KARIN SCHMIDT RODRIGUES MASSARO

**Procalcitonina (PCT) como indicador de
infecção grave em adultos neutropênicos febris**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Hematologia

Orientador:

Prof. Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Massaro, Karin Schmidt Rodrigues

Procalcitonina (PCT) como indicador de infecção grave em adultos
neutropênicos febris / Karin Schmidt Rodrigues Massaro. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Hematologia.

Orientador: Dalton de Alencar Fischer Chamone.

Descritores: 1.Neutropenia 2.Febre 3.Infecção 4.Proteína C-reativa
5.Estudos de coorte

USP/FM/SBD-382/07

*"Pastores da terra, que saltais abismos,
nunca entenderéis a minha condição.
Pensais que há firmezas, pensais que há limites.
Eu, não."
(...)*

Cecília Meireles

Dedicatória

A *Deus*, por ter me dado uma família que comemora todos os meus sucessos e me apóia em tudo. Deus, obrigada por ter me guiado sempre e por ter me dado a chance de estudar e trabalhar como médica, para melhor levar a Sua Palavra.

Ao meus pais, *Djalma e Marlene Schmidt Rodrigues*, que sempre me incentivaram, que me ensinaram o principal na vida: o respeito ao ser humano e a doação do bem, por nunca me deixarem só ou desamparada nas piores decisões, por terem me dado condições de estudo desde o início até os dias de hoje, pelo amor e determinação que me ensinaram, sem vocês não teria chegado até aqui.

Ao meu esposo *Rubens Massaro*, por todo nosso amor, companheiro completo, sempre presente nos momentos mais difíceis e nos mais alegres, amor de minha vida. Obrigada por vibrar sempre em todas as minhas conquistas. Sem você nada disto teria sido possível.

Aos meus filhos *Rubens Luiz e Roberto Luiz*, pelo amor incondicional e pelos momentos de descontração e carinho durante todos esses anos. Obrigada por terem sido filhos tão maravilhosos e doces! Vocês são a razão da minha vida. Sem dúvida a razão de tudo que faço.

À minha sogra *Apparecida Costantino Massaro (in memorian)*,

A todos aos quais eu possa servir como médica e amiga.

AGRADECIMENTOS

A tese já está terminada. Leio e releio os capítulos, lembro de todas as dificuldades, das conquistas e de tudo que aprendi durante esse estudo. Apesar de todos os desafios, inclusive três cirurgias e cinco internações, ficou uma certeza: de que sem a ajuda de algumas pessoas não teria conseguido. Sei agora, que uma tese não é escrita só com capítulos, sinto no meu coração que falta alguma coisa fundamental. Os agradecimentos! Preciso agradecer a todos que direta ou indiretamente ajudaram-me na realização desse estudo.

Ao Prof. Dr. *Dalton de Alencar Fischer Chamone*, Titular e Livre Docente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMUSP, meu querido professor e orientador desse trabalho, pelos ensinamentos científicos, pelas orientações preciosas, por ter me dado o apoio necessário para a aceitação do mesmo na pós-graduação na FMUSP. Agradeço também por permitir a utilização dos Laboratórios da Fundação Pró-Sangue - Hemocentro de São Paulo. Obrigada por ter acreditado no meu trabalho e ter sido mais que um orientador, um amigo de fato. O senhor será sempre um exemplo para mim.

À Profa. Dra. *Silvia Figueiredo Costa*, minha querida amiga, que despertou em mim o entusiasmo pela investigação científica da sepse e pela extrema dedicação ao trabalho, transmitindo conhecimentos e tendo sempre muita paciência, inclusive respondendo às perguntas infundadas, dando-me confiança e ensinamentos durante todo o processo árduo de uma da tese. Esses anos de convivência aumentaram a minha estima e admiração. Obrigada por estar sempre ao meu lado, sem sua ajuda o trabalho não poderia ser concretizado.

Ao Prof. Dr. *Cláudio Leone*, sempre muito amigo, por ter me orientado nas análises estatísticas, pelos ensinamentos valiosos e extrema paciência, pelos telefonemas para a discussão dos resultados estatísticos e pelas valiosas sugestões para o trabalho. É um exemplo em rigor científico, iniciativa e amizade. Obrigada pela amizade, conselhos e auxílio na obtenção de conhecimentos em estatística e metodologia científica!

Ao Prof. Dr. *José Salvador Rodrigues de Oliveira*, livre docente da Disciplina de Hematologia da Escola Paulista de Medicina, pelo apoio, modelo de sucesso acadêmico e profissional e comprometimento com os quais participou da banca de qualificação, contribuindo com suas sábias avaliações, sugestões e estímulo na fase final desta pesquisa.

À Dra. *Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso*, pela imensurável colaboração na aula de qualificação e pela presença sempre amiga, sempre me incentivando com conselhos otimistas nos momentos de dúvidas e incertezas.

Ao Dr. *Élbio Antonio D'Amico*, pelo carinho e amizade com que me trata sempre, pela argüição no exame de qualificação dando-me ensinamentos e sugestões para o término da tese.

Às Enfermeiras *Julieta das E. E. Vara Cruz*, *Tânia Alves de Lima* e *Cláudia dos Santos Sousa*, profissionais competentes e fundamentais para a realização do trabalho, sem as quais não seria possível a realização do mesmo. Obrigada pela amizade, dedicação e extremo empenho durante a coleta das amostras de sangue dos pacientes internados na Enfermaria de Hematologia.

Ao Prof. Dr. *Pedro Enrique Dorlhiac Llacer*, professor exemplar, homem de visão sempre à frente do seu tempo, agradeço as oportunidades, orientações, incentivo, e confiança em mim depositadas.

À Dra. *Juliana Pereira*, pelo apoio, pelo acolhimento, pelo muito que aprendi com seus ensinamentos, sabedoria e moderação.

À Dra. *Sandra Fátima Menosi Gualandro*, pela amizade, incentivo, paciência e carinho durante essa jornada, pelos anos de convivência que me fizeram aumentar-lhe a estima e admiração.

Ao Prof. Dr. *Sérgio Paulo Bydlowski* pelo apoio irrestrito no desenvolvimento desse estudo.

À Profa. Dra. *Desanka Dragosavac* por ter me incentivado. Nunca esquecerei seu exemplo de ética profissional e os conselhos ao mesmo tempo preciosos e firmes.

Ao biomédico *Rodrigo Matos Macedo* pela amizade, companheirismo e competência na avaliação de cada amostra, tubo por tubo. Sem a sua ajuda o trabalho não teria sido possível.

Ao Prof. Dr. *Milton Arthur Ruiz*, por ter me iniciado no estudo da Hematologia, meu querido mestre.

À Dra. *Giuseppina Maria Patavino*, por ter sido minha amiga e professora sempre.

À Dra. *Nanci Alves Salles*, chefe do Laboratório de Sorologia da Fundação Pró-Sangue, por gentilmente ter me acolhido em seu Laboratório onde pude realizar esta investigação científica.

À Dra. *Ana Paula Curi*, pela amizade, apoio e parceria.

À Dra. *Fernanda Maria Santos*, pela amizade, parceria e ajuda na coleta de dados clínicos.

À Dra. *Thelma Therezinha Gonçalves*, por sempre ser tão gentil comigo, pela serenidade com que conduz os mais difíceis fatos e por me incentivar tanto.

Ao Dr. *César de Almeida Neto*, pela atenção e pelo incentivo diário ao meu trabalho.

Ao Dr. *Luiz Fernando Pracchia*, pela confiança e incentivo.

Ao Dr. *Luiz Carlos Barradas Barata*, pelo apoio e amizade.

Ao Dr. *Rafael Sanchez Neto*, pela amizade, carinho e apoio incondicional.

Às *irmãs da Congregação de Santa Catarina*, minha casa querida, que me ensinaram a praticar a medicina dentro do amor ao próximo, da fé e dos preceitos cristãos.

A todos os médicos do corpo clínico do Hospital Santa Catarina, amigos de agora e sempre.

A todos os profissionais do Laboratório de Sorologia da Fundação Pró-Sangue, em especial à Marli Monteiro, Maria Aparecida Lopes Castilho que sempre me trataram com muito carinho e atenção.

A todos os médicos assistentes e residentes da Hematologia da FMUSP e Fundação Pró-Sangue pela confiança e agradável convívio em todos estes anos.

A todos os auxiliares, técnicos de enfermagem e funcionários da Enfermaria de Hematologia do HC, exemplificados pelas Auxiliares de Enfermagem *Oswalda A. Santa Rosa, Cristina R. Astani e Viviane A. S. Pedro*, pelo auxílio na etapa de coleta de material biológico.

A Sra. *Maria Helena Vargas*, pelas orientações para a elaboração do manuscrito de acordo com as normas da Instituição, disponibilidade e ajuda na formatação e editoração desse trabalho. Sem sua amizade, paciência e dedicação incomparáveis, não teria sido possível a conclusão da dissertação.

Ao Prof. *Mario Ferraz de Araújo*, pela correção da língua portuguesa e apoio, exemplo de ser humano e amigo para todos os momentos, sua infinita bondade me ensina a cada encontro e engrandece o meu respeito e carinho pela sua pessoa.

À minha secretária *Denize Delgado*, pela amizade, por vibrar com minhas conquistas e pelo auxílio em diversas etapas da pós-graduação.

À empresa Brahms, especialmente a Sra. *Regine de Almeida*, por todo suporte, atenção e pelo fornecimento dos kits.

Ao Sr. *Juan Alarcon*, pela indispensável ajuda, amizade e pelo fornecimento de artigos científicos necessários à elaboração da tese.

À secretária *Terezinha dos Anjos Oliveira*, pelo carinho e respeito com que me trata e por todas as dicas nesses anos de pós. Sua participação é incomparável.

Às secretárias *Elizabeth Pereira Aguilar*, *Cristina Maria dos Santos Ramalho* e *Sueli Maria da Silva Bernardo* da SCCIH por toda ajuda, carinho e atenção.

Às secretárias *Rose Cler* e *Angélica* da Secretaria da Pós-Graduação pelo apoio e orientações recebidas.

Às minhas irmãs Kátia, Kristine e meu cunhado e amigo Hélvio, pela amizade e confiança e por vibrarem com as minhas conquistas.

À minha afilhada que é como filha, tão amada, Giovanna pelo carinho e amor que me dedica e por ser tão maravilhosa e meiga!

Às famílias *De Luca*, *Ghebar* e *Massaro* por entenderem minha ausência nos últimos meses.

A todos os meus pacientes que voluntariamente contribuíram para a realização desse estudo e por terem me ensinado a viver com esperança, alegria e otimismo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	001
1.1	Febre e Neutropenia	002
1.2	Bioquímica da PCT	009
1.2.1	Biossíntese e estrutura peptídica.....	009
1.2.2	Eliminação da PCT.....	018
1.2.3	Mecanismos de indução da PCT	019
1.2.4	Estabilidade e cinética	026
1.2.5	PCT e as citocinas.....	028
1.2.6	Propriedades imunológicas e funções	030
1.3	Indicações Clínicas da PCT.....	034
1.3.1	Diagnóstico diferencial de inflamação bacteriana e não- bacteriana	034
1.3.1.1	Diagnóstico diferencial das pancreatites	037
1.3.1.2	Diagnóstico diferencial das meningites.....	040
1.3.1.3	Pneumonias e síndrome do desconforto respiratório do tipo adulto	042
1.3.1.4	Infecções em pacientes transplantados	044
1.3.1.5	Síndrome da imunodeficiência adquirida	049
1.3.1.6	Queimados	050
1.3.1.7	Endocardite infecciosa.....	051
1.3.1.8	Anemia falciforme e infecção bacteriana	051
1.3.1.9	Infecções neonatais e pediátricas	052
1.3.1.10	Outras infecções	054
1.3.1.11	Doenças reumáticas e febre	055
1.3.2	Avaliação da gravidade da sepse e inflamação sistêmica	056
1.3.3	Monitoramento e prognóstico	059
1.3.4	Indução de PCT por outros estímulos além de sepse e infecção.....	060
1.4	Justificativa do Estudo	063
2	OBJETIVOS	064
2.1	Geral.....	065
2.2	Específicos	065

3	MÉTODOS.....	066
3.1	Variáveis de Estudo	071
3.2	Métodos Laboratoriais	073
3.2.1	Determinação da PCR.....	073
3.2.2	Determinação da PCT	073
3.3	Análise Estatística	076
4	RESULTADOS.....	078
4.1	Análise das Características dos Sobreviventes	097
4.2	Análise do Prognóstico Quanto aos Óbitos	099
5	DISCUSSÃO.....	100
6	CONCLUSÕES.....	128
7	ANEXOS	130
8	REFERÊNCIAS.....	150

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP/SCCM	- “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine”
APACHE II	- “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score”
ATLL	- Leucemia linfoma de células T do adulto
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	- Centers for Disease Control (Atlanta - EUA)
CGB	- Contagem de glóbulos brancos
CGRP	- Peptídeos relacionados ao gene da PCT
CoNS	- Staphylococcus coagulase-negativo
CVC	- Cateter venoso central
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
DP	- Desvio padrão
FMO	- Falência de múltiplos órgãos
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOI	- Febre de origem indeterminada
HC	- Hospital das Clínicas
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	- Intervalo de Confiança
ICAM-1	- Molécula de adesão intercelular 1
ICS	- Infecção de corrente sanguínea
IL-1 β	- Interleucina 1 beta
IL-2	- Interleucina 2
IL-6	- Interleucina 6
IL-8	- Interleucina 8
ITU	- Infecção de trato urinário
KC	- Katacalcina
kDa	- Quilo Dalton
LBA	- Lavado bronco-alveolar
LBP	- Proteína ligadora de lipopolissacáride
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
M0	- Momento 0

M1	- Momento 1
M2	- Momento 2
n	- Número de pacientes
NSig	- Não significante
OR	- Odds ratio
PCR	- Proteína C-reativa
PCT	- Procalcitonina
PCT-I	- Procalcitonina I
PCT-II	- Procalcitonina II
PCT-N	- Porção N terminal da procalcitonina
RNA _m	- Ácido ribonucleico mensageiro
ROC	- Receiver Operator Curve
RV	- Razão de verossimilhança
SDMO	- Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
SDRA	- Síndrome do Desconforto Respiratório do tipo Adulto
SIRS	- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	- Sepsis related organ failure assessment
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1	- Molécula de adesão de célula vascular 1
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Descrição da molécula de PCT	009
Figura 2	- Citometria de fluxo de uma reação de anticorpos anti-KC.....	013
Figura 3	- Pré-procalcitonina, PCT e fragmentos	014
Figura 4	- Biossíntese da calcitonina via PCT.....	015
Figura 5	- Família do gene da calcitonina humana	016
Figura 6	- Comparação dos níveis plasmáticos de TNF- α , IL-6, elastase e PCT de acordo com os critérios ACCP/SCCM.....	021
Figura 7	- Valor da PCT humana em modelo animal (hamster) de choque bacteriano	022
Figura 8	- PCT após injeções repetidas de endotoxina	023
Figura 9	- Concentrações plasmáticas de PCT, PCR e citocinas após trauma cirúrgico.....	024
Figura 10	- Valores de PCT em transplante cardíaco	047
Figura 11	- Curvas ROC de PCT, PCR e CGB no sangue de cordão umbilical.....	054
Figura 12	- Correlação entre PCT e gravidade da sepse.....	056
Figura 13	- Indução e eliminação de PCT e PCR após cirurgia.....	061
Figura 14	- Ensaio imunoluminométrico para PCT.....	075
Figura 15	- Luminômetro.....	075

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Medida da PCT para diagnóstico diferencial de inflamações de origem infecciosa 035
- Quadro 2 - Valores de corte para PCT, IL-8 e PCR para diagnóstico de necrose infectada, síndrome da disfunção séptica de múltiplos órgãos e desfecho fatal em pancreatite aguda 039
- Quadro 3 - PCT e PCR em LCR de crianças com meningite 040

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Diagnósticos hematológicos dos 65 pacientes	079
Tabela 2	- Características dos pacientes neutropênicos no momento da admissão.....	080
Tabela 3	- Diagnóstico infeccioso dos 65 pacientes estudados.....	084
Tabela 4	- Microorganismos isolados em 73 culturas positivas	085
Tabela 5	- Evolução clínica dos pacientes.....	086
Tabela 6	- Valores de PCT e de PCR em adultos neutropênicos à admissão.....	086
Tabela 7	- Valores de PCT e PCR dos pacientes que apresentaram febre na admissão e/ou na evolução e dos neutropênicos que não tiveram febre em nenhum momento da evolução	087
Tabela 8	- Características dos pacientes adultos neutropênicos com febre segundo a presença ou não de infecção sistêmica.....	089
Tabela 9	- Valores de PCT e PCR em adultos neutropênicos com febre, segundo a presença ou não de infecção sistêmica.....	090
Tabela 10	- Cálculo da Razão de Verossimilhança de diferentes pontos de corte da dosagem da PCT para diagnóstico de presença de infecção sistêmica em pacientes portadores de neutropenia febril.....	094

Tabela 11 - Cálculo da Razão de Verossimilhança para diferentes pontos de corte da dosagem de PCR para diagnóstico de presença de infecção sistêmica em pacientes portadores de neutropenia febril	095
Tabela 12 - Dados hematológicos 72 horas após término da febre nos 39 pacientes sobreviventes, com presença ou ausência de infecção sistêmica	097
Tabela 13 - Valores de PCT e PCR 72 horas após cessar a febre nos 39 pacientes sobreviventes, segundo ter tido ou não infecção sistêmica	098

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Distribuição e médias de idade dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre.....	081
Gráfico 2	- Distribuição e médias da contagem de granulócitos dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre	082
Gráfico 3	- Distribuição e médias da contagem de plaquetas dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre	082
Gráfico 4	- Distribuição e médias da concentração de hemoglobina dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre.....	083
Gráfico 5	- Medianas e distribuição dos valores de PCT dos pacientes com e sem febre à admissão.....	088
Gráfico 6	- Medianas e distribuição dos valores de PCR dos pacientes com e sem febre à admissão.....	088
Gráfico 7	- Distribuição dos valores de concentração sérica de PCT em pacientes neutropênicos com febre, segundo presença ou não de infecção sistêmica	091
Gráfico 8	- Distribuição dos valores de concentração sérica de PCR em pacientes neutropênicos com febre, segundo presença ou não de infecção sistêmica	091
Gráfico 9	- Correlação entre os valores de concentração sérica de PCR e PCT em pacientes neutropênicos com febre e infecção sistêmica.....	093

Gráfico 10 - Correlação entre os valores de concentração sérica de PCR e PCT em pacientes neutropênicos com febre e sem infecção sistêmica.....	093
Gráfico 11 - Comparação das curvas ROC do Teste de PCT e PCR em pacientes neutropênicos com febre, segundo a presença ou não de infecção sistêmica	096
Gráfico 12 - Comparação das curvas ROC do teste da PCT e PCR em pacientes neutropênico com febre, segundo a evolução ou não para óbito relacionado ao episódio febril.....	099

RESUMO

Massaro KSR. *Procalcitonina (PCT) como indicador de infecção grave em adultos neutropênicos febris* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 195p

Introdução: Neutropenia febril é uma emergência médica que demanda um diagnóstico precoce e administração de antibióticos o mais breve possível. A procalcitonina (PCT) é um marcador inflamatório que vem sendo utilizado como um indicador de infecção bacteriana grave. A detecção precoce do quadro séptico é difícil, principalmente numa população heterogênea como no caso dos neutropênicos febris. A possibilidade de um único exame laboratorial poder identificar precocemente os quadros de sepse contribuiria de forma significativa para melhorar o prognóstico destes pacientes.

Objetivo: Avaliar os níveis de PCT como marcador de infecção sistêmica comparados aos níveis de proteína C-reativa (PCR) em pacientes neutropênicos febris. **Métodos:** Foram estudadas amostras de 65 pacientes com a finalidade de determinar as concentrações séricas de PCT, PCR e outros parâmetros hematológicos em três momentos diferentes: antes da febre, no momento da febre e 72 após o término da febre. Os pacientes foram divididos inicialmente em quatro grupos: com infecção sistêmica comprovada laboratorial ou clinicamente (I), com febre de origem indeterminada - FOI- (II), com infecção localizada (III) e com infecção fúngica confirmada (IV). Posteriormente, os grupos I e IV foram denominados de 1 (com infecção sistêmica) e os grupos II e III de 2 (sem infecção sistêmica). Treze pacientes não apresentaram febre durante a internação sendo excluídos da comparação PCT/PCR. **Resultados:** A concentração de PCT

mostrou estar associada com o diagnóstico de infecção grave e neutropenia febril. Não houve correlação entre os níveis de PCT e PCR. **Conclusão:** Fica evidente que a PCT demonstrou ser um marcador útil para o diagnóstico de infecção sistêmica em neutropenia febril, sendo provavelmente, superior à PCR. Pode-se caracterizar a PCT como um auxiliar de indicador de infecção sistêmica já no primeiro dia de apresentação da febre. A PCT, ao contrário da PCR, foi capaz de distinguir entre infecção sistêmica e infecção localizada ou febre de origem indeterminada, tendo boa capacidade diagnóstica. Entretanto, a PCT não se correlacionou com o prognóstico, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra, apesar da curva ROC da PCT do grupo com infecção sistêmica com evolução para óbito ter delimitado uma área estatisticamente diferente da esperada pelo acaso.

Descritores: Neutropenia, Febre, Infecção, Proteína C-reativa, Estudos de coorte

SUMMARY

Massaro KSR. *Procalcitonin (PCT) as a marker of severe systemic infection in febrile neutropenia* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 195p

Introduction: Febrile neutropenia is a medical emergency that calls for a precocious diagnosis and the administration of antibiotics as soon as possible. The procalcitonin (PCT) is an inflammatory marker that has been used as an indicator of severe bacterial infection. Considering that neutropenic population is heterogeneous, an early and only reliable laboratory test that could identify septic patients would be of great value to improve its outcome. **Objective:** Assess the diagnostic value of PCT as a marker of systemic infection, comparing with C-reactive protein (CRP) levels in febrile neutropenia. **Methods:** Sixty-five adults patients were enrolled in the study. Blood sample was collected in order to determine the serum concentrations of PCT, CRP and other hematological parameters at three different moments: before the beginning of fever, at the onset of fever and 72 hours after cessation of it. Firstly, the patients were divided into four groups: with clinical or laboratorial proven systemic infection (I), with fever of undetermined origin (FUO) (II), with localized infection (III) and with proven fungal infection (IV). After that, the groups I and IV were named as 1:- with systemic infection. The groups II and III were named 2:- without systemic infection. Thirteen patients did not present fever during evolution and were excluded from the PCT/PCR comparison among febrile patients. **Results:** The PCT concentration showed it was associated with the diagnosis of severe infection in febrile neutropenia. No correlation could be found

between the levels of PCT and CRP. **Conclusion:** PCT seems to be an useful marker for the diagnosis of systemic infection in febrile neutropenia, probably better than CRP. We could assume that PCT could indicate systemic infection at the very first day of the outcome of fever. Only PCT (and not CRP) could be able to distinguish between systemic infection and localized infection or FUO, with excellent diagnostic capacity. However none of the markers (PCT and CRP) could be correlated to prognosis, possibly due to the small size of the sample. Nevertheless, PCT ROC curve for evolution to death as a result of systemic infection limit an area under the curve statistically different that expected by chance.

Descriptors: Neutropenia, Fever, Infection, C-Reactive protein, 5-Cohort studies

1 | Introdução

1.1 Febre e Neutropenia

Pacientes com doenças hematológicas apresentam períodos longos de neutropenia profunda devido ao tratamento quimioterápico e/ou fatores associados à doença. Neutropenia é considerada a contagem de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ ou $<1.000/\text{mm}^3$ com um declínio previsto para $500/\text{mm}^3$ (Hughes *et al.*, 1997). A neutropenia relacionada ao tratamento (após quimioterapia) é associada a um grande risco de infecções (Hughes *et al.*, 2002). A morbidade e mortalidade decorrentes de complicações infecciosas após regimes quimioterápicos agressivos e potencialmente curativos permanecem como o maior problema clínico nessa população de pacientes. A principal causa da mortalidade relacionada ao tratamento entre pacientes com hemopatias submetidos à quimioterapia é a falência de múltiplos órgãos (FMO), face à infecção sistêmica durante a neutropenia (Buchheidt *et al.*, 2003). Na maioria das vezes a febre é o primeiro sintoma. Infecções bacterianas constituem a principal causa de febre e morte nessa população. Entretanto, a identificação do agente etiológico no sangue, no começo da febre, é possível em somente 20-40% dos casos de neutropenia (von Eiff *et al.*, 1985; Rintala, 1994; Engervall *et al.*, 1995). Logo, a maioria dos casos de neutropenia febril permanece sem definição quanto ao agente infeccioso causal.

É bem estabelecido que a febre no paciente neutropênico possa ser atribuída à infecção, à doença de base, ou à administração de drogas ou produtos hemoterápicos. Em muitos pacientes, os sinais de infecção não estão presentes. Além disso, na maioria dos episódios de febre em neutropênicos, os agentes infecciosos causadores não podem ser identificados (Malik *et al.*, 1995; Talcott, 1997; Hughes *et al.*, 2002). A diferenciação entre infecções graves e episódios febris sem maiores riscos em pacientes nessas condições é árdua. Os sinais clínicos e radiológicos de infecções bacterianas também são muitas vezes inespecíficos e podem atrasar o diagnóstico de infecções potencialmente fatais (Mustafa *et al.*, 1996). Além disso, pacientes neutropênicos febris constituem um grupo clinicamente heterogêneo (Mullen, 2001). De um lado há um grande número de indivíduos com alto risco de desenvolver infecções bacterianas graves com risco de sepse, que necessitam de hospitalização prolongada e uso de medicamentos de forma intensiva. No outro extremo, há um grupo menor de pacientes que têm baixo risco para sepse bacteriana e podem esperar a resolução da febre e da neutropenia. O último grupo pode se beneficiar com intervenções menos intensivas, incluindo antibióticos por via oral e tratamento ambulatorial (EORTC, 1991; Engervall *et al.*, 1992; Pizzo, 1993).

Segundo dados americanos e europeus, a proporção de sepse por Gram-negativos está diminuindo em pacientes com neutropenia nas últimas décadas, e hoje mais da metade dos eventos sépticos com hemoculturas positivas ocorrem devido a organismos Gram-positivos (von Eiff *et al.*, 1985; Engervall *et al.*, 1995). Entretanto, as sepses rapidamente fatais por Gram-

negativos continuam sendo a maior preocupação em pacientes neutropênicos com febre. Há uma necessidade evidente de métodos que auxiliem o diagnóstico presuntivo de sepse por Gram-negativo. Pacientes com bacteremia por Gram-negativos, ou com infiltrados pulmonares, apresentam uma morbidade significativa e o prognóstico pode ser desfavorável (Pizzo, 1993; Maschmeyer *et al.*, 1994; Ewig *et al.*, 1998; Hughes *et al.*, 2002). Quando não há um foco infeccioso clínico aparente ou evidência microbiológica de agente causal, os pacientes muitas vezes apresentam uma duração menor da febre e um risco menor de complicações clínicas. Nestes casos a febre é dita de origem indeterminada (FOI). É necessário, portanto, um marcador rápido e específico para assinalar infecção precoce (Anexo A).

Há também a bacteremia por *Staphylococcus* Coagulase-negativo (CoNS) (por exemplo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* e outros), que constitui a infecção de corrente sanguínea (ICS) mais comum ("Consensus Conference of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine" - ACCP/SCCM criteria, 1992). A mucosa é o local mais comum de colonização por CoNS e é a fonte mais provável de bacteremia em pacientes com câncer, seguida pela pele (incluindo sítio de inserção de cateter venoso central - [CVC]) (Costa *et al.*, 2006).

Febre em paciente neutropênico é sempre uma condição de emergência. O tratamento empírico deve ser dado imediatamente e inclui antibióticos bactericidas de amplo espectro (Pizzo, 1993; Lee e Pizzo, 1993). As estratégias de antibioticoterapia empírica incluem uma escala de dose e

variação dos antibióticos quando há febre contínua, independente da causa (Hughes *et al.*, 1990). Infelizmente, a informação clínica no surgimento da febre, que poderia estabelecer regras, é muito pobre em sensibilidade e especificidade, e os resultados das culturas tornam-se disponíveis somente após o 2º ou 3º dia.

Devido ao desafio que o significado da febre representa na identificação dos pacientes com risco de morte, numerosos marcadores vêm sendo testados à busca por ferramentas diagnósticas adicionais. A proteína C-reativa (PCR), por exemplo, é amplamente usada como um indicador prognóstico. Entretanto, ela não parece ser útil na identificação precoce de infecções por Gram-negativos ou infecções com cultura-positiva (Ligtenberg *et al.*, 1991; Katz *et al.*, 1992; Manian, 1995). Outros marcadores, exaustivamente estudados como indicadores de infecção bacteriana e fúngica em neutropênicos com febre, são as interleucinas, especialmente 6 (IL-6), 1 beta (IL-1 β), 8(IL-8), e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outros (Oberhoffer *et al.*, 1999a; Whang *et al.*, 1999; Riché *et al.*, 2003). Nesse cenário, surge também a procalcitonina humana (PCT).

A PCT - como um pró-hormônio da calcitonina - é normalmente encontrada nas células C da tireóide. Entretanto, em 1993, foi publicado que infecções bacterianas graves causavam liberação dramática de PCT no espaço extracelular. Esta liberação não tem conexão com a função da tireóide e, de fato, foi observada mesmo após tireodectomia (Assicot *et al.*, 1993). A PCT é uma proteína de 14-kDa, codificada pelo gene Calc-1, juntamente com a calcitonina e a katalcalcina (KC). Sua função e

regulação são bem diferentes daquelas de outros produtos do gene (Whicher *et al.*, 2001).

As concentrações de PCT aumentam na sepse bacteriana (Assicot *et al.*, 1993; Bernard *et al.*, 1998; Fleischhack *et al.*, 2000). A PCT representa um novo marcador de reações sistêmicas inflamatórias em resposta às infecções bacterianas (Ruokonen *et al.*, 1999; Maruna *et al.*, 2000; Kallio *et al.*, 2000). Foi sugerida como indicador de infecção sistêmica, uma vez que sua concentração é elevada em pacientes sépticos, mesmo na presença de imunossupressão (Bohuon *et al.*, 1994; Zintl *et al.*, 1996; Fleischhack *et al.*, 1997 e 2000; Kou *et al.*, 1997; Beaune *et al.*, 1998; Lestin *et al.*, 1998; Ruokonen *et al.*, 1999; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001; Barnes *et al.*, 2002; von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2004; Jimeno *et al.*, 2004; Giamarellou *et al.*, 2004). Lestin *et al.* (1998) avaliaram 112 pacientes durante o curso da quimioterapia. Foram coletados dados sobre a PCT em pacientes com distúrbios hematológicos e neutropenia induzida pelo uso de citostáticos. Os níveis de PCT eram significativamente aumentados em pacientes com neutropenia e febre com infecção confirmada na presença de inflamação sistêmica, ao tempo em que nenhum aumento significativo foi observado em infecções localizadas ou em FOI. Quanto à concentração mais elevada de PCT em relação aos patógenos, foi encontrada nas infecções por Gram-negativos. Valores elevados de PCT foram relatados em alguns estudos, principalmente em infecções fúngicas sistêmicas (candidíase, aspergilose) (Gérard *et al.*, 1995; Staehler *et al.*, 1997; Kuse *et al.*, 2000). Outras publicações sugerem, porém, que a PCT não é induzida nessas infecções

(Huber *et al.*, 1997; Beaune *et al.*, 1998). Nestes artigos, todavia, a gravidade da inflamação sistêmica não foi adequadamente documentada. Mesmo em crianças neutropênicas após quimioterapia, segundo Fleischhack *et al.* (2000), os valores de PCT aumentaram consistentemente, especialmente em casos de bacteremia por Gram-negativos (Fleischhack *et al.*, 1997 e 2000).

O monitoramento da PCT nas primeiras 24 horas pode prever o desfecho clínico de pacientes com neutropenia febril (Barnes *et al.*, 2002). Apesar de existirem poucos estudos incluindo essa população especial de pacientes, a PCT apresentou, em diversos trabalhos, melhor desempenho como marcador precoce de infecção e como prognóstico, comparada aos outros marcadores, especialmente no que diz respeito à especificidade do teste (Giamarellou *et al.*, 2004; Persson *et al.*, 2004). Entretanto, outros autores questionam a superioridade da PCT em relação aos outros marcadores, tais como a PCR e as interleucinas (Engel *et al.*, 1999; de Bont *et al.*, 2000; Südhoff *et al.*, 2000). Há também o problema quanto à questão da ICS por CoNS. Nem a PCT, PCR ou IL-6 e 8 podem fornecer uma indicação confiável de ICS por CoNS em pacientes neutropênicos; talvez um valor de corte $>0,5$ ng/mL para PCT seja mais adequado (Persson *et al.*, 2004). Apesar das vantagens da terapia antimicrobiana profilática e empírica, infecções não reconhecidas ou tratadas de forma inadequada são a causa mais comum de morte em pacientes com neutropenia prolongada secundária à quimioterapia (Pizzo, 1993). Conseqüentemente, quase 75% da mortalidade relacionada ao tratamento em pacientes com leucemia ocorrem por infecções durante a neutropenia (Estey *et al.*, 1982).

Existe um aumento gradual no número de estudos sobre neutropenia febril avaliando marcadores inflamatórios, tais como a IL-6, IL-8, PCR e PCT para avaliar seus valores diagnósticos na identificação de pacientes de alto risco com sepse. Os marcadores ideais para neutropenia febril devem ser regulados e liberados independentemente da contagem de leucócitos e da atividade da doença de base. É também essencial que tais marcadores reflitam a gravidade da infecção e diferenciem episódios de alto risco dos de baixo risco para complicações. Até agora, enquanto muitas evidências têm sugerido que o pró-hormônio PCT pode distinguir com sucesso pacientes com infecção bacteriana sistêmica e grave daqueles sem infecção ou com infecção localizada ou viral, são necessários estudos maiores para diferenciar FOI e infecção estabelecida em pacientes neutropênicos (Ostermann *et al.*, 1998; Südhoff *et al.*, 2000).

1.2 Bioquímica da PCT

1.2.1 Biossíntese e estrutura peptídica

Trata-se de um pró-peptídeo da calcitonina com 116 aminoácidos e que apresenta uma longa meia-vida *in vivo*, de 20-24 horas, após um único e agudo estímulo (Le Moullec *et al.*, 1984; Dandona *et al.*, 1994) (Figura 1).

Figura 1 - Descrição esquemática da sequência de aminoácidos da PCT, de acordo com Le Moullec *et al.* (1984) [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Há um estudo que demonstra que a PCT em pacientes com sepse é um peptídeo com 114 aminoácidos ao invés de 116 (Weglöhner *et al.*, 2001). Sob condições metabólicas normais, o hormônio ativo calcitonina é produzido e secretado pelas células C da tireóide, após processamento proteolítico específico intracelular do pró-hormônio procalcitonina. A PCT passou a ser utilizada como marcador laboratorial específico de processos

infecções bacterianas (Meisner *et al.*, 1997d; Müller e Becker, 2001). É indetectável ($< 0,1$ ng/mL) em indivíduos normais e aumenta modestamente em respostas inflamatórias não-infecciosas (Karzai *et al.*, 1997; Oberhoffer *et al.*, 1999b). A PCT foi proposta como um novo marcador discriminativo de infecções bacterianas, parasíticas e fúngicas por causa dos níveis aumentados ($> 1,5$ ng/mL) associados a essas condições (Assicot *et al.*, 1993; Al-Nawas *et al.*, 1996; de Werra *et al.*, 1997). Além de estar persistentemente elevada na sepse humana, a PCT segue um curso paralelo com a evolução clínica do paciente (Whang *et al.*, 1998). Também foi demonstrado que ela é um mediador que contribui para a patogênese da sepse (Whang *et al.*, 1998; Nylen *et al.*, 1998). Embora seja indetectável no soro de pacientes saudáveis, aumenta rápida e consistentemente após uma injeção de endotoxina (Dandona *et al.*, 1994). O principal estímulo para indução de PCT sob condições experimentais é o efeito sistêmico das endotoxinas bacterianas (Preas *et al.*, 2001; Meisner, 2002; Luzzani *et al.*, 2003). Doenças virais, neoplásicas e infecções localizadas não induzem o aumento da PCT. Assim, a PCT pode ser utilizada como marcador de infecções bacterianas sistêmicas, bem como para monitorizar risco de sepse e acompanhar o tratamento em neutropênicos após drogas mielotóxicas (Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001; Barnes *et al.*, 2002; Giamarellou *et al.*, 2004; Ortega *et al.*, 2004).

A PCT pode ser usada também como marcador de carcinoma medular da tireóide (Bihan *et al.*, 2003). Em infecções bacterianas graves e sepse, entretanto, parece que a origem da PCT, nestas condições, é extra-

tireoidiana (Meisner, 2002). Num modelo animal (babuíno), foi quantificada a PCT em diversos órgãos após injeção de lipopolissacárides (LPS) de *S. typhimurium*. Os órgãos e tecidos com as maiores concentrações de PCT foram: fígado, rins, aorta, gordura, ovários, bexiga e glândula adrenal, confirmando desta forma, a origem extra-tireoidiana da PCT. A expressão do ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) da calcitonina foi encontrada no fígado, pulmão, rins, adrenal, cólon, pele, baço, cérebro e pâncreas (Morgenthaler *et al.*, 2003). O estudo de Kretzschmar *et al.* (2001) também demonstrou que o fígado é uma importante fonte de PCT após ressecção eletiva parcial do mesmo em humanos.

Níveis aumentados de PCT foram encontrados em pacientes tireoidectomizados com inflamação (Nishikura, 1999).

Outras células incluindo macrófagos e células monocíticas de vários órgãos, por exemplo o fígado, estão envolvidas na síntese e liberação da PCT em resposta às infecções bacterianas (Meisner, 2002). Já se sabe, há algum tempo, que a síntese do RNAm precursor da calcitonina ocorre no fígado (Bracq *et al.*, 1993). O fígado parece produzir quantidades substanciais de PCT durante a sepse e a infecção, talvez sendo o maior produtor de PCT. Uma ressecção de fígado foi realizada num modelo animal (babuíno) e choque endotóxico foi induzido. Nessas condições, a PCT não foi encontrada, embora os sintomas clínicos fossem evidentes e níveis de citocinas eram bem altos neste animal (Meisner *et al.*, 2001a).

Não há aumento específico da PCT em fluidos corporais tais como o líquido (LCR) na meningite, ascite na peritonite ou líquido pleural ou lavado

bronco-alveolar (LBA) em pneumonia (Brunkhorst *et al.*, 1997). A PCT contida nestes fluidos corporais é baixa, mesmo quando as concentrações plasmáticas são altas. Há um estudo que mostra que a PCT (e não a calcitonina madura) está presente e aumentada no leite das mulheres que amamentam. Neste caso, a cinética da PCT no leite tem um padrão similar das outras citocinas pró-inflamatórias, com os níveis mais altos nos primeiros dias após o parto (Struck *et al.*, 2002). A PCT pode possivelmente ter um papel na ativação do sistema imune do neonato.

A calcitonina e seus peptídeos precursores são sintetizados pelos leucócitos (Oberhoffer *et al.*, 1999b e 1999c) e células neuroendócrinas de órgãos internos, tais como o pulmão e o intestino (Becker e Gazdar, 1984; Becker *et al.*, 1993; Nylen *et al.*, 1996) bem como em outros tipos de células. Em um estudo recente, foi demonstrada a expressão do RNAm da calcitonina e liberação de PCT a partir de células parenquimatosas de tecido adiposo (adipócitos) (Linscheid *et al.*, 2003). A imunoneutralização da PCT endógena aumentou a sobrevivência em hamsters sépticos (Nylen *et al.*, 1998). A hibridização *in situ* mostrou que a produção do RNAm foi detectada em outros tipos de células usando o hamster como modelo animal (Nylen *et al.*, 1999). A KC e calcitonina foram detectadas intracelularmente em vários tipos de leucócitos humanos usando citometria de fluxo (Oberhoffer *et al.*, 1999c) (Figura 2).

Figura 2 - Detecção por meios de análise de citometria de fluxo de uma reação de anticorpo anti-katacalcina em pacientes com valores séricos de PCT normais (b) e elevados (c) numa população de monócitos CD14+. (a) Comparação da população de estudo versus o controle (Oberhoffer *et al.*, 1999c) [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

A PCT induzida por RNAm foi também observada em monócitos humanos por exame semi-quantitativo por reação de polimerase em cadeia usando a técnica da transcriptase reversa (Oberhoffer *et al.*, 1999c).

Além da PCT, outros produtos de clivagem do pró-hormônio da calcitonina são encontrados no plasma. Entretanto, a PCT é o produto principal dos peptídeos precursores da calcitonina (Whang *et al.*, 1998) (Figura 3).

Figura 3 - Pré-procalcitonina, PCT e fragmentos [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

A PCT é codificada pelo gene CALC-1 no cromossomo 11 durante a sepse e a inflamação, e a "pré-procalcitonina", molécula precursora da PCT, sofre clivagem originando a PCT que, por sua vez, após atuação de enzimas específicas (pró-hormônios convertase), dá origem à KC (21 aminoácidos), à calcitonina (32 aminoácidos) e à N-procalcitonina (57 aminoácidos). Deve ser esclarecido que essa clivagem não ocorre em vigência de infecção, permanecendo a PCT intacta na circulação, com meia-vida de aproximadamente 24 horas (Meisner, 2002; Meisner *et al.*, 2002) (Figura 4).

Figura 4 - Biossíntese da calcitonina via procalcitonina [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Até o presente momento, quatro genes com seqüências de nucleotídeos homólogas correspondentes à calcitonina são conhecidos. Estes genes são chamados “família dos genes da calcitonina”, mas não são todos que produzem o hormônio peptídico calcitonina. O gene “CALC-1” é responsável pela produção da calcitonina madura em indivíduos normais e sua proteína precursora, a PCT, nas células C da tireóide. Este gene pode ser responsável pela geração de PCT induzida pela inflamação (Becker *et al.*, 1996) (Figura 5).

Figura 5 - A família do gene da calcitonina humana, de acordo com Becker *et al.*, 1996 [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

O gene CALC-1 não é somente fonte de PCT e calcitonina, mas também de outras proteínas e seus fragmentos (Rosenfeld *et al.*, 1983). Calcitonina, PCT-I, PCT-II, e peptídeos relacionados ao gene da procalcitonina (CGRP)-I são codificados por esta sequência de ácido desoxirribonucléico (DNA). As PCT I e II são duas proteínas diferentes produzidas por dois tipos de RNAm codificador de PCT, detectadas pelo ensaio comercialmente disponível (PCT-Q[®], BRAHMS). O mesmo não pode diferenciar entre a PCT-I e PCT II. Nas células C da tireóide e células neuroendócrinas, que possuem um complexo de Golgi bem definidos, a calcitonina madura é produzida e armazenada em grânulos secretórios (Meisner, 2002). A calcitonina é então secretada destes grânulos em resposta a estímulos hormonais ou metabólicos. CGRP é produzido por outras células, por exemplo, células intestinais e neurônios. Quantidades variáveis de RNAm PCT-I e PCT-II podem ser identificadas em diferentes tecidos, embora somente uma transcrição fraca extra-tireoidiana do gene CALC-I ocorre na ausência de infecção (Russwurn *et al.*, 2001).

Conseqüentemente, as concentrações de PCT no plasma de indivíduos saudáveis são muito baixas, usualmente de 10-50 pg/mL (Meisner, 2002). Em tecidos humanos, o RNAm PCT-I e PCT-II foi encontrado principalmente no fígado, mas também em outros órgãos como o pulmão, rim ou testículos (Russwurn *et al.*, 2001).

1.2.2 Eliminação da PCT

Não é bem conhecido o mecanismo de eliminação da PCT. Todavia, pacientes com insuficiência renal e infecção possuem níveis de PCT equivalentes aos dos pacientes infectados com função renal normal (Meisner *et al.*, 2000 e 2001b).

Como outras proteínas plasmáticas, a PCT é provavelmente degradada por proteólise. A excreção renal da PCT tem um papel menor (Meisner *et al.*, 2001b). O clearance renal da PCT plasmática é menor do que 1 mL/min (Meisner *et al.*, 1999c). A PCT pode inclusive ser detectada no ultrafiltrado em hemofiltração veno-venosa contínua ou no conteúdo dialisado em hemodiafiltração contínua (Meisner *et al.*, 1999a e 1999b). Segundo Herget-Rosenthal *et al.* (2001), a PCT sérica foi superior à PCR e à contagem de glóbulos brancos (CGB) como indicador preciso de infecções graves e sepse em pacientes que são submetidos à hemodiálise para tratar doença renal em fase terminal e insuficiência renal aguda. Contudo, esse mesmo autor recomenda a execução do exame (PCT) antes do começo da hemodiálise, pois houve uma diminuição da PCT em alguns pacientes tratados com hemodiálise com alto fluxo de membranas. Um valor de corte de 1,5 ng/mL foi proposto como apropriado para pacientes em hemodiálise (Herget-Rosenthal *et al.*, 2001; Sitter *et al.*, 2002). O estudo de Sitter *et al.* (2002), mostrou que os níveis de PCT não são significativamente afetados por perda da função renal, agentes imunossupressores ou doenças auto-imunes; a PCT elevada ofereceu uma boa sensibilidade e especificidade para diagnóstico precoce de infecção bacteriana sistêmica em pacientes

renais crônicos, com doença em fase terminal, tratados por hemodiálise. As concentrações de PCR podem ser indicadores úteis para inflamação em pacientes com doenças renais, mas têm uma baixa especificidade para o diagnóstico de infecção bacteriana.

A determinação da PCT pode, portanto, ser usada para fins diagnósticos em pacientes com insuficiência renal ou naqueles submetidos à diálise.

1.2.3 Mecanismos de indução da PCT

Níveis de PCT elevados indicam infecção bacteriana acompanhada por uma reação inflamatória sistêmica. A produção de PCT pode ser induzida por endotoxinas bacterianas, exotoxinas e certas citocinas. Portanto, podemos verificar concentrações plasmáticas de PCT aumentadas em sepse, choque séptico bem como em inflamação sistêmica de diversas etiologias tais como a Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO). Níveis elevados de PCT também são observados em pacientes com malária e em numerosos casos de infecção sistêmica fúngica (Davis *et al.*, 1994; Gérard *et al.*, 1995; Al-Nawas e Shah, 1997; Hollenstein *et al.*, 1998; Chiwakata *et al.*, 2001). A PCT não diferencia a malária aguda não complicada da forma aguda grave; em ambas, os níveis de PCT estão aumentados (Braun *et al.*, 2003).

Endotoxinas bacterianas são os maiores estímulos para indução da PCT, mas infecção por Gram-positivos também pode induzir liberação de PCT (Dandona *et al.*, 1994; Reinhart, 2001). A indução da PCT foi descrita em alguns pacientes com infecções fúngicas graves (Hammer *et al.*, 1998), enquanto em outros não foi evidenciada a indução de PCT (Beaune *et al.*, 1998).

Além da infecção bacteriana, outros estímulos podem induzir PCT em certas condições clínicas, incluindo procedimentos cirúrgicos maiores, trauma tissular grave ou falha prolongada na circulação (de Werra *et al.*, 1997; Meisner *et al.*, 1998b; Wanner *et al.*, 2000). Para exemplificar, após uma queimadura grave ou durante choque térmico, ocorre aumento da PCT sem infecção de base (Nylen *et al.*, 1997; Wanner *et al.*, 2000). Como uma regra, entretanto, os níveis plasmáticos observados nestas condições não são tão altos como aqueles observados em pacientes com sepse grave e choque séptico. O monitoramento dos níveis de PCT nesses casos apresenta um grande valor. Devido à meia-vida da PCT, uma determinação diária facilita a detecção de alguma outra nova infecção ou complicações que possam surgir a tempo. A familiarização com o espectro esperado de concentrações plasmáticas de PCT em vários grupos de pacientes ou em estados de doenças é essencial para a correta interpretação dos níveis de PCT. Isto se aplica em particular ao período pós-cirúrgico, em politraumatizados, grandes queimados e em recém-natos.

Um grande número de trabalhos aponta a PCT como um marcador de infecções graves e de sepse (Meisner, 2000). As endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias relacionadas à sepse têm um pronunciado efeito estimulador na expressão de procalcitonina RNAm em leucócitos mononucleares humanos. A citocina anti-inflamatória IL-10 não tem efeito estimulador da PCT (Figura 6).

Figura 6 - Comparação dos níveis plasmáticos de TNF- α , IL-6, elastase e PCT com aumento da gravidade da inflamação e sepse de acordo com os critérios ACCP/SCCM (dados de 100 pacientes em UTI por mais de 48 horas) * $p < 0,05$ [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Recentemente, um aumento maior que 100 vezes no RNAm dos precursores da calcitonina pôde ser demonstrado num modelo de sepse (hamster) em quase todos os tecidos, exceto a tireóide (Müller *et al.*, 2001).

O papel fisiopatológico da procalcitonina durante a sepse não é claro (Reinhart, 2001). No experimento de Nylen *et al.* (1998) foi demonstrada que a administração de PCT diminuiu a sobrevida e a neutralização da mesma aumenta as taxas de sobrevida (Figura 7).

Figura 7 - Procalcitonina tem um fator letal potencial num modelo animal (hamster) de choque bacteriano. A administração de PCT humana aumentou a taxa de mortalidade neste modelo (grupo PCT humana) onde anticorpos efetivos anti-PCT exerceram um efeito protetor. O último é evidente seguindo a aplicação profilática (grupo anti-PCT, esquerda) ou terapêutica (grupo anti-PCT, direita). O anticorpo anti-PCT não é administrado ao grupo terapêutico (direita) até uma hora após a injeção de endotoxina via aplicação intra-peritoneal de bactérias de *E. coli* 018: K1:H7 com 5×10^8 a oitava unidades formadoras de colônia (Nylén et al., 1998) [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Infecções localizadas bacterianas geralmente não engatilham aumentos significativos de PCT (Reinhart, 2001). Valores levemente aumentados de PCT (0,5 a 2,0 ng/mL) são observados em infecções bacterianas que possam ter originado uma resposta inflamatória sistêmica menor. Esta variação é especialmente importante para o diagnóstico diferencial de doenças agudas.

Com exceção de infecção por protozoário (malária) e por fungos, níveis elevados raramente ocorrem em processos não bacterianos. Isto também pode ser observado em infecções virais graves, doenças auto-imunes, ou doenças neoplásicas nas quais valores acima de 2 ng/mL são raramente observados (Eberhard *et al.*, 1997; Hatherill *et al.*, 1997).

A síntese de PCT pode ser estimulada em indivíduos saudáveis, injetando pequenas quantidades de endotoxinas bacterianas. A PCT é inicialmente detectada 2-3 h após a injeção no plasma. Os níveis podem então aumentar rapidamente, atingindo um *plateau* após 6-12 horas. Concentrações de PCT permanecem altas por até 48 horas (Dandona *et al.*, 1994; Kormos *et al.*, 1994), caindo aos seus níveis basais dentro dos dois dias seguintes (Dandona *et al.*, 1994) (Figuras 8 e 9).

Figura 8 - As concentrações plasmáticas da PCT (ng/mL) de cinco pacientes após três injeções repetidas de endotoxina (*Salmonella abortus equi*. 4 ng/kg de peso nas horas 0, 24 e 48). Os resultados são expressos como valor médio $\pm$ o desvio padrão da média, de acordo com Dandona *et al.*, 1994 [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Figura 9 - O curso de tempo das concentrações plasmáticas de PCT, PCR e citocinas após trauma cirúrgico. Representação esquemática [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

A meia-vida é de mais ou menos 20-24 horas (Dandona *et al.*, 1994; Oberhoffer *et al.*, 1996; Brunkhorst *et al.*, 1998; Meisner *et al.*, 1999c; Meisner, 2000). Brunkhorst *et al.* (1998) documentaram a administração de uma solução de infusão acidentalmente contaminada (*Acinetobacter baumannii*) a uma paciente de 76 anos que apresentou tontura, taquicardia e mialgia imediatamente após a administração. A paciente tinha uma temperatura de 40,3°C após três horas da administração; coagulação intravascular disseminada ocorreu nove horas após. Níveis de PCT detectados três horas após a infusão tiveram o valor máximo de concentrações (pico) após 14 horas. A meia-vida foi de 22,5 horas. Níveis de PCR foram aumentando levemente após 12 horas, atingindo um pico após 30 horas.

A técnica da reação da polimerase em cadeia com a técnica da transcriptase reversa possibilita a detecção do RNAm da PCT para investigar a indução da PCT em cultura de células sangüíneas (Oberhoffer *et al.*, 1999b e

1999c). Os lipopolissacárides das endotoxinas bacterianas são os estimuladores mais potentes de PCT nestes estudos *in vitro*. Os LPS deflagra um aumento de quatro até 230 vezes mais no RNAm da PCT em células mononucleares do sangue periférico comparado aos controles não estimulados. Em ordem decrescente de produção de RNAm da PCT nestas células temos: TNF- α , IL-6, Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 2 (IL-2) e fitohemaglutinina.

A dimensão do grau de indução de PCT *in vivo* por mediadores pró-inflamatórios não foi totalmente elucidada. Há evidência considerável para confirmar a indução de PCT por citocinas e outros fatores. Além dos estudos experimentais em células isoladas, observações clínicas mostram que a PCT pode também ser induzida por outros fatores além das endotoxinas bacterianas, por exemplo, TNF- α e IL-2 (Bensousan *et al.*, 1997; Whang *et al.*, 1999). Há ainda a evidência de indução de síntese de PCT ocorrendo independentemente de endotoxinas bacterianas, baseada em observações que níveis de PCT são elevados após um ataque cardíaco (Nylen *et al.*, 1997), queimaduras agudas (Carsin *et al.*, 1997; von Heimburg *et al.*, 1998), politraumatizados (Wildling *et al.*, 1997; Hergert *et al.*, 1998; Mimos *et al.*, 1998), neonatos (Chiesa *et al.*, 1998) e após cirurgia estéril primariamente (Meisner *et al.*, 1999a, 1998b e 1998c; Kuse *et al.*, 2000). Não havia sinais clínicos de infecção bacteriana nestes pacientes durante a fase precoce dos cursos clínicos.

Frisando, as toxinas bacterianas são de longe o mais potente estimulador de indução de PCT.

1.2.4 Estabilidade e cinética

Diferentemente da maioria das citocinas, a PCT é extremamente estável em amostras coletadas de sangue. As concentrações plasmáticas de PCT *in vitro* caem mais ou menos 12% em temperatura ambiente e por volta de 6% na temperatura de 4°C num período de 24 horas após a coleta. Pode ser coletada com técnicas de rotina normal de laboratório, sem qualquer necessidade de condições de estocagem especiais. As amostras podem ser armazenadas em refrigerador comum, ou se o tempo de estocagem ou transporte for prolongado, é recomendado congelamento profundo de até -20°C, até a época das análises. Qualquer outra influência adicional nas amostras precisa ser evitada durante o tempo de estudo. O tipo de anticoagulante e o uso de plasma ou soro não têm nenhum efeito nas medidas de PCT, entretanto uma técnica padrão para cada hospital deve ser instituída para evitar qualquer discrepância (Meisner *et al.*, 1997c).

A meia-vida já citada, de aproximadamente 20-24 horas, é a esperada após um único estímulo agudo. Isto pôde ser estabelecido através de experimentos com endotoxinas em indivíduos saudáveis (Dandona *et al.*, 1994; Kormos *et al.*, 1994) e após administração acidental de uma solução contaminada por bactérias (Brunkhorst *et al.*, 1998).

Os níveis plasmáticos da PCT permanecem elevados durante o choque séptico devido à produção contínua da mesma. Uma queda plasmática dos níveis para 50 % do valor inicial foi reportada após uma média de 2,4 dias no caso de pacientes que conseguiram recuperar-se de

um choque séptico. Níveis mais elevados duraram por 27 dias em pacientes com desfecho fatal (Oberhoffer *et al.*, 1996).

Uma queda de mais de 30% nos valores de PCT comparados ao do dia anterior é correlacionada com a melhora clínica em pacientes sépticos (Meisner *et al.*, 1997b).

A PCT reage muito mais rapidamente que a PCR, tanto em termos de início da indução como no intervalo entre a melhora clínica e uma queda interpretável clinicamente nos valores (Meisner *et al.*, 1997a e 1997c; Monneret *et al.*, 1997). A PCT aumenta mais do que 20 horas mais cedo do que a PCR no plasma, mas sua indução é algo mais lenta do que as citocinas pró-inflamatórias (Figura 9) (Reinhart, 2001). A meia vida da PCT a torna um parâmetro apropriado para medidas diárias de rotina, em contraste às citocinas; suas meias-vidas bem mais breves ocasionam flutuações, tornando mais difícil o acesso diário. Além disso, a estabilidade da PCT no soro ou plasma (> 90% em 12 horas à temperatura ambiente) permite sua medida fácil na prática clínica diária sem precauções de resfriamento ou estocagem (Meisner *et al.*, 1997d).

1.2.5 PCT e as citocinas

A produção de PCT está intimamente relacionada à ativação inflamatória e, conseqüentemente, à indução de citocinas pró-inflamatórias (Oberhoffer *et al.*, 1996). De acordo com investigações, a indução secundária de PCT por citocinas pró-inflamatórias é viável, embora estas não constituam o principal estímulo para produção de PCT sob condições clínicas. Estudos recentes em células do sangue mononucleares mostram que o TNF- α e outras citocinas induzem RNAm de PCT. Sabemos que as endotoxinas bacterianas são o estímulo mais potente para indução de PCT (Oberhoffer *et al.*, 1999c).

Após a administração endovenosa de endotoxina bacteriana, os níveis de PCT aumentam após a indução de IL-6 e TNF- α . Uma vez que os valores máximos de TNF- α e IL-6 sejam alcançados, os níveis plasmáticos de PCT aumentam agudamente após um período de latência de mais ou menos duas horas após o estímulo inicial. TNF- α e IL-6 alcançam os valores de pico por volta de 1,5 horas e duas a três horas respectivamente após o pulso de endotoxinas (Figura 9). Os valores máximos de PCT são atingidos dentro de 12-48 horas na forma de um *plateau*. Os valores começam a declinar lentamente 48 a 72 horas mais tarde (Figuras 8 e 9). De acordo com os estudos de Assicot *et al.* (1993), a PCR não pode ser detectada seis horas após a administração da endotoxina.

Há, portanto, uma correlação similar na curva cinética da PCT, IL-6 e TNF- α durante o curso agudo de infecções clínicas conforme demonstrados nos estudos mencionados. Quando a inflamação diminui, os valores de PCT

começam a declinar após uma queda da IL-6, mas antes do declínio dos valores de PCR. Devido às flutuações das citocinas, principalmente em inflamações subagudas ou crônicas, a PCT apresenta melhor correlação com o curso da doença (Meisner, 2000).

Não se observa regulação negativa com a PCT como nas citocinas. Muitos experimentos clínicos indicam que os valores de PCT permanecem consideravelmente acima do normal mesmo após sepse prolongada. Valores mais baixos podem, entretanto, ser observados em casos individuais durante o curso de doenças graves, protraídas, sem indicar qualquer sinal de melhora clínica. No caso da infecção recorrer, os níveis plasmáticos de PCT normalmente aumentam (Meisner, 2000).

A regulação negativa ocorre com o TNF- α e outras citocinas após administração repetida de endotoxina. Além desse fator, TNF- α e IL-6 não reagem especificamente e apresentam flutuações consideráveis nos níveis diários, sugerindo ativação temporária ou supressão da reação imune. Essa falta de especificidade e flutuações diárias torna o acesso difícil a esses marcadores na prática clínica (Meisner, 2000).

A PCR é uma proteína de fase aguda de comportamento positivo, ou seja, a concentração sérica se eleva marcadamente logo após a ocorrência de uma agressão ao organismo. É formada por um complexo, por sua vez formado por cinco subunidades polipeptídicas sintetizadas pelo fígado, ligadas não covalentemente, com peso molecular aproximado de 115 kDa a 140 kDa. Classicamente, a PCR tem sido utilizada como marcador precoce e sensível da resposta aos processos infecciosos ou inflamatórios, elevando-

se cerca de 20 a 2 mil vezes em relação aos níveis basais, de 24 a 48 horas após o estímulo (Johnson *et al.*, 1999) e, para esta finalidade, considera-se limite de referência a concentração sérica de até 0,50 mg/dL (Macy *et al.*, 1997). A PCR, além de ter falta de especificidade, também continua elevada mesmo após a reação inflamatória inicial ter diminuído.

1.2.6 Propriedades imunológicas e funções

Existem muitos fatores que apontam que a PCT tenha função na resposta imune. Entre os argumentos que justificam essa hipótese, encontra-se o aumento da PCT correlacionado diretamente ao tempo do início do evento inflamatório, a rápida síntese e a especificidade da indução por estímulos que propiciem a inflamação.

Embora o tipo de via de interação na qual a PCT interfere nas funções imunológicas não esteja esclarecido, Nylen *et al.* (1998) demonstraram num modelo de choque séptico em hamster, que é possível haver a neutralização da PCT por meio de anticorpos específicos anti-PCT (Figura 7). A mortalidade foi de 6% no grupo que recebeu profilaticamente o anticorpo ($p < 0,0001$) em comparação ao grupo controle com 62%. Houve também redução da mortalidade observada quando o soro anti-PCT foi administrado uma hora após a indução da infecção. Também ocorreu um aumento na mortalidade de 56% para 93% com a concomitante indução de choque séptico e administração de PCT humana (30 µg/kg) ($p = 0,02$) (Figura 7).

Não foi observada a estimulação direta das citocinas pela PCT e a formação de óxido nítrico é supostamente reduzida sob influência da PCT

(Hoffmann *et al.*, 1999). Há um possível efeito modulador da PCT nas funções imunológicas quando se observam os sítios de ligação da calcitonina nos linfócitos T e B (Marx *et al.*, 1974).

Não há evidência de que a PCT plasmática se ligue aos receptores da calcitonina, e o papel da PCT durante a sepse permanece obscuro (Maruna *et al.*, 2000; Wiedermann *et al.*, 2000). A PCT estimula a produção de AMPc nos monócitos, sugerindo que sua ação pode ser específica e comparável com a da calcitonina, que exerce funções similares (Wiedermann *et al.*, 2002). Portanto, a PCT e a calcitonina são quimiotáxicos *in vitro*. Níveis circulantes aumentados de CGRP e precursores da calcitonina (incluindo a PCT e seu aminopeptídeo livre N-procalcitonina [PCT-N]) são encontrados em resposta à infecção microbiana e, em muitos casos, estes aumentos são correlacionados com gravidade e mortalidade (Assicot *et al.*, 1993; Whang *et al.*, 1998; Wanner *et al.*, 2000; Müller *et al.*, 2000b; Beer *et al.*, 2002). Por esta razão que eles foram propostos como marcadores confiáveis de sepse. A PCT aumentada também foi encontrada independentemente de qualquer estímulo bacteriano em situações clínicas nas quais o TNF- α seja liberado em grande quantidade (Whicher *et al.*, 2001). Com base nessas informações, alguns autores demonstraram que níveis elevados séricos de PCT são diretamente induzidos pelo TNF- α (Kettelhack *et al.*, 2000; Nijsten *et al.*, 2000). A CGRP e os precursores da calcitonina podem funcionar como fatores que suprimam a propagação da inflamação através da inibição de diversos processos durante a resposta ao estímulo bacteriano (Monneret *et al.*, 2003). A síntese intracelular de PCT pôde ser demonstrada através de

citometria de fluxo em monócitos e granulócitos humanos após estimulação das células por *S. aureus* (uma vez que as bactérias Gram-positivas induzem a liberação de TNF- α que por sua vez aumenta a PCT intracelular) (Balog *et al.*, 2002).

Kaneider *et al.* (2002) demonstraram que ocorre uma diminuição no cálcio intracelular com a calcitonina, KC e PCT. A KC pode compartilhar o mesmo sítio de ligação com a calcitonina e PCT. Dados indicam que a KC regula a migração de células mononucleares do sangue periférico CD14⁺. Um estudo anterior também utilizando citometria de fluxo para determinar a expressão de superfície de CD14, CD54, CD64, CD80, CD86 e antígeno leucocitário humano-DR, não conseguiu detectar qualquer influência da PCT na expressão destes receptores (Jørgensen *et al.*, 2001).

Entre os efeitos hormonais potenciais da PCT, são estudados o metabolismo do cálcio e fósforo. Experimentos laboratoriais em animal (hamster) mostraram que as concentrações de cálcio e fósforo variam no sangue durante a sepse experimental e estas mudanças são correlacionadas com um aumento nas proteínas imunorreativas da calcitonina (incluindo a PCT). Ocorre uma queda dos níveis séricos de cálcio e aumento das concentrações de fósforo (Steinwald *et al.*, 1998). Em humanos, a hipocalcemia e o aumento dos níveis séricos dos precursores da calcitonina são observados em pacientes críticos, especialmente naqueles com sepse. A doença crítica *per se* foi associada com a diminuição do cálcio total e o ionizado do soro, que se correlacionavam com a gravidade da doença de base (medidos pelo *score* da “Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation II" - APACHE II). Os mecanismos que levam ao distúrbio da homeostase do cálcio no paciente crítico são pouco conhecidos e controversos. Embora tenha sido demonstrado que a molécula da PCT é tóxica para hamsters sépticos (Steinwald *et al.*, 1998), as possíveis atividades patobiológicas dos altos níveis dos precursores da calcitonina nunca foram investigadas. A hipocalcemia iônica da doença crítica é de origem multifatorial, uma vez que podem ser encontrados pacientes sem infecções e com níveis de cálcio ionizado subnormais. As mudanças das concentrações de cálcio intracelular são associadas com mudanças de muitas citocinas tais como TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-6 (Müller *et al.*, 2000a). O aumento do cálcio intracelular não é suficiente para explicar completamente a queda dos níveis séricos do cálcio ionizado em doentes graves, uma vez que as concentrações do cálcio intracelular são 10.000 vezes mais baixas que os níveis extracelulares. Possivelmente, há um envolvimento do esqueleto, com sua ação de reposição maior do cálcio no corpo. A aminoprocacitonina parece exercer um efeito nos osteoblastos (Burns *et al.* (1992) e a PCT mostrou reatividade com os receptores da calcitonina no esqueleto (Becker *et al.*, 1978). Em adição, a hipocalcemia total e ionizada foi mais pronunciada com o aumento da gravidade da infecção ($p < 0,02$). Os níveis de calcitonina, entretanto, permaneceram normais (Müller *et al.*, 2000a). Observamos a genética em várias espécies animais, notamos que a presença de um pró-hormônio estável sugere que a PCT possa ter uma importância funcional considerável. Até o presente momento, a PCT inflamatória induzida não pode ser detectada em todas as espécies animais (Meisner, 2000).

1.3 Indicações Clínicas da PCT

1.3.1 Diagnóstico diferencial de inflamação bacteriana e não-bacteriana

O fato de a PCT ser induzida durante as inflamações sistêmicas de origem bacteriana definidas como sepse (Bone *et al.*, 1992) pode ser usado para discriminar inflamações bacterianas e não-bacterianas. Vários estudos vêm sendo realizados para avaliar a utilidade potencial da PCT para diagnóstico diferencial de inflamações bacterianas e não-bacterianas, incluindo meningite viral e bacteriana, pneumonia bacteriana e Síndrome do Desconforto Respiratório do tipo Adulto (SDRA) induzida pela sepse. Outros estudos analisaram infecções com um foco inespecífico, por exemplo, na FOI ou na necrose estéril ou infectada secundária à pancreatite aguda. As principais indicações para a medida da PCT no diagnóstico de infecções e seus valores de corte relevantes são mostradas no Quadro 1 (Meisner, 2002).

Quadro 1 - Medida da PCT para diagnóstico diferencial de inflamações de origem infecciosa

Diagnóstico	Cut-off (ng/mL)	Sensibilidade Especificidade (%)	Mediana(*), extensão da média(+), E.P.M. p/ cada grupo	Autor
Meningite (bact./viral)	1,8	100	54 ± 35(+) (E.P.M.) 0,32 ± 0,35	Gendrel <i>et al.</i> (1997) (n=59)
	0,5	100	1,75 (0,16 - 60) (*) 0,24 (0,12 - 0,29)	Schwarz <i>et al.</i> (2000) (n=30)
Pneumonia (bact./viral)	2	63	10 (0,6 - 21) (*)	Moulin <i>et al.</i> (2001) (n=72)
		96	0,63 (0,01 - 4,38)	
Pneumonia (bact./atípica)		-	1,41 (0,05 - 65) (*)	Hedlund e Hansson (2000) (n=36)
		-	0,05 (0,05 - 7,5)	
Pancreatite (infect./estéril)	1,8	94	28,8(3,1-186) (*)	Rau <i>et al.</i> (1997a)
		90	1,0 (0,6 - 1,7)	
Choque séptico	1,5	100	96 ± 181 (+)	de Werra <i>et al.</i> (1997) (n = 29)
Infecção local Bact x invasiva (crianças)	0,89	92	14,45 ± 28(+)	Fernandez <i>et al.</i> (2001) (n=160)
		95	0,35 ± 0,32	
	0,90	93	3,6 (0,25 - 364) (*)	Lacour <i>et al.</i> (2001) (n=124)
		78	0,4 (0,11 - 43)	

A sensibilidade e especificidade da PCT para diagnóstico de infecção bacteriana grave em vários níveis de corte são indicadas. A mediana e variação (*) mais a média e o erro padrão da média (E.P.M.) (+) para cada grupo são dados

[FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Clec'h *et al.* (2006) em um estudo prospectivo observacional, avaliaram pacientes cirúrgicos e clínicos com choque séptico ou Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) em 48 h após admissão em Unidade de Terapia Intensiva. Observaram que as medidas de PCT são úteis para guiar decisões sobre início de antibioticoterapia. Estas decisões mostraram que valores diferentes de corte para diagnóstico devem ser considerados de acordo com o tipo de paciente, cirúrgico ou clínico. Pacientes cirúrgicos tiveram um valor de corte bem mais alto. Consideravelmente, o uso de antibiótico profilático em pacientes cirúrgicos não teve nenhum impacto na produção de PCT. A PCT aumentada em pacientes com pós-operatório normal é comum. Os mecanismos envolvidos ainda são hipotéticos. O trauma cirúrgico por si talvez não seja a razão, mas talvez outros mecanismos, tais como a contaminação bacteriana transitória durante a operação ou as citocinas liberadas durante o processo de cura da ferida podem contribuir para o aumento pós-operatório. Portanto, níveis altos de PCT após cirurgia não são sempre devidos a uma sepse de base e podem levar à má interpretação dos resultados (Dörge *et al.*, 2003; Kin *et al.*, 2003). Também no trabalho de Clec'h *et al.* (2006) a PCT foi relacionada ao prognóstico, sendo que são sugeridos valores de corte diferentes, em pacientes cirúrgicos e clínicos.

1.3.1.1 Diagnóstico diferencial das pancreatites

O diagnóstico diferencial da etiologia e complicações associadas à pancreatite aguda são extremamente importantes. O estabelecimento imediato do fluxo biliar é primordial no caso da obstrução biliar como causa da pancreatite aguda.

Infecção de necrose pancreática agrava a evolução na pancreatite aguda. A incidência da infecção é correlacionada com a extensão da necrose e é associada com o tempo de estadia hospitalar e mortalidade aumentada (Beger *et al.*, 1986; Rau *et al.*, 1997b). Evidências recentes sugerem um benefício associado ao uso de antibióticos de largo espectro profilático em pacientes com pancreatite necrótica, demonstrada por tomografia (Ho e Frey, 1997). Entretanto, o largo espectro de antibióticos pode causar efeitos colaterais, tais como uma colite pseudomembranosa, surgimento de cepas multi-resistentes ou infecções fúngicas (Gloor *et al.*, 2001). Marcadores precoces são de grande interesse para identificar pacientes suscetíveis a desenvolver infecção. Muitos sistemas de *score* multifatoriais e parâmetros bioquímicos mostram ser bons preditores da gravidade da pancreatite aguda (Formela *et al.*, 1995). Muitos esforços foram gastos para identificar marcadores inflamatórios, tais como TNF- α , IL-6, PCR e fosfolipase A2, que pudessem refletir a gravidade da pancreatite, mas o valor desses marcadores para reconhecer pacientes de risco para necrose infectada ainda não é estabelecido (Leser *et al.*, 1991; Viedma *et al.*, 1992). Num estudo coorte de 135 pacientes, a PCT e IL-6 estavam elevadas bem precocemente em pacientes com pancreatite aguda que eventualmente

desenvolveram necrose infectada (Riché *et al.*, 2003). Um estudo recente assinala a PCT como um bom marcador para prever a gravidade da doença precocemente, além de ser confiável e parecer uma ferramenta promissora para monitorizar a progressão da doença, mesmo com o uso consagrado da PCR como “padrão-ouro” na previsão da gravidade da doença (Werner *et al.*, 2003). Oezeueruemez-Porsch *et al.* (1998) mostraram que a PCT aumenta na fase aguda da pancreatite aguda (< 24 h). De acordo com estudos publicados por Rau *et al.* (1997a) os níveis de PCT forneceram confirmação diagnóstica similar àquela de aspiração por agulha fina para estabelecer o prognóstico da necrose infectada do pâncreas. Tanto a sensibilidade quanto a especificidade foram maiores com PCT do que com IL-8. Os autores determinaram a PCT e IL-8 em três grupos de pacientes com pancreatite: 18 com pancreatite edematosa, 14 com necrose estéril e 18 com necrose infectada. O curso dos valores da PCT foi comparado com o da PCR. Com valores de corte otimizados de 1,8 ng/mL para PCT e 112 pg/mL para IL-8, (que precisavam ser alcançados no mínimo por dois dias), a sensibilidade para predição de necrose infectada foi 94% e 72% para PCT e IL-8 respectivamente com uma especificidade de 91% para PCT e 75% para IL-8 (Quadro 2). Muitos estudos puderam demonstrar que a PCT pôde diferenciar entre pancreatite leve e grave dentro das primeiras 24 h (Rau *et al.*, 1997a; Müller *et al.*, 2000c; Kylänpää-Bäck *et al.*, 2001b). O teste rápido semi-quantitativo da PCT foi um melhor marcador de pancreatite aguda grave do que a PCR, APACHE II e *score* Ranson e melhor que a IL-6 para pancreatite necrótica infectada (Kylänpää-Bäck *et al.*, 2001a). Mándi *et al.* (2000)

publicaram que a IL-6 e ICAMs-1 elevados no soro são característicos da SIRS de origem infecciosa ou não-infecciosa, ao passo que o nível da PCT é um parâmetro acurado, prontamente disponível que permite a discriminação de necrose pancreática infectada, e é um marcador útil para facilitar a decisão sobre eventual intervenção cirúrgica.

Quadro 2 - Valores de corte para sensibilidade e especificidade ótima para PCT, IL-8 e PCR para diagnóstico de necrose infectada (n=18), síndrome da disfunção séptica de múltiplos órgãos (n=14) e desfecho fatal da doença (n=11) em pacientes com pancreatite aguda (Rau *et al.*, 1997a)

Valores preditivos	Corte	Sensibilidade	Especificidade
Necrose infectada			
PCT [ng/mL]	=1,8	94%	90%
IL-8 [pg/mL]	=112	72%	75%
PCR [mg/mL]	=300	83%	78%
Síndrome da disfunção séptica de múltiplos órgãos			
PCT [ng/mL]	=3,0	86%	92%
IL-8 [pg/mL]	=140	79%	81%
PCR [mg/mL]	=325	71%	78%
Desfecho fatal			
PCT [ng/mL]	=5,7	100%	92%
IL-8 [pg/mL]	=140	91%	79%
PCR [mg/mL]	=325	64%	72%

[FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

1.3.1.2 Diagnóstico diferencial das meningites

Meningite bacteriana é uma situação de emergência. A chave para o diagnóstico é a análise do LCR. No caso de suspeita de meningite aguda bacteriana, a terapia com antibióticos deve ser iniciada imediatamente. Os testes que determinam a proteína e contagem de células no LCR podem falhar em alguns casos no sentido da diferenciação de etiologia viral e bacteriana da meningite. Há uma falta de sensibilidade e especificidade nesses exames (Tunkel e Scheld, 1995).

Gendrel *et al.* (1997) demonstraram que a elevação dos níveis da PCT sérica foi o melhor marcador para diferenciar entre meningite aguda viral e bacteriana em crianças (Quadro 3).

Quadro 3 - Valores séricos de PCT e PCR e contagem de células e conteúdo protéico no LCR de crianças com quadro de meningite aguda viral ou bacteriana. Os valores são expressos como a média $\pm$ SEM junto com a gama de valores (Gendrel *et al.*, 1997)

	Meningite bacteriana (n=18)	Meningite viral (n=41)
PCT ng/mL	54,5 $\pm$ 35,1 (4,8 - 110)	0,32 $\pm$ 0,35 (0 - 1,7)
PCR μ g/mL	144,1 $\pm$ 69,1 (28 - 311)	14,8 $\pm$ 14,1 (0 - 48)
Células LCR contagem/ μ L	5.156 $\pm$ 4.336 (250 - 17.500)	390 $\pm$ 648 (20 - 3.200)
Proteína LCR g/L	2,3 $\pm$ 1,2 (0,4 - 4,7)	0,62 $\pm$ 0,47 (20 - 3.200)

[FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Outros autores também reportaram valores semelhantes (Hatherill *et al.*, 1997; Viallon *et al.*, 2000; Carrol *et al.*, 2002). Carrol *et al.* (2002) analisaram crianças (n=108) que apresentavam febre e *rash* cutâneo. A análise rotineira

da PCT reduziu a duração do tratamento antibiótico (prescrito durante meningite viral quando a origem bacteriana foi suspeitada) para 2,4 dias por paciente, bem como também foi reduzida a permanência hospitalar (estudo em crianças entre dois meses e 14 anos) (Marc *et al.*, 2002).

Em adultos, estudos também indicam a PCT como uma variável útil para distinguir meningite bacteriana da não-bacteriana. Em casos de meningite não-bacteriana, os níveis de PCT não aumentam, mesmo nos casos de sepse viral. Níveis de PCT elevados indicam uma origem bacteriana com alta especificidade, embora possam ocorrer falsos-negativos (Schwarz *et al.*, 2000). Ainda que a medida do nível da PCT no LCR seja inadequada para diferenciar a etiologia da meningite, o nível médio da PCT sérica em pacientes com meningite bacteriana é mais alto do que o grupo controle, e também mais alto do que as de outras etiologias (Shimetani *et al.*, 2001). Portanto, um nível elevado sérico de PCT é importante para o diagnóstico de meningite bacteriana em pacientes com sintomas de meningite, além de ser de utilidade para julgar a gravidade da mesma de acordo com os achados do estudo citado e de outros (Gendrel *et al.*, 1997; Bohuon *et al.*, 1998; Schwarz *et al.*, 2000; Van der Kaay *et al.*, 2002).

Também em ventriculites, devido à elevada morbidade causada por infecções em pacientes portadores de derivação ventrículo-peritoneal, 34 pacientes foram analisados, e, para níveis séricos de PCT acima de 1 ng/mL, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de ventriculite foram de 100% (Berger *et al.*, 2002).

1.3.1.3 Pneumonias e síndrome do desconforto respiratório do tipo adulto

As infecções do trato respiratório inferior costumam ser tratadas com antibióticos sem prova de que haja doença bacteriana documentada. A pneumonia bacteriana não pode ser diferenciada da viral só com base nos achados clínicos e radiológicos. Muitos estudos recomendavam o uso da PCR para diferenciar essas pneumonias na infância quanto à etiologia viral ou bacteriana, mas os resultados vêm se mostrando inconsistentes (Korppi e Kröger, 1992; Nohynek *et al.*, 1995). Moulin *et al.* (2001) demonstraram superioridade da PCT quando comparada com a PCR, a IL-6 e a contagem leucocitária para o diagnóstico de pneumonia bacteriana com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 63%, 96%, 96,4% e 60% respectivamente, avaliando 88 crianças acometidas de pneumonia comunitária com agente etiológico identificado. Neste estudo, o valor de corte para PCT foi de 2 ng/mL, enquanto que para valores de PCR de 60 mg/L, os resultados foram nitidamente inferiores (69%, 52%, 81% e 58% respectivamente). Outros autores também reportaram resultados semelhantes (Prat *et al.*, 2003a). Korppi e Remes (2001) e Korppi *et al.* (2003), apesar de observarem aumentos na PCT em pneumonia bacteriana em crianças, não concordam que a PCT possa discriminar entre as duas etiologias.

Dosagens realizadas de PCT, IL-6, PCR e neopterin em 27 pacientes que desenvolveram SDRA, mostraram que a PCT foi o melhor marcador para diferenciar sepse de SIRS (Brunkhorst *et al.*, 1999). Para a diferenciação da pneumonia da embolia pulmonar em um estudo realizado

com 40 pacientes, Delèvaux *et al.* (2003a) comprovaram a superioridade da PCT quando comparada com a PCR.

Num estudo, 243 pacientes internados com suspeita de infecção no trato respiratório inferior, foram randomizados dois grupos para tratamento, um com tratamento padrão (n=119) e outro com tratamento orientado por PCT (n=124). Com base nas concentrações de PCT sérica, o uso de antibióticos foi encorajado ou não. Ficou demonstrado que a PCT reduziu substancial e seguramente o uso exagerado de antibióticos - redução de 50% - sem comprometimento dos resultados clínicos ou laboratoriais com essa retenção de antibióticos (Christ-Crain *et al.*, 2004).

Também para valor prognóstico, a PCT sérica parece ser um parâmetro útil em pneumonias associadas à ventilação (Duflo *et al.*, 2002). Em pneumonias ocorridas após ressuscitação cardiopulmonar, houve importante aumento da PCT e não da PCR, comprovando como já descrito que a mesma pode ser um bom marcador de pneumonia associada à ventilação mecânica (Oppert *et al.*, 2002). Em outro interessante estudo correlacionando PCT, PCR e APACHE II para avaliação de complicações em pneumonias graves, as mudanças da temperatura corporal e a PCR nunca foram significativamente associadas com o estado clínico do paciente. Em compensação, a mudança da PCT na admissão e no final do período observacional indicou sempre uma mudança clínica (n=93 pacientes em estudo prospectivo) (Brunkhorst *et al.*, 2002).

É importante ressaltar que ocorre leve indução de PCT em casos de pneumonia da comunidade em indivíduos saudáveis. Portanto, a PCT não

pode ser usada rotineiramente para diagnosticar pneumonia em pacientes vindos da comunidade, sem levar em conta outros dados clínicos e outros parâmetros laboratoriais, uma vez que ocorre o aumento nos casos de infecção complicada (ex: sepse, choque séptico) (Meisner, 2000).

1.3.1.4 Infecções em pacientes transplantados

Complicações infecciosas continuam sendo as maiores causas de morbidade e mortalidade após transplante com célula-tronco alogênico. A identificação dessas complicações ainda é baseada em critérios clínicos, principalmente a ocorrência de febre. Diagnóstico e evolução podem ser melhorados usando parâmetros precoces sensíveis e específicos para infecções bacterianas e fúngicas. A PCR é comumente usada e reportada como um marcador sensível, entretanto falta especificidade e a mesma é aumentada em várias complicações não-infecciosas após o transplante alogênico com células-tronco (Rintala *et al.*, 1997; Schots *et al.*, 1998).

Estudos clínicos revelam um aumento precoce dos níveis de PCT durante infecções sistêmicas em pacientes neutropênicos (Bernard *et al.*, 1998; Ruokonen *et al.*, 1999) e uma correlação desses níveis de PCT com a gravidade da SIRS (Assicot *et al.*, 1993; Karzai *et al.*, 1997; de Werra *et al.*, 1997). Ainda é desconhecido se estas características da PCT são influenciadas pela grave imunossupressão e aplasia nos pacientes que realizam transplante alogênico com células-tronco. Foram avaliados 61 pacientes transplantados de doadores alogênicos entre 1997 e 1999, com avaliações comparativas entre PCT e PCR. Houve uma boa correlação entre

altos níveis de PCT e aparecimento de infecções bacterianas e fúngicas nos receptores (Hambach *et al.*, 2002). Como em um estudo prévio com pacientes neutropênicos após quimioterapia convencional (Bernard *et al.*, 1998), os níveis de PCT parecem ser independentes da contagem de leucócitos. Este fato está em acordo com um recente estudo em modelo animal o qual mostrou que a PCT pode ser liberada a partir de muitos tecidos no corpo todo em resposta à sepse (Müller e Becker, 2001).

A PCT permanece na faixa da normalidade durante rejeição do enxerto (Eberhard *et al.*, 1998). De acordo com estudos anteriores, PCT não é afetada por aparecimento de infecções localizadas ou mucosite oral (Assicot *et al.*, 1993) e viremia por citomegalovírus (Hambach *et al.*, 2002). Esse mesmo autor comenta, contudo, que a eficiência da PCT e PCR é diminuída pela ocorrência de altos níveis dos dois parâmetros em alguns casos de FOI. A PCT, neste estudo, foi melhor que a PCR para diferenciar entre condições potencialmente fatais (sepse grave e choque séptico) e condições sépticas menos graves. A conclusão de Hambach *et al.* (2002), foi de que a PCT é um marcador específico para detecção de infecção bacteriana e fúngica em pacientes transplantados com células-tronco alogênicas quando valores de corte apropriados são escolhidos (no caso 1µg/mL). Zintl *et al.* (1996) demonstraram alta indução de PCT na fase neutropênica pós-transplante autólogo com células-tronco em quatro de 19 pacientes. Os valores variaram de 16 a 59 ng/mL de PCT e dois destes pacientes apresentaram choque séptico. No transplante com células-tronco alogênico, oito de 30 pacientes exibiram PCT elevada com choque séptico.

Valores acima de 226 ng/mL foram detectados nesta situação. Isto demonstra que a PCT pode ser formada mesmo após destruição virtualmente completa do sistema hematopoiético. Também em crianças submetidas a transplantes hematológicos alogênicos ou autólogos, (de medula óssea ou célula-tronco de sangue periférico), os resultados com PCT, quando comparados aos da PCR e endotoxinas séricas, mostraram que a primeira se correlaciona com a gravidade da sepse em receptores pediátricos e, ainda mais, identifica pacientes de alto risco para desfecho fatal (Sauer *et al.*, 2003). A PCT permaneceu baixa, ao contrário da PCR, no soro de um paciente que desenvolveu uma forma fulminante de distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (Gouya *et al.*, 2006). Essa complicação apresenta origem de células B em 85% dos casos e a maioria está associada à infecção pelo vírus de Epstein-Baar, ocorrendo SIRS grave que torna o caso difícil para diferenciação com uma sepse.

Em transplante cardíaco, a PCT mostrou ser um indicador confiável para distinção entre infecção bacteriana e fúngica-não viral e rejeição (Boeken *et al.*, 2000). Neste citado estudo, os 60 pacientes submetidos a transplante cardíaco, foram divididos em quatro grupos: Grupo I (n=8): pacientes com rejeição > IIa de acordo com a Sociedade Internacional para Transplante de Coração e Pulmão; Grupo II (n=7): pacientes com infecções virais; Grupo III (n=4): pacientes com infecções bacterianas ou fúngicas; e Grupo IV (n=46): grupo controle. Na figura a seguir estão os resultados obtidos dos níveis séricos de PCT (Figura 10).

Figura 10 - Valores médios de PCT nos grupos I-IV. Grupo I - Pacientes com rejeição > IIa de acordo com a Sociedade Internacional para Transplantes de Coração e Pulmão; Grupo II - Pacientes com infecções virais; Grupo III - pacientes com infecções bacterianas ou fúngicas e Grupo IV - grupo controle [FONTE: Modificado Boeken et al. (2000)]

Foi possível a distinção entre uma inflamação bacteriana (sepse) e não-bacteriana (SIRS). Outro estudo publicado em 1997, com 48 pacientes submetidos à cirurgia de transplante cardíaco, revelou ser a PCT um indicador de infecção sensível, específico e preditivo (Staehler *et al.*, 1997). A PCT diferenciou confiavelmente entre infecção não-viral e viral ou rejeição. Isto permite diferenciação precoce de infecções e rejeição mesmo sob imunossupressão intensa, e possibilita adaptação imediata da terapia, resultando em melhora do desfecho clínico. Infecções menores como infecção do trato urinário (ITU) ou infecções superficiais de sítio cirúrgico, parecem induzir níveis moderados de PCT. Infecções sistêmicas, como sepse, induzem níveis bem altos acima de 10 ng/mL.

Não foi achada nenhuma correlação entre PCT e calcitonina, neopterinina ou PCR neste estudo. Um nível de PCT > 2 ng/mL num doador cardíaco no momento da implantação parece prever com antecedência mortalidade relacionada à falha do transplante (Wagner *et al.*, 2001). Isto reforça a idéia da PCT como um parâmetro pró-inflamatório num potencial doador cardíaco, indicando disfunção de órgãos que pode eventualmente levar o receptor à morte relacionada à falha da enxertia neste estudo.

Pelo fato de não ser afetada pela insuficiência renal, uma vez que não há correlação entre PCT e creatinina sérica, e também porque a hemodiálise não abaixa as concentrações séricas de PCT, a mesma foi útil na discriminação entre infecção e rejeição em pacientes transplantados renais (Eberhard *et al.*, 1998). A PCT, diferentemente da PCR, não estava elevada durante a rejeição do rim transplantado. Neste trabalho, a combinação de PCT e PCR para detecção de rejeição no grupo citado de pacientes não foi de uso. O tratamento de rejeição com corticóide em pulsoterapia de alta dose não influenciou a PCT, mas a administração de OKT3 levou a um aumento substancial das suas concentrações séricas.

Como já foi explanado, a PCT não é induzida durante a fase aguda de uma rejeição de transplante. Em caso de transplante hepático, não há aumento da PCT pós-operatória no decurso de uma rejeição aguda (Kuse *et al.*, 2000).

Como obstáculo do emprego da PCT em casos de transplante está o uso de OKT3, como já mencionado em transplante renal, uma vez que a mesma droga pode elevar em até 10 vezes as concentrações daquela. Esta observação reforça a hipótese que a PCT é possivelmente formada nos

leucócitos (Oberhoffer *et al.*, 1999c). A reação inflamatória sistêmica induzida pelo OKT3 pode, todavia, ser responsável pela produção de PCT. A PCT pode estar elevada com o tratamento com anticorpos OKT3 e outras drogas que estimulem a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A PCT não é induzida em cada caso após administração de anticorpos anti-linfócitos. Observações semelhantes foram feitas usando-se globulina anti-linfocitária (Oberhoffer *et al.*, 1998).

Valores altos de PCT foram observados durante a profilaxia com globulina anti-timocítica. Drogas que estimulem a liberação de citocinas pró-inflamatórias como anticorpos anti-linfócitos T podem alterar os níveis da PCT (Pihusch *et al.*, 2006).

1.3.1.5 Síndrome da imunodeficiência adquirida

Não foram encontrados valores elevados de PCT mesmo nos estágios mais avançados da doença em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivos (Al-Nawas e Shah, 1996; Gérard *et al.*, 1997). Se ocorrer sepse, há indução de PCT em pacientes HIV positivo. Infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose cerebral, tuberculose, infecções virais ou infecções localizadas bacterianas ou fúngicas, não desencadeiam um aumento nas concentrações de PCT em pacientes infectados pelo HIV (Gérard *et al.*, 1997).

1.3.1.6 Queimados

A sepse é maior causa de morte no período tardio pós-traumático em pacientes com queimaduras graves (Linares, 1996). Níveis séricos de fatores isolados, tais como TNF- α e IL-6, mostram boa correlação com desfecho clínico durante sepse ou endotoxemia (Drost *et al.*, 1993). Num estudo com 27 pacientes adultos com queimaduras de $\approx 20\%$ de área total de superfície queimada, a PCT, em contraste com a PCR, mostrou ser extremamente útil no diagnóstico de sepse. A PCR, por sua vez, permaneceu elevada durante todo o curso da internação e mesmo em pacientes sem complicações também se manteve elevada (von Heimburg *et al.*, 1998).

Nylen *et al.* (1992) recomendam a PCT como um marcador clínico para injúria por queimadura pulmonar inalatória, embora outros autores não encontraram correlação especial entre injúria inalatória e níveis de PCT ou IL-6 na admissão (Carsin *et al.*, 1997; Dehne *et al.*, 2002). Entretanto, Dehne *et al.* (2002) recomendam monitorização de parâmetros imunológicos, tais como PCT e/ou IL-6 para detecção precoce de complicações infecciosas após injúria térmica.

1.3.1.7 Endocardite infecciosa

Em um estudo com 50 casos de endocardite infecciosa, sendo 46 com hemocultura positiva e quatro com culturas negativas, foram comparados os dois parâmetros PCR e PCT, na tentativa de correlacioná-los com a etiologia da doença e com o prognóstico dos pacientes (Kocazeybek *et al.*, 2003). Os resultados apontaram ser benéfico o uso da PCT pela alta especificidade e VPP, ao contrário da PCR, para o diagnóstico apropriado primário da endocardite infecciosa, além dos critérios clínicos e microbiológicos. Além disso, especificamente, em adição a outros parâmetros clínicos usados para a decisão da indicação de cirurgia para substituição valvar, foi observado um alto valor prognóstico da PCT. Os autores também sugerem que a PCT sérica possa ajudar o médico na escolha da combinação terapêutica antimicrobiana adequada para aqueles casos nos quais o agente não pode ser isolado ou até que os resultados da cultura estejam determinados.

1.3.1.8 Anemia falciforme e infecção bacteriana

Crise vaso-oclusiva é uma emergência comum em pacientes portadores de anemia falciforme, tanto adultos, como crianças. Muitos pacientes com crise de dor apresentam sinais clínicos de SIRS manifestados por febre, leucocitose e taquicardia. Uma vez que a infecção é um gatilho conhecido e comum para crise de dor, determinar se a resposta inflamatória é secundária à crise ou uma resposta a uma infecção de base é clinicamente importante, mas, frequentemente difícil. Infecção grave é a maior causa de morbidade e mortalidade devido ao estado asplênico relativo e imunidade

humoral alterada nos pacientes com anemia falciforme (Reid *et al.*, 1995). Devido ao excelente VPP da PCT em situações clínicas desafiadoras, um estudo foi realizado para determinar se os níveis séricos da PCT podem ser usados para ajudar a identificar aqueles pacientes com crise de dor que possam estar com infecções de base (Scott *et al.*, 2003). Neste estudo, foi usado o teste semi-quantitativo por ser mais rápido e econômico. Como resultado, um resultado menor que 2,0 ng/mL parece ter um bom VPN para excluir infecções bacterianas sérias em pacientes que apresentem no serviço de pronto-atendimento, crise de dor e evidência de resposta inflamatória aguda. Ainda são necessários estudos para investigar se a PCT tem um VPP clinicamente confiável para identificar pacientes com infecções bacterianas sérias nesta população de doentes em especial.

1.3.1.9 Infecções neonatais e pediátricas

Apesar de grandes avanços na área de cuidados neonatais nas últimas décadas, a sepse bacteriana continua ser a maior causa de mortalidade e morbidade em crianças pré-termo com peso muito baixo ao nascimento (Kochanek e Smith, 2004). Apesar de os sinais iniciais de sepse bacteriana serem sempre sutis e pouco específicos, o sucesso do tratamento depende do diagnóstico precoce e início imediato de terapia antimicrobiana apropriada, além de suporte. Numerosos estudos em pacientes pediátricos com sepse e choque séptico têm demonstrado a alta sensibilidade e especificidade da PCT para detectar quadros de infecção grave, bem como a capacidade de agir como marcador de melhora do quadro sistêmico (Hatherill *et al.*,

2000; Lacour *et al.*, 2001; Casado-Flores *et al.*, 2003; López *et al.*, 2003; Chiesa *et al.*, 2003; Resch *et al.*, 2003; Vazzalwar *et al.*, 2005).

Como citado anteriormente, Assicot *et al.* (1993) foi o primeiro a descrever a variação das concentrações de PCT em pacientes pediátricos com quadro infeccioso e correlacioná-las com a melhora clínica. Diversos autores também demonstraram a superioridade da PCT em relação a outros marcadores tais como PCR, IL-6 no que diz respeito principalmente à especificidade (Assicot *et al.*, 1993; Gendrel *et al.*, 1999; Gendrel e Bohuon, 2000; Gervaix *et al.*, 2001; Carrol *et al.*, 2002; Smolkin *et al.*, 2002; Chiesa *et al.*, 2003; Resch *et al.*, 2003; Prat *et al.*, 2003b; Verboon-Maciolek *et al.*, 2006). A determinação de um valor limite ótimo para PCT em crianças em serviços de emergência é crucial, e este limiar pode ser mais baixo do que aquele proposto para pacientes gravemente enfermos (Hausfater *et al.*, 2002). A sepse neonatal devido à CoNS foi melhor evidenciada pela PCT, IL-6, IL-8, e não pela PCR (Verboon-Maciolek *et al.*, 2006).

A dosagem da PCT e dos CGRP -1 no sangue de cordão umbilical é uma excelente ferramenta para diagnóstico precoce de infecção neonatal (Parida *et al.*, 1998; Kordek *et al.*, 2003; Joram *et al.*, 2006) (Figura 11). Parida *et al.*, (1998) sugerem que a inflamação e instabilidade hemodinâmica (como no choque) estão associadas a níveis aumentados de CGRP na circulação em neonatos.

Figura 11 - Curvas “Receiver Operator Curve” (ROC) para o uso de PCT, PCR e CGB no sangue venoso com mais de 24 horas de vida na previsão de infecção intra-uterina (todas as amostras n=187). Área abaixo da curva para PCT é 0,75, para PCR 0,61 e 0,50 para CGB [FONTE: Modificado Kordek et al. (2003)]

1.3.1.10 Outras infecções

A PCT foi considerada um marcador útil no diagnóstico de osteomielite, mas não na artrite séptica (n=44) (Butbul-Aviel *et al.*, 2005).

Em recente estudo, Chiwakata *et al.* (2001) puderam mostrar que níveis de PCT são altamente correlacionados com a ausência de semi-imunidade, com a gravidade da doença e com a mortalidade em pacientes com Malária por *Plasmodium falciparum*. Índices maiores que 25 ng/mL parecem indicar um risco significativo de mortalidade. A PCT pode, de acordo com esse autor, servir como um parâmetro bioquímico apropriado na malária falciparum, particularmente em ajustes cuja contagem correta de parasitas não é facilmente feita, uma vez que mostra uma correlação muito

forte com a parasitemia. Entretanto neste trabalho, não é discutido o possível papel da PCT na patogênese da malária grave por *Plasmodium falciparum*, e, além disso, uma vez como marcador de gravidade, os níveis de PCT também podem refletir mecanismos patológicos responsáveis pelas complicações fatais (Hemmer e Reisinger, 2001). Como descrito anteriormente, o papel da PCT não foi elucidado, mas há uma óbvia especificidade para infecções bacterianas, fúngicas e parasíticas.

1.3.1.11 Doenças reumáticas e febre

Algumas vezes é difícil distinguir infecção de atividade de doença em pacientes febris com lupus eritematoso sistêmico. A PCT ajuda nesta diferenciação entre infecção bacteriana sistêmica e febre relacionada à doença em pacientes com doença auto-imune (Eberhard *et al.*, 1997; Scirè *et al.*, 2003; Delèvaux *et al.*, 2003b). Neste último estudo, a PCT foi bem mais discriminatória para distinguir entre infecção bacteriana de qualquer outro processo inflamatório que a CGB e a PCR.

1.3.2 Avaliação da gravidade da sepse e inflamação sistêmica

Uma importante qualidade da PCT é sua forte associação com a gravidade da inflamação sistêmica, que é uma vantagem definitiva sobre outros parâmetros de inflamação (Figura 12).

Figura 12 - Correlação entre PCT e gravidade da sepse. A classificação de sepse baseada nos critérios de Bone (Bone, 1992; ACCP/SCCM criteria, 1992) (quatro grupos) mostra valores de PCT marcadamente mais altos em pacientes com sintomas de sepse grave [FONTE: Modificado (Zeni *et al.*, 1994)]

Pacientes com níveis de PCT abaixo ou igual a 0,5 ng/mL provavelmente não têm sepse grave ou choque séptico, enquanto que níveis acima de um limiar de 5,0 ng/mL identificam pacientes de alto risco (Matot e Sprung, 2001). Aumentos dos níveis podem indicar a presença de infecção, entretanto o valor de corte pode variar dependendo do ajuste. Em Unidade de Terapia Intensiva, por exemplo, níveis >1,0 ou 1,5 ng/mL tendem a

assinalar sepse (de Werra *et al.*, 1997; Müller *et al.*, 2000b). Em estudos em pacientes não-neutropênicos, concentrações de PCT maiores que 10 ng/mL ocorrem quase que exclusivamente em pacientes com sepse grave ou choque séptico (Aoufi *et al.*, 2000). A extensão das concentrações dinâmicas da PCT é bem mais ampla (de < 0,5 até níveis acima de 500 ng/mL) do que a PCR (Reinhart, 2001). Em particular durante os estágios mais avançados da infecção, a PCR falha em não apresentar um aumento posterior, enquanto que os aumentos da PCT refletem a gravidade da SIRS (Meisner *et al.*, 1999d; Andriolo *et al.*, 2004). O diagnóstico de sepse grave, e assim da disfunção orgânica, correlaciona-se fortemente com um incremento significativo das concentrações de PCT (de Werra *et al.*, 1997; Al-Nawas e Shah, 1996).

Altas concentrações de PCT ocorrem durante a sepse grave e choque séptico, e quando a disfunção de órgão está presente (Oberhoffer *et al.*, 1996; Al-Nawas e Shah, 1996; Müller *et al.*, 2000a; Suprin *et al.*, 2000). O nível absoluto da concentração de PCT reflete melhor a gravidade da inflamação sistêmica e complicações potencialmente fatais mais do que outros parâmetros como citocinas e PCR, que podem exibir somente picos intermitentes ou picos estáveis que não aumentam uma vez que uma inflamação se torna mais grave (Meisner *et al.*, 1999d). O aumento da PCT em pacientes com sepse grave é muito maior do que naqueles só com SIRS ou sepse somente (Figura 12), e isto foi confirmado em diversos estudos (Zeni *et al.*, 1994; Al-Nawas e Shah, 1996; de Werra *et al.*, 1997). A concentração da PCT também se correlaciona com a gravidade da disfunção

orgânica, como definido por diferentes sistemas de score, tais como o “sepsis-related organ failure assessment” (SOFA) (Vincent *et al.*, 1996) ou APACHE II (Knaus *et al.*, 1985). A PCR, parâmetro clássico para diagnóstico de infecção, tem certas limitações na sua indicação, uma vez que sua indução e eliminação são bem lentas (vários dias) e seus níveis não tornam a subir mais tarde se a condição se torna mais grave (Rau *et al.*, 1997a; Monneret *et al.*, 1997). Em pacientes sépticos, os níveis de PCR estão freqüentemente aumentados a certo limite que com freqüência também não serão excedidos se a condição se tornar mais grave, uma vez que este limite é o nível mais alto dessas concentrações usualmente induzidas. Mesmo assim, em pacientes com SIRS moderada, a PCR ainda pode ser mais sensível para o diagnóstico de infecção e inflamação sistêmica (Ugarte *et al.*, 1999). Em estudo recente, Castelli *et al.* (2006) demonstraram que a PCT é um melhor parâmetro para estimar gravidade, prognóstico e curso posterior da doença. O aumento e diminuição dos valores da PCT se correlacionam com a piora ou melhora da sepse e SIRS respectivamente. O aumento precoce da PCT associado com inflamação sistêmica não-infecciosa e o rápido declínio dos níveis elevados da PCT são parâmetros adequados para o seguimento de complicações sépticas e para estimar prognóstico e sucesso de um regime terapêutico nos pacientes criticamente enfermos.

1.3.3 Monitoramento e prognóstico

A concentração de PCT está intimamente relacionada à gravidade da inflamação sistêmica, e a cinética da indução e eliminação da PCT são confiavelmente previsíveis. Medições seriadas de PCT podem, portanto, ser usadas como uma ajuda na tomada de decisão terapêutica e diagnóstica, uma vez que um declínio ou aumento da PCT indicam mudanças na atividade da inflamação sistêmica que pode ou não requerer modificações do diagnóstico ou terapia. O curso das concentrações de PCT pelo tempo da evolução da doença é também relacionado ao prognóstico da inflamação sistêmica, como já citado. Aumento contínuo dos níveis plasmáticos de PCT usualmente indica que a inflamação sistêmica não foi abrandada, a infecção não está sob controle e/ou as medidas terapêuticas não estão efetivas. Estes pacientes estão mais suscetíveis a ter prognóstico bem mais pobre (Meisner *et al.*, 1999d). Concentrações altas de PCT, inicialmente, não indicam necessariamente um prognóstico ruim, especialmente quando a inflamação ou doença de base respondem bem ao tratamento (Rau *et al.*, 1997b). Diversos estudos indicam uma conexão entre níveis de PCT e a gravidade da disfunção orgânica, desfecho e prognóstico (Meisner *et al.*, 1999d; Schröder *et al.*, 1999; van Langevelde *et al.*, 2000; Kylänpää-Bäck *et al.*, 2001a), incluindo investigações em pacientes pediátricos (Hatherill *et al.*, 2000), pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (Adamik *et al.*, 2000) e até mesmo em pacientes com malária (Chiwakata *et al.*, 2001).

1.3.4 Indução de PCT por outros estímulos além de sepse e infecção

Outras condições podem induzir aumento de PCT, independente de sepse e estímulo infeccioso: cirurgia, politrauma, injúria e choque térmico, choque cardiogênico e inflamação sistêmica grave, por exemplo, secundária à SDMO (Meisner e Reinhart, 2001). A PCT também está aumentada em recém-nascidos durante os primeiros dias após o parto (Chiesa *et al.*, 1998). Nesta população de pacientes, a PCT é obviamente induzida por fatores outros que endotoxinas ou bactérias, como por exemplo, as altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, trauma tissular e baixo fluxo sanguíneo da microcirculação (Meisner, 2002). A PCT pode ser usada como um parâmetro diagnóstico após cirurgia cardíaca, uma vez que sua cinética de eliminação e espectro possível de indução inespecífica podem ser previstos (Meisner *et al.*, 1998a) (Figura 13).

Figura 13 - Curso temporal de indução e eliminação de PCT e PCR após cirurgia; (a) mostra “a” média, os quartis e percentis 10%/90% (“whiskers”) de PCT durante um período de observação de sete dias após cirurgia cardíaca em pacientes com complicações não-infecciosas perioperatórias e (b) mostra o equivalente com a PCR [FONTE: Modificado (Meisner *et al.*, 1998a)]

Aumentos persistentes dos níveis de PCT sugerem uma resposta inflamatória sistêmica em andamento ou complicação séptica após a cirurgia (Boeken *et al.*, 1998; Hensel *et al.*, 1998; Adamik *et al.*, 2000). A PCT elevada, mas não a PCR, correlaciona-se com a evidência de SIRS e outras complicações precoces no pós-operatório de cirurgia cardíaca (Meisner *et al.*, 2002).

A PCT parece ser também um importante marcador para identificar o desenvolvimento precoce de SIRS grave não-infecciosa pós-operatória após cirurgia de ponte safena (Kerbaul *et al.*, 2002). Sablotzki *et al.* (2001) demonstraram que as concentrações plasmáticas de PCT e IL-6 estavam aumentadas em todos os pacientes com SDMO após cirurgia cardíaca aberta. A PCR e proteína ligadora de lipopolissacáride (LBP) não mostraram diferenças entre o grupo com SDMO e o grupo com SIRS. Comparando os pacientes SDMO com e sem achados microbiológicos, foram achados níveis significativamente altos de PCT e LBP naqueles pacientes com infecção documentada.

A detecção da PCT parece ser, dessa forma, uma ajuda importante para o diagnóstico precoce de complicações infecciosas pós-operatórias (Di Filippo *et al.*, 2002).

O trauma é a maior causa de SIRS bifásica, o que torna o diagnóstico clínico de infecção difícil, especialmente durante a fase inflamatória tardia (por volta do 7º dia) (Moore e Moore, 1995). Um aumento secundário da PCT sérica parece ser um indicador adequado de infecção bacteriana grave durante a SIRS tardia pós-traumática, em contraste à proteína de fase aguda PCR (Benoist *et al.*, 1998).

1.4 Justificativa do Estudo

A escassez de dados nacionais sobre a procalcitonina em neutropenia febril leva-nos a embasar nossos conhecimentos na literatura européia, que pode muitas vezes estar distante da nossa realidade. A maioria dos estudos é unânime em mostrar o desempenho da PCT como superior em relação ao de outras proteínas de fase aguda do soro como marcadores de ICS bacteriana, sepse e choque séptico. Entretanto, a maioria dos trabalhos foi realizada em pacientes imunocompetentes. Sendo a sepse a principal causa de morte nos pacientes neutropênicos e sendo difícil a aplicação de critérios clínicos para o diagnóstico da SIRS e sepse devido à neutropenia, surge a necessidade de ampliar o conhecimento sobre esse novo marcador, para elucidar a causa da febre dessa população.

2 Objetivos

Este estudo tem como objetivos:

2.1 Geral

Avaliar o valor da PCT como marcador de infecção grave em pacientes com neutropenia febril.

2.2 Específicos

- a) Analisar os níveis séricos de PCT e PCR em pacientes portadores de neutropenia febril, com e sem infecção grave;
- b) Determinar o ponto de corte dos níveis séricos da PCT, para diagnosticar infecção sistêmica grave em neutropênicos febris;
- c) Comparar a capacidade diagnóstica da PCT com a da PCR quanto à presença de infecção sistêmica em pacientes neutropênicos febris;
- d) Comparar os níveis séricos de PCT e PCR com a evolução dessa referida população.

3 Métodos

Trata-se de um estudo de coorte com coleta prospectiva de dados, onde foram incluídos 65 pacientes adultos neutropênicos, internados na Enfermaria de Hematologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), de agosto de 2004 a setembro de 2006. Dois dos pacientes estavam internados na Enfermaria do 4º andar do Hospital Santa Catarina.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da FMUSP, em 16 de abril de 2004, tendo o protocolo recebido o número 325/04. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Critérios de inclusão

- Pacientes adultos internados na enfermaria da Hematologia do Serviço de Hematologia da FMUSP e na enfermaria do Hospital Santa Catarina que apresentaram neutropenia isoladamente ou neutropenia febril antes da introdução de antibiótico ou até 12 h após a introdução do mesmo. Não era necessário haver suspeita de sepse. O critério para SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foi estabelecido de acordo com a definição do ACCP/SCCM em 1992 (Bone *et al.*, 1992).

- Pacientes que receberam uma dose de antibiótico até 12 h antes da coleta de sangue no momento em que apresentaram febre foram incluídos.

Critérios de exclusão

- Febre claramente associada à transfusão de hemoderivados.
- Uso de antibióticos num período maior que 12 h previamente ao evento febril.
- Pacientes em uso de soro anti-timocítico para tratamento de anemia aplástica.

Todos apresentavam patologia hematológica que cursava com neutropenia após ou não ao uso de quimioterapia, seguida de aparecimento de febre. Após o diagnóstico da neutropenia, 3 - 5 mL de sangue foram coletados de uma veia do antebraço ou de CVC (TUBO A). Amostras subsequentes foram coletadas até 12 h do início do primeiro episódio febril (TUBO B) e nas 72 h após o término da febre (TUBO C), conforme cada evolução. No caso de óbito antes do paciente se tornar afebril, não houve o TUBO C. Se o paciente já fora diagnosticado como neutropênico e já apresentava febre nessa observação, não houve TUBO A. Em resumo:

TUBO A= MOMENTO 0(M0): Neutropenia constatada, sem febre;

TUBO B=MOMENTO 1(M1): Evento febril constatado;

TUBO C=MOMENTO 2(M2): 72 h após o término da febre.

Quando na coleta no M2, muitas vezes o paciente já não estava mais neutropênico, pelo uso de G-CSF.

A febre foi considerada como um único pico de temperatura corporal de $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou uma medição $>38,0^{\circ}\text{C}$ mantida por uma hora, não relacionada à infusão de hemoderivados (Hughes *et al.*, 1997). A resolução da febre foi considerada quando a temperatura corporal caiu para $= 37,6^{\circ}\text{C}$ na vigência do uso de antibióticos (Giamarellou, 1998).

O sangue foi coletado em dois tubos sem reagentes (“secos”) e centrifugados por 15 minutos a 3.400 rpm em um prazo máximo de até 60 minutos após a coleta, e armazenadas (duas alíquotas de cada soro), em freezer (temperatura de -20°C) até o momento da análise para PCT. As amostras coletadas foram armazenadas no Laboratório de Sorologia da Fundação Pró-Sangue. O outro tubo foi encaminhado para o Laboratório Central do Instituto Central do HC para realização da PCR.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à existência de foco infeccioso quando desenvolveram a febre e receberam antibioticoterapia de acordo com o protocolo vigente para granulocitopenia febril (Hughes *et al.*, 2002; Levin *et al.*, 2005-2006). O TUBO B(M1) foi colhido antes da introdução do antibiótico, porém, em alguns casos, foi colhido em até no máximo 12 horas após a aplicação do referido antibiótico.

Uma avaliação clínica completa foi realizada para cada paciente desde o dia da neutropenia constatada até sua evolução final (óbito ou alta), por meio do preenchimento de uma ficha com dados clínicos e laboratoriais, visando à classificação do mesmo em grupos de acordo com o diagnóstico infeccioso (Anexo C). Esta avaliação incluía: achados físicos; parâmetros hematológicos e bioquímicos; culturas de sangue, urina, secreções e tecidos

diversos; radiografia e tomografias de tórax, seios paranasais e abdômen sempre que considerado necessárias. Diagnóstico de bacteremia associada com CoNS foi baseado pelo achado de colônias com antibiogramas idênticos de no mínimo duas hemoculturas separadas colhidas em tempos diferentes (Garner *et al.*, 1998).

Os critérios utilizados para diagnóstico de infecções seguiram a definição do “Centers for Disease Control” (CDC) (Garner *et al.*, 1998).

A ICS associada a CVC é aquela que ocorre em pacientes portadores de CVC, quando outro sítio de infecção for excluído. A ICS é considerada associada ao CVC se este estava sendo utilizado pelo menos 48 h antes do seu surgimento (Garner *et al.*, 1998).

Diagnóstico de infecções fúngicas foi embasado pelas recomendações do CDC (Ascioglu *et al.*, 2002).

Sepse grave foi considerada quando a febre surgiu acompanhada de sinais de hipoperfusão tecidual, tais como oligúria, acidose metabólica ou deterioração do nível de consciência (Bone *et al.*, 1992). A FOI pôde ser considerada quando não foi possível estabelecer nenhuma causa após três dias de febre (Giamarellou, 1998).

Com base nos achados clínicos e laboratoriais, os pacientes foram divididos primeiramente em cinco categorias:

- Grupo 0 - Grupo de pacientes que apresentaram granulocitopenia, mas não desenvolveram febre.
- Grupo I - Pacientes com bacteremia (febre associada à hemocultura positiva para bactéria) ou sinais clínicos de sepse.

- Grupo II - Pacientes com FOI. Este grupo por sua vez, subdividiu-se em:
 - IIa- FOI sem contaminante conhecido
 - IIb- FOI com contaminante conhecido (Ex.:CoNS, entre outros)
- Grupo III - Pacientes com infecção bacteriana localizada em um só sítio (ex: abscesso, pneumonia, pele) comprovada por exame (Ex: Rx com infiltrado, urocultura, etc) conforme o caso.
- Grupo IV - Pacientes com infecção fúngica comprovada.

3.1 Variáveis de Estudo

As seguintes variáveis foram coletadas nas fichas de controles e definidas como:

- a) Características demográficas:
 - idade
 - sexo
- b) Doença hematológica de base;
 - se era recém-diagnosticada ou não
 - se era recidivada/refratária ou não
 - protocolo de tratamento quimioterápico
- c) Diagnóstico infeccioso;
 - sítio provável inicial da infecção
 - patógenos isolados (locais e número de culturas)
- d) Outros diagnósticos;
- e) Uso de antibiótico prévio até 12 h antes da coleta do M1;

- f) Uso de G-CSF durante a coleta do M1;
- g) Uso de Sulfametoxazol-trimetoprim durante o período de avaliação (Momentos 0, 1 e 2)
- h) Dados de hemograma durante o período de avaliação (Momentos 0, 1 e 2)
- i) Evolução:
 - alta
 - óbito ligado ao evento febril (quando ocorreu relacionado ao evento febril estudado e não pôde ser atribuído a outra causa, tais como: hemorragia, distúrbio trombo-embólico, etc).
 - óbito posterior ao evento febril (ocorrido após a resolução do episódio febril estudado).

Os níveis de PCT e PCR foram analisados e comparados nestes grupos.

Todos os dados acima descritos foram armazenados em planilha¹ que pode ser vista no Anexo D.

Em segunda instância, os Grupos I e IV foram denominados como “1”, e apresentavam infecção sistêmica (bacteriana ou fúngica). Os Grupos II e III foram denominados Grupo 2 e não foram considerados como de alto risco, ou seja, não apresentavam infecção sistêmica comprovada clínica ou laboratorialmente.

O Grupo 0 não foi anexado a nenhum dos anteriores e foi analisado de maneira independente. Os níveis de PCT e PCR foram comparados entre os Grupos 0, 1 e 2.

1 Excel[®] 2003 da Microsoft

3.2 Métodos Laboratoriais

3.2.1 Determinação da PCR

A determinação quantitativa da PCR foi feita por nefelometria². Partículas de poliestireno recobertas com um anticorpo monoclonal anti-PCR sofrem aglutinação quando misturadas aos soros de pacientes que contém PCR. A intensidade da luz é diretamente proporcional à concentração de PCR da amostra. Por meio de cálculos obtidos a partir de uma curva elaborada com um soro padrão (com concentração conhecida), conhece-se a concentração de PCR (em mg/L de soro), testada em diferentes diluições. O valor de referência fornecido pelo fabricante é $< \text{ou} = 3,5 \text{ mg/L}$ (Gabay e Kushner, 1999).

3.2.2 Determinação da PCT

Todas as determinações de PCT foram realizadas de maneira cega por um mesmo profissional biomédico treinado.

Os níveis de PCT foram realizados em duplicata para cada tubo e determinados pelo uso de um ensaio imunoluminométrico³, que utiliza somente 20 μL de soro ou plasma. Além das amostras dos pacientes, soros padrão e controles são também incubados em tubos de ensaio pré-revestidos com 250 μL de solução sinalizadora do kit, por 2 h à temperatura ambiente, num agitador horizontal (298 rpm, protegidos da luz). O tubo é revestido com um anticorpo monoclonal para KC. O marcador consiste de um anticorpo monoclonal anti-calcitonina ligado à acridina e uma tampão

² Dade-Behring N High Sensitivity CRP

³ Brahms, PCT-LIA, Berlin, Alemanha

estabilizador. Após a incubação, o tubo de ensaio é totalmente enxaguado três vezes usando a solução de enxágüe e então secado de cabeça para baixo por 10 min sobre um tecido macio. Após a secagem, os tubos são medidos no luminômetro de acordo com as instruções do fabricante. Para a medida, hidróxido de sódio (0,25 M) e água oxigenada são automaticamente injetados para dentro dos tubos por um injetor duplo do luminômetro. A reação química gera uma emissão curta de luz que é medida como unidade relativa de luz. O luminômetro, no qual as substâncias peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio reagem com a acridina ligada ao anticorpo anti-calcitonina, faz as leituras. A luz é emitida à medida que a acridina vai se transformando em acridona (reação de redução-oxidação). A intensidade de luz emitida é diretamente proporcional à concentração de PCT. Usando os padrões (concentrações de 0,08; 0,5; 2,0; 20, 200, 500 µg/L PCT), a concentração real das amostras controle e dos pacientes é calculada por um algoritmo (curva-padrão) (Meisner, 2000) e os resultados são impressos imediatamente. O procedimento inteiro demora aproximadamente 2 ½ h. Em resumo, a reação funciona com dois anticorpos monoclonais anti-katacalcina que se ligam a regiões específicas da molécula de PCT encontrada no soro do paciente. Os resultados são expressos em nanogramas por mililitro de soro ou plasma (ng/mL). O valor de corte é 2 ng/mL. O limite de detecção do ensaio é 0,1 ng/mL e os níveis de PCT de indivíduos saudáveis são geralmente < 0,1 ng/mL (Gendrel *et al.*, 1996) (Figuras 14 e 15).

Figura 14 - Determinação da PCT por ensaio imunoluminométrico [FONTE: Modificado de Meisner, 2000]

Figura 15 - Aparelho utilizado para medida do PCT por imunoluminescência (luminômetro)

Os valores de referência indicados pelo fabricante são:

- < 0,5 ng/mL- sem infecção bacteriana grave disseminada (sepse, sepse grave ou choque séptico).
- 0,5-2 ng/mL- processos inflamatórios graves (infecção ou sepse possíveis; sepse grave e choque séptico improváveis).
- > 2 ng/mL - processo infeccioso (bacteriano) com envolvimento sistêmico provável.

No entanto, esses valores são para pacientes imunocompetentes. Os valores inicialmente considerados nesse estudo, para pacientes imunodeprimidos, foram os de acordo com Giamarellou *et al* (2004):

- PCT < 0,5 ng/mL - FOI
- PCT de 0,5-1,0 ng/mL - Infecção localizada
- PCT de 1,0- 5,0 ng/mL - bacteremia ou sepse provável
- PCT > 5,0 ng/mL - sepse grave

3.3 Análise Estatística

No presente estudo, por se tratar de uma população extremamente heterogênea e pela casuística restrita devido às dificuldades de obtenção de pacientes elegíveis, foram adotados critérios de análise estatística mais rigorosos nos Grupos 0, 1 e 2 (infecção grave e sem infecção grave). Por conseguinte, foi considerado um erro alfa de 5%. Os níveis de PCT e PCR foram comparados entre os três grupos.

A análise estatística foi feita pelo Teste de Mann-Whitney para comparação de medianas de dados não-paramétricos e Teste Exato de Fischer para comparação de proporções. Para cada grupo, foi calculado o Coeficiente de correlação de Spearman entre PCT e PCR. Também foi calculada a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo, a razão de verossimilhança (RV) e a área sob a curva ROC, para os dois indicadores PCT e PCR. Para concluir, foi realizada uma Análise de Regressão Logística para múltiplas variáveis “backward stepwise” de Wald, utilizando como variáveis independentes os níveis de PCT, PCR, a

contagem de granulócitos e de plaquetas, tendo como variável dependente na primeira análise a presença de infecção sistêmica e na segunda análise a evolução para óbito. Os valores foram calculados com os respectivos intervalos de confiança de 95% e adotou-se como nível de significância $\alpha = 5\%$. Para análise estatística os dados foram armazenados em uma Planilha Excel[®] 2003 e posteriormente processados pelos softwares InStat[®], Prism4[®], Graphpad[®], SPSS[®] versão 12.0 e Med Calc[®] (Hulley, 2001; Dawson e Trapp, 2001).

4 Resultados

A descrição dos 65 pacientes estudados dos Grupos I à IV e do Grupo 0 encontram-se no Anexo D. Os dados clínicos e laboratoriais dos mesmos foram analisados, sendo que destes, 52 apresentaram febre. A Tabela 1 nos mostra os diagnósticos das hemopatias de base. Entre as doenças estudadas, as leucoses agudas predominaram, constituindo mais de dois terços dos casos.

Tabela 1 - Diagnósticos hematológicos dos 65 pacientes

Diagnósticos	Número de pacientes (%)
Leucemia mielóide aguda	26 (40,0)
Leucemia linfóide aguda	16 (24,7)
Linfoma não Hodgkin	9 (13,8)
Leucemia bifenotípica	3 (4,6)
Leucemia mielóide crônica (crise blástica)	3 (4,6)
Leucemia pró-linfocítica T	2 (3,1)
Leucemia mielomonocítica crônica	2 (3,1)
ATLL leucemizado	2 (3,1)
Linfoma de Hodgkin	1 (1,5)
Anemia aplástica muito grave	1 (1,5)
TOTAL	65 (100,0)

ATLL= Leucemia-Linfoma de células T do adulto

Os dados epidemiológicos dos 65 pacientes do estudo são descritos na Tabela 2.

Observa-se que com relação à idade, os pacientes sem febre na evolução eram mais jovens. Esse mesmo grupo também tinha uma contagem de plaquetas maior do que os outros grupos.

Tabela 2 - Características pacientes neutropênicos no momento da admissão (n = 65)

Característica	Todos os pacientes (n=65)	Pacientes com febre na admissão (n=13) ¹	Pacientes que tiveram febre depois (n=39) ²	Pacientes que nunca tiveram febre (n=13) ³	p
Idade média (± dp)	37,7 (±16,8)	39,2 (± 16,4)	40,8 (± 17,5)	26,5 (± 9,6)	(2 x 3 p<0,05)*
Sexo masculino (n) (%)	45 (69,2%)	7 (53,8%)	28 (71,8%)	9 (69,2%)	(p=0,481)**
Diagnóstico recente de doença hematológica (n) (%)	41 (63,1%)	7 (53,8%)	29 (74,4%)	5 (38,5%)	(p=0,051)**
Granulócitos mm ³ (média) (± dp)	265,6 (± 301,1)	100,0 (± 185,9)	282,1 (± 305,5)	369,2 (± 335,1)	(p>0,05)*
Plaquetas/mm ³ (média) (± dp)	61865,6 (± 64087,0)	33333,33 (± 17971,4)	56420,5 (± 44993,1)	104538,5 (± 109420,2)	(1x3 e 2x3 p<0,05)*
Hemoglobina/g/dL (média) (± dp)	8,7 (± 2,0)	9,2 (± 2,1)	8,5 (± 2,0)	9,1 (± 1,7)	(p>0,05)*

*ANOVA com pós teste de Tukey; **?2 (qui quadrado)
n = número de pacientes; dp = desvio padrão

O Gráfico 1 mostra a distribuição das médias de idade nos grupos: grupo com febre à admissão, grupo dos que apresentaram febre durante a evolução e grupo dos que nunca apresentaram febre.

Gráfico 1 - Distribuição e médias de idade dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre

Nos Gráficos 2, 3 e 4 podemos observar as médias de contagem de granulócitos, plaquetas e concentração de hemoglobina nas citadas situações clínicas (com febre à admissão, com febre após a admissão e afebril na evolução).

Gráfico 2 - Distribuição e médias da contagem de granulócitos dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre

Gráfico 3 - Distribuição e médias da contagem de plaquetas dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre

Gráfico 4 - Distribuição e médias da concentração de hemoglobina dos pacientes neutropênicos à admissão, segundo presença ou não de febre

Os diagnósticos infecciosos de cada paciente podem ser evidenciados na Tabela 3.

Tabela 3 - Diagnóstico infeccioso dos 65 pacientes estudados

Diagnósticos	Número de pacientes (%)
FOI* sem contaminante conhecido	14 (21,5)
Sepse ou sepse grave	12 (18,5)
Choque séptico e FMO**	6 (9,3)
Infecção de corrente Sangüínea	5 (7,7)
FOI com contaminante conhecido	4 (6,2)
Pneumonia	2 (3,1)
Choque séptico	2 (3,1)
ITU***	1 (1,5)
Celulite	1 (1,5)
Infecção de cateter	1 (1,5)
Colite pseudomembranosa e infecção de partes moles	1 (1,5)
Colite neutropênica	1 (1,5)
Abscesso dentário	1 (1,5)
Criptococcose pulmonar	1 (1,5)
Sem febre e sem infecção	13 (20,0)
TOTAL	65 (100,0)

*FOI: febre de origem indeterminada; **FMO: falência de múltiplos órgãos

***ITU: infecção de trato urinário

Os microorganismos isolados nas 73 hemoculturas positivas e de outras localizações são apontados na Tabela 4.

Tabela 4 - Microorganismos isolados em 73 culturas positivas

Culturas		Número ^a
Sangue		
Gram-positivos		
	<i>Staphylococcus aureus</i> *	6
	CoNS*	28
Gram-negativos		
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2
	<i>Enterobacter cloacae</i>	14
	<i>Escherichia coli</i>	2
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *#	11
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Serratia marcescens</i>	1
Fungos		
	<i>Candida parapsilosis</i>	1
Outros sítios		
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (urina)	1
	<i>Cryptococcus neoformans</i> (LBA** e pulmão)	1
	<i>Staphylococcus aureus</i> (pulmão)	1

^a Mais de uma espécie foram isoladas a partir de algumas hemoculturas;

*isolada de sangue de cateter venoso central;

inclusive a forma *K. pneumoniae* multi-resistente.

**LBA: lavado brônquio-alveolar

A evolução clínica dos 65 pacientes é mostrada na Tabela 5.

Tabela 5 - Evolução clínica dos pacientes

Pacientes	Alta	Óbito não ligado ao evento	Óbito ligado ao evento	TOTAL
Pacientes com febre à admissão	8 (61,5%)	-	5 (38,5%)	13 (100,0%)
Pacientes afebris à admissão que tiveram febre depois	25 (64,1%)	6 (15,4%)	8 (20,5%)	39 (100,0%)
Pacientes que não tinham e não apresentaram febre	13 (100,0%)	-	-	13 (100,0%)
TOTAL	46 (70,8)	6 (9,2%)	13 (20,0%)	6 (100,0)

O grupo que teve maior proporção de óbitos ligados ao evento febril foi o grupo que já chegou com febre. Os valores de PCT e PCR nos 65 pacientes na entrada (M0) são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de Procalcitonina (PCT) e de Proteína C-Reativa (PCR) em adultos neutropênicos à admissão

Marcador*	Todos os pacientes (n=65)	Pacientes com febre à admissão ^A (n=13)	Pacientes sem febre à admissão ^B (n=52)	p**
PCT ng/mL	0,32 (0,08-50,96)	0,72 (0,12-50,96)	0,29 (0,08-2,58)	A x B p=0,0033
PCR mg/L	23,60 (0,07-341,00)	105,00 (10,00-341,00)	17,75 (0,07-137,00)	A x B p=0,0005

* Mediana (mínimo e máximo)

** Teste de Mann-Whitney

Ambas as comparações entre os grupos que tiveram ou não febre à admissão apresentaram significância estatística (Tabela 7).

Tabela 7 - Valores de PCT e PCR dos pacientes que apresentaram febre na admissão e/ou na evolução e dos neutropênicos que não tiveram febre em nenhum momento da evolução

Marcador*	Pacientes que apresentaram febre** (n=52)	Pacientes que não apresentaram febre (n=13)	p**
PCT ng/mL	0,69 (0,08 - 50,96)	0,26 (0,12 - 1,50)	p=0,0006
PCR mg/L	92,2 (5,2 - 546,0)	9,28 (0,16 - 94,10)	p=0,0001

* Mediana (mínimo e máximo)

** Teste de Mann-Whitney

** Amostra coletada até 12 h do início da febre

Os Gráficos 5 e 6 mostram a distribuição das medianas dos valores de PCT e de PCR no momento da febre, nos grupos com e sem febre à admissão.

Gráfico 5 - Medianas e distribuição dos valores de PCT dos pacientes com e sem febre à admissão

Gráfico 6 - Medianas e distribuição dos valores de PCR dos pacientes com e sem febre à admissão

Na divisão entre Grupos 1 e 2, ficaram 26 pacientes em cada grupo.

A distribuição dos pacientes com relação ao sexo (masculino e feminino), idade, presença de diagnóstico recente *versus* doença recidivada ou refratária, taxa de granulócitos, plaquetas e hemoglobina, foi homogênea tanto no Grupo 1, quanto no Grupo 2. Caso houvesse predomínio de pacientes de um dos sexos, este fato não teria interferido com as avaliações laboratoriais da PCT e da PCR (Vincent e Bly, 2000; Aoufi *et al.*, 2000; Persson *et al.*, 2005). Entretanto, a frequência de óbitos relacionados ao evento febril avaliado apresentou valores bem distintos nos dois grupos (Tabela 8).

Tabela 8 - Características dos pacientes adultos neutropênicos com febre segundo a presença ou não de infecção sistêmica

Característica	Grupo com Infecção sistêmica (n=26)	Grupo sem infecção sistêmica (n=26)	p
Idade (média ± DP)	40,8 ± 16,0 anos	40,0 ± 18,4 anos	p=0,873
Sexo masculino (n e %)	17 (65,4%)	19 (73,1%)	p=0,765**
Diagnóstico recente (n e %)	19 (73,1%)	17 (65,4%)	p=0,765**
Granulócitos (média ± DP)	77 ± 137 mm ³	86 ± 140 mm ³	p=0,819*
Plaquetas (média ± DP)	37,961 ± 28,593 mm ³	35,962 ± 21,510 mm ³	p=0,776*
Hemoglobina (média ± DP)	8,0 ± 2,4 g/dL	8,5 ± 1,6g/dL	p=0,311*
Óbitos relacionados ao evento febril	11 (42,3%)	2 (7,7%)	p=0,009**

*Teste t de student

**Teste Exato de Fisher

As medianas dos valores de PCT e PCR nos dois grupos são mostradas na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores de PCT e PCR em adultos neutropênicos com febre, segundo a presença ou não de infecção sistêmica

Marcador*	Pacientes com infecção sistêmica (n=26)	Pacientes sem infecção sistêmica (n=26)	p**
PCT ng/mL	2,30 (0,27 - 50,96)	0,49 (0,08 - 2,15)	p=0,0003
PCR mg/L	101,5 (5,2 - 341,0)	87,8 (19,5 - 546,0)	p=0,9198

* Mediana (mínimo e máximo)

** Teste de Mann-Whitney

Podemos observar que a PCT foi capaz de diferenciar pacientes neutropênicos febris com infecções graves daqueles com infecção não grave (FOI ou infecção localizada). Essa diferenciação não foi possível com o emprego da PCR. Pacientes com infecção sistêmica apresentavam valores de PCT maiores dos que não tinham infecção sistêmica, enquanto que os valores de PCR não apresentavam diferença entre os dois grupos (Gráficos 7 e 8).

Gráfico 7 - Distribuição dos valores de concentração sérica de PCT em pacientes neutropênicos com febre, segundo presença ou não de infecção sistêmica

Gráfico 8 - Distribuição dos valores de concentração sérica de Proteína C Reativa em pacientes neutropênicos com febre, segundo presença ou não de infecção sistêmica

A correlação entre os valores de PCT e PCR em pacientes neutropênicos febris com infecção sistêmica (Grupo 1) e sem infecção sistêmica (Grupo 2) é apresentada respectivamente nos Gráficos 9 e 10.

Estes Gráficos também mostram que não foi observada correlação entre os níveis séricos de PCT e PCR nos pacientes com infecção sistêmica e tampouco nos sem infecção sistêmica, o que se confirma pelo Coeficiente de correlação de Spearman, que não revelou significância estatística em ambos os grupos.

Gráfico 9 - Correlação entre os valores de concentração sérica de Proteína C Reativa (PCR) e Procalcitonina (PCT) em pacientes neutropênicos com febre e infecção sistêmica

Gráfico 10 - Correlação entre os valores de concentração sérica de Proteína C Reativa (PCR) e Procalcitonina (PCT) em pacientes neutropênicos com febre e sem infecção sistêmica

Nas Tabelas 10 e 11 foram avaliados diferentes pontos de corte da dosagem da PCT e da PCR para caracterização adequada da presença ou não de infecção sistêmica grave na população estudada.

Tabela 10 - Cálculo da Razão de Verossimilhança (RV) de diferentes pontos de corte da dosagem da PCT para diagnóstico de presença de infecção sistêmica em pacientes portadores de neutropenia febril

PCT ng/mL	Com Infecção sistêmica (sensibilidade)	Sem Infecção Sistêmica (1-especificidade)	RV*	IC de 95%
0,245	26 100%	18 69,2%	1,44	Incalculável*
0,275	24 92,3%	18 69,2%	1,33	1,01 a 1,76
0,490	22 84,6%	13 50,0%	1,69	1,11 a 1,76
1,160	15 57,7%	4 15,4%	3,75	1,44 a 9,79
1,730	14 53,8%	2 7,7%	7,00	1,76 a 27,78
2,145	13 50,0%	1 3,8%	13,00	1,83 a 92,29
2,390	13 50,0%	0 0%	Incalculável*	
TOTAL	26 100,0%	26 100,0%		

*Não há como calcular, pois os valores de sensibilidade ou de 1-especificidade correspondem à 100% da casuística com ou sem doença

Tabela 11 - Cálculo da Razão de Verossimilhança (RV) para diferentes pontos de corte da dosagem de PCR para diagnóstico de presença de infecção sistêmica em pacientes portadores de neutropenia febril

PCR mg/L	Com Infecção sistêmica (sensibilidade)	Sem Infecção Sistêmica (1-especificidade)	RV	IC de 95%
21,30	23 88,5%	25 96,2%	0,92	0,79 a 1,08
40,00	18 69,2%	24 92,3%	0,75	0,56 a 0,99
72,00	16 61,5%	15 53,8%	1,07	0,68 a 1,67
140,00	11 42,3%	7 26,94%	1,57	0,72 a 3,41
173,00	5 19,2%	4 15,4%	1,25	0,38 a 4,14
214,50	1 3,8%	1 3,8%	1,00	0,06 a 15,15
TOTAL	26 100,0%	26 100,0%		

Chama a atenção, nas Tabelas 10 e 11 que para a PCT, níveis séricos de 0,245 ng/mL já identificavam 100% dos neutropênicos febris com infecção sistêmica e permitiam descartar quase um terço dos sem infecção grave, o mesmo não ocorreu para os níveis menores de PCR.

Observamos que a RV também tem comportamento completamente diferente entre PCT e PCR, evidenciando que entre os pacientes que apresentam valores de PCT de 2,145 ng/mL a chance de ter infecção grave é de 13 para 1, enquanto nenhuma chance de valor semelhante foi observada para os diferentes pontos de corte de PCR.

Para obtenção dos índices de sensibilidade e especificidade, utilizou-se a curva ROC com os limites de corte obtidos pelo ponto de maximização da curva para diagnóstico de infecção sistêmica e prognóstico.

O Gráfico 11 evidencia a curva ROC da PCT para diagnóstico de infecção sistêmica, com uma área sob a curva bastante diferente entre os dois indicadores.

Gráfico 11 - Comparação das curvas ROC do Teste de procalcitonina (PCT) e de proteína C reativa (PCR), em pacientes neutropênicos com febre, segundo a presença ou não de infecção sistêmica

A capacidade diagnóstica dos dois marcadores é diferente estatisticamente, sendo 30% maior a da PCT.

Na Regressão Logística Multivariada “backward stepwise” de Wald, a única variável independente que permaneceu no modelo, revelando associação estatística com infecção foi a PCT (OR 2,49; IC 95%: 1,18 - 5,27; $p=0.016$).

As medidas de PCR e PCT nos momentos 0,1 e 2 (M0, 1 e 2) encontram-se no Anexo D.

4.1 Análise das Características dos Sobreviventes

A Tabela 12 descreve dados hematológicos dos pacientes sobreviventes no M2 (72 h afebril).

Tabela 12 - Dados hematológicos 72 horas após término da febre nos 39 pacientes sobreviventes, com presença ou ausência de infecção sistêmica

Dado*	Pacientes com infecção sistêmica (n=15)	Pacientes sem infecção sistêmica (n=24)	p**
Granulócitos/mm³	584 (± 1071)	1660 (± 2470)	$p=0,059$
Hb g/dL	8,6 ($\pm 2,1$)	8,7 ($\pm 1,2$)	$p=0,909$
Plaquetas / mm³	58079 (± 64942)	67000 (± 58362)	$p=0,635$

*média ($\pm$ desvio padrão)

**Teste t de Student

Foi observado que, enquanto os valores de Hb e plaquetas parecem semelhantes, o mesmo não ocorre com os granulócitos.

Os valores de PCT e PCR desses pacientes em M2 são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 - Valores de PCT e PCR 72 horas após cessar a febre nos 39 pacientes sobreviventes, segundo ter tido ou não infecção sistêmica

Marcador*	Pacientes com infecção grave (n=15)	Pacientes sem infecção grave (n=24)	p**
PCT ng/mL	1,04 (0,16 - 63,69)	0,62 (0,13 – 17,19)	p=0,1962
PCR mg/L	39,0 (1,0 – 38,50)	69,2 (9,9 - 279,0)	p=0,4907

* Mediana (mínimo e máximo)

** Teste de Mann-Whitney

Não houve diferenças nos dois grupos (G1 e G2) quando ficaram 72 h sem febre.

4.2 Análise do Prognóstico Quanto aos Óbitos

No modelo de prognóstico quanto ao óbito, observou-se associação significativa apenas com a contagem de plaquetas (OR 1,0; IC 95%:1,0-1,0; $p=0,031$) (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Comparação das curvas ROC do teste de procalcitonina (PCT) e de proteína C reativa (PCR), em pacientes neutropênicos com febre, segundo a evolução ou não para óbito* relacionado ao episódio febril

5 Discussão

A neutropenia febril é uma emergência médica que necessita de diagnóstico precoce e administração de antibióticos o quanto antes. A principal causa de morte relacionada ao tratamento em pacientes com hemopatias malignas é a FMO devido à infecção sistêmica durante a neutropenia (Buchheidt *et al.*, 2003). Dados clínicos, microbiológicos e radiológicos do paciente normalmente falham em identificar a origem da febre. Resultados de culturas muitas vezes só se tornam disponíveis em dois ou três dias. Ademais, critérios clínicos para diagnóstico de SIRS, FOI e sepse (Bone *et al.*, 1992) são difíceis de serem aplicados nessa população de pacientes devido à presença de neutropenia. Se a febre não é acompanhada de evidência clínica ou microbiológica de infecção, é classificada como de origem indeterminada (Link *et al.*, 2003). Uma vez que a mais temida causa de febre após quimioterapia é infecção, todo episódio febril em um paciente neutropênico deve ser tratado com antibióticos empíricos a menos que exista uma evidência muito clara de razão não-microbiana (ex: reação transfusional e uso de alta dose de citosina arabinosídeo). Outro problema também é a recorrência da febre no final de um tratamento inicialmente de sucesso com antibióticos para uma infecção prévia. Frequentemente, é difícil poder documentar uma infecção em pacientes com doença hematológica maligna que se tornam subitamente febris. Hemoculturas são positivas em somente

19% durante os episódios febris. Destas, todavia, 23% levam à morte relacionada à sepse em 2-3 dias (Rintala, 1994; Velasco *et al.*, 2000). Assim, o pequeno número de episódios febris na qual a etiologia da febre pôde ser estabelecida pela hemocultura positiva representa a “ponta do iceberg” dentro do universo das complicações infecciosas que apresentam sobrevida curta e alta taxa de mortalidade. Esta fatalidade nem sempre pode ser evitada pela identificação simples do foco infeccioso nem pela profilaxia da infecção. A FOI se comporta do ponto de vista clínico e laboratorial como a SIRS. O diagnóstico diferencial entre sepse e SIRS é de importância crucial no paciente gravemente enfermo, já que existe necessidade urgente para mudanças de antibióticos no esquema ou até mesmo erradicação cirúrgica do foco infeccioso (Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001).

Há, pois, uma necessidade de se obter um indicador para elucidar a causa de febre. Este indicador deve ser liberado e regulado independentemente da contagem de neutrófilos ou da atividade da doença de base. É também essencial que este marcador reflita a gravidade da infecção e possa distinguir entre episódios com alto risco de complicação daqueles de baixo risco. Numa população identificada como de baixo-risco, de acordo com metanálises recentes, a terapia oral ou a troca precoce para terapia oral são opções vantajosas e viáveis para tratamento de neutropenia febril, com grande redução de custos hospitalares e melhora da qualidade de vida do doente (Klastersky, 2004; Vidal *et al.*, 2004; Sipsas *et al.*, 2005).

Muitos estudos recentes demonstram que pacientes neutropênicos infectados são capazes de produzir altos níveis séricos e plasmáticos de

citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8 e a nova proteína de fase aguda PCT (Persson *et al.*, 2004; Kitanovski *et al.*, 2006). Todas elas foram analisadas, tanto em pacientes neutropênicos como em não-neutropênicos, e suas relevâncias diagnósticas comparadas às da PCR, o mais conhecido marcador inflamatório (Engervall *et al.*, 1995; Manian, 1995; Lestin *et al.*, 1998; Ruokonen *et al.*, 1999; Engel *et al.*, 1999; Südhoff *et al.*, 2000; Fleischhack *et al.*, 2000; Harbarth *et al.*, 2001; Penel *et al.*, 2001; von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2004; Persson *et al.*, 2004; Robinson *et al.*, 2005; Pihusch *et al.*, 2006; Kitanovski *et al.*, 2006). É claro que há grandes diferenças nos parâmetros inflamatórios entre esses dois grupos (de Bont *et al.*, 2000). Sabendo-se que a progressão de uma infecção em pacientes neutropênicos pode ser rápida e também porque, de acordo com a apresentação clínica, não há como diferenciar infecções não-bacterianas de outras causas de febre, a terapia empírica com antibióticos deve ser administrada prontamente em todos os pacientes no início da febre. A modificação da terapia antibiótica durante a primeira semana de febre é comum. Depois de três a cinco dias de febre há uma necessidade de reavaliar a terapia (Hughes *et al.*, 2002). Frequentemente a terapia antibiótica é ampliada, com um risco aumentado de infecções com bactérias resistentes ou micoses sistêmicas bem como outros efeitos adversos. Num estudo brasileiro envolvendo pacientes oncológicos e de transplante hematológico, foram analisados os principais agentes encontrados em 435 episódios de ICS confirmados (Velasco *et al.*, 2000). Apesar de haver dois grupos estudados conjuntamente (neutropenia leve e grave), pôde-se

observar que quase 75% dos episódios eram não-microbianos, sendo que 76% foram transitórios e 57,6% ocorreram em pacientes com CVC. Eventos com episódios polimicrobianos foram comuns. Entre os episódios relacionados ao CVC, houve um predomínio de bacilos Gram-negativos (45,5%), seguidos pelos Gram-positivos (41,4%) e fungos (20,9%). Observando os 584 organismos cultivados durante o estudo, notou-se uma proporção similar de Gram-positivos e Gram-negativos (45% e 42,1%, respectivamente). O CoNS e *Staphylococcus aureus* foram isolados em 17,6% e 10,6% das culturas, respectivamente. Esses organismos estavam associados ao CVC em 56,9% das vezes. Os fungos representavam 12,8% das culturas com uma predominância de *Candida albicans* (50,6%). Se considerarmos só ICS em pacientes com doenças hematológicas (excluindo os tumores sólidos), temos como principais microorganismos: CoNS (19,5%), *Staphylococcus aureus* (12,4%), *Pseudomonas spp.* (12%), streptococci (7,4%), *Candida albicans* (5,9%), *Candida não-albicans* (3,4%) e outros fungos (2,8%). ICS polimicrobiana também é freqüente nessa população, caracterizando a gravidade da doença de base. Houve no nosso estudo, quatro casos de presença de dois agentes microbianos na hemocultura: um de bacteremia, dois de sepse e um que evoluiu para choque séptico. Todos apresentavam valores de PCT elevados no tubo colhido no momento da febre. Os agentes encontrados foram *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*. Outros autores relatam uma distribuição maior de *Pseudomonas sp* e *Stenotrophomonas maltophilia* em hemocultura de pacientes

imunodeprimidos com CVC e associadas também à remoção do mesmo (Elting e Bodey, 1990; Sherertz, 1996). O único caso, no presente estudo, causado por *Pseudomonas auruginosa* apresentou elevação da PCT no momento da febre (2,14 ng/mL) e evoluiu para óbito ligado ao evento febril. Segundo o estudo brasileiro previamente citado, a terapia antimicrobiana inicial foi considerada apropriada em 60,5% dos casos. Também é conveniente lembrar que o *Clostridium difficile* é a causa mais importante de diarreia infecciosa nosocomial em pacientes neutropênicos, embora muitas vezes mal investigada (Gorschlüter *et al.*, 2001).

Muitas publicações envolvendo pacientes neutropênicos sugerem que a PCT é um método diagnóstico mais útil em febre do que a IL-6, IL-8 e PCR (Bernard *et al.*, 1998; Ruokonen *et al.*, 1999; Fleischhack *et al.*, 2000; Sauer *et al.*, 2000). A eficiência diagnóstica global da PCT foi superior do que todos os outros métodos na detecção precoce de bacteremia por Gram-negativos (episódios de alto risco) e FOI (episódios de baixo risco), bem como no acompanhamento sequencial dos episódios febris.

A concentração sérica da PCT encontra-se elevada em infecções sistêmicas graves primariamente de origem bacteriana, e seus níveis séricos parecem se correlacionar com a gravidade da doença (Assicot *et al.*, 1993; Karzai *et al.*, 1997; Gendrel *et al.*, 1997). Se analisarmos alguns dos casos estudados nesse estudo, observamos que de forma geral, isso também foi verificado. Dos 13 casos de óbito ligado ao evento febril descritos, apenas três não exibiram um aumento da concentração de PCT na amostra colhida na febre. Em vários desses casos, os valores foram altos para neutropenia,

chegando ao maior deles a 50,96 ng/mL. Esta cifra foi obtida de uma amostra de um paciente com choque séptico e foram isoladas hemoculturas de sangue periférico e de cateter, positivas para *Klebsiella pneumoniae*. Este foi também o caso registrado de maior valor sérico de PCT. Na nossa casuística, portanto, podemos utilizar a PCT como única dosagem no momento febril, tanto para diagnóstico de infecção sistêmica, como para prognóstico. Entretanto, é recomendado mais de uma dosagem da PCT para poder calcular uma curva evolutiva. Na literatura, há poucos trabalhos sobre a confiabilidade da PCT como um marcador útil na discriminação da gravidade de uma infecção em pacientes neutropênicos febris (Fleischhack *et al.*, 1997; Bernard *et al.*, 1998; Gendrel *et al.*, 1999; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001). Em um estudo, a PCT foi analisada precocemente após o início da febre e tratamento antimicrobiano. Nos 28 casos de neutropenia febril, os autores calcularam a sensibilidade para detecção de bacteremia ou infecção clínica em 55% e a especificidade de 88% a um nível de PCT de 0,5 ng/ml (Ruokonen *et al.*, 1999). Outro estudo incluiu 33 casos de bacteremia, e o sangue foi coletado três vezes na semana. Neste estudo, valores mais elevados de PCT foram notados no dia um em episódios de bacteremia por Gram-negativos comparados a todas as outras etiologias. Para previsão de infecção por Gram-negativos, Engel *et al.* (1999) calcularam uma sensibilidade de 57%, uma especificidade de 94% e valor preditivo negativo de 92% para um nível de PCT de 1,1 ng/mL. Uma associação de valores elevados de PCT com desfecho clínico desfavorável em pacientes oncológicos febris é sugerida em alguns estudos (Barnes *et al.*, 2002;

Hambach *et al.*, 2002; Persson *et al.*, 2005). Já o presente estudo também observou o desfecho clínico de cada paciente estudado, discriminando no caso de óbito, se o mesmo estava ou não associado ao evento febril estudado. Avaliando o diagnóstico infeccioso, houve predomínio da FOI (sem contaminante conhecido), ficando em segundo lugar os casos de sepse e sepse grave. Esses dados são semelhantes aos do estudo brasileiro realizado pelo INCA (Velasco *et al.*, 2000). Evidenciamos que os microorganismos mais freqüentemente isolados foram, de longe, os Gram-positivos (sendo o CoNS o mais prevalente) seguidos por *Enterobacter sp* e *Klebsiella sp*. Como os CoNS são comensais da pele e mucosa muito comuns e freqüentemente contaminam hemocultura, os clínicos precisam sempre decidir se as hemoculturas representam uma bacteremia verdadeira ou contaminação. A maioria dos estudos separa os grupos de ICS causada por CoNS dos outros agentes, já que CoNS costuma ser um importante contaminante da pele (Costa *et al.*, 2006). A PCR não foi, em alguns estudos, um marcador confiável para prever ICS por CoNS em pacientes neutropênicos febris (Lyytikäinen *et al.*, 1998). Como o CoNS pode muitas vezes provocar infecções sistêmicas, sendo considerado um dos principais agentes de ICS em algumas casuísticas nessa população de pacientes, optou-se pela não exclusão dos casos de isolamento de CoNS de hemocultura nesse presente estudo (Costa *et al.*, 2006). Num estudo de coorte, foram avaliados os valores séricos de PCT, PCR, amilóide sérica A, IL-6 e IL-8 como testes de *screening* para bacteremia durante os dois dias iniciais de febre em pacientes neutropênicos com doenças hematológicas

malignas. Somente a IL-8 se apresentou significativamente aumentada em resposta à bacteremia por CoNS, podendo distinguir a mesma de uma FOI. A PCT não previu uma ICS por CoNS. O fato de verificar os níveis de IL-8 aumentados nos soros dos pacientes com ICS por CoNS pode sugerir que as bactérias CoNS não são contaminação quando achadas em várias hemoculturas de um mesmo paciente. Esta hipótese também é sustentada por estudos *in vitro* mostrando que vários componentes dos CoNS são capazes de induzir liberação de citocinas pró-inflamatórias a partir de células imunocompetentes (Mattsson *et al.*, 1993).

A PCT não se elevou em quatro casos de pacientes com infecção por CoNS. Dois desses pacientes apresentavam FOI com contaminante conhecido (grupo IIB) e tiveram alta. O terceiro apresentava infecção localizada (grupo III) e também obteve alta. Neste caso e nos anteriores, tratando-se de infecção localizada e com contaminante conhecido, não se esperaria mesmo um aumento, uma vez que nessas duas situações clínicas, os pacientes foram classificados como infecção não sistêmica (Grupo 2). No caso do quarto paciente, apesar de haver cinco hemoculturas positivas para CoNS, não houve elevação da PCT acima do corte estabelecido neste estudo. Este dado pode ser concordante com o do estudo de Persson *et al.* (2004), que descreve que a PCT não discrimina infecção por CoNS, ao contrário da IL-8. Outros autores também puderam verificar o fato da PCT não se elevar em infecções causadas por CoNS em crianças (Kitanovski *et al.*, 2006) e em adultos neutropênicos (Giamarellou *et al.*, 2004). Todavia, descrevemos cinco (dos 10 casos com identificação de CoNS em

hemocultura) com elevação dos níveis séricos da PCT. No primeiro desses casos, o paciente apresentava quatro hemoculturas de sangue periférico positivas para CoNS. A PCR se elevou na amostra coletada no evento febril e permaneceu alta. A PCT, por sua vez, se elevou também no mesmo momento (0,67 ng/mL), retornando ao normal na amostra final. No segundo caso, o paciente apresentava FOI com uma hemocultura de sangue periférico positiva para CoNS. A amostra inicial antes da febre já exibia valor aumentado de PCT e atingiu um valor de 2,15 ng/mL no instante da febre, um valor até considerado alto para respostas secundárias à CoNS. O terceiro caso mostrou um paciente com sepse que foi a óbito (apresentava colite neutropênica e enfisema subcutâneo) e que possuía quatro hemoculturas positivas em sangue periférico e três positivas de sangue de cateter para CoNS. Já havia uma elevação até precoce da PCT no instante inicial (0,56 ng/mL) e um valor de 0,82 ng/mL foi observado no sangue coletado durante episódio febril. Outro paciente com seis hemoculturas de sangue periférico positivas para o mesmo agente apresentou também um aumento nas amostras coletadas durante a febre e 72 h após, porém as medidas séricas de PCR estavam aumentadas nos três instantes. O mesmo se sucedeu em outro caso, em relação às medidas de PCR e PCT. O nível sérico mais alto de PCT para infecção por CoNS foi obtido em um caso que progrediu para o óbito e onde só foi isolada uma única amostra positiva em sangue periférico. O foco era também colônico e a PCT atingiu a marca de 3,74 ng/mL no evento febril. Os dados verificados nesse presente estudo são diferentes dos estudos previamente citados. Quanto aos casos ora

estudados, onde o agente etiológico era um fungo, um caso evoluiu para óbito posteriormente ao evento febril estudado. Tratava-se de sepse por *Candida parapsilosis* (isolada em uma hemocultura). A PCR permaneceu elevada nos três momentos e a PCT elevou-se nas 72 h após a febre, para 4,12 ng/mL. Como a quantidade de kits era limitada, não foi possível avaliar o segundo evento febril. O outro caso de infecção fúngica foi de *Criptococcus neoformans* pulmonar, tendo sido o fungo isolado em cultura de tecido pulmonar e em LBA. Neste caso, a PCR praticamente não se alterou, permanecendo curiosamente baixa. Já a PCT estava normal enquanto o paciente estava afebril, atingiu valor alto de 13,07 ng/mL e depois com a melhora do quadro, caiu para 2,02 ng/mL. Existem poucos estudos correlacionando a PCT com fungos. A indução da PCT por infecções fúngicas não pode ser confirmada até o presente momento. Elevações dos níveis de PCT são observadas em muitos casos de Candidíase e Aspergilose, mas tais elevações podem ser efeitos secundários de indução por translocação bacteriana ou por sepse concomitante (Kou *et al.*, 1997; Huber *et al.*, 1997).

O presente estudo descreve as dosagens de PCT como um marcador inflamatório na identificação do curso clínico da neutropenia febril. Segundo alguns autores, a PCT pode discriminar entre infecções sistêmicas bacterianas e infecções bacterianas localizadas (Engel *et al.*, 1999; Kallio *et al.*, 2000; Giamarellou *et al.*, 2004). Os níveis de PCR não podem distinguir essas duas condições, possivelmente pelo efeito da doença maligna de base na sua produção (Südhoff *et al.*, 2000; Giamarellos-

Bourboulis *et al.*, 2001; Giamarellou *et al.*, 2004). Outros estudos também sugerem que a PCT pode ainda discriminar febre proveniente de uma infecção sistêmica ou de origem indeterminada (Bernard *et al.*, 1998; Engel *et al.*, 1999; Fleischhack *et al.*, 2000; von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2004). Até em crianças, a PCT pode ser usada como mais uma ferramenta para avaliar a gravidade de uma sepse, através da monitorização dos níveis séricos, enquanto novas terapias para sepse são empregadas (Sauer *et al.*, 2003). Em transplante alogênico com células-tronco, pode diferenciar entre infecção e doença do enxerto contra o hospedeiro, mesmo com o emprego de esteróides (Pihusch *et al.*, 2006).

Os resultados do nosso estudo comparam os níveis de PCT com os da PCR, outra proteína de fase aguda mais utilizada na prática médica.

A curva ROC foi usada com o intuito de calcular a sensibilidade e especificidade para diferentes valores de corte para de PCR e de PCT. Os cortes utilizados para PCT foram de 0,25 ng/mL, 0,49 ng/mL e 2,0 ng/mL. Usando valores de 0,25 ng/mL foi possível discriminar infecção sistêmica ou não com sensibilidade e especificidade de 100% e 30,8%, respectivamente. Quando aumentamos o corte para 0,49 ng/mL obtivemos sensibilidade e especificidade de 85% e 50%, respectivamente. Uma sensibilidade de 73% foi proposta por outros autores como satisfatória para PCT em pacientes imunodeprimidos. Não há valores satisfatórios para o corte com a PCR. Embora não há uma concentração de PCT que reúna os dois critérios (sensibilidade e especificidade), e considerando que uma sensibilidade de 73% vem sendo proposta por outros autores como satisfatória para PCT

(Engel *et al.*, 1999; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001), pode-se presumir que concentrações de 0,49 ng/mL com 85% de sensibilidade, acompanhadas com uma especificidade de 50% poderiam ser úteis para o diagnóstico diferencial entre infecção disseminada (bacteremia, sepse e seus estágios evolutivos) ou não (FOI e infecção localizada). Valores de corte > que 2,0 ng/mL, como sugere o fabricante para imunocompetentes, aumentariam a especificidade para 96,2%, porém diminuiriam a sensibilidade para 53%, o que implicaria em não considerar com infecção grave quem realmente a teria. Conforme as concentrações de PCT aumentam, a sensibilidade decresce, mas a especificidade aumenta, levando-nos a assumir valores > 2,0 ng/mL num único paciente poderia levantar a suspeita de sepse grave. O principal problema com a determinação da PCT é a ampla variação dos resultados obtidos que não seguem um modelo de distribuição de Gauss e por esse motivo torna mais difícil estabelecer um limiar com uma sensibilidade e especificidade otimizadas adequados para indicar o diagnóstico infeccioso em determinado grupo.

Esses dados são concordantes com os apresentados no estudo de Giamarellos-Bourboulis *et al.* (2001), que também encontrou essa mesma distribuição.

O valor de corte para PCT no presente estudo é semelhante ao encontrado na literatura para imunodeprimidos (Ruokonen *et al.*, 1999; Engel *et al.*, 1999; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001; Penel *et al.*, 2001; Jimeno *et al.*, 2004; Pihusch *et al.*, 2006). Outro estudo encontrou um valor de corte

um pouco mais alto para essa população, de 0,62 ng/mL (von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2004). Giamarellou *et al.* (2004) encontraram também valores mais altos: 0,5-1,0 ng/mL para infecção localizada; 1,0-5,0 ng/mL para bacteremia e $> 5,0$ ng/mL para sepse grave. Valores de base da PCT podem variar para muitas diferentes patologias, e níveis de corte absolutos podem não ser apropriados para todos os ajustes clínicos. O monitoramento seqüencial dos valores da PCT pode ser mais informativo.

Antes do aparecimento da febre, os valores de PCT permaneceram dentro dos limites de detecção normais para os pacientes que não desenvolveram febre na evolução e maior do que 0,49 ng/mL (nosso valor de corte encontrado) nos pacientes que apresentaram febre já na admissão (com valores de mediana de 0,29 ng/mL e 0,72 ng/mL, respectivamente). Todavia, os valores de PCR estavam aumentados nos dois casos, embora bem mais aumentados no grupo com febre à admissão. Ambas as situações apresentavam alta relevância estatística, com $p=0,0033$ para PCT e $p=0,0005$ para PCR. Comparando-se os valores de PCT medidos no momento da febre com os valores medidos à admissão dos casos que permaneceram afebris o tempo todo, notou-se uma significância importante ($p=0,0006$), com valores de mediana de 0,69 ng/mL e 0,26 ng/mL respectivamente. Dessa forma, pode-se caracterizar a PCT como um auxiliar de indicador de infecção sistêmica já no primeiro dia de apresentação da febre. Os resultados ora obtidos vão ao encontro de outros estudos (Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001; Giamarellou *et al.*, 2004). No primeiro estudo citado, amostras de sangue foram coletadas de 115 pacientes com

neutropenia febril para determinação dos níveis de PCT desde o início da febre e diariamente até a resolução da mesma. As amostras eram colhidas de todos os pacientes antes de iniciar a quimioterapia; em intervalos de 48 h, quando os pacientes ficavam neutropênicos e afebris; e em intervalos de 24 h, após o paciente ter apresentado febre até o término da mesma (temperatura = 37,6°C). Os pacientes foram divididos em três grupos: aqueles com infecção microbiologicamente documentada; aqueles com infecção clinicamente documentada e aqueles com FOI. Pacientes com infecção clínica ou microbiologicamente documentadas foram divididos em subgrupos com infecções sistêmicas (ICS, sepse grave ou ambos) ou infecções localizadas. O estudo revelou que a PCT pode ser uma ferramenta diagnóstica útil para a detecção precoce de uma infecção sistêmica em pacientes com neutropenia febril. Giamarellou *et al.* (2004) realizaram um estudo multicêntrico prospectivo (1999-2001) com 158 pacientes com neutropenia febril na Europa. Pacientes com febre foram diagnosticados de acordo com critérios clínicos, radiológicos, microbiológicos e com base nos valores séricos da PCT. Diariamente eram colhidas amostras para dosagem da PCT e PCR até a resolução da febre. Os pacientes foram divididos em seis categorias: (1) bacteremia sem sepse grave; (2) infecção bacteriana localizada e microbiologicamente documentada; (3) sepse grave; (4) infecção localizada documentada clinicamente; (5) micose sistêmica; (6) FOI. O autor não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com bacteremia e infecções localizadas, provavelmente pela presença dos casos de bacteremia por CoNS. O aumento da PCT foi maior

nas bacteremia por Gram-negativo do que por CoNS. Os níveis de PCR estavam aumentados em todos os pacientes neutropênicos febris, embora o aumento para sepse grave era maior. Dos casos com micose sistêmica, os níveis de PCT estavam semelhantes aos encontrados em infecções bacterianas localizadas (quatro dos cinco casos de micose eram causados por *Aspergillus sp.*). Em pacientes adultos com febre e neutropenia após transplante com células-tronco, foi encontrada uma relação entre níveis elevados de PCT e aspergilose invasiva (Ortega *et al.*, 2004). Valores elevados de PCT em pacientes com febre persistente e neutropenia sem resposta ao antibiótico, identificaram pacientes com aspergilose invasiva com alta sensibilidade e especificidade. Níveis baixos de PCT excluíram a presença de ICS, exceto causada por CoNS. Este foi o fator que limitou o valor de corte da PCT para diagnosticar bacteremia com segurança (1,0 ng/mL). Entretanto, a PCT pôde indicar muito confiavelmente os casos de sepse grave, quando o nível era > 5,0 ng/mL (com níveis de 83,8% de sensibilidade, 100% de especificidade, 100% para valor preditivo positivo e 90,9% para valor preditivo negativo. A PCR não foi capaz de distinguir entre infecção sistêmica e localizada. A PCT teve um valor prognóstico considerável, uma vez que o desfecho do paciente se correlacionou com a medida de PCT do primeiro dia de febre.

Por outro lado, a análise da PCT falhou em detectar choque séptico com FMO em um caso de uma paciente com leucemia mielóide crônica em crise blástica, e não se alterou num paciente com Leucemia mielomonocítica crônica e FOI que evoluiu para óbito. No primeiro caso, convém mencionar o

fato da paciente ter recebido o medicamento Glivec[®] (Imatinibe) e não há estudos que mostrem a influência ou não do mesmo. Drogas que produzam uma liberação excessiva de citocinas podem aumentar os níveis de PCT (Meisner, 2000). A PCR ainda que sensível para diagnóstico de processos infecciosos, não apresenta especificidade, apresentando-se elevada em situações outras que não infecciosas como traumas cirúrgicos, doenças inflamatórias, auto-imunes e doenças neoplásicas. Os níveis de PCR não podem distinguir as causas de febre em neutropênicos devido ao possível efeito de sua produção na doença maligna de base (Südhoff *et al.*, 2000). Recentemente, Schuttrumpf *et al.* (2006) avaliaram prospectivamente as concentrações plasmáticas de PCT em 111 pacientes com condição hemato-oncológica com uma concentração de PCR > 8mg/L. A mediana das concentrações da PCR não diferiu significativamente entre os grupos de pacientes com e sem infecção. Entretanto, as concentrações de PCT estavam mais altas em pacientes com infecção do que nos sem infecção, e este fato pôde contribuir significativamente com o diagnóstico diferencial das concentrações elevadas de PCR em pacientes onco-hematológicos. Nossos resultados indicaram que a PCR estava elevada em todas as condições relacionadas à neutropenia febril (mesmo nos episódios não-microbianos) e mesmo nos pacientes neutropênicos afebris. Embora os níveis de PCR fossem um pouco mais baixos nos casos sem infecção sistêmica documentada, a diferença não foi significativa. Os pacientes admitidos no estudo com neutropenia constatada já apresentavam valores elevados de PCR mesmo antes de desenvolverem febre. Da mesma forma, no grupo que

só apresentou neutropenia, mas não febre, os níveis de PCR, ao contrário dos da PCT, estavam na maioria das vezes aumentados.

Há controvérsia quanto à questão se os níveis de PCT (elevados em infecções sistêmicas) podem ser usados para uma população neutropênica febril (Ruokonen *et al.*, 1999; Fleischhack *et al.*, 2000; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001). Mesmo sabendo-se que a PCT é também produzida em certa escala pelos glóbulos brancos (Oberhoffer *et al.*, 1999b), conferindo certa dúvida quanto ao seu valor diagnóstico em neutropenia febril, alguns estudos têm mostrado que a PCT pode ser útil nessa população (Al-Nawas *et al.*, 1996; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001; Giamarellou *et al.*, 2004).

Al-Nawas e Shah (1996) mostraram a elevação de PCT em 25 pacientes com neutropenia e sepse. O presente estudo tenta descrever os valores de PCT em 52 pacientes adultos e com neutropenia febril a fim de definir seu valor como marcador de infecção sistêmica e prognóstico em pacientes com imunossupressão. Também foram estudados 13 pacientes com neutropenia que não apresentaram febre na internação.

Apesar do número limitado da amostra (n=52, sendo 26 no Grupo 1 e 26 no Grupo 2), claramente foi mostrado que os níveis de PCT no primeiro dia de febre eram maiores em pacientes com infecção sistêmica do que naqueles sem infecção sistêmica. Isso foi visto com a medida da PCT no momento da febre. A PCT pôde ser caracterizada como indicador de infecção sistêmica no primeiro dia de apresentação da infecção no Grupo 1. Esses pacientes neutropênicos com infecção grave diagnosticada clínica

e/ou microbiologicamente obtiveram valores de PCT estatisticamente significantes. Entretanto, quando se comparou os valores da PCR nesse mesmo grupo, não se observou resultados satisfatórios para discriminação de infecção grave. Verifica-se que há uma grande diferença nos níveis séricos médios de PCT entre os dois grupos, logo no início do quadro febril, com PCT muito mais elevada entre os portadores de infecção sistêmica, o mesmo não ocorrendo com os níveis de PCR. Para pacientes com neutropenia que não tiveram infecção sistêmica, foram observados níveis baixos de PCT (0,08-2,15) com significância altamente relevante ($p=0,0003$) e índices de PCR que não diferiram muito dos valores obtidos no Grupo 1 (19,5-546,0) ($p=0,9198$). A taxa de óbito relacionado ao evento febril avaliado apresentou grande diferença, com 11 óbitos no Grupo 1 e apenas dois no Grupo 2 ($p=0,009$).

Pode-se verificar que neste caso, não há correlação entre PCT e PCR. A capacidade explicativa da variação da PCR não exibe correlação com a da PCT, ou seja, a PCT se modifica mais rapidamente frente à infecção bacteriana (Ruokonen *et al.*, 1999; Giamarellos-Bourboulis *et al.*, 2001).

Denota-se também que não há correlação de valores entre PCT e PCR no grupo sem infecção sistêmica. Pelo fato da PCT se modificar mais rapidamente frente à agressão infecciosa (bacteriana e/ou fúngica) pode-se tomar uma decisão diagnóstica e terapêutica mais precocemente, ajudando também a tomada de decisão terapêutica.

Não houve diferenças estatísticas entre os valores de PCT e PCR nos dois Grupos 1 e 2 nas 72 h depois do término da febre. Os valores de

contagem de plaquetas e concentração de Hb também pareceram muito semelhantes, o que não ocorreu com os granulócitos.

No presente estudo, a curva ROC demonstrou que a PCR não apresenta capacidade diagnóstica nem prognóstica em neutropenia febril. A área sob a curva ROC para PCT é de 79% (IC entre 67-91%), contra 50% para PCR (IC entre 34-67%) para diagnóstico de infecção sistêmica nos grupos estudados. A diferença entre as áreas é de 30,3% ($p=0,001$). As curvas ROC da PCT que evidenciam a presença de infecção sistêmica que evoluiu ao óbito delimitam uma área sob a curva estatisticamente diferente da esperada pelo acaso, enquanto o mesmo não se observa para a PCR. Além disto, especificamente na infecção pode-se verificar, pelos intervalos de confiança, que há uma diferença estatisticamente significativa entre a área da Curva ROC da PCT em comparação a da PCR.

A diferença entre as áreas da curva ROC de PCT e PCR segundo a evolução ou não para óbito relacionado ao evento febril, entretanto, não apresenta valor estatisticamente significativo em nosso estudo, ficando com um valor de 23% ($p=0,688$). Esse fato provavelmente se deve ao número reduzido da amostra.

Pelo método da Regressão logística, apenas a PCT permaneceu no modelo como associada à presença de infecção grave. A PCR, portanto, não foi capaz de distinguir entre as duas situações (com ou sem infecção disseminada), talvez pelo possível efeito da doença maligna de base na sua produção (Südhoff *et al.*, 2000). Quanto ao desfecho (alta ou óbito), só foi considerado óbito elegível para o estudo quando o mesmo estava

relacionado ao evento febril. O significado prognóstico da PCT já foi demonstrado em estudos com pacientes adultos imunocompetentes (Meisner *et al.*, 1999d; Schröder *et al.*, 1999; van Langevelde *et al.*, 2000; Adamik *et al.*, 2000); e em crianças com neutropenia febril (Hatherill *et al.*, 2000; Barnes *et al.*, 2002). No estudo, quando se avalia o prognóstico, a associação com a contagem de plaquetas, apesar de significativa do ponto de vista estatístico, não se revela de utilidade já que não representa um aumento de chance de óbito.

Nossos valores sugerem um corte mais baixo da PCT (0,49 ng/mL) para discriminar infecção sistêmica em neutropênico febril, diferente dos valores sugeridos por Giamarellou *et al.* (2004).

O ideal seria o monitoramento diário da PCT como método de acompanhamento da resposta terapêutica conforme descrito por diversos autores (Fleischhack *et al.*, 2000), o que também foi notado no presente estudo, uma vez que os níveis de PCT permaneceram mais elevados exatamente nos 10 dos 13 pacientes que evoluíram para óbito relacionado ao evento febril, e de modo contrário, sofreram redução, retornando a valores inferiores a 0,49 ng/mL naqueles que evoluíram favoravelmente com a antibioticoterapia.

A dosagem da PCT por imunoluminescência oferece muitas vantagens em relação a outros métodos laboratoriais por apresentar bons índices de sensibilidade e especificidade, além de necessitar de apenas 20 µL de soro ou plasma, o que é um fator muito importante se a população for pediátrica. Além disso, a técnica é totalmente automatizada e pode ser

realizada até mesmo com amostras lipêmicas ou hemolisadas. Os níveis de PCT não sofrem variações significativas se os soros sofrerem vários ciclos de congelação e descongelação, e podem ser conservados em temperaturas de 4 a 8°C por até oito dias (Meisner *et al.*, 1997c). Nesse aspecto, a PCT apresenta vantagens em relação à PCR e às interleucinas. Também é conhecido que a PCT não sofre variações circadianas, elevando-se em até 4 horas após o início da injúria infecciosa e possui uma meia-vida de 24 h, sendo bem menos fugaz que as interleucinas que, em questão de minutos, desaparecem da circulação (Brunkhorst *et al.*, 1997; Meisner *et al.*, 2000 e 2001a). Apesar de o estudo ser realizado em adultos, convém citar que a produção de PCT não varia nem mesmo em recém-nascidos pré-termos (Chiesa *et al.*, 2003).

Muitos estudos envolvendo PCT e outros marcadores inflamatórios em neutropenia vêm sendo desenvolvidos. Muitos sugerem ser mais vantajoso a combinação de um ou dois marcadores para dar uma indicação mais precoce e confiável de bacteremia não causada por CoNS em neutropênicos (adultos e crianças), com o emprego de PCT, PCR, IL-6 e IL-8 (Persson *et al.*, 2004; Stryjewski *et al.*, 2005). A IL-8 é uma citocina com atividade quimiotática potente para neutrófilos e que foi detectada em pacientes durante infecções neutropênicas (Südhoff *et al.*, 2000). Para o caso da ICS por CoNS, a IL-8 parece sofrer um aumento com esse tipo de injúria (Persson *et al.*, 2004). Engel *et al.* (1999), concluíram que a PCT e a IL-8 são semelhantes na distinção entre ICS e febre devido à outras causas. O mesmo faz uma ressalva quando cita que a IL-8 parece ser mais sensível e específica que a PCT para prever

bacteremia por Gram-negativos. Neste trabalho, os níveis de PCT não foram tão úteis no início da febre para identificar pacientes com FOI de outros com infecção documentada clínica e microbiologicamente. Muitos autores sugerem que a PCT apresenta uma eficiência diagnóstica em relação a outros parâmetros testados (PCR, IL-6, IL-8) na detecção precoce de bacteremia por Gram-negativos (episódios de alto risco) e FOI (episódios de baixo risco), bem como no acompanhamento seqüencial dos episódios febris (Bernard *et al.*, 1998; Ruokonen *et al.*, 1999; Fleischhack *et al.*, 2000). Ademais, a PCT é superior à PCR na detecção de bacteremia por Gram-negativo (Engel *et al.*, 1999). No estudo de Fleischhack *et al.* (2000), um corte mais baixo de PCT é sugerido para FOI (0,3 ng/mL). O receptor solúvel da IL-2 e receptor II solúvel do fator de necrose tumoral também são citadas como parâmetros úteis para diagnóstico de ICS por Gram-negativos, porém não são úteis para seguimento da febre porque persistem em níveis muito altos. Num recente estudo realizado em crianças com câncer e neutropenia febril, os resultados mostram que a IL-6 e a PCT são marcadores mais sensíveis e específicos de bacteremia e sepse clínica quando comparados à PCR (von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2004; Kitanovski *et al.*, 2006). A IL-6 (também chamada de fator estimulador de hepatócito) está envolvida na produção de proteínas de fase aguda, tais como a PCR (Steinmetz *et al.*, 1995). No estudo de von Lilienfeld-Toal *et al.* (2004), a PCT mostrou sensibilidade e especificidade excelentes num valor de corte de 0,62 ng/mL, inclusive para bacteremia para Gram-positivos. O autor não encontrou diferenças nos níveis de PCT nos casos de bacteremia por agentes Gram-positivos e Gram-negativos, contrariando os achados de outros autores

(Ruokonen *et al.*, 1999). No seu trabalho as hemoculturas foram coletadas sempre por venopunção, nunca de um sistema venoso central e sempre colhidas em tempos diferentes para diagnóstico de bacteremia estafilocócica. O valor de corte para IL-6 de 292 pg/mL foi comparado à sensibilidade da PCT, mas a especificidade foi um pouco mais baixa. Apesar de poder existir um viés pelo pequeno número da amostra (31 pacientes neutropênicos), existiu uma diferença nos níveis de IL-6 detectados nos casos de ICS por Gram-positivos em comparação aos casos oriundos de microorganismos Gram-negativos, com uma mediana muito baixa presente nos casos de infecção por Gram-negativos. Esse último achado contraria os resultados de Engervall *et al.* (1995) onde relatam que a combinação de endotoxina e IL-6 pode indicar uma bacteremia por Gram-negativos. A superioridade da PCT em prever bacteremia por Gram-negativos é notável em relação ao marcador mais utilizado na prática, PCR (Fleischhack *et al.*, 2000). Em crianças após transplante de medula óssea, a PCR sérica se correlaciona com a gravidade da sepse e pode identificar crianças de alto risco de mortalidade de forma confiável (Sauer *et al.*, 2003). Em adultos após transplante com células-tronco, Pihusch *et al.* (2006) acreditam que a PCT, IL-6 e PCR podem ser marcadores úteis para avaliar complicações relacionadas ao transplante, porém só a PCT pôde diferenciar infecção de doença do enxerto contra o hospedeiro apesar do uso de esteróides. Erten *et al.* (2004) referem que a PCT e a PCR são comparáveis em relação à previsão de gravidade clínica em neutropenia febril, porém também com uma amostra pequena (36 pacientes). Um estudo alemão acredita que a associação de PCT e PCR ou PCT com neopterin (marcador de inflamação

associado à atividade de monócitos relacionada ao dano endotelial séptico) pode ser útil no diagnóstico de infecções bacterianas e como importante critério para início de antibioticoterapia (Lestin *et al.*, 1998). Outros marcadores tais como TNF- α e interferon gama, não apresentam diferença significativa em pacientes que sofrem de sepse ou FOI (Südhoff *et al.*, 2000). Há somente poucas observações de moléculas de adesão solúveis circulantes durante febre em pacientes neutropênicos (Bruserud *et al.*, 1995; Südhoff *et al.*, 1997). Selectina E solúvel, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão de célula vascular 1 (VCAM-1) são reguladas na superfície endotelial após estimulação por citocinas pró-inflamatórias e conseqüentemente, podem ser achadas na circulação em quantidades substanciais. A selectina E solúvel e VCAM-1 não apresentam níveis séricos elevados antes da recuperação da contagem leucocitária. A ICAM-1 estava aumentada em casos de pneumonia em 48 episódios neutropênicos (Südhoff *et al.*, 2000). Entretanto, a elevação das ICAMs-1 geralmente só ocorria após o aparecimento de infiltrados pulmonares, portanto não sendo de utilidade para diagnóstico precoce. Muitos dos estudos com citocinas pró-inflamatórias apresentam limitações sérias, tais como desenho inadequado e tamanho pequeno da população estudada. Além disso, muitos estudos são heterogêneos em relação ao recrutamento de pacientes (crianças e adultos, pacientes com leucemia e tumor sólido). Nenhum investigador analisou custo-benefício destes parâmetros no resultado final dos pacientes.

Uma questão que deve ser elucidada envolve o tempo da coleta do sangue para análise da PCT. No presente estudo, as amostras foram

colhidas até 12 h após o início da febre. Foi observado o caso de um paciente do estudo com lupus eritematoso que apresentou quadro de sepse clínica e cuja amostra foi colhida na hora da febre com calafrios. O resultado da PCT, apesar de estar acima do valor de corte, não exibia um título tão elevado (0,6 ng/mL). Alguns autores sugerem que os níveis de PCT são baixos no início imediato da febre, mas podem elevar-se em horas, mostrando uma diferença significativa entre pacientes com infecções documentadas e pacientes com FOI (Bernard *et al.*, 1998; Engel *et al.*, 1999; de Bont *et al.*, 2000).

O emprego da PCT poderia ser uma ferramenta útil na tentativa de caracterizar pacientes de baixo-risco e neutropenia febril. Critérios clínicos, tais como comorbidades e status clínico do doente, são críticos no processo de averiguação de risco e são usados por todos os médicos que cuidam de pacientes com câncer que estejam com neutropenia febril. Regras de previsão clínica poderiam ser melhoradas através da inclusão de testes com marcadores inflamatórios, tais como a PCT. O grau e a duração da neutropenia são identificados como fatores importantes relacionados ao risco e aparecimento de infecções. Entretanto, este achado é de pouca utilidade ao médico, uma vez que estes fatores só podem ser avaliados retrospectivamente. O desafio é desenvolver critérios objetivos que possam identificar prospectivamente a evolução de uma neutropenia febril a fim de que a terapia possa ser monitorizada de acordo com esses critérios. A previsão confiável sobre o risco de complicações médicas pode ser relevante para decisões como o uso de antibiótico oral ou parenteral, e é

definitivamente necessária para decisões sobre o local do cuidado (ambulatório ou enfermaria). A definição de “baixo risco”, entretanto, permanece a chave da discussão de quando e como pacientes podem ser tratados com segurança com tratamento ambulatorial. A PCT consegue prever, por exemplo, a falha da resposta terapêutica com valor preditivo negativo alto, similar àqueles atingidos com a classificação de Talcot ou sistema de score “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (Ken, 2006). Deveriam ser feitos desenhos de estudos do uso da PCT em paciente ambulatorial com neutropenia febril.

A maioria dos estudos em neutropenia febril, como já citado anteriormente, envolve grupos pequenos de pacientes. Estudos com populações maiores e menos heterogêneas, bem como com maior número de dosagens diárias de PCT, devem ser feitos para determinar se a resposta da PCT na infecção sistêmica depende do tipo de organismo que causa a infecção.

Aparentemente, a única desvantagem da PCT para implantar o seu uso em hospitais da rede pública, é o custo do luminômetro. Por outro lado, custos com uso prolongado de antibióticos e dias de internação, resistência bacteriana e efeitos colaterais poderiam ser diminuídos. O clínico pode ser capaz de identificar qual paciente pode ter o tempo de uso de antibióticos reduzido com segurança. Em um estudo, considerando os custos da PCT em relação à PCR, houve uma economia de 2.356 euros e uma redução de 88 dias tratamento antibiótico (von Lilienfeld-Toal *et al.*, 2006).

Não há dúvida que a avaliação clínica de um paciente deve basear-se, primordialmente, nos achados clínicos. Todavia, a neutropenia febril é

uma situação única na qual o quadro clínico é freqüentemente confuso. Isto ocorre pelo caráter heterogêneo da entidade clínica, que inclui pacientes com riscos largamente variáveis em desenvolver complicações sérias potencialmente fatais durante o episódio infeccioso.

A PCT parece ser uma ferramenta útil para a detecção precoce de infecção sistêmica em pacientes com neutropenia febril. Estudos futuros devem ser conduzidos para esclarecer se níveis elevados de PCT devem sugerir uma ampliação do esquema antibiótico, especialmente nos casos de FOI. A PCT ultra-sensível é um novo ensaio disponível no mercado, com sensibilidade apropriada para níveis mais baixos de PCT (< 20 pg/mL). Estudos com esse ensaio mais moderno podem ajudar a identificar estados inflamatórios antes do desenvolvimento da sepse, permitindo intervenção mais precoce antes do desenvolvimento da mesma (Stryjewski *et al.*, 2005).

Em resumo, a PCT teve uma associação com o diagnóstico da infecção sistêmica e neutropenia febril de origem infecciosa. Nenhuma variável, entretanto, teve associação com prognóstico. Outros estudos com uma maior casuística, realizando curva de PCT e com população mais homogênea devem ser realizados em outros centros para confirmação destes resultados. Os que ora foram obtidos precisam ser validados através de um estudo prospectivo consecutivo.

6 Conclusões

a) A PCT tem uma associação com o diagnóstico de infecção sistêmica em neutropenia febril.

b) O valor de corte da PCT para neutropenia febril é de 0,49 ng/mL para diagnosticar infecção sistêmica, com sensibilidade e especificidade de 85% e 50% respectivamente.

c) Não houve correlação entre os níveis de PCT e PCR.

d) Pode-se caracterizar a PCT como um auxiliar de indicador de infecção sistêmica já no primeiro dia de apresentação da febre.

e) A PCT, ao contrário da PCR, foi capaz de distinguir entre infecção sistêmica e infecção localizada ou FOI, tendo boa capacidade diagnóstica.

f) Ambas PCT e PCR não se correlacionaram com o prognóstico, possivelmente pelo número limitado da amostra, entretanto, a curva ROC da PCT do grupo com infecção sistêmica para evolução para o óbito delimita uma área estatisticamente diferente do esperado pelo acaso.

7 Anexos

Anexo A - Conceitos

Baseadas nas Conferências de Consenso de 1992 e 2001 da “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine”.

As definições atualmente empregadas consideram que a sepse, a sepse grave e o choque séptico representam estágios evolutivos da mesma doença, o que não significa necessariamente um aumento da gravidade do processo infeccioso, e sim da gravidade da resposta sistêmica do paciente à infecção (Rangel-Frausto *et al.*, 1995).

Neutropenia: contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou $< 1.000/\text{mm}^3$ com decréscimo previsto para $= 500/\text{mm}^3$ (Hughes *et al.*, 1997). A frequência e gravidade das infecções são sempre inversamente proporcionais à contagem de neutrófilos. Pacientes com contagens de neutrófilos de < 500 células/ mm^3 são considerados de risco consideravelmente maior para infecções do que aqueles com contagens de < 1.000 células/ mm^3 , e pacientes com contagens de $= 100$ células/ mm^3 apresentam risco maior do que aqueles com contagens de < 500 células/ mm^3 . Além do número de neutrófilos circulantes, é também importante a duração da neutropenia como determinante da infecção. Uma neutropenia prolongada (contagem de neutrófilos < 500 células/ mm^3 por 10 dias) é o fator de risco maior para infecção iminente (Hughes *et al.*, 2002). Também são levados em consideração para risco de infecção em neutropênicos, classificando-os como alto ou baixo risco, os seguintes aspectos: doença de base em remissão ou não, intervalo de quimioterapia e neutropenia maior que 10 dias, estado geral do paciente, ausência ou não de hipotensão ou de disfunção orgânica e ausência ou não de comorbidades, tais como mucosite grave, diarreia, infecção perianal, celulite ou pneumonia (Levin *et al.*, 2005-2006).

Febre: uma única temperatura oral de $> 38,3^\circ\text{C}$ (101°F); ou $= 38,0^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) por no mínimo uma hora (Hughes *et al.*, 1997).

Infecção: fenômeno patológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou a invasão de tecidos, fluidos ou cavidades corporais normalmente estéreis do hospedeiro por microorganismos patogênicos ou potencialmente patogênicos (Levy *et al.*, 2003). Esta definição, essencialmente a mesma do comitê de 1992, não é perfeita. Por exemplo, colite causada por *Clostridium difficile* resulta de um supercrescimento deste organismo no cólon, o qual é certamente não estéril. Além disso, as manifestações clínicas desta colite não são causadas pela bactéria invadindo tecidos normalmente estéreis, mas sim pelos efeitos citopáticos de uma exotoxina secretada pelo organismo. É muito

importante lembrar também que infecção pode ser fortemente suspeitada mesmo sem a comprovação microbiológica. Conseqüentemente, sepse (infecção associada à resposta sistêmica) pode ser apenas fortemente suspeitada sem ter confirmação microbiológica.

Bacteremia: presença de bactéria viável no sangue. A presença de vírus, fungos, parasitas, e outros patógenos no sangue devem ser descritos numa maneira similar (ex. viremia, fungemia, parasitemia, etc...) (Bone *et al.*, 1992).

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica: resposta inflamatória sistêmica que pode ser deflagrada por uma variedade de condições infecciosas e não infecciosas (Levy *et al.*, 2003). Sinais de inflamação sistêmica *podem e ocorrem* na ausência de infecção entre pacientes com queimaduras, pancreatite, e outras doenças. Entretanto, o critério específico proposto pelas definições do consenso de 1992, é considerado pouco específico quanto à utilidade em diagnosticar uma causa para a síndrome ou em identificar um padrão distinto de resposta por parte do hospedeiro (Vincent, 1997; Marshall, 2000). Embora as manifestações clínicas da SIRS sejam importantes, os aspectos bioquímicos podem ser mais consistentes. Além das substâncias circulantes elevadas que foram detectadas nos pacientes com critério para SIRS de 1992 IL-6, adrenomedulina, CD14 solúvel, molécula de adesão leucocitária endotelial, fosfolipase A2 extracelular e PCR, a PCT pode estar aumentada na inflamação sistêmica (Levy *et al.*, 2003). De acordo com o Comitê do ACCP/SCCM de 1992, clinicamente a SIRS é manifestada por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura axilar > 38°C ou < 36°C
- Frequência cardíaca > 90 bpm
- Frequência respiratória > 90 mpm ou PaCO₂ < 32 torr
- Contagem de leucócitos > 12.000 células/mm³, < 400 células/mm³, ou > 10% de formas jovens.

Sepse: resposta sistêmica à infecção. De acordo com os critérios da ACCP/SCCM de 2001, mais dados laboratoriais foram incluídos aos sinais clínicos.

Ao contrário da SIRS, é muito importante que clínicos e pesquisadores tenham ferramentas necessárias para reconhecer e diagnosticar sepse prontamente para que terapias efetivas sejam instituídas o quanto antes. É interessante notar que a PCT foi incluída nesse novo consenso.

Sepse grave: sepse associada com disfunção de órgão, hipoperfusão, ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades perfusionais podem incluir, mas não são

limitadas à acidose láctica, oligúria, ou uma alteração aguda no estado mental (Levy *et al.*, 2003). A sepse grave é considerada agora a causa mais comum de morte em unidades de terapia intensiva não coronariana. Aproximadamente 150.000 pessoas morrem anualmente na Europa e mais que 200.000 pessoas morrem anualmente nos Estados Unidos (Angus *et al.*, 2001). A elevada taxa de mortalidade associada à sepse reflete a gravidade e a complexidade dessa síndrome, com quadros clínicos muito heterogêneos e fisiopatologia incompreendida. A falta de clareza na identificação e caracterização dos pacientes dificulta a realização de metanálises (Vincent e Byl, 2000; Angus, 2000). Disfunções de órgãos podem ser definidas usando-se as definições desenvolvidas por Marshall *et al.* (1995) ou as definições usadas pelo sistema de pontos SOFA (Ferreira *et al.*, 2001). Disfunção orgânica em sepse grave na população pediátrica pode ser definida pelos critérios de Wilkinson *et al.* (1986), Proulx *et al.* (1996), e Doughty *et al.* (1998) ou as definições usadas para o score “Pediatric multiple organ dysfunction” e “Pediatric Logistic Organ Dysfunction” (Leteurtre *et al.*, 2004).

Choque séptico: sepse com hipotensão, a despeito de adequada ressuscitação hídrica, juntamente com a presença de anormalidades perfusionais que podem incluir, mas não são limitadas, acidose láctica, oligúria, ou alteração aguda do estado mental. Pacientes que estão sob uso de agentes inotrópicos ou vasopressores podem não estar hipotensos no instante em que as anormalidades perfusionais são observadas. Crianças e neonatos mantêm tônus vascular mais alto do que adultos. Portanto, o estado de choque ocorre bem antes da hipotensão em crianças (Levy *et al.*, 2003).

Hipotensão relacionada à sepse: uma pressão sistólica menor que 90 mmHg ou uma redução maior que 40 mmHg dos níveis basais na ausência de outras causas de hipotensão (Levy *et al.*, 2003).

Síndrome da disfunção múltipla de órgãos: presença de função orgânica alterada em paciente agudamente enfermo de tal forma que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

Na Conferência Internacional de Sepse em 2001 - SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS ficou estabelecido como pontos de consenso primário:

- O conceito atual de sepse, sepse grave e choque séptico parecem ser definições fortes e devem permanecer como descritos há 10 anos atrás.
- Definições atuais não permitem o estadiamento preciso da resposta do hospedeiro à infecção.

- Sinais e sintomas de sepse estão mais variados do que os do critério inicial estabelecido em 1991.
- Uma lista desses sinais e sintomas, para o diagnóstico de sepse é apresentada.
- O futuro está em desenvolver um sistema de estadiamento que caracterizará a progressão da sepse. Um novo sistema, Sistema PIRO (onde: P = Predisposição, I = Natureza da infecção, R = Resposta do hospedeiro e O = Disfunção orgânica), é proposto para caracterizar e estadiar a resposta do hospedeiro à infecção.

Critérios diagnósticos para sepse/SIRS em resposta à infecção:

Infecção*, documentada ou suspeita, com alguns dos seguintes itens: **

Variáveis gerais:

- Febre (temperatura corporal $>38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia (temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Frequência cardíaca $> 90/\text{min}$ ou > 2 DP acima do valor normal para a idade
- Taquipnéia
- Alteração do nível de consciência
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo ($> 20 \text{ mL/kg}$ em 24 h)
- Hiperglicemia (glicose plasmática $> 120 \text{ mg/dL}$ ou $7,7 \text{ mmol/L}$) na ausência de diabetes mellitus.

Variáveis inflamatórias:

- Leucocitose (leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$)
- Leucopenia (leucócitos $< 4.000/\text{mm}^3$)
- Contagem normal de leucócitos com $> 10\%$ de formas imaturas
- PCR plasmática > 2 DP acima dos valores normais
- PCT plasmática > 2 DP acima dos valores normais

Variáveis Hemodinâmicas:

- Hipotensão arterial** (pressão sistólica sangüínea $< 90 \text{ mm Hg}$, pressão arterial sangüínea média <70 , ou uma diminuição da pressão sistólica $> 40 \text{ mm Hg}$ em adultos ou < 2 DP para a idade)
- $\text{SvO}_2 > 70\%$
- Índice cardíaco $> 3,5 \text{ L/min/M}$

Variáveis de disfunção de órgãos:

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)

- Oligúria aguda (débito urinário < 0,5 mL/kg/h por 2 h)
- Aumento de creatinina sérica > 0,5 mg/dL
- Anormalidades da coagulação (INR > 1.5 ou TTPA > 60 s)
- Íleo paralítico (ruídos intestinais ausentes)
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000/mm³)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total > 4 mg/dL)

Variáveis de perfusão tecidual:

- Hiperlactatemia (> 1 mmol/L)
- Perfusão capilar periférica diminuída ou irregular

SvO₂, saturação venosa central; INR, international normalized ratio-taxa normatizada internacional; TTPA, tempo da tromboplastina parcial ativada.

*Infecção sendo definida como um processo patológico induzido por um microorganismo; ** SvO₂ sat > 70% é normal em crianças (normalmente, 75-80%); portanto, NUNCA usar como sinal de sepse em recém-natos ou crianças. Critérios diagnósticos para sepse na população pediátrica são sinais ou sintomas de inflamação mais infecção com hiper ou hipotermia (temperatura retal > 38,5 ou < 35°C), taquicardia (pode ser ausente em pacientes hipotérmicos), e no mínimo uma das seguintes indicações de função orgânica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento do lactato sérico, ou pulsos irregulares.

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Protocolo para padronização de procalcitonina(PCT) como parâmetro de diagnóstico, avaliação e prognóstico de sepse em pacientes granulocitopênicos e com febre

Protocolo para padronização de procalcitonina (PCT) como parâmetro de diagnóstico, avaliação e prognóstico de sepse em pacientes granulocitopênicos e com febre

PESQUISADOR: Prof. Dr. Dailon de Alencar Fischer Chamone

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM: 14.300

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Hematologia e Hemoterapia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

Continua

Continuação

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: O objetivo deste estudo é verificar os níveis da procalcitonina no sangue, ou seja, uma proteína que aumenta com infecção grave e sua relação com sepse de origem bacteriana (infecção disseminada causada por bactérias) em pacientes com as defesas baixas por quimioterapia ou pós-transplante hematológico.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Será coletada uma amostra de sangue (3 a 5 ml) através de punção de veia do antebraço para que seja realizada a dosagem da procalcitonina. A amostra será coletada nos dias 1, 3 e 5 a partir do início da febre.
3. desconfortos e riscos esperados: Pode ocorrer um pequeno desconforto no local da punção.
4. benefícios que poderão ser obtidos: Poderá ter acesso aos resultados dos exames, receberá as orientações necessárias quanto à conduta no tratamento empregado.
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: orientação quanto ao sucesso do tratamento (antibióticos) e evolução da doença (sepse).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Em caso de dúvida ou informações sobre a pesquisa, favor entrar em contato com Dra. Karin Schmidt Rodrigues Massaro (telefone: 6221-0052/9930-3804 - email: karin.blood@uol.com.br).

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Caso não queira participar do estudo, terá total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem prejuízo ao seu acompanhamento médico.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seus dados pessoais e resultados de exame serão guardados de forma sigilosa, respeitando a sua privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Está garantida a assistência médica no Serviço de Hematologia, caso ocorram problemas de saúde decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Cada caso será avaliado isoladamente, quando houver algum dano à saúde decorrente do estudo. O risco do estudo é mínimo.

Continua

Continuação

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Karin Schmidt Rodrigues Messaro-telefone:5221-0052 ou 9930-3804-e-mail:karin.blood@uol.com.br

Prof.Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone-telefone: 3085-9484(Fundação Pró-Sangue)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Avaliação clínica completa do paciente

FOLHA DE REGISTRO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS PROTOCOLO PROCALCITONINA EM GRANULOCITOPÊNICO FEBRIL	
Identificação	
NOME: _____	
IDADE: _____ anos	SEXO: ☐ M ☐ F
DATA DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR: ____/____/____	
OUTROS DIAGNÓSTICOS: _____ _____	
HEMOGRAMA DE ENTRADA NO ESTUDO: ____/____/____ _____	
Hb: _____ Hct: _____ Leuc: _____/mm ³ (_____)	
Neutrófilos: _____ Plaquetas: _____ _____	
Dia do episódio febril: ____/____/____	
Dia do correspondente a 72 horas após ter ficado afebril: ____/____/____	
Dados laboratoriais	
Formas imaturas no sangue > 10%	☐ SIM ☐ NÃO
PaCO ₂ < mmHg	☐ SIM ☐ NÃO

Continua

Continuação

Dados Clínicos (observação das 24 horas precedentes)

Temperatura (algum registro de T > 38°C ou < 36° C) ☐ SIM ☐ NÃO

F. Cardíaca (pelo menos 2 registros consecutivos FC > 90/min) ☐ SIM ☐ NÃO

F. Respiratória (pelo menos 2 registros consecutivos FR > 20/min) ☐ SIM ☐ NÃO

Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg ou redução > 40 mmHg na PAS de base em pelo menos 2 medidas consecutivas, sem qualquer outra causa de hipotensão) ☐ SIM ☐ NÃO

Oligúria/Anúria (diurese < 40 mL/h por um período contínuo de pelo menos 6 horas) ☐ SIM ☐ NÃO

Alteração do estado mental (não relacionada à doença prévia) ☐ SIM ☐ NÃO

Indicadores de pneumonia

Sinais clínicos de consolidação pulmonar ☐ SIM ☐ NÃO

Presença de escarro purulento ☐ SIM ☐ NÃO

Hemocultura positiva ☐ SIM ☐ NÃO

Cultura de LBA com > 10.000 ufc/mL ☐ SIM ☐ NÃO

RX com imagem sugestiva ☐ SIM ☐ NÃO

Identificação viral, exame sorológico ou histopatológico compatível ☐ SIM ☐ NÃO

Identificadores de infecção urinária**Sintomas de desconforto**

☐ Suprapúbico ☐ Urgência ☐ NÃO

☐ Disúria ☐ Polaciúria

(assinalar sintomas)

Urocultura positiva (> 100.000 ufc/mL com no máximo 2 espécies isoladas) ☐ SIM ☐ NÃO

Piúria, leucocitúria ou presença de bactérias ao Gram ☐ SIM ☐ NÃO

Continua

Continuação

Indicadores de infecção do sítio cirúrgico

Drenagem purulenta pela incisão ou dreno	☐ SIM ☐ NÃO
Cultura positiva de fluído de ferida fechada primariamente	☐ SIM ☐ NÃO
Abertura de ferida por suspeita de infecção	☐ SIM ☐ NÃO
Deiscência da ferida	☐ SIM ☐ NÃO
Dor ou edema no local	☐ SIM ☐ NÃO
Exame de imagem confirmando abscesso	☐ SIM ☐ NÃO

Indicadores de infecção primária da corrente sanguínea

Hemoculturas positivas	☐ SIM ☐ NÃO
Agentes isolados nas hemoculturas (nomear)	
Número de hemoculturas positivas (nomear)	
Relato de calafrios	☐ SIM ☐ NÃO
Patógeno relacionado à infecção em outro local	☐ SIM ☐ NÃO

Indicadores de infecção de acesso vascular

Cultura de ponta de cateter positiva (15 ufc)	☐ SIM ☐ NÃO
Presença de sinais flogísticos locais	☐ SIM ☐ NÃO
Presença de drenagem purulenta local	☐ SIM ☐ NÃO

Continua

Conclusão

Indicadores de infecções em outras topografias (anotar critérios diagnósticos)

Endocardite bacteriana	☐ SIM ☐ NÃO
Infecção de fígado ou vias biliares	☐ SIM ☐ NÃO
Gastroenterocolite	☐ SIM ☐ NÃO
Sinusite (com CT ou exame ORL confirmando)	☐ SIM ☐ NÃO
Infecção de pele	☐ SIM ☐ NÃO
Outra infecção (nomear)	

Critérios diagnósticos para infecções em outras topografias:

GRUPO: _____

GRUPO I: Pacientes com bacteremia (febre + hemocultura positiva para bactéria) ou sinais clínicos de sepse

GRUPO II: Pacientes com febre de origem indeterminada (FOI) ou de origem não-bacteriana (fungo ou vírus)

GRUPO III: Pacientes com infecção bacteriana localizada em um só órgão (ex: abscesso, pneumonia, pele) comprovada por exame (Ex: Rx com infiltrado, urocultura, etc...) conforme o caso

GRUPO IV: Pacientes com infecção fúngica comprovada

Anexo D - Coleta de dados de todos os pacientes envolvidos no estudo

nº	Paciente	Sexo	Idade (anos)	Data internação	Diagnóstico Hematológico
1	S.F.C.	M	67	10-ago-04	LMA-M1
2	R.A.O.A.	M	28	30-jul-04	Leucemia bifenotípica
3	A.B.	M	74	10-ago-04	LMA-M4
4	S.F.C.	M	67	20-ago-04	LMA-M1
5	B.S.P.	F	52	20-ago-04	LMC crise blástica
6	D.F.C.	M	18	17-ago-04	LLA-B comum
7	A.A.L.	M	19	27-out-04	LMA-M3
8	C.G.F.	F	25	5-nov-04	LMA-M3
9	M.C.M.C.	F	50	11-nov-04	LMA com displasia multilinear
10	M.A.L.	M	28	18-mar-04	LLA recaída
11	V.V.S.	M	22	22-mar-05	LLA-B comum
12	C.C.B.F.	F	40	14-abr-05	LMA-M4
13	M.E.P.	M	36	28-abr-05	Leucemia pró-linfocítica T
14	H.A.	M	64	7-jun-05	LMC crise blástica
15	E.O.	M	20	28-jun-05	LLA-T
16	F.C.S.	M	43	29-jun-05	LMA-M3
17	I.F.S.	F	50	2-ago-05	LMA M6 pós SMD mielodisplásica (AREB I)
18	C.V.S.	M	33	30-jul-05	LNH grandes células B leucemizado
19	M.A.C.R.	F	56	15-ago-05	LMA-M3
20	S.A.C.	M	67	11-set-05	Leucemia mielomonocítica crônica
21	L.M.B.S.	F	20	31-jul-05	LMA-M4
22	V.D.S.	M	24	7-set-05	LLA-B comum
23	E.N.	M	68	21-set-05	Leucemia mielomonocítica crônica
24	J.M.S.	M	23	7-out-05	LMA-M1
25	G.J.N.	F	24	21-out-05	Linfoma de Hodgkin
26	M.V.S.	M	28	6-out-05	Linfoma de Burkitt
27	F.A.F.	M	57	22-nov-05	LMA-M1
28	N.R.	M	24	30-nov-05	Linfoma não-Hodgkin
29	M.I.F.	F	40	25-jan-06	LLA-A
30	J.C.S.	M	42	21-jan-06	Linfoma de Burkitt+ SIDA
31	I.A.M.S.	M	27	28-jan-06	Linfoma de manto (variante blastóide)
32	J.C.S.	M	42	21-jan-06	Linfoma de Burkitt+ SIDA+S.Kaposi
33	L.T.S.	M	23	20-mar-06	LLA-T
34	A.P.M.S.	F	34	8-mar-06	ATTL leucemizada+HTLV-I positivo
35	J.C.	M	56	20-mar-06	LMA-M3
36	S.F.C.	M	39	24-mar-06	Linfoma linfoblástico/Leucemia T
37	M.H.A.	F	60	24-mar-06	Leucemia Pró-Linfocítica T
38	R.S.P.	F	50	21-abr-06	Linfoma não-Hodgkin GCB1ário SNC
39	F.R.S.	M	18	20-abr-06	LMA-M3
40	C.R.S.	F	35	18-abr-06	Leucemia bifenotípica
41	M.S.N.	F	69	20-abr-06	LMA-M4
42	J.R.S.S.	F	35	10-mai-06	LMA-M3
43	J.C.	M	56	13-mai-06	LMA-M3
44	F.R.S.	M	18	6-jun-06	LMA-M3
45	B.O.R.	M	60	11-jul-06	LMA-M0
46	J.M.S.	M	20	7-jul-06	LMA-M3
47	H.B.N.	M	32	12-jul-06	LMC crise blástica mielóide
48	F.P.S.	M	30	25-jul-06	LMA-M1
49	N.A.P.	M	57	26-jul-06	LMA pós SMD
50	L.C.B.	M	62	31-jul-06	LMA-M1
51	L.F.C.	F	46	20-ago-06	Linfoma difuso células B
52	G.V.S.	M	23	20-ago-06	LMA-M3

Continua

Continuação

nº	Recém-diagnosticado?	Recidiva/refratária?	Diagnóstico Infecioso	Outros diagnósticos
1				
2	X	X	FOI	HAS
3	X		FOI	
4	X		Choque séptico + FMO	
5	X		FOI	HAS
6	X		Choque séptico + FMO	
7	X	X	FOI	
8	X		Bacteremia	Disfunção cardíaca
9	X		FOI	
10	X	X	ITU	Hepatite B crônica
11	X		Choque séptico + FMO	
12	X		Sepse	
13	X		Choque séptico + FMO	HAS
14	X		Criptococose pulmonar	
15	X	X	Sepse	DM II
16	X		Bacteremia	
17	X	X	Sepse	
18	X		Choque séptico	DM II+ LES
19	X	X	FOI	
20	X		Choque séptico	DM II+HAS+Hipotireoidismo
21	X		FOI	
22	X		Celulite periorbitária	
23	X	X	Bacteremia	
24	X		Infecção de cateter	
25	X		Sepse	
26	X	X	FOI	
27	X		FOI	
28	X	X	FOI com contaminante conhecido	
29	X		Choque séptico + FMO	
30	X	X	Sepse	
31	X		FOI com contaminante conhecido	
32	X	X	FOI	
33	X		Colite pseudomembranosa +inf partes moles	
34	X	X	Sepse	
35	X		FOI	
36	X	X	Bacteremia	
37	X		Sepse	
38	X	X	Pneumonia	DM II+HAS+CCC +Hipotireoidismo
39	X		Abcesso dentário	Hipertensão intra-craniana
40	X		Pneumonia	
41	X		FOI com contaminante conhecido	HAS
42	X	X	Sepse	
43	X		FOI	
44	X	X	Colite neutropênica	
45	X		Sepse grave	
46	X	X	FOI com contaminante conhecido	
47	X		FOI	
48	X	X	Bacteremia	
49	X		Sepse	
50	X	X	Sepse grave	
51	X	X	Choque séptico+FMO	Tu de bexiga tratado
52	X		FOI	DM + HAS

Continua

Continuação

nº	Protocolo / tratamento	Grupo	Evolução
1	M3A7	II A	ALTA
2	CODOX-M/IVAC	II A	ALTA
3	M3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
4	M3A7	II A	ALTA
5	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
6	HIPER-CVAD	II A	ALTA
7	MEC sem Mitoxantrone	I	ALTA
8	ATRA+D3A7	II A	ALTA
9	D3A7	III	ALTA
10	HIPER-CVAD	I	Óbito ligado ao evento febril
11	BFM-86	I	ALTA
12	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
13	CHOP	IV	Óbito posterior ao evento febril
14	HYDREA	I	ALTA
15	BFM-86	I	ALTA
16	ATRA+D3A7	I	ALTA
17	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
18	IVAC	II A	Óbito posterior ao evento febril
19	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
20	M3A7	II A	Óbito ligado ao evento febril
21	D3A7	III	ALTA
22	BFM-86+HIPER CVAD	I	ALTA
23	M3A7	III	Óbito ligado ao evento febril
24	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
25		II A	ALTA
26	COPADM	II A	ALTA
27	D3A7	II B	Óbito posterior ao evento febril
28	IVAC	I	Óbito ligado ao evento febril
29	BFM-86	I	Óbito posterior ao evento febril
30	IAN MAGRATH	II B	ALTA
31	HIPER-CVAD	II A	ALTA
32	IAN MAGRATH	III	ALTA
33	BFM-86	I	ALTA
34	EPOCH	I	Óbito ligado ao evento febril
35	ATRA+D3A7	II A	ALTA
36	IVAC	I	ALTA
37	CODOX-M/IVAC	I	ALTA
38	RITUXIMAB INTRA-TECAL	III	ALTA
39	ATRA+D3A7	III	ALTA
40	CODOX-M/IVAC	III	ALTA
41		II B	ALTA
42	D3A7	I	ALTA
43	D3A7	II A	ALTA
44	ATRA+D3A7	III	ALTA
45	D3A7	I	Óbito ligado ao evento febril
46	ATRA+D3A7	II B	ALTA
47	D3A7	II A	Óbito posterior ao evento febril
48	D3A7	I	ALTA
49	D3A7	IV	Óbito posterior ao evento febril
50	M3A7	I	ALTA
51		I	Óbito ligado ao evento febril
52	ATRA + D3A10	II A	ALTA

Continua

Continuação

nº	Resultado PCR			Resultado PCT		
	Tubo A	Tubo B	Tubo C	Tubo A	Tubo B	Tubo C
1	-	143	43,8	-	0,47	0,17
2	-	49,5	23,8	-	0,12	0,14
3	112	186	-	0,88	3,84	-
4	-	137	127	-	0,55	0,72
5	-	154	385	-	0,32	0,16
6	45,1	158	145	0,30	2,06	0,62
7	1,45	34,3	18,2	0,32	0,27	0,33
8	5,24	69,3	241	0,18	0,19	0,32
9	2,47	312	279	0,27	0,40	1,46
10	-	193	-	-	18,42	-
11	85,3	29,2	25,2	0,29	0,6	0,59
12	137	76	-	0,40	2,14	-
13	2,46	5,24	1,4	0,11	13,07	2,02
14	25,5	39,2	21,8	0,73	0,60	0,53
15	1,65	144	-	0,17	8,85	-
16	7,66	50,5	106	0,24	0,53	26,32
17	-	25,4	298	-	50,96	2,61
18	3,62	91,9	-	0,08	0,08	-
19	14,6	167	-	0,08	11,68	-
20	19	40,5	170	0,1	0,1	16
21	-	23,6	74,8	-	1,14	1,24
22	0,96	72,7	6,4	0,2	0,67	0,25
23	21,6	40,8	168	0,13	0,09	17,19
24	16,3	221	195	1,66	4,2	63,69
25	-	45,2	53,9	-	0,72	0,17
26	136	272	19,8	0,61	0,74	0,13
27	53,9	546	232	1,45	2,15	2,38
28	-	341	256	-	14,31	1,91
29	105	107	27,6	0,16	4,04	0,34
30	15,1	131	69,2	0,26	0,22	0,23
31	47,4	43,2	27,1	0,69	0,61	0,34
32	-	105	34,8	-	0,46	0,38
33	-	10	1,0	-	0,86	1,07
34	108	178	-	0,56	0,82	-
35	63,2	92,4	30,1	0,98	0,53	0,59
36	-	306	136	-	0,55	0,84
37	0,38	256	41,8	0,6	4,63	1,7
38	90	197	46,8	0,91	0,46	0,57
39	31,4	71,7	84,8	0,34	0,34	5,96
40	0,16	83,6	67	0,42	1,19	4,52
41	7,82	47,1	34,4	0,81	1,4	1,86
42	34,7	103	36,2	1,76	1,19	0,75
43	44,5	147	106	2,58	1	0,69
44	30	19,5	9,96	0,79	0,51	1,93
45	2,01	64,2	-	0,6	3,74	-
46	3,18	48,5	20,4	0,16	0,17	0,69
47	44,9	46,1	98,4	0,15	0,17	0,22
48	4,22	100	68,7	0,29	0,27	1,77
49	44,8	157	142	0,31	0,28	4,12
50	100,7	16,91	25,5	0,15	25,68	1,01
51	-	23,1	-	-	2,63	-
52	0,07	120	78	0,15	0,7	0,2

Continua

Continuação

nº	Tubo B Até 12 h início Atb atb?	SFM-TMP profilático?	G-CFS?	Contagem de granulócitos/mm ³		
				Entrada (M0)	Febre (M1)	72h afebril (M2)
1	N	N	N	300	300	700
2	N	N	S	0	0	600
3	S	N	S	0	0	
4	S	N	S	0	0	600
5	N	N	N	0	0	200
6	S	S	S	600	100	900
7	N	N	S	500	0	100
8	N	N	N	100	600	800
9	N	N	N	0	0	300
10	S	S	S	100	100	100
11	S	S	N	100	100	200
12	N	N	N	0	0	
13	S	N	N	0	0	0
14	N	N	N	200	0	300
15	S	N	N	700	0	2.000
16	S	N	N	800	500	700
17	N	N	N	0	0	0
18	N	N	N	900	200	
19	N	N	S	300	0	
20	N	N	S	0	0	0
21	S	N	N	200	200	600
22	S	S	N	0	0	4.200
23	S	N	N	0	0	200
24	N	N	S	1000	0	0
25	S	N	N	0	0	300
26	S	S	S	0	0	600
27	N	N	N	100	0	1100
28	S	N	N	0	0	0
29	S	S	S	300	100	100
30	S	S	S	200	100	6.000
31	S	S	N	0	30	900
32	S	N	N	0	0	3.400
33	N	S	S	0	0	2.100
34	S	S	S	300	300	0
35	S	N	N	200	0	800
36	S	S	N	600	200	200
37	S	S	S	500	400	400
38	N	N	S	0	0	3.700
39	S	N	N	700	300	800
40	S	N	S	0	0	100
41	S	N	S	900	0	100
42	S	N	S	400	0	400
43	S	N	S	0	0	2000
44	S	N	S	100	100	11.400
45	N	N	S	200	0	
46	S	N	N	100	100	2.600
47	N	N	S	400	100	500
48	S	N	S	400	100	0
49	N	N	N	100	0	200
50	N	N	S	100	0	0
51	S	N	N		200	
52	S	N	N	800	100	2.500

Continua

Continuação

nº	Hb g/dL			Plaquetas/mm³			Sítio provável inicial da infecção
	Entrada (M0)	Febre (M1)	72h afebril (M2)	Entrada (M0)	Febre (M1)	72h afebril (M2)	
1	9,2	9,2	10	59.000	32.000	83.000	-
2	8,4	8,4	9	32.000	12.000	56.000	-
3	8,1	6		37.000	48.000		Pulmão
4	7,4	7,4	8,6	48.000	15.000	70.000	-
5	10,8	10,8	7,6	25.000	47.000	80.000	Períneo + pulmão
6	8,4	6,5	8,5	102.000	50.000	36.000	-
7	12,6	8,7	10,4	60.000	30.000	146.000	Sinus paranasais + cólon
8	9,5	7	9,6	61.000	10.000	30.000	-
9	6	8,4	7,3	45.000	45.000	20.000	Urina
10	14,2	14,2	6,4	47.000	47.000	35.000	-
11	5,1	5,1	5,3	14.000	5.000		Catéter
12	6,7	1		155.000	116.000	62.000	Pulmão
13	12,3	10,5	10,9	108.000	100.000	70.000	Pulmão
14	8,1	8,9	8,8	76.000	51.000	259.000	Flebite MSD
15	11,8	10	12,4	95.000	70.000	73.000	Potro-cath
16	8,2	7,2	7	31.000	31.000	48.000	Pulmão + lesão pele
17	8	8	7,3	142.000	13.000		Vias biliares
18	9,6	8,3		141.000	4.000		-
19	9,8	6,6		20.000	10.000	5.000	Pulmão
20	5	4,5	7	24.000	24.000	30.000	-
21	8,9	8,9	9,3	32.000	57.000	22.000	Celulite orbitária
22	7,6	6,4	10,4	22.000	8.000	18.000	Pulmão
23	4,8	6,6	7,6	38.000	59.000	63.000	Catéter
24	7,4	7,2	6,1	62.000	62.000	80.000	Pulmão + cólon
25	11,2	11,2	10,6	84.000	61.000	60.000	-
26	8,6	8,3	7,5	55.000	44.000	26.000	-
27	8,6	10,4	7,5	7.000	7.000	5.000	Catéter
28	6,5	6,5	5	23.000	27.000	27.000	Pulmão
29	7,1	9,7	12,3	183.000	13.000	186.000	Flebite MSE
30	8,5	7,9	8,7	75.000	80.000	51.000	Condiloma fistulizado
31	8,3	9,2	8	11.000	11.000	31.000	-
32	7,6	7,6	7,8	40.000	40.000	203.000	Sinus paranasais + cólon + lesões partes moles
33	7,8	7,8	9,6	20.000	11.000	51.000	Pulmão
34	10,3	9	8,9	57.000	63.000	44.000	cólon(colite neutropênica) + enfisema subcutâneo
35	6,6	8,6	8,2	26.000	26.000	53.000	-
36	10,4	10,4	9,9	82.000	53.000	29.000	-
37	6	8,3	6,9	23.000	64.000	34.000	Catéter
38	9,3	12,6	8,2	48.000	56.000	76.000	Pulmão
39	9,1	8,9	8,6	36.000	18.000	20.000	Dente
40	9	8	7,8	19.000	25.000	28.000	Pulmão
41	7,3	7,9	9	23.000	23.000	52.000	-
42	9	7,8	8,3	8.000	33.000	105.000	Flebite MSD
43	11,3	10,7	10	14.000	16.000	39.000	-
44	8,2	8,3	8,5	120.000	34.000	263.000	Cólon
45	8,8	7,1		45.000	57.000	21.000	Cólon
46	10,3	8,5	10	11.000	31.000	11.000	Cólon
47	7,8	8,6	8,9	38.000	16.000	23.000	Catéter
48	6,2	7,3	9,3	10.000	15.000	22.500	Catéter
49	7	6,5	8,2	12.600	62.000		
50	9,9	8,6	8,5		18.000	90.000	
51		7,7					
52	12,6	10,3	11,8	36.800			

Continua

Conclusão

nº	Sg. Periférico	Patógeno Isolado			LBA	Cultura tecido
		Sg. Cateter	Urina			
1	-	-	-			
2	-	-	-			
3	-	-	-			
4	-	-	-			
5	-	-	-			
6	-	-	-			
7	Escherichia coli -2x	-	-			
8	-	-	-			
9	-	-	-	Acinetobacter baumannii		
10	-	-	-			
11	Serratia marcescense Corynebacterium sp.	-	-			
12	Pseudomonas aeruginosa 1 x	-	-			
13	-	-	-		Cryptococcus neoformans	Cryptococcus neoformans (pulmão)
14	Staphylococcus aureus - 2x	-	-			
15	Enterobacter cloacae4x+Klebsiella oxytoca 2x	-	-			
16	Enterobacter cloacae 4x+Klebsiella pneumoniae 4x	-	-			
17	Klebsiella pneumoniae 2x	Klebsiella pneumoniae - 1x	-			
18	-	-	-			
19	Enterobacter cloacae 2x +Klebsiella oxytoca 2x	-	-			
20	-	-	-			
21	-	-	-			
22	SCN - 4x	-	-			
23	-	-	-			
24	Haemophilus parainfluenzae 3x	-	-			
25	-	-	-			
26	-	-	-			
27	SCN - 1x	-	-			
28	Klebsiella pneumoniae multiR 4x	-	-			
29	Enterobacter cloacae 2x	-	-			
30	SCN - 1x	-	-			
31	-	-	-			
32	-	-	-			
33	Enterobacter aerogenes + Enterobacter cloacae 2x	SCN - 3x	-			
34	SCN - 4x	-	-			
35	-	-	-			
36	SCN - 6x	-	-			
37	Staphylococcus aureus - 1x	Staphylococcus aureus - 1x	-			
38	SCN - 1x	-	-			
39	-	-	-			
40	-	-	-		Staphylococcus aureus (pulmão)	
41	SCN - 1x	-	-			
42	Staphylococcus aureus - 2x	-	-			
43	-	-	-			
44	-	-	-			
45	SCN - 1x	-	-			
46	SCN - 1x	-	-			
47	-	-	-			
48	SCN-5X	-	-			
49	Candida parapsilosis 1x	-	-			
50	-	-	-			
51	-	-	-			
52	-	-	-			

8 Referências

Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gaminan A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000; 26(9):1259-67.

Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 1996; 1(7):331-3.

Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Med Res.* 1997; 2(5): 206-8.

Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection.* 1996; 1996; 24(6):434-436.

Andriolo A, Costa RP, Novo NF. Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. *J Bras Patol Med Lab.* 2004, 40(3):169-74.

Angus D. Study design issue in sepsis trials. *Sepsis.* 2000; 4(1):7-13.

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.

Aoufi A, Piriou V, Bastien L, Blanc P, Bouvier H, Evans R. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000; 28:3171-6.

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Méis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Câncer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Definig opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(1):7-14.

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bouhon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993; 341(8844):515-8.

Balog A, Ocsovski I, Mándi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett.* 2002; 84(3):199-203.

Barnes C, Ignatovic V, Newall F, Carlin J, Ng F, Hamilton S, Ashley D, Water K, Monagle P. Change in serum procalcitonin (delta PCT) predicts the clinical outcome of children admitted with febrile neutropenia. *Br J Haematol.* 2002; 118(4):1197-8.

Beaune G, Bienvenu F, Pondarré C, Monneret G, Bienvenu J, Souillet G. Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection*. 1998; 26(3):168-9.

Becker KL, Bivins LE, Radfar RH, Snider RH, Moore CF, Silva OL. Study of calcitonin heterogeneity using a radio-receptor assay. *Horm Metab Res*. 1978; 10(5):457-8.

Becker KL, Gazdar AF. *The pathophysiology of pulmonary calcitonina. The endocrine lung in health and disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.

Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. *Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. Principles of bone biology*. Philadelphia: Academic Press Inc 1996; 1:471-94.

Becker KL, O'Neill WJ, Snider R, Nylen E, Moore CF, Jeng J, Silva OL, Lewis MS, Jordan MH. Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec*. 1993; 236(1):136-8.

Beer S, Weighardt H, Emmanuilidis K, Harzenetter MD, Matevossian E, Heidecke CD, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30(8):1794-8.

Beger H, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986; 91(2):433-8.

Benoist JF, Mimos O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem*. 1998; 