infectious Diseases</i>                 | 2013       | (52)              |

#### 4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

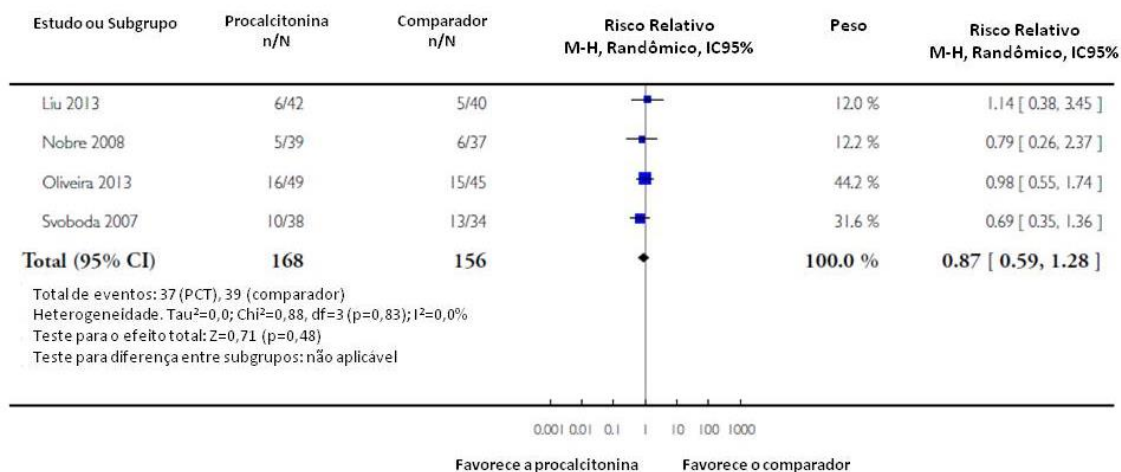
##### REVISÕES SISTEMÁTICAS

##### Andriolo *et al.* 2017 (48)

Andriolo e colaboradores (2017) conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da avaliação da PCT sérica para redução da mortalidade e da duração da terapia antimicrobiana em adultos com sepse, sepse grave e choque séptico.

Para isto, uma busca estruturada foi conduzida em diferentes bases de dados. Foram incluídos na revisão ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados que envolvessem adultos com sepse, sepse grave ou choque séptico e que utilizassem a avaliação da PCT sérica em pelo menos um dos braços do estudo. Foram, então, incluídas 12 referências oriundas de 10 ensaios clínicos.

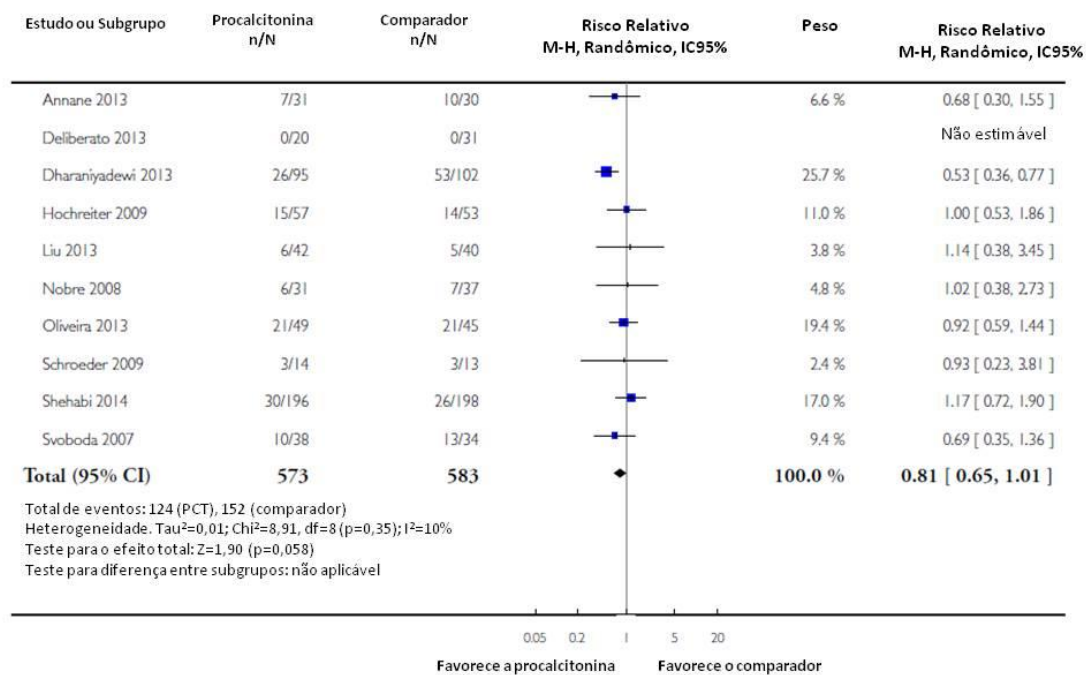
**Considerando o desfecho primário considerado para esta revisão, mortalidade, os resultados combinados dos estudos estão demonstrados na Figura 4, na**



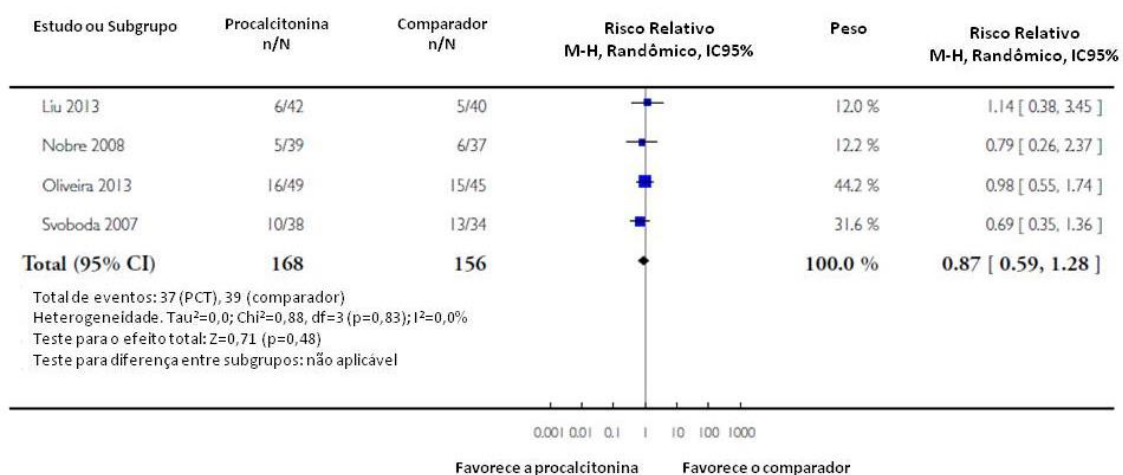
**Figura 5, na Figura 6 e na**

, considerando diferentes momentos de avaliação. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que utilizaram a terapia guiada pela PCT e que utilizaram o seguimento padrão em nenhum dos cenários. No entanto, quando o desfecho foi analisado no maior seguimento, uma diminuição considerável no risco de óbito foi observada ( $\text{RR}=0,81$ ;  $\text{IC95\%}=0,65-1,01$ ) com nível de significância próximo ao ponto de corte considerado significativo ( $p=0,058$ ; Figura 4).

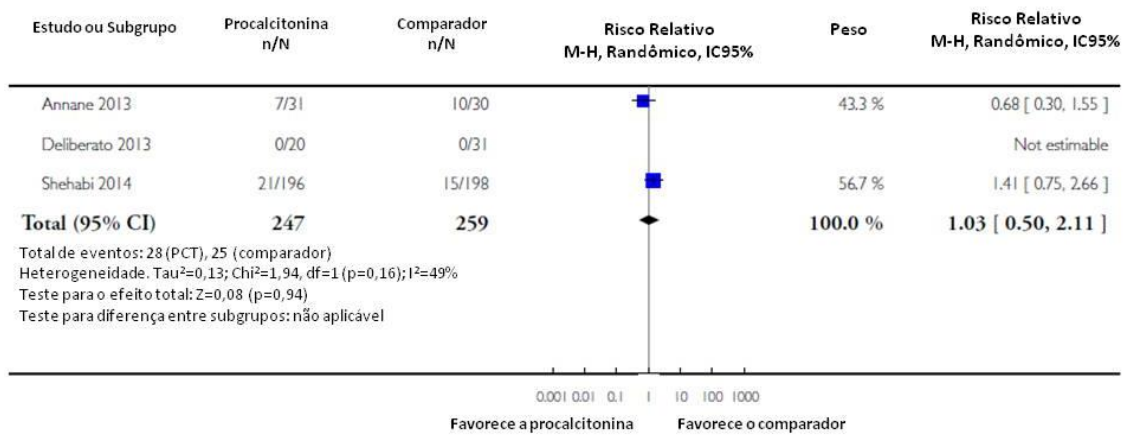
Por fim, o efeito do uso da PCT na mortalidade foi analisado considerando todos os pacientes em que não se tinha informação sobre o desfecho e, da mesma maneira, não foi observada diferença com significância estatística no risco de ocorrência do desfecho ( $\text{RR}=1,08$ ;  $\text{IC95\%}: 0,77-1,51$ ;  $p=0,66$ ).



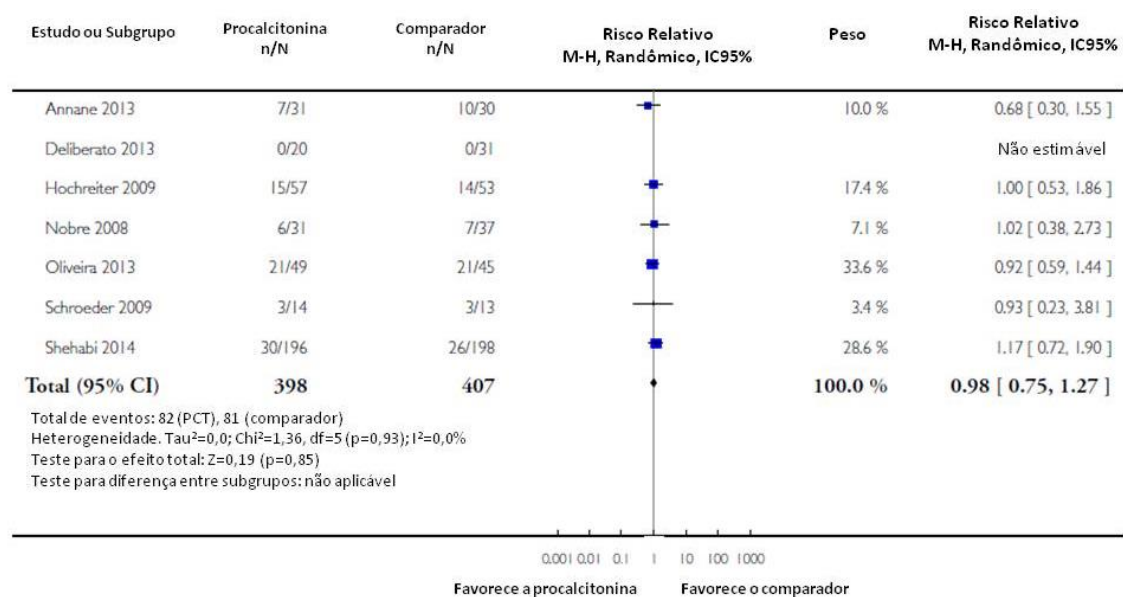
**Figura 4. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade no maior seguimento. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**



**Figura 5. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade em 28 dias. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**

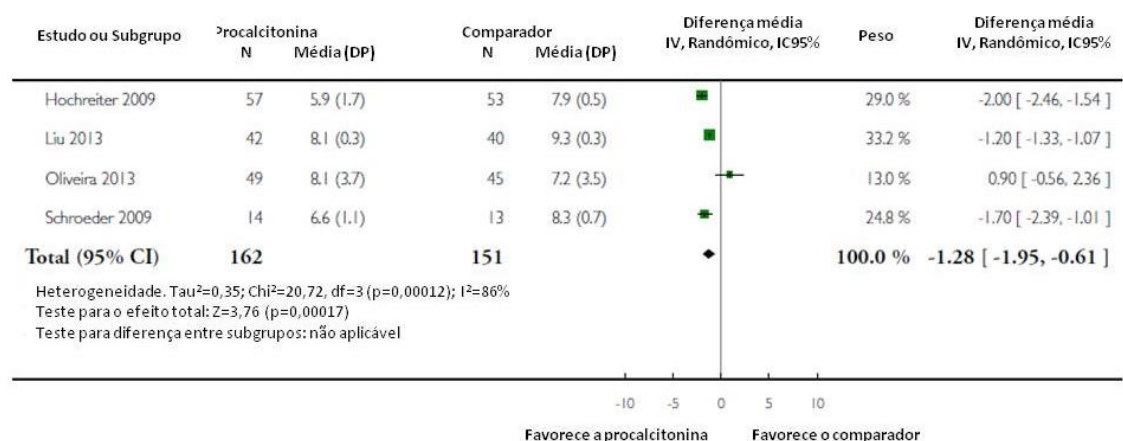


**Figura 6. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade após alta da UTI. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**



**Figura 7. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na mortalidade após alta hospitalar. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**

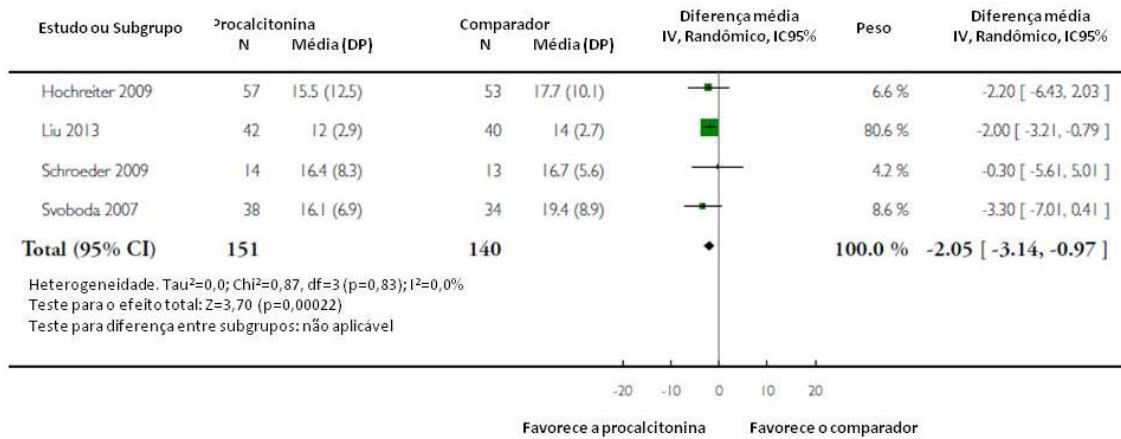
A análise combinada dos estudos quanto ao tempo de uso de terapia antimicrobiana está demonstrada na Figura 8. É possível observar uma redução significativa nos dias de uso de antibióticos com a terapia guiada pela PCT (diferença média= -1,28; IC95%= -1,95 a -0,61;  $p<0,001$ ).



**Figura 8. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de uso de terapia antimicrobiana. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**

Da mesma forma, o uso da PCT reduziu o tempo de permanência do paciente séptico na UTI de maneira significativa, como demonstrado na análise combinada dos estudos ilustrada na Figura 9. É possível observar uma redução média significativa de 2,05 dias de permanência na UTI com o uso da tecnologia (IC95%= -3,14 a -0,97;  $p<0,001$ ).

Além do tempo de permanência na UTI, a revisão descreve os resultados individuais de dois estudos que analisaram o impacto do uso da terapia guiada pela PCT no tempo de hospitalização dos pacientes com sepse. Alguns estudos demonstram resultados que favorecem o uso da PCT, reduzindo o período de permanência no hospital de dois a sete dias, porém sem significância estatística. No entanto, um estudo apresenta resultado que favorece a terapia guiada por PCT reduzindo o tempo de hospitalização em uma média de cinco dias (IC95%= -7,24 a -2,76;  $p<0,0001$ ). Não foi realizada uma análise combinada entre os resultados dos estudos para este desfecho.

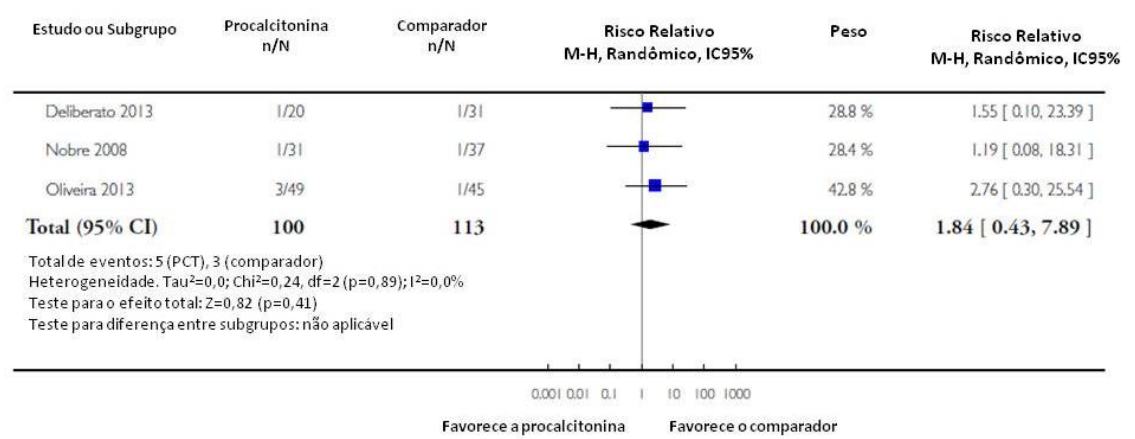


**Figura 9. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão no tempo de permanência na UTI. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**

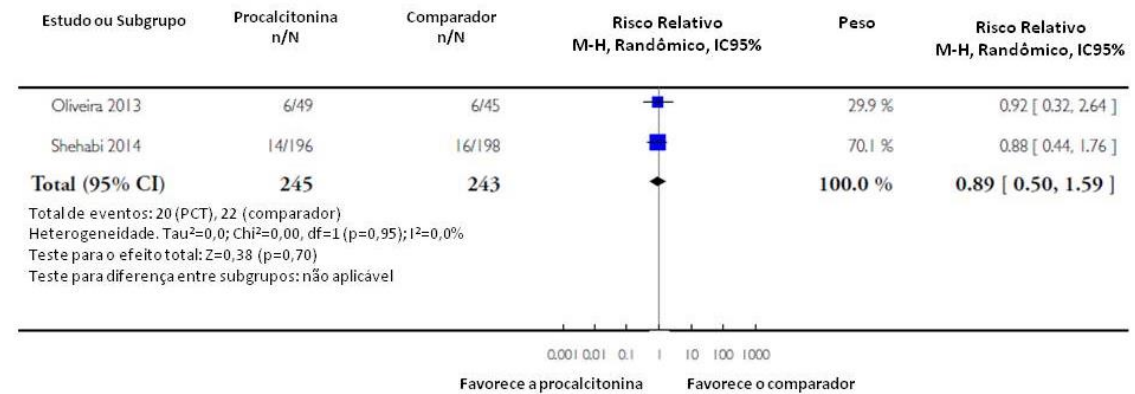
Outros desfechos como a frequência de reinfecção, a ocorrência de morte relacionada à sepse e a frequência de infecção hospitalar estão demonstrados na Figura 10, na Figura 10. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na frequência de reinfecção. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)



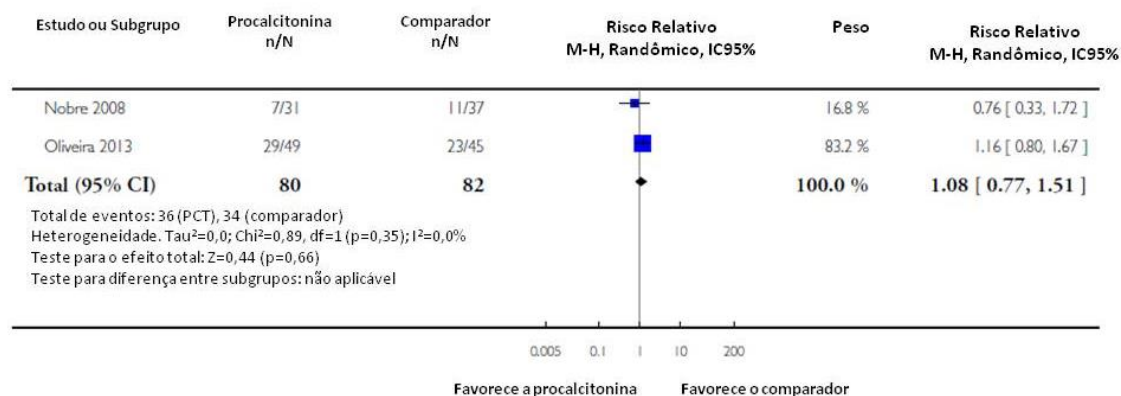
e na Figura 12, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com a terapia guiada pela PCT e com terapia por seguimento padrão.



**Figura 10. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na frequência de reinfecção. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**



**Figura 11. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na ocorrência de morte relacionada a sepse. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**



**Figura 12. Comparação do efeito do uso da procalcitonina vs seguimento padrão na frequência de infecção hospitalar. Adaptado de Andriolo *et al.* (2017). (48)**

O estudo conclui que para a prática clínica as evidências são consideradas como apresentando baixa a moderada qualidade para desfechos como a mortalidade, duração da terapia antimicrobiana, entre outros, visando a implementação do uso da terapia guiada pela PCT. No entanto, ressalta que os resultados quanto ao tempo de hospitalização, tanto hospitalar quanto em UTI, são promissores e merecem atenção para pesquisas futuras.

## ENSAIOS CLÍNICOS

### Bloos 2016 (49) – Estudo SISPCT

Bloos *et al.*, 2016 (49), conduziram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico (33 centros na Alemanha) e controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com selenito de sódio de alta dosagem e terapia anti-infecciosa guiada por PCT em indivíduos com sepse grave.

Para tal, foram randomizados indivíduos internados em UTIs entre novembro de 2009 e junho de 2013. Foram considerados elegíveis pacientes adultos com sepse grave ou em choque séptico iniciado até, no máximo, 24 horas antes da randomização. Foram excluídas as mulheres grávidas ou lactantes, pacientes com intoxicação por selênio, indivíduos com infecções para as quais a recomendação era de terapia antibiótica de maior duração, pacientes imunodeprimidos, e

aqueles sem comprometimento com a terapia completa ou quando havia risco de morte iminente devido a doenças coexistentes.

Os pacientes incluídos foram randomizados em uma proporção de 1:1:1:1 para receber selenito de sódio intravenoso ou placebo assim como terapia antimicrobiana guiada pelo algoritmo da PCT ou terapia antimicrobiana convencional não guiada pela PCT. Os pacientes randomizados para o grupo selenito de sódio intravenoso receberam uma dose inicial de 1.000 µg, seguida de infusão contínua de 1.000 µg/dia até a alta da UTI ou por até 21 dias. Aqueles direcionados para o grupo placebo receberam cloreto de sódio 0,9% seguindo o mesmo esquema.

Nos pacientes randomizados para o braço guiado por PCT, esta foi dosada localmente nos dias 0, 1, 4, 7, 10 e 14 após a alocação, caso os pacientes ainda estivessem na UTI. Os valores de PCT observados nos dias 0 ou 1 foram utilizados como referência (valores do *baseline*). Dependendo dos resultados da PCT, um algoritmo forneceu recomendações para mudar ou descontinuar a terapia antimicrobiana ou desencadear o uso de procedimentos diagnósticos para otimizar o controle da infecção. No dia 4, nenhuma mudança na terapia antimicrobiana foi recomendada se o nível da PCT reduzisse em pelo menos 50%. Nos dias posteriores, a interrupção da terapia foi recomendada se o nível da PCT fosse 1 ng/mL, ou menor ou se reduzisse em pelo menos 50%, quando comparado com o valor anterior.

O estudo definiu como desfecho primário a ocorrência de morte por qualquer causa em 28 dias após a inclusão. Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas em 90 dias, média do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e seus subescores, duração da hospitalização na UTI e hospitalar, além de dias livres do uso de ventilação, vasopressores e diálise até o dia 90. Desfechos secundários adicionais para grupo PCT *versus* grupo convencional foram: duração e custos da terapia antimicrobiana; período até a mudança da terapia antimicrobiana; dias de exposição à terapia antimicrobiana; dias livres de terapia antimicrobiana; frequência de procedimentos cirúrgicos para controle da doença; frequência de procedimentos de diagnóstico para identificação do foco da infecção; resposta ao tratamento clínico e microbiológico; infecções secundárias; e surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos.

No total, foram randomizados para o estudo 1.180 pacientes, sendo 295 para o grupo que recebeu selenito de sódio e a terapia foi guiada por PCT, 293 para o grupo que recebeu selenito de sódio e a terapia foi guiada de maneira convencional, 292 para o grupo que recebeu placebo

e a terapia foi guiada por PCT, e 300 para o grupo que recebeu placebo e a terapia foi guiada de maneira convencional. Ao término do estudo, foram analisados 273 indivíduos no grupo que recebeu selenito de sódio e a terapia foi guiada por PCT, 270 no grupo que recebeu selenito de sódio e a terapia foi guiada de maneira convencional, 279 no grupo que recebeu placebo e a terapia foi guiada por PCT, e 267 no grupo que recebeu placebo e a terapia foi guiada de maneira convencional.

A adesão à recomendação do algoritmo reduziu para 40,9%, começando pelo dia 7. Os médicos responsáveis pelo tratamento justificaram a não-adesão ao algoritmo pela presença de febre, achados microbiológicos e curso da contagem de células sanguíneas. As recomendações para interromper a terapia antimicrobiana foram rejeitadas pelos médicos em 50,4% dos casos.

Considerando o desfecho primário, mortalidade em 28 dias, não foi observada diferença com significância estatística entre os grupos que receberam selenito de sódio e placebo (28,3% vs 25,5%;  $p=0,30$ ). Da mesma maneira, esta diferença não foi observada entre os grupos que tiveram a terapia guiada por PCT ou não (25,6% vs 28,2%;  $p=0,34$ ) (Tabela 10). Considerando todos os braços deste estudo, não foram observadas diferenças com significância estatística para a mortalidade em 28 dias.

**Tabela 10. Desfecho primário. Adaptado de Bloos, 2016. (49)**

| Variável  | Nº/Nº total (%) [IC95%]       |                               |                                | P valor para selenito de sódio vs placebo |                   |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|-------------------|
|   | Placebo                       | Selenito de sódio             | Total                          | Não ajustado                              | Ajustado          |
| <b>Não guiado por procalcitonina</b>                        | 60/262 (22,9)<br>[18,0-28,5]  | 89/267 (33,3)<br>[27,7-39,3]  | 143/529 (28,2)<br>[24,4-32,2]  | 0,008 <sup>b</sup>                        | 0,03 <sup>b</sup> |
| <b>Guiado por procalcitonina</b>                            | 77/276 (27,9)<br>[22,7-33,6]  | 63/271 (23,2)<br>[18,4-28,7]  | 140/547 (25,6)<br>[22,0-29,5]  | 0,21                                      | 0,30              |
| <b>Total</b>  | 137/538 (25,5)<br>[21,8-29,4] | 152/538 (28,3)<br>[24,5-32,3] | 289/1076 (26,9)<br>[24,2-29,6] | 0,30 <sup>c</sup>                         |                   |
| <b>P valor para guiado por procalcitonina vs não guiado</b> |                               |                               |                                |   |                   |
| <b>Não ajustado</b>   | 0,18 <sup>d</sup>             | 0,009                         | 0,34 <sup>e</sup>              |   |                   |
| <b>Ajustado</b>   | 0,44 <sup>d</sup>             | 0,04                          |                                |   |                   |

<sup>a</sup> O nível de significância foi ajustado de acordo com método *α spending*, resultando em um nível de significância de 0,044.

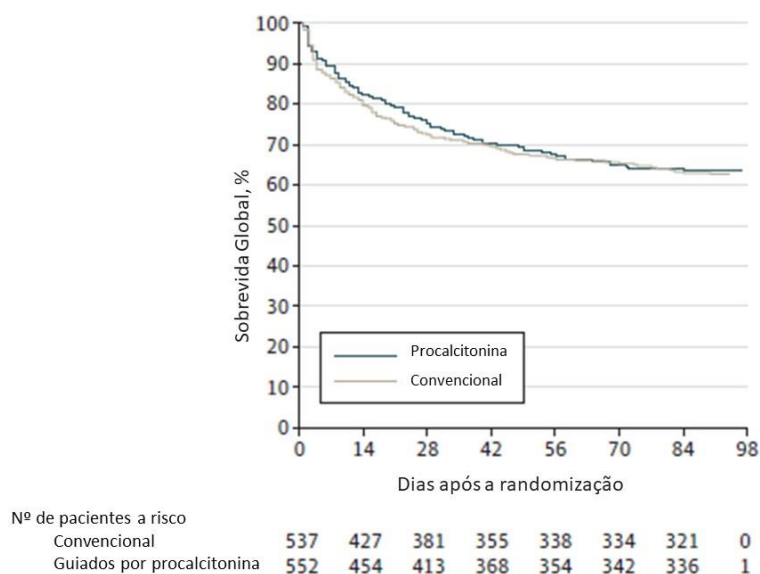
<sup>b</sup> Selenito de sódio vs placebo é o único grupo não guiado por procalcitonina. A análise foi conduzida considerando a possibilidade de interação (não ajustado e ajustado): variáveis para a regressão multivariada foram definidas *a priori* no plano de análise. Pró-adrenomedulina de região média e lactato também foram selecionados porque demonstraram desequilíbrio clinicamente relevante no início do seguimento.

<sup>c</sup> Selenito de sódio vs placebo independente da alocação nos grupos de procalcitonina.

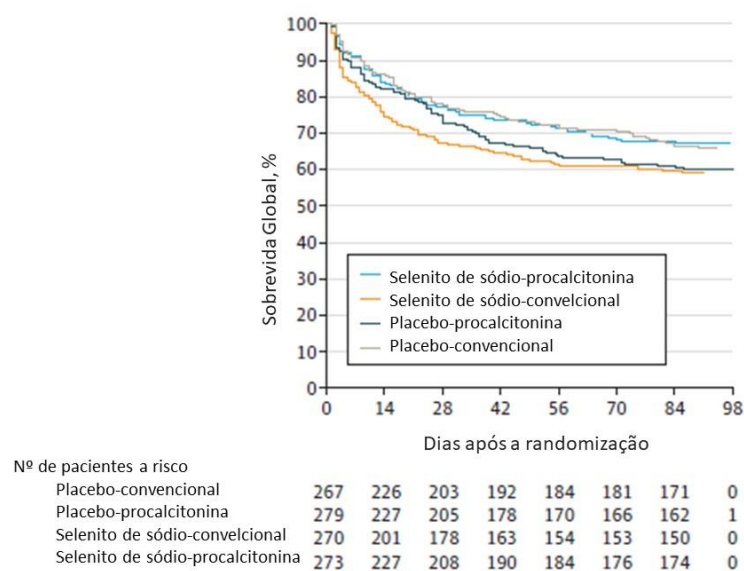
<sup>d</sup> Tratamento guiado por procalcitonina vs não guiado somente no grupo placebo. Pró-adrenomedulina de região média e lactato também foram selecionados porque demonstraram desequilíbrio clinicamente relevante no início do seguimento. Análise conduzida considerando a possibilidade de interação (não ajustado e ajustado).

<sup>e</sup> Tratamento guiado por procalcitonina vs não guiado independente da alocação nos grupos de uso de selenito de sódio ou placebo.

Quando a sobrevida global foi comparada entre os quatro braços do estudo, não foram observadas diferenças significativas (Figura 13). Da mesma forma, comparando este desfecho entre os grupos de uso ou não da PCT como guia para terapia antibiótica, também não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,63$ ) (Figura 14).



**Figura 13. Sobrevida global nos grupos guiado por procalcitonina e convencional ( $p=0,63$ ).**  
Adaptado de Bloss, 2016. (49)



**Figura 14. Sobrevida global nos quatro braços do estudo. Adaptado de Bloss, 2016. (49)**

Os resultados dos desfechos secundários para os grupos de uso ou não de PCT para guiar o tratamento, estão demonstrados na Tabela 11 e na Figura 15. De maneira geral, o uso da PCT não demonstrou diferenças significativas nos desfechos analisados quando comparado ao acompanhamento convencional. No entanto, a exposição à terapia antibiótica por 1.000 dias de UTI foi reduzida de maneira significativa em 4,5% (862 no grupo convencional vs 823 dias no grupo PCT,  $p=0,02$ ). Além disso, o uso da PCT aumentou o número de dias livres de antibioticoterapia na UTI ( $p=0,03$ ). Quando analisados os custos relacionados ao uso da terapia antimicrobiana, o valor mediano observado para o grupo guiado pela procalcitonina foi menor do que aquele observado entre indivíduos com tratamento não guiado pela procalcitonina, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre esses valores.

**Tabela 11. Desfechos secundários. Adaptado de Bloos, 2016. (49)**

|   | Total                     | Guiado por<br>procalcitonina<br>(n=552) | Não guiado por<br>procalcitonina<br>(n=537) | P<br>valor <sup>a</sup> |
|---|---------------------------|---|---|-------------------------|
| <b>Mortalidade por todas as causas em<br/>90 dias, N°</b> | 1045                      | 529                                     | 516   |                         |
| <b>Óbitos em 90 dias, N° (%) [IC 95%]</b>                 | 399 (38,2)<br>[35,2-41,2] | 200 (37,8)<br>[33,7-42,1]               | 199 (38,6)<br>[34,4-42,9]                   | 0,80                    |
| <b>Escore SOFA, média (DP)<sup>b</sup></b>                | 7,95 (4,07)               | 7,78 (3,98)                             | 8,14 (4,17)                                 | 0,17                    |
| <b>Subescores SOFA, mediana (IIQ)</b>                     |                           |   |   |                         |
| <b>Cardiovascular</b>                                     | 2,0 (1,2-3,2)             | 2,0 (1,2-3,1)                           | 2,0 (1,1-3,3)                               | 0,64                    |
| <b>Respiratório</b>                                       | 2,4 (2,0-2,9)             | 2,3 (1,9-2,9)                           | 2,4 (2,0-2,9)                               | 0,21                    |
| <b>Coagulação</b>   | 0,1 (0-1,0)               | 0,1 (0-0,8)                             | 0,1 (0-1,0)                                 | 0,03                    |
| <b>Renal</b>  | 0,5 (0-2,0)               | 0,5 (0-2,0)                             | 0,5 (0-2,0)                                 | 0,26                    |
| <b>Hepático</b>   | 0 (0-0,6)                 | 0 (0-0,7)                               | 0 (0-0,6)                                   | 0,87                    |
| <b>SNC</b>  | 0,6 (0-2,0)               | 0,6 (0-2,0)                             | 0,5 (0-1,9)                                 | 0,56                    |
| <b>Duração da hospitalização, mediana (IIQ), d</b>        |                           |   |   |                         |
| <b>UTI</b>  | 12 (6-23)                 | 12 (6-24)                               | 11 (6-21)                                   | 0,14                    |
| <b>Hospital</b>   | 28 (17-45)                | 29 (18-46)                              | 26 (16-44)                                  | 0,10                    |

|  | Total                      | Guiado por<br>procalcitonina<br>(n=552) | Não guiado por<br>procalcitonina<br>(n=537) | P<br>valor <sup>a</sup> |
|--|----------------------------|---|---|-------------------------|
| <b>Dias livres de intervenção. Mediana (IIQ)</b>                         |                            |   |   |                         |
| Ventilador   | 2 (0-5)                    | 2 (0-5)                                 | 2 (0-5)                                     | 0,26                    |
| TSR  | 7 (3-16)                   | 7 (3-17)                                | 7 (2-16)                                    | 0,34                    |
| Vasopressor  | 4 (1-10)                   | 4 (1-10)                                | 4 (1-10)                                    | 0,33                    |
| TA   | 0 (0-3)                    | 0 (0-4)                                 | 0 (0-3)                                     | 0,03                    |
| Duração da TA na UTI para o primeiro episódio de sepse, mediana (IIQ), d | 7 (3-12)                   | 7 (3-12)                                | 7 (3-12)                                    | 0,93                    |
| Custo da TA na UTI, mediana (IIQ), \$/€ <sup>c</sup>                     | 118 (44-512)/ 104 (39-452) | 118 (45-563)/ 104 (40-497)              | 119 (44-492)/ 105 (39-434)                  | 0,83                    |
| Dias de exposição à TA por 1.000 dias na UTI, mediana (IIQ)              | 842 (825-858)              | 823 (800-846)                           | 862 (838-886)                               | 0,02                    |
| Tempo para a mudança da TA, mediana (amplitude), d <sup>d</sup>          | 7 (3-17)                   | 7 (3-16)                                | 7 (3-21)                                    | 0,96                    |
| <b>Infecções secundárias, % (IC 95%)<sup>d</sup></b>                     |                            |   |   |                         |
| Dia 14   | 47,2 (43,1-51,4)           | 47,9 (42,3-53,8)                        | 46,4 (40,5-52,6)                            | 0,76                    |
| Dia 21   | 59,0 (54,0-64,0)           | 57,9 (51,5-64,6)                        | 60,3 (52,8-68,0)                            |                         |
| Pacientes com controle do foco, Nº (%)                                   | 447 (41,0)                 | 239 (43,3)                              | 208 (38,7)                                  | 0,13                    |
| Nº de procedimentos por paciente, mediana (IIQ) <sup>e</sup>             | 2 (1-3)                    | 2 (1-3)                                 | 2 (1-3)                                     | 0,99                    |
| Pacientes com procedimentos para diagnosticar a infecção, Nº (%)         | 975 (89,5)                 | 496 (89,9)                              | 479 (89,2)                                  | 0,72                    |
| Nº de procedimentos por paciente <sup>e</sup>                            | 9 (4-19)                   | 9 (4-19)                                | 9 (4-18)                                    | 0,52                    |

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva; TA: terapia antimicrobiana; SNC: sistema nervoso central; TSR: terapia de substituição renal.

<sup>a</sup> Valores calculados pelo teste exato de *t*, teste qui-quadrado, Wilcoxon ou log-rank, conforme apropriado.

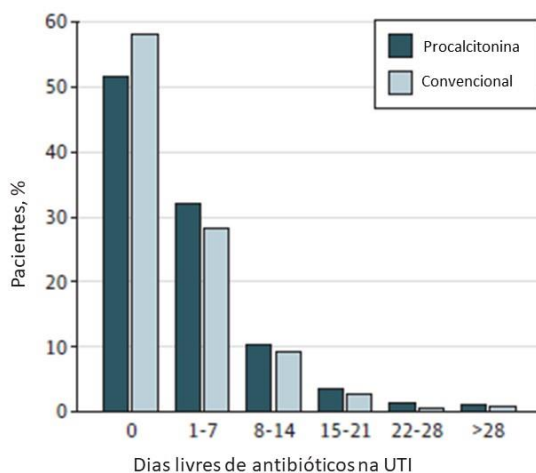
<sup>b</sup> Escore SOFA médio é a soma dos escores SOFA diários durante a observação dividido pela duração do período de observação.

<sup>c</sup> Dólares foram convertidos para Euros utilizando a taxa de câmbio de 13/05/2016 (1,1325).



<sup>d</sup> Analisado pelo método Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Determinado se pacientes tivessem sido submetidos a procedimentos.



**Figura 15. Frequência dos dias livres de antibióticos nos grupos de uso do algoritmo da procalcitonina e convencional ( $p=0,03$ ). Adaptado de Bloos, 2016. (49)**

Como conclusão, o estudo ressalta que o uso da terapia antimicrobiana guiada por PCT não proporcionou, de maneira significativa, a redução da mortalidade em 28 dias em pacientes adultos com sepse grave ou em choque séptico, mas foi capaz de promover uma redução significativa de 4,5% na exposição à terapia em pacientes hospitalizados na UTI.

#### **Jong, 2016 (50) – Estudo *Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study (SAPS)***

Jong *et al.*, 2016 (50), conduziram um estudo clínico randomizado, multicêntrico (15 centros na Holanda), controlado e aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com antibióticos guiado pela PCT, em pacientes hospitalizados em UTI, em um sistema de saúde com baixo uso de antibióticos.

Foram considerados elegíveis os pacientes com pelo menos 18 anos de idade, admitidos em UTIs e que receberam a primeira dose de antibióticos menos de 24 horas antes da inclusão no estudo, para casos suspeitos ou confirmados de infecção. Os pacientes foram excluídos em caso de uso

de antibióticos sistêmicos apenas como profilaxia ou como parte de descontaminação seletiva do trato digestório, terapia prolongada (ex: endocardite), expectativa de hospitalização na UTI por menos de 24 horas, imunossupressão grave, infecções graves (devido a vírus, parasitas ou *Mycobacterium tuberculosis*) e pacientes em estado terminal. Os pacientes que receberam corticosteroides não foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receber tratamento guiado por PCT (grupo PCT) ou tratamento padrão (grupo controle). Para os pacientes randomizados para o grupo PCT, os níveis deste biomarcador foram medidos diariamente, sendo disponibilizados aos médicos responsáveis pelos pacientes. Tais médicos encontravam-se livres para decidir pela descontinuação ou não frente aos resultados das concentrações de PCT. Os níveis de PCT foram medidos até a alta ou três dias após a interrupção da terapia com antibióticos. O protocolo do estudo recomendou a interrupção desta terapia caso a concentração de PCT reduzisse em  $\geq 80\%$  do seu valor de pico ou quando atingisse valor absoluto  $\leq 0,5 \mu\text{g/L}$ .

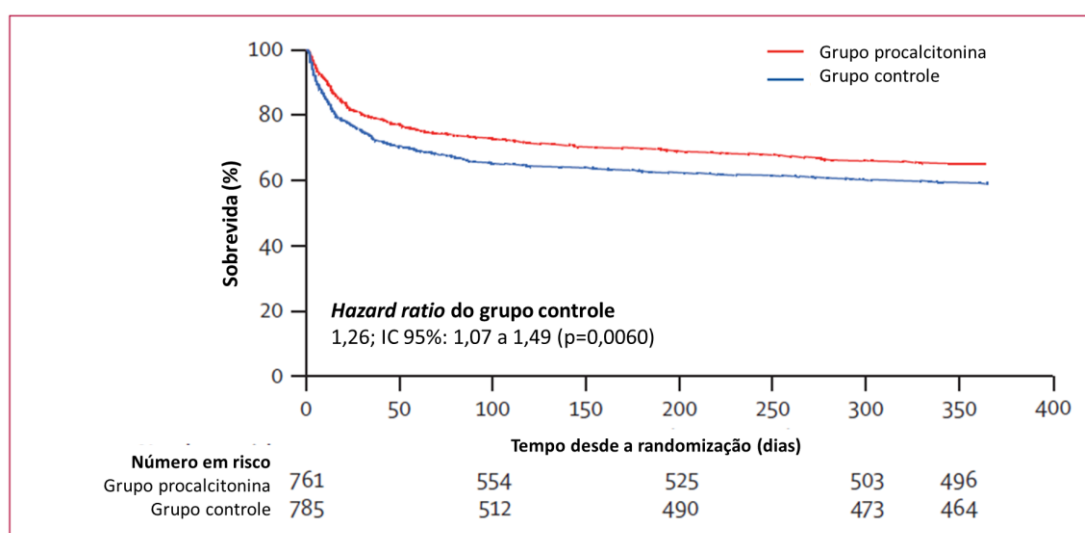
O desfecho primário consistiu no consumo de antibióticos (expresso como doses diárias definidas) e duração do tratamento com antibiótico (definido como o número de períodos de 24 horas entre o começo e o término da terapia com antibióticos) para todos os pacientes randomizados que não foram excluídos (população ITT modificada). O desfecho primário de segurança foi mortalidade em 28 dias e 1 ano, avaliada na população ITT modificada e na população por protocolo (PP). Por sua vez, os desfechos secundários consistiram em porcentagem de pacientes com infecção recorrente, tempo de hospitalização na UTI e no hospital, custos de antibióticos e custos dos testes de PCT.

Entre setembro de 2009 e julho de 2013, 4.507 pacientes passaram pela triagem, dos quais 1.575 (35%) foram recrutados. Após as exclusões, a população ITT modificada foi composta por 1.546 pacientes (n=761 no grupo PCT e n=785 no grupo controle). Um total de 223 (29%) pacientes do grupo PCT evoluíram para o óbito ou receberam alta antes da interrupção da terapia com antibióticos. Em relação à gravidade da doença, 82% e 81% dos pacientes dos grupos PCT e controle apresentavam sepse ou sepse grave, respectivamente, enquanto 18% e 19% apresentavam choque séptico.

A mediana do consumo de antibióticos foi de 7,5 doses diárias definidas (intervalo interquartil [IIQ]: 4,0 a 12,8) no grupo PCT *versus* 9,3 doses diárias definidas (5,0 a 16,5) no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 2,69; IC 95%: 1,26 a 4,12;  $p < 0,0001$ ). Por sua vez, a

duração mediana do tratamento nos primeiros 28 dias foi de 5,0 dias (IIQ: 3,0 a 9,0) no grupo PCT *versus* 7,0 dias (4,0 a 11,0) no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 1,22; IC 95%: 0,65 a 1,78;  $p<0,0001$ ). A mediana dos dias livres de antibióticos dentro dos primeiros 28 dias após a randomização foi de 7,0 (IIQ: 0,0 a 14,5) no grupo PCT *versus* 5,0 dias (0,0 a 13,0) no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 1,31; IC 95%: 0,52 a 2,09);  $p=0,0016$ ).

Após 28 dias de randomização, 149 (19,6%) dos 761 pacientes evoluíram para o óbito no grupo PCT *versus* 196 (25%) de 785 no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 5,4% (IC 95%: 1,2 a 9,5;  $p=0,0122$ ). Após 1 ano da randomização tal diferença foi mantida: 265 óbitos (34,8%) de 761 pacientes no grupo PCT *versus* 321 (40,9%) de 785 no grupo controle ( $p=0,0070$ ). A diferença absoluta entre os grupos foi de 6,1% (1,2 a 10,9;  $p<0,0158$ ; HR: 1,26; 1,07 a 1,49;  $p=0,0060$ ) na análise ITT (Figura 16). Tais resultados, assim como os desfechos secundários, encontram-se descritos na Tabela 12.



**Figura 16. Kaplan-Meier para a probabilidade de sobrevivência desde a randomização até o dia 365, na população ITT modificada. Adaptado de Jong, 2016. (50)**

Os valores médios e erro padrão durante os primeiros 28 dias após a randomização são mostrados. Os pacientes que receberam alta da UTI antes dos 28 dias foram incluídos, desde que ainda estivessem admitidos no hospital.

Em relação aos desfechos secundários, foi observado menor custo mediano cumulativo do primeiro curso de antibióticos, por paciente, de forma significativa *versus* grupo controle. Entretanto, não foi observada diferença significativa entre o tempo de hospitalização na UTI e no hospital entre os grupos do estudo (Tabela 12).

**Tabela 12. Desfechos primários e secundários. Adaptado de Jong, 2016. (50)**

|   | <b>Grupo<br/>procalcitonina<br/>(n=761)</b> | <b>Grupo controle<br/>(n=785)</b> | <b>Diferença<br/>absoluta entre as<br/>médias (IC 95%)</b> | <b>Valor p</b> |
|---|---|-----------------------------------|--|----------------|
| <b>Consumo de antibióticos (dia)</b>  |   |                                   |  |                |
| <b>Doses diárias<br/>definidas nos<br/>primeiros 28 dias</b>                  | 7,5 (4,0 a 12,8)                            | 9,3 (5,0 a 16,5)                  | 2,69 (1,26 a 4,12)   | <0,0001        |
| <b>Duração do<br/>tratamento</b>  | 5,0 (3,0 a 9,0)                             | 7,0 (4,0 a 11,0)                  | 1,22 (0,65 a 1,78)   | <0,0001        |
| <b>Dias livres de<br/>antibiótico nos<br/>primeiros 28 dias</b>               | 7,0 (0,0 a 14,5)                            | 5,0 (0 a 13,0)                    | 1,31 (0,52 a 2,09)   | 0,0016         |
| <b>Mortalidade (%)</b>  |   |                                   |  |                |
| <b>Em 28 dias</b>   | 149 (19,6%)                                 | 196 (25,0%)                       | 5,4% (1,2 a 9,5)   | 0,0122         |
| <b>Em 1 ano</b>   | 265 (34,8%)                                 | 321 (40,9%)                       | 6,1% (1,2 a 10,9)  | 0,0158         |
| <b>Eventos adversos</b>   |   |                                   |  |                |
| <b>Reinfecção</b>   | 38 (5,0)                                    | 23 (2,9)                          | -2,1% (-4,1 a -<br>0,1)                                    | 0,0492         |
| <b>Cursos repetidos<br/>de antibióticos</b>                                   | 175 (23,0)                                  | 173 (22,0)                        | -1,0% (-5,1 a 3,2)   | 0,67           |
| <b>Tempo (dias)<br/>entre o fim e<br/>reinstituição dos<br/>antibióticos.</b> | 4,0 (2,0 a 8,0)                             | 4,0 (2,0 a 8,0)                   | -0,22 (-1,31 a<br>0,88)                                    | 0,96           |
| <b>Custos</b>   |   |                                   |  |                |
| <b>Custo cumulativo<br/>total de<br/>antibióticos</b>                         | €150 082                                    | €181 263                          | NA   | NA             |
| <b>Mediana dos<br/>custos<br/>cumulativos por<br/>paciente</b>                | €107 (51 a 229)                             | €129 (66 a 273)                   | €33,6 (2,5 a 64,8)   | 0,0006         |
| <b>Tempo de hospitalização (dias)</b>   |   |                                   |  |                |

|   | Grupo<br>procalcitonina<br>(n=761) | Grupo controle<br>(n=785) | Diferença<br>absoluta entre as<br>médias (IC 95%) | Valor p |
|---|------------------------------------|---------------------------|---|---------|
| <b>Na unidade de<br/>tratamento<br/>intensivo</b> | 8,5 (5,0 a 17,0)                   | 9,0 (4,0 a 17,0)          | -0,21 (-0,92 a<br>1,60)                           | 0,56    |
| <b>No hospital</b>                                | 22,0 (13,0 a 39,3)                 | 22,0 (12,0 a 40,0)        | 0,39 (-2,69 a<br>3,46)                            | 0,77    |

Os dados são mostrados em mediana (IQR), n(%) ou média (IC 95%). A diferença absoluta entre os grupos foi calculada usando os valores médios, diferença de porcentagem e ICs 95%. NA: não aplicável. IC: intervalo de confiança.

Os restantes 538 (71%) dos 761 pacientes do grupo PCT e 457 (58%) dos 785 do grupo controle completaram o tratamento com antibióticos na UTI e foram comparados na análise PP. A mortalidade em 28 dias nesta análise foi de 107 (20%) de 538 pacientes no grupo PCT *versus* 121 (27%) de 457 pacientes no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 6,6%; IC 95%: 1,3 a 11,9, p=0,0154). Por sua vez, a mortalidade em 1 ano na análise PP foi de 191 (36%) de 538 pacientes no grupo PCT e 196 (43%) de 457 pacientes no grupo controle (diferença absoluta entre os grupos de 7,4%, IC 95%: 1,3 a 13,8, p=0,0188).

O critério de interrupção foi alcançado por 557 pacientes no grupo PCT durante a hospitalização na UTI. A adesão ao critério ocorreu para 243 (44%) e 297 (53%) pacientes que tiveram o tratamento com antibióticos interrompido em 24 e 48 horas após alcançarem a regra de parada. Dezesete pacientes (3%) não tiveram o tratamento interrompido. Ainda, em 38 (7%) dos 557 pacientes, o tratamento foi interrompido antes dos pacientes alcançarem o critério de interrupção.

Os autores concluíram que o tratamento guiado por PCT estimula a redução da duração do tratamento com antibióticos, assim como das doses diárias definidas, em pacientes gravemente enfermos com sepse. Tal redução foi associada a uma diminuição significativa na mortalidade deste grupo de pacientes.

## ESTUDOS OBSERVACIONAIS

### **Chu et al. 2017 (51)**

Chu et al., 2017 (51), conduziram um estudo de coorte retrospectiva, utilizando uma base de dados secundários, com o objetivo de determinar o uso da PCT em pacientes críticos com sepse nos Estados Unidos, além de examinar a associação entre o uso da PCT e os desfechos clínicos.

Os pacientes internados em UTI com diagnóstico de sepse foram identificados na base de dados através do código de sepse na Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão (CID-9) presente na admissão, em conjunto com a administração de antibióticos no primeiro dia de hospitalização. Foram excluídos pacientes que não receberam antibióticos e aqueles que estavam em hospitais com menos de 25 casos de sepse ou que não tivesse um pedido de PCT em 2012.

Como desfecho primário foi estabelecido a identificação da associação entre o uso da PCT e os dias de uso de terapia com antibióticos durante a hospitalização, incluindo o uso durante e após o cuidado intensivo. Já os desfechos secundários foram a ocorrência de novos casos de infecção por *C. difficile* como definido na CID-9-CM, não presentes na admissão, e a mortalidade hospitalar.

Foram identificados 20.750 pacientes de 107 hospitais que utilizaram os níveis de PCT pelo menos uma vez, dentre os quais 3.769 (18%) apresentavam medidas da PCT durante a hospitalização com sepse. Os fatores associados ao uso da PCT foram pacientes jovens, maior tempo de hospitalização, presença de choque séptico, acidose metabólica ou insuficiência respiratória aguda, histórico de insuficiência cardíaca ou doença vascular periférica, e pneumonia como um foco de infecção. Nenhum fator em nível hospitalar foi associado ao uso de PCT. Cirurgiões foram menos propensos a utilizar a PCT do que clínicos gerais, intensivistas e cardiologistas.

A análise primária dos desfechos de interesse demonstrou um aumento significativo do risco de maior duração do uso de antibióticos (RR: 1,17; IC 95%: 1,15 a 1,18) e maiores taxas de novos casos de infecção por *C. difficile* (OR:1,42; IC 95%:1,09 a 1,85). A mortalidade hospitalar não apresentou diferença com significância estatística (HR: 1,05; IC 95%: 0,93 a 1,19). Os resultados

da análise de sensibilidade demonstraram padrões similares de resultados obtidos na análise primária (Tabela 13).

**Tabela 13. Desfechos dos pacientes associados ao uso de procalcitonina. Adaptado de Chu, 2017. (51)**

| Análise  | Dias de uso de antibiótico | <i>Clostridium difficile</i> | Mortalidade         |
|--|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| <b>Análise primária</b>  |                            |                              |                     |
| Hospitais utilizando procalcitonina  | 1,17 (1,15–1,18) 1         | 1,42 (1,09–1,85)             | HR 1,05 (0,93–1,19) |
| <b>Análise de sensibilidade</b>  |                            |                              |                     |
| Todos os hospitais   | 1,16 (1,15–1,18)           | 1,52 (1,19–1,95)             | 0,92 (0,83–1,03)    |
| Hospitais utilizando procalcitonina em 2011 e 2012   | 1,16 (1,15–1,18)           | 1,51 (1,08–2,13)             | 0,89 (0,77–1,03)    |
| Hospitais utilizando procalcitonina, tempo de hospitalização excluído do modelo                | 1,20 (1,19–1,22)           | -                            | -                   |
| Hospitais utilizando procalcitonina duas vezes, em pelo menos 1 paciente                       | 1,06 (1,04–1,07)           | 1,43 (1,07–1,93)             | 0,92 (0,81–1,05)    |
| Pacientes com duas ou mais ordens de procalcitonina  | 1,42 (1,39–1,45)           | 1,74 (1,18–2,55)             | HR 0,97 (0,83–1,14) |
| Diferença nas diferenças   | 1,01 (0,99–1,02)           | 1,02 (0,96–1,08)             | 1,00 (0,98–1,02)    |
| Comparação dos hospitais utilizando procalcitonina <i>versus</i> não utilizando procalcitonina | 1,01 (0,93–1,08)           | 1,24 (1,06–1,45)             | 1,02 (0,92–1,14)    |
| Aumento das taxas hospitalares de uso de procalcitonina  | 1,00 (0,99–1,00)           | 1,00 (1,00–1,01)             | 1,00 (1,00–1,00)    |
| Aumento das taxas hospitalares de uso serial da procalcitonina                                 | 1,00 (0,99–1,01)           | 1,01 (1,00–1,02)             | 1,00 (0,99–1,00)    |

Dados apresentados como risco relativo (intervalo de confiança de 95%) ajustados para dias de uso de antibiótico e *odds ratio* (intervalo de confiança de 95%) ajustado para *Clostridium difficile* e mortalidade, exceto caso indicado.

O estudo concluiu que o uso da PCT em um contexto de mundo real não foi associado a uma diminuição do uso do antibiótico ou melhora de desfechos relacionados ao uso do antibiótico. Vale ressaltar que a mensuração dos níveis de PCT é pouco frequente, normalmente realizada apenas uma vez, sugerindo que este biomarcador não foi implementado de acordo com as recomendações descritas em estudos clínicos que avaliaram sua eficácia.

#### **Hohn, 2013 (52)**

Hohn *et al.*, 2013 (52), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de analisar a duração do tratamento com antibióticos em pacientes com sepse grave e choque séptico, hospitalizados em UTI cirúrgica, após cinco anos da implementação de um algoritmo guiado por PCT.

Conduziu-se uma busca retrospectiva no banco de dados da UTI para pacientes adultos com sepse e disfunção orgânica, que foram tratados segundo um algoritmo guiado pelas concentrações diárias de PCT, entre 2005 e 2009. A terapia com antibióticos foi interrompida em caso de (1) melhora dos sinais e sintomas clínicos da infecção e redução da PCT para valores  $\leq 1$  ng/ml; ou (2) caso o valor de PCT fosse  $>1$  ng/ml, entretanto sendo observada redução de 25-35% do valor inicial dentro de três dias. Foram excluídos pacientes com menos de 18 anos de idade, com gestação conhecida, transplante de medula óssea ou realizando quimioterapia, infecções nas quais recomenda-se uso prolongado de antibióticos (endocardite infecciosa, tuberculose, mediastinite anterior após cirurgia cardíaca) e com ordens de não ressuscitação.

Os desfechos primários foram dias de tratamento com antibióticos na UTI, taxa de reinfecção na UTI, tempo de hospitalização na UTI, horas de ventilação, mortalidade em 28 dias e custos médicos de antibióticos por paciente.

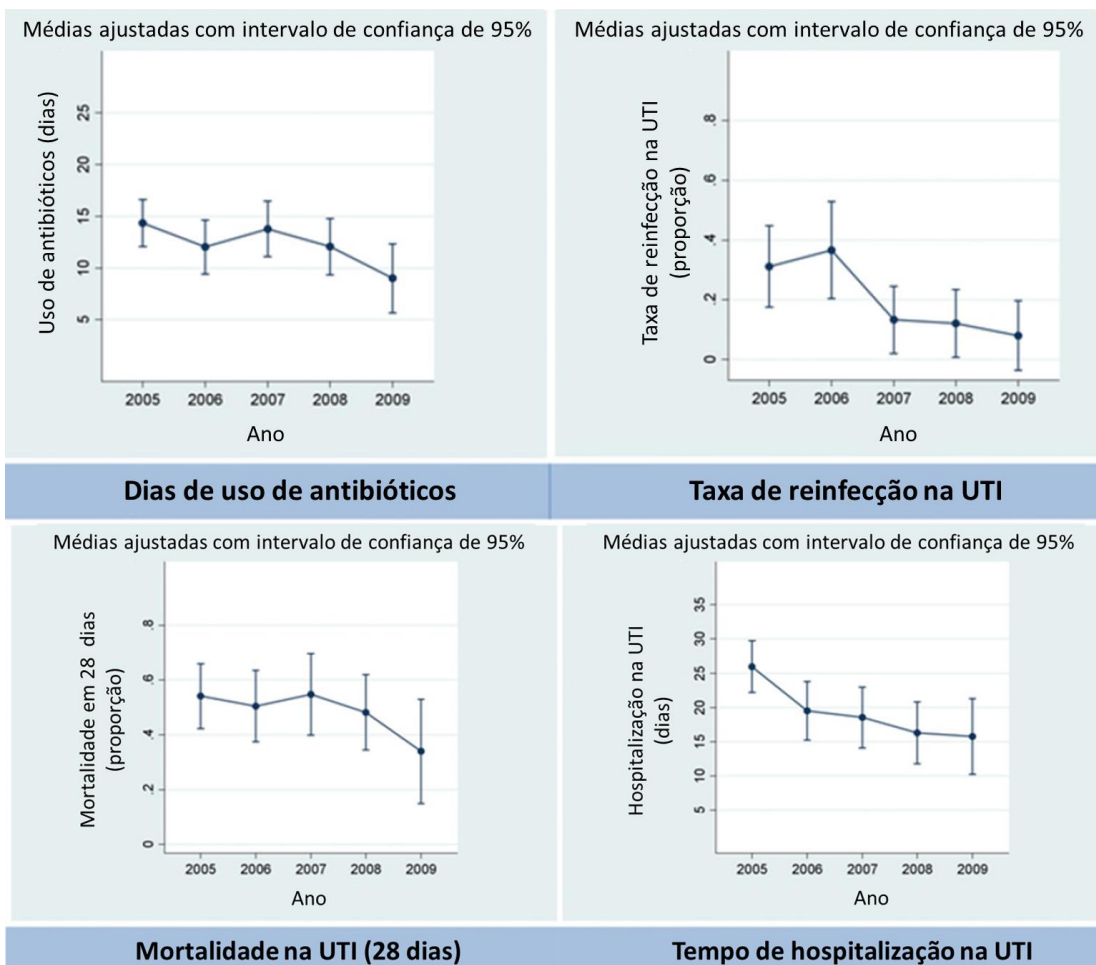
Foram incluídos 141 pacientes na análise final. Observou-se redução significativa no número de dias utilizando terapia com antibióticos (1,0 dia por ano;  $p=0,02$ ), na taxa de reinfecção na UTI (35,1% por ano;  $p=0,014$ ), no tempo de hospitalização na UTI (2,7 dias por ano;  $p<0,001$ ) e tempo de ventilação (42 horas por ano;  $p=0,008$ ). Por sua vez, as tendências de redução da mortalidade em 28 dias (22,4% por ano;  $p=0,133$ ) e custo total para a terapia com antibióticos (14,3 euros por paciente, por ano;  $p=0,495$ ) não foram significativas (Tabela 14; Figura 17).



**Tabela 14. Parâmetros dos desfechos primários. Adaptado de Hohn, 2013. (52)**

| Desfechos                                     | 2005         | 2006         | 2007         | 2008         | 2009         | Média da variação por ano |                |         |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|----------------|---------|
|   |              |              |              |              |              | média                     | IC 95%         | P Valor |
| <b>Hospitalização na UTI (dias)</b>           | 26,0 ± 1,9   | 19,5 ± 2,2   | 18,5 ± 2,3   | 16,3 ± 2,3   | 15,8 ± 2,8   | -2,7                      | -4,1 a -1,3    | < 0,001 |
| <b>Ventilação (horas)</b>                     | 571,4 ± 41,5 | 455,0 ± 47,3 | 404,1 ± 49,2 | 362,0 ± 49,9 | 467,9 ± 60,9 | -42,0                     | -72,6 a -11,4  | 0,008   |
| <b>Uso de antibióticos (dias)</b>             | 14,3 ± 1,2   | 12,0 ± 1,3   | 13,8 ± 1,4   | 12,1 ± 1,4   | 9,0 ± 1,7    | -1,0                      | -1,9 a -0,2    | 0,02    |
| <b>Custos dos antibióticos (EUR/Paciente)</b> | 407,6 ± 57,2 | 420,7 ± 66,7 | 426,6 ± 67,7 | 393,2 ± 68,5 | 373,9 ± 83,7 | -14,3                     | -55,7 a 27,1   | 0,495   |
| <b>Taxa de reinfecção na UTI (proporção)</b>  | 0,31 ± 0,07  | 0,37 ± 0,08  | 0,13 ± 0,06  | 0,12 ± 0,06  | 0,08 ± 0,06  | -35,1%                    | -53,9% a -8,5% | 0,014   |
| <b>Mortalidade em 28 dias (proporção)</b>     | 0,54 ± 0,06  | 0,51 ± 0,07  | 0,55 ± 0,08  | 0,48 ± 0,07  | 0,34 ± 0,01  | -22,4%                    | -44,3% a 8,1%  | 0,133   |

IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva. Médias ajustadas ± erro padrão e variação média anual dos desfechos, com IC 95% e valores p do teste ANCOVA ou de modelos de regressão logística com as covariáveis gênero, idade, SAPS II, APACHE II e peso efetivo do custo.



**Figura 17. Apresentação gráfica dos parâmetros dos desfechos primários. Hohn, 2013. (52)**

Número anual de dias de uso de antibióticos, taxa de reinfeção na UTI, mortalidade em 28 dias e tempo de hospitalização na UTI: médias com intervalos de confiança de 95% ajustados por gênero, idade, SAPS II, APACHE II e peso custo-efetivo.

Dentre as covariáveis controladas, o peso efetivo do custo, que representa a quantidade reembolsada pelo respectivo pagamento no sistema *German Diagnosis Related Groups*, apresentou impacto significativo em todos os parâmetros de desfecho primário ( $p < 0,001$ ). Por sua vez, a idade apresentou impacto significativo na mortalidade em 28 dias ( $p < 0,001$ ), enquanto gênero e escores *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) e *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) não representaram impacto significativo nos parâmetros de desfecho primário.

Os autores concluíram que, em um cenário clínico de mundo real, a implementação de um protocolo de PCT foi associada a uma redução na duração da terapia com antibióticos em longo

prazo (cinco anos), em pacientes com sepse hospitalizados na UTI, sem que ocorresse o comprometimento dos desfechos clínicos ou econômicos.

#### 4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 15.

**Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.**

| Desfecho                            | Classificação                                   |
|-------------------------------------|---|
| Duração da terapia com antibióticos | (X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Duração da hospitalização na UTI    | (X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Duração da hospitalização           | ( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Mortalidade                         | ( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa |
| Uso de ventilação mecânica          | ( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa |
| Reinfecção                          | ( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa |
| Custos                              | ( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa |

#### 4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 16. Revisões sistemáticas incluídas para análise.

|   |   |
|---|---|
| <b>Autor, data</b>                      | <b>Andriolo, 2017 (48)</b>  |
| <b>País onde o estudo foi realizado</b> | França, Brasil, Indonésia, Alemanha, China, Suíça, República Tcheca e Austrália.  |
| <b>Desenho</b>                          | Revisão sistemática e metanálise.   |
| <b>População</b>                        | ECRs e estudos <i>quasi</i> -experimentais que avaliassem o uso da PCT para tomada de decisão em pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico.   |
| <b>Intervenção e Comparadores</b>       | Terapia antimicrobiana guiada pela PCT vs. terapia antimicrobiana convencional não guiada pela PCT.   |
| <b>Desfechos</b>                        | <p><b>Primário:</b> mortalidade em 28 dias, na UTI, no hospital e no maior seguimento. Tempo de terapia antimicrobiana ou volume de medicamentos utilizados. Mudança no regime antimicrobiano.</p> <p><b>Secundários:</b> tempo de hospitalização, tempo de hospitalização em UTI, severidade dos sintomas, novo quadro de infecção e duração da ventilação mecânica.</p> |

##### Mortalidade no maior seguimento, %

- Proporção: pacientes guiados pela PCT = 21,6% vs. não guiados pela PCT = 26,1%, RR = 0,81 (IC95% = 0,65 a 1,01).

##### Mortalidade em 28 dias, %

- Proporção: pacientes guiados pela PCT = 23,1% vs. não guiados pela PCT = 25,0%, RR = 0,89 (IC95% = 0,61 a 1,31).

##### Duração da permanência na UTI

- Redução de 2,05 (IC95% = -3,14 a -0,97) dias em comparação a terapia não guiada por PCT, p = 0,00022.

#### Resultados

|   |  |
|---|--|
| <b>Autor, data</b>                          | <b>Andriolo, 2017 (48)</b>   |
| <b>Limitações</b>                           | <p><b><u>Duração da terapia antimicrobiana</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de 1,28 (IC95% = -1,95 a -0,61) dias em comparação a terapia não guiada por PCT, p = 0,00017.</li> </ul> |
| <b>Nível de evidência/Grau recomendação</b> | 1A/A   |

ECR: estudo clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança 95%; PCT: procalcitonina; RR: Risco relativo; UTI: unidade de terapia intensiva.

**Tabela 17. Ensaios clínicos randomizados incluídos para análise.**

| <b>Autor, data</b>                      | <b>Bloos, 2016 (49)</b>  | <b>Jong, 2016 (50)</b>  |
|---|--|---|
| <b>País onde o estudo foi realizado</b> | Alemanha.  | Holanda.  |
| <b>Desenho</b>                          | ECR, multicêntrico e controlado por placebo.   | ECR, multicêntrico, controlado e aberto.  |
| <b>População</b>                        | Pacientes adultos com sepse grave ou em choque séptico iniciado até, no máximo, 24 horas antes da randomização.  | Pacientes ≥ 18, admitidos em UTIs e que receberam a primeira dose de antibióticos menos de 24 horas antes da inclusão no estudo, para casos suspeitos ou confirmados de sepse.                            |
| <b>Intervenção e Comparadores</b>       | Terapia antimicrobiana guiada pela PCT vs. terapia antimicrobiana convencional não guiada pela PCT.  | Terapia antimicrobiana guiada pela PCT vs. terapia antimicrobiana convencional não guiada pela PCT.   |
| <b>Desfechos</b>                        | <p><b>Primário:</b> ocorrência de morte por qualquer causa em 28 dias após a inclusão.</p> <p><b>Secundários:</b> mortalidade por todas as causas em 90 dias, média do escore SOFA e seus subescores, duração da hospitalização na UTI e</p> | <p><b>Primário:</b> duração do tratamento e consumo de antibióticos.</p> <p>Mortalidade em 28 dias e 1 ano, avaliada na população por intenção de tratamento modificada e na população por protocolo.</p> |

| Autor, data       | Bloos, 2016 (49)   | Jong, 2016 (50)   |
|-------------------|--|---|
|                   | hospitalar, dias livres do uso de ventilação, vasopressores e diálise até o dia 90, duração e custos do uso de terapia antimicrobiana, tempo até a modificação da terapia antimicrobiana, dias de exposição à terapia antimicrobiana, dias livres de terapia antimicrobiana.   | <b>Secundários:</b> porcentagem de pacientes com infecção recorrente, tempo de hospitalização na UTI e no hospital, custos de antibióticos e custos dos testes de PCT.  |
| <b>Resultados</b> | <p><b><u>Ocorrência de morte 28 dias após inclusão:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção: pacientes guiados pela PCT = 25,6% vs. não guiados pela PCT = 28,2%, p=0,34.</li> </ul>  | <p><b><u>Consumo de antibióticos, mediana (IIQ)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doses diárias: grupo PCT = 7,5 (4 a 12,8) vs. grupo controle = 9,3 (5,0 a 16,5), diferença absoluta entre grupos: 2,69 (IC 95%= 1,26 a 4,12), p &lt; 0,0001.</li> </ul>  |
|                   | <p><b><u>Óbitos em 90 dias:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção: pacientes guiados pela PCT = 37,8% vs. não guiados pela PCT = 38,6%, p=0,80.</li> </ul>  | <p><b><u>Duração do tratamento nos primeiros 28 dias, mediana (IIQ)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duração: grupo PCT = 5,0 (3,0 a 9,0) vs. grupo controle = 7,0 (4,0 a 11,0), diferença absoluta entre grupos: 1,22 (IC 95%= 0,65-1,78), p &lt; 0,0001.</li> </ul>   |
|                   | <p><b><u>Média do escore SOFA [DP]:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escore: pacientes guiados pela PCT = 7,78 [3,98] vs. não guiados pela PCT = 8,14 [4,17], p = 0,17.</li> </ul>   | <p><b><u>Dias livres de antibióticos nos primeiros 28 dias, mediana (IIQ)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duração: grupo PCT = 7,0 (0,0 a 14,5) vs. grupo controle = 5,0 (0,0 a 13,0), diferença absoluta entre grupos: 1,31 (IC 95%= 0,52 a 2,09), p = 0,0016.</li> </ul>   |
|                   | <p><b><u>Mediana da duração da hospitalização [IIQ]</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UTI: guiado por PCT = 12 [6-24] vs. não guiado pela PCT = 11 [6-21], p = 0,14.</li> <li>Hospital: guiado pela PCT = 29 [18-46] vs. não guiado pela PCT = 26 [16-44], p = 0,10.</li> </ul> <p><b><u>Exposição à terapia antimicrobiana</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A exposição à terapia com antibióticos foi reduzida significativamente em 4,5% por 1.000 dias de UTI (823 no grupo PCT vs. 862 no grupo convencional, p = 0,02)</li> <li>O uso da PCT também aumentou o número de dias livres da terapia com antibiótico na UTI (p = 0,03).</li> </ul> | <p><b><u>Mortalidade, %</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em 28 dias: grupo PCT =19,6% vs. grupo controle = 25,0%, diferença absoluta entre grupos: 5,4% (IC 95%= 1,2 a 9,5), p = 0,0122.</li> <li>Em 1 ano: grupo PCT =34,8% vs. grupo controle = 40,9%, diferença absoluta entre grupos: 6,1% (IC 95%= 1,2 a 10,9), p = 0,0158.</li> </ul> <p><b><u>Tempo de hospitalização, mediana (IIQ)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>UTI:</b> grupo PCT = 8,5 dias (5,0 a 17,0) vs. grupo controle = 9,0 dias (4,0 a 17,0). Diferença absoluta entre as médias: - 0,21 (IC 95% = -0,92 a 1,60), p = 0,56.</li> </ul> |

| Autor, data                                 | Bloos, 2016 (49)  | Jong, 2016 (50)  |
|---|---|--|
|   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hospital:</b> grupo PCT = 22,0 dias (13,0 a 39,3) vs. grupo controle = 22,0 dias (12,0 a 40,0). Diferença absoluta entre as médias: 0,39 (IC 95% = -2,69 a 3,46), p = 0,77.</li> </ul> |
| <b>Limitações</b>                           | O uso de outra intervenção concomitante ao teste da procalcitonina pode ter influenciado nos desfechos. | 30% dos pacientes randomizados para o grupo PCT receberam alta da UTI antes da recomendação de término do tratamento do algoritmo. Característica aberta do estudo pode gerar vieses.  |
| <b>Nível de evidência/Grau recomendação</b> | 1B/A  | 2B/A   |

DP: desvio padrão; ECR: estudo clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil; PCT: procalcitonina; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. UTI: unidade de terapia intensiva.

**Tabela 18. Estudos observacionais incluídos para análise.**

| Autor, data                             | Chu, 2017 (51)  | Hohn, 2013 (52)   |
|---|---|---|
| <b>País onde o estudo foi realizado</b> | Estados Unidos.   | Alemanha.   |
| <b>Desenho</b>                          | Estudo de coorte retrospectiva.   | Estudo observacional retrospectivo.   |
| <b>População</b>                        | Pacientes internados em UTI com diagnóstico de sepse presente na admissão, em conjunto com a administração de antibióticos no primeiro dia de hospitalização.                               | Pacientes adultos com sepse e disfunção orgânica, que foram tratados segundo um algoritmo guiado pelas concentrações diárias de PCT, entre 2005 e 2009. |
| <b>Intervenção e Comparadores</b>       | Teste da procalcitonina vs. Seguimento padrão.  | Teste da procalcitonina   |
| <b>Desfechos</b>                        | <b>Primários:</b> identificação da associação entre o uso da PCT e os dias de uso de terapia com antibióticos durante a hospitalização, incluindo o uso durante e após o cuidado intensivo. | <b>Primários:</b> dias de tratamento com antibióticos na UTI, taxa de reinfecção na UTI, tempo de hospitalização na UTI, horas de                       |

| Autor, data       | Chu, 2017 (51)  | Hohn, 2013 (52)   |
|-------------------|---|---|
|                   | <b>Secundários:</b> ocorrência de novos casos de infecção por <i>C. difficile</i> não presentes na admissão, e a mortalidade hospitalar.  | ventilação, mortalidade em 28 dias e custos médicos de antibióticos por paciente.   |
| <b>Resultados</b> | <p><b><u>Duração da hospitalização, média (DP)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em dias: grupo PCT = 12,0 (13,2) vs. grupo controle = 10,8 (12,4), OR = 1,02 (IC95% = 1,01 a 1,02).</li> </ul> <p><b><u>Associação entre o uso da PCT e os dias de uso de terapia com antibióticos durante a hospitalização</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento dos dias de uso de antibióticos com o uso da PCT, RR = 1,17 (IC95% = 1,15 a 1,18).</li> <li>Aumento da frequência de infecção por <i>C. difficile</i> com o uso da PCT, OR = 1,42 (IC95% = 1,09 a 1,85).</li> <li>Sem diferenças significativas na mortalidade com o uso da PCT, HR = 1,05 (IC95% = 0,93 a 1,19).</li> </ul> | <p><b><u>Hospitalização na UTI (dias)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: -2,7; IC95% -4,1 a -1,3; p &lt; 0,001.</li> </ul> <p><b><u>Ventilação (horas)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: -42,0; IC95% -72,6 a -11,4; p = 0,008.</li> </ul> <p><b><u>Uso de antibióticos (dias)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: -1,0; IC95% -1,9 a -0,2; p = 0,02.</li> </ul> <p><b><u>Taxa de reinfecção na UTI (proporção)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diferença: -35,1%; IC95% -53,9% a -8,5%; p = 0,014.</li> </ul> <p><b><u>Custos dos antibióticos (EUR/Paciente)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: -14,3; IC95% -55,7 a 27,1; p = 0,495.</li> </ul> <p><b><u>Mortalidade em 28 dias (proporção)</u></b></p> <p>Diferença: -22,4%; IC95% -44,3% a 8,1%; p = 0,133.</p> |
|                   | <b>Limitações</b>   |   |
|                   | A associação entre PCT e o aumento do uso de antibióticos e a taxa de <i>C. difficile</i> em análise a nível de paciente, sugere a possibilidade da presença de variáveis de confundimento não controladas.   | Os resultados não são comparados com um grupo controle de anos anteriores, o que leva a incertezas sobre o quanto os achados são de fato relacionados ao uso da PCT.  |
|                   | <b>Nível de evidência/Grau recomendação</b>   |   |
|                   | 2B/B  | 2B/B  |

DP: desvio padrão; ECR: estudo clínico randomizado; HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil; OR: *Odds Ratio*; PCT: procalcitonina; RR: risco relativo; UTI: unidade de terapia intensiva.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a finalidade de avaliar se o uso do teste de PCT é capaz de auxiliar no manejo do paciente com sepse, refletindo na questão do tempo de uso de antibióticos e no tempo de hospitalização, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Após realização de uma busca estruturada considerando diferentes bases de dados, foram selecionados para compor esta revisão da literatura cinco referências clínicas. Destas, uma referência caracterizada como revisão sistemática com metanálise, duas como ensaio clínico randomizado e outras duas como estudos observacionais. (48–52) Não foram localizadas análises econômicas, envolvendo desfechos como razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental, com a finalidade de avaliar o uso da terapia guiada pela PCT em pacientes com quadro de sepse, apenas estudos que comparam os custos observados com o uso da terapia antimicrobiana após inclusão da tecnologia. (49,52)

Considerando os dois desfechos de maior interesse, tempo de uso de antibióticos e duração da hospitalização, todos os estudos apresentaram resultados relativos a eles. Outros desfechos apresentados pelos estudos incluídos foram mortalidade, considerando diferentes períodos, gravidade do quadro de sepse, infecções secundárias, tempo de permanência em ventilação mecânica, custos com uso de antibióticos, entre outros. (48–52)

Considerando o desfecho relacionado ao impacto do uso da terapia guiada pela PCT na duração da terapia antimicrobiana, um estudo observacional apresentou resultados que indicaram um risco de aumento na duração da terapia antimicrobiana com o uso da PCT, no entanto apresenta limitações como o uso de dados retrospectivos e a comparação de populações de diferentes instituições. (51) Outros estudos demonstram uma redução significativa na duração da terapia que variou de 1 a 1,28 dias. (48–50,52) Além disso, a análise combinada de diferentes estudos apresenta resultado favorável ao uso da terapia guiada pela PCT. (48)

Já ao analisar o impacto do uso da terapia guiada pela PCT na duração da hospitalização, dois aspectos são avaliados pelos diferentes autores: a hospitalização em unidade de terapia intensiva e a hospitalização como um todo. Considerando a duração da hospitalização na unidade de terapia intensiva, o uso da PCT promoveu uma redução significativa em torno de dois dias no período de hospitalização. (48,52) Já quando o desfecho avaliado é a hospitalização, como um todo, um estudo apresenta diferença absoluta entre os grupos de três dias, porém sem significância estatística. (49)

Outros aspectos que apresentaram mudança positiva com o uso da terapia guiada pela PCT foram a mortalidade, o tempo de permanência com dispositivo de ventilação mecânica e a frequência de reinfecção observada na UTI. (50,52) De acordo com o estudo de Jong e colaboradores (2016), o uso da terapia guiada pela PCT reduziu a mortalidade em 28 dias em 5,4% e em um ano em 6,1%. (50) No entanto, o impacto do uso da PCT na mortalidade não apresentou significância estatística avaliado através de metanálise, apesar de estar próximo aos critérios estabelecidos, podendo ser caracterizado como limítrofe. (48)

O impacto da inclusão da terapia guiada pela PCT nos custos com a terapia antimicrobiana foi avaliado por dois estudos. Apesar de ambos não apresentarem resultados com significância estatística, uma redução dos custos é observada. O estudo de Bloos e colaboradores (2016) demonstra uma redução nos custos com a terapia antimicrobiana com o uso da PCT quando comparado à utilização de terapia padrão. Já Hohn e colaboradores (2013) demonstram uma redução dos custos ao longo do tempo após inclusão de um protocolo do uso da PCT. (49,52)

Sendo assim, é possível concluir que o uso da terapia guiada pela PCT auxilia no manejo do paciente com diagnóstico de sepse, reduzindo de maneira significativa o período de uso de antibióticos e o tempo de hospitalização, especialmente na unidade de terapia intensiva.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Sepsis IL de. Sepsis: Um Problema de Saúde Pública. 2015.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801.
3. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. PLoS One. 2017;12(11):1–13.
4. Barros LL dos S, Maia C do SF, Monteiro MC. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. Cad Saúde Coletiva. 2016 Dec;24(4):388–96.
5. Neira RAQ, Hamacher S, Japiassu AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. PLoS One. 2018;13(4):1–15.
6. Eliézer Silva et al. Controlando a infecção, sobrevivendo a SEPSE: manual de abordagem inicial da sepse grave e choque séptico. 2012. 1-60 p.
7. Ko YH, Ji YS, Park SY, Kim SJ, Song PH. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. Int Braz J Urol. 2016;42(2):270–6.
8. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care. 2017 Dec 3;5(1):51.
9. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. J Glob Health. 2012 Jun;2(1).
10. Smith-Bindman R. Is Computed Tomography Safe? N Engl J Med. 2010 Jul;363(1):1–4.
11. De La Rica AS, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. Ann Transl Med. 2016 Sep;4(17):325–325.
12. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. Lancet Infect Dis. 2017 Nov;17(11):1180–9.
13. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassu A, Pinheiro CTS, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. Rev

- Bras Ter Intensiva. 2006 Mar;18(1):9–17.
14. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul;392(10141):75–87.
  15. 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):253–64.
  16. NICE. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. *BJU Int*. 2018 Apr;121(4):497–514.
  17. Contrin LM, Paschoal VD, Beccaria LM, Cesarino CB, Lobo SMA. Qualidade de vida de sobreviventes de sepse grave após alta hospitalar. *Rev Latino-Am Enferm*. 2013;21(3):01–8.
  18. Pradipta IS, Sodik DC, Lestari K, Parwati I, Halimah E, Diantini A, et al. Antibiotic resistance in sepsis patients: Evaluation and recommendation of antibiotic use. *N Am J Med Sci*. 2013;5(6):344–52.
  19. Dudek-Wicher RK, Junka A, Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(2):85–92.
  20. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D [Internet]. Centre for Health Economics Discussion Paper Series. 1999. Available from: <http://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf>
  21. Korošec Jagodič H, Jagodič K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care*. 2006;10(5):R134.
  22. Schmutzhard E, Pfausler B. Neurologic complications of sepsis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Elsevier B.V.; 2017. p. 675–83.
  23. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
  24. Sogayar AMC, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CMC, Lobo SMA, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425–34.
  25. Dellinger L, Rhodes. International Pocket guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Soc Crit Care Med*. 2014;60(1):59–67.
  26. Reinaldo S, Diamant D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle

- do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. *Pro*. 2011;23(11):145–57.
27. Moraes RB, Guillén JAV, Zabaleta WJC, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: An observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):315–22.
  28. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Feb 6;0(0).
  29. Woolhouse M, Waugh C, Perry MR, Nair H. Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *J Glob Health*. 2016;6(1):1–5.
  30. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277–83.
  31. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. *Natl Cent Emerg Zoonotic Infect Dis* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf>
  32. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749–55.
  33. Bauer M, Kortgen A, Singer M. Unmet Medical Needs in Life-Threatening Infections – Caring. 2015;1–18.
  34. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman S V., Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):461–8.
  35. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206–17.
  36. Castelli G, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8(4):R234.
  37. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1737–41.

38. Layios N, Lambermont B. Procalcitonin for Antibiotic Treatment in Intensive Care Unit Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Oct 10;15(5):394–9.
39. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Hear Lung*. 2016 Sep;45(5):454–9.
40. BioMérieux. VIDAS BRAHMS PCT. 2016;1–11.
41. Cobas. Elecsys BRAHMS PCT. 2010;1:1–5.
42. Siemens. ADVIA CENTAUR BRAHMS OCT. 2015;1–16.
43. Scientifics T. BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR. 2004;24(3799):1–24.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
45. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
46. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36.
47. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
48. Andriolo B, Andriolo R, Salomão R, Atallah A. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis , severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD010959.
49. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, 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;176(9):1266–76.
50. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, 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):819–27.
51. Chu DC, Mehta AB, Walkey AJ. Practice patterns and outcomes associated with procalcitonin use in critically ill patients with sepsis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1509–15.
52. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-

- guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec 1;13(1):158.
53. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
  54. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
  55. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Póvoa P. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Ann Transl Med*. 2017 May;5(10):208–18.
  56. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017;45(5):781–9.
  57. Shafiq N, Gautam V, Pandey AK, Kaur N, Garg S, Negi H, et al. A meta-analysis to assess usefulness of procalcitonin-guided antibiotic usage for decision making. *Indian J Med Res*. 2017 Nov;146(5):576–84.
  58. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt CE. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(Suppl. 1):S19–24.
  59. Kip MMA, Kusters R, IJzerman MJ, Steuten LMG. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *J Med Econ*. 2015;18(11):944–53.
  60. 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. Stover CM, editor. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129450.
  61. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(96):3–236.
  62. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram N, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):458.
  63. Shehabi Y, Sterba M, Garrett P, Rachakonda K, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A

- randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1102–10.
64. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(2):e002186.
  65. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Dalla Valle Martino M, Dos Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):266–71.
  66. 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(6):R291.
  67. Liu B, Li H, Lei Y, Zhao S, Sun M. Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013 Nov;25(11):690–3.
  68. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2336–43.
  69. Azevedo JRA de, Torres OJM, Czczko NG, Tuon FF, Nassif PAN, Souza GD de. Procalcitonina como biomarcador de prognóstico da sepse grave e choque séptico. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Dec;39(6):456–61.
  70. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2304–9.
  71. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med intensiva*. 2012 Apr;36(3):177–84.
  72. 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):1792–9.
  73. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, 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):2048–58.



74. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald J. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322–31.
75. Wilke M, Grube R, Bodmann K. The use of a standardized PCT-algorithm reduces costs in intensive care in septic patients - a DRG-based simulation model. *Eur J Med Res*. 2011;16(12):543–8.
76. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463–74.
77. 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):2229–41.
78. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13(3):1–7.
79. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbeck's Arch Surg*. 2009;394(2):221–6.
80. Stolz D, Smyrniotou N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1364–75.
81. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498–505.
82. Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, Radvanová J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology*. 2007 Mar;54(74):359–63.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados          | Endereço   | Acesso |
|-------------------------|--|--------|
| <i>Cochrane Library</i> | <a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a> | LIVRE  |
| PubMed                  | <a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>                         | LIVRE  |
| LILACS                  | <a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>                           | LIVRE  |
| CRD                     | <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>       | LIVRE  |

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

| Grau de recomendação | Nível de Evidência | Estudos de Tratamento   |
|----------------------|--------------------|---|
| A                    | 1A                 | Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados  |
|                      | 1B                 | Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito   |
|                      | 1C                 | Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”  |
| B                    | 2A                 | Revisão sistemática de estudos de coorte  |
|                      | 2B                 | Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)  |
|                      | 2C                 | Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico                              |
|                      | 3A                 | Revisão sistemática de estudos de caso-controle   |
|                      | 3B                 | Estudo de caso-controle   |
| C                    | 4                  | Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)   |
| D                    | 5                  | Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais) |

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

| Parâmetros   | Andriolo, 2017 (48)  |
|--|--|
| 1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ?   | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem resposta<br><input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem resposta<br><input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem resposta<br><input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? | <input type="checkbox"/> Sim<br><input checked="" type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem resposta<br><input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?   | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem resposta<br><input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não  |

| Parâmetros  | Andriolo, 2017 (48)  |
|---|--|
|   | <input type="radio"/> Sem resposta   |
|   | <input type="radio"/> Não aplicável  |
| <b>7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</b>                               | <input checked="" type="radio"/> Sim<br><input type="radio"/> Não<br><input type="radio"/> Sem resposta<br><input type="radio"/> Não aplicável |
| <b>8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?</b> | <input checked="" type="radio"/> Sim<br><input type="radio"/> Não<br><input type="radio"/> Sem resposta<br><input type="radio"/> Não aplicável |
| <b>9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?</b>             | <input checked="" type="radio"/> Sim<br><input type="radio"/> Não<br><input type="radio"/> Sem resposta<br><input type="radio"/> Não aplicável |
| <b>10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?</b>                                      | <input checked="" type="radio"/> Sim<br><input type="radio"/> Não<br><input type="radio"/> Sem resposta<br><input type="radio"/> Não aplicável |
| <b>11. Foram declarados os conflitos de interesses?</b>   | <input checked="" type="radio"/> Sim<br><input type="radio"/> Não<br><input type="radio"/> Sem resposta<br><input type="radio"/> Não aplicável |

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (53)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

| Parâmetros   | Bloos, 2016 (49)   | Jong, 2016 (50)  |
|--|--|--|
| <b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>                                      | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>3. Houve sigilo da alocação?</b>  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input type="checkbox"/> Sim<br><input checked="" type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>                    | <input type="checkbox"/> Sim<br><input checked="" type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input type="checkbox"/> Sim<br><input checked="" type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>     | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>                                | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não<br><input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| <b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b> | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não  | <input checked="" type="checkbox"/> Sim<br><input type="checkbox"/> Não  |

| Parâmetros   | Bloos, 2016 (49)   | Jong, 2016 (50)  |
|--|--|--|
|  | ( ) Sem informações que permitam avaliação   | ( ) Sem informações que permitam avaliação   |
| 8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído? | <p>Selenito de sódio+PCT = 7,5%</p> <p>Selenito de sódio+terapia padrão = 7,8%</p> <p>Placebo+PCT = 4,4%</p> <p>Placebo+terapia padrão = 11%</p> | <p>PCT = 1,9%</p> <p>Terapia padrão = 1,7%</p>   |
| 9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).                         | <p>(X) Sim</p> <p>( ) Não</p> <p>( ) Sem informações que permitam avaliação</p> <p>( ) Não se aplica</p>   | <p>(X) Sim</p> <p>( ) Não</p> <p>( ) Sem informações que permitam avaliação</p> <p>( ) Não se aplica</p> |
| 10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?  | <p>( ) Sim</p> <p>( ) Não</p> <p>(X) Sem informações que permitam avaliação</p> <p>( ) Não se aplica</p>   | <p>( ) Sim</p> <p>( ) Não</p> <p>(X) Sem informações que permitam avaliação</p> <p>( ) Não se aplica</p> |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (54)

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

| Parâmetros   | Chu, 2017 (51) |                    | Hohn, 2013 (52) |                    |
|--|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| The study addresses an appropriate and clearly focused question.   | Yes (x)        | No ( )             | Yes (x)         | No ( )             |
|  | Can't say ( )  |                    | Can't say ( )   |                    |
| The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes ( )        | No (x)             | Yes ( )         | No ( )             |
|  | Can't say ( )  | Does not apply ( ) | Can't say (x)   | Does not apply ( ) |
| The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.                                       | Yes ( )        | No ( )             | Yes (x)         | No ( )             |
|  |                | Does not apply (x) |                 | Does not apply ( ) |

|  |   |                              |                          |  |
|--|---|------------------------------|--------------------------|--|
| The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.   | Yes ( )<br>Can't say ( )  | No (x)<br>Does not apply ( ) | Yes ( )<br>Can't say ( ) | No (x)<br>Does not apply ( )   |
| What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.  |   | --                           |                          | 3,4%   |
| Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.  | Yes ( )<br>Can't say ( )  | No ( )<br>Does not apply (x) | Yes ( )<br>Can't say ( ) | No (x)<br>Does not apply ( )   |
| The outcomes are clearly defined.  | Yes (x)<br>Can't say ( )  | No ( )                       | Yes (x)<br>Can't say ( ) | No ( )   |
| The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.  | Yes ( )<br>Can't say ( )  | No ( )<br>Does not apply (x) | Yes ( )<br>Can't say ( ) | No ( )<br>Does not apply (x)   |
| Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.  | Yes ( )<br>Can't say ( )  | No (x)                       | Yes ( )<br>Can't say (x) | No ( )   |
| The method of assessment of exposure is reliable.  | Yes (x)<br>Can't say ( )  | No ( )                       | Yes (x)<br>Can't say ( ) | No ( )   |
| Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.  | Yes (x)<br>Can't say ( )  | No ( )<br>Does not apply ( ) | Yes (x)<br>Can't say ( ) | No ( )<br>Does not apply ( )   |
| Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.  | Yes (x)<br>Can't say ( )  | No ( )<br>Does not apply ( ) | Yes (x)<br>Can't say ( ) | No ( )<br>Does not apply ( )   |
| The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.   | Yes (x)<br>Can't say ( )  | No ( )                       | Yes (x)<br>Can't say ( ) | No ( )   |
| Have confidence intervals been provided?   | Yes (x)   | No ( )                       | Yes (x)                  | No ( )   |
| How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?   | High quality<br>(++) ( )<br>Acceptable<br>(+) (x)<br>Unacceptable<br>– reject ( ) |                              |                          | High quality (++) ( )<br>Acceptable (+) (x)<br>Unacceptable – reject ( ) |
| Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? | Yes (x)   | No ( )                       | Yes (x)                  | No ( )   |



| Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?  | Yes(x)   | No ( ) | Yes (x) | No ( )   |
|---|--|--------|---------|--|
| Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | O uso da PCT em um contexto de mundo real não foi associado à uma diminuição do uso do antibiótico ou melhora de desfechos relacionados ao uso do antibiótico. |        |         | A implementação de um protocolo de PCT foi associada a uma redução na duração da terapia com antibióticos em longo prazo (cinco anos), em pacientes com sepse hospitalizados na UTI. |

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

| Autor                        | Ano  | Ref. | Motivo da exclusão   |
|------------------------------|------|------|--|
| 1. Nora <i>et al.</i>        | 2017 | (55) | Revisão narrativa.   |
| 2. Schuetz <i>et al.</i>     | 2017 | (56) | Não utiliza a medida da procalcitonina para avaliar a diferença na ocorrência dos desfechos. |
| 3. Shafiq <i>et al.</i>      | 2017 | (57) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 4. Bréchet <i>et al.</i>     | 2015 | (58) | Revisão narrativa.   |
| 5. Kip <i>et al.</i>         | 2015 | (59) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 6. Liu <i>et al.</i>         | 2015 | (60) | Não utiliza a medida da procalcitonina para avaliar a diferença na ocorrência dos desfechos. |
| 7. Westwood <i>et al.</i>    | 2015 | (61) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 8. Jain <i>et al.</i>        | 2014 | (62) | Não utiliza a medida da procalcitonina para avaliar a diferença na ocorrência dos desfechos. |
| 9. Shehabi <i>et al.</i>     | 2014 | (63) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017).   |
| 10. Annane <i>et al.</i>     | 2013 | (64) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017).   |
| 11. Deliberato <i>et al.</i> | 2013 | (65) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017).   |
| 12. Prkno <i>et al.</i>      | 2013 | (66) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 13. Liu <i>et al.</i>        | 2013 | (67) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017).   |
| 14. Oliveira <i>et al.</i>   | 2013 | (68) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017).   |
| 15. Azevedo <i>et al.</i>    | 2012 | (69) | Não utiliza a medida da procalcitonina para avaliar a diferença na ocorrência dos desfechos. |
| 16. Layios <i>et al.</i>     | 2012 | (70) | Inclui indivíduos não elegíveis.   |
| 17. Suberviola <i>et al.</i> | 2012 | (71) | Não utiliza a medida da procalcitonina para avaliar a diferença na ocorrência dos desfechos. |
| 18. Heyland <i>et al.</i>    | 2011 | (72) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 19. Jensen <i>et al.</i>     | 2011 | (73) | Inclui indivíduos não elegíveis.   |
| 20. Schuetz <i>et al.</i>    | 2011 | (74) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 21. Wilke <i>et al.</i>      | 2011 | (75) | Inclui estudos não elegíveis.  |
| 22. Bouadma <i>et al.</i>    | 2010 | (76) | Inclui indivíduos não elegíveis.   |

|                                     |      |      |  |
|-------------------------------------|------|------|--|
| <b>23. Kopterides <i>et al.</i></b> | 2010 | (77) | Inclui indivíduos não elegíveis.                     |
| <b>24. Hochreiter <i>et al.</i></b> | 2009 | (78) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017). |
| <b>25. Schroeder <i>et al.</i></b>  | 2009 | (79) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017). |
| <b>26. Stolz <i>et al.</i></b>      | 2009 | (80) | Inclui indivíduos não elegíveis.                     |
| <b>27. Nobre <i>et al.</i></b>      | 2008 | (81) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017). |
| <b>28. Svoboda <i>et al.</i></b>    | 2007 | (82) | Incluído na revisão de Andriolo <i>et al</i> (2017). |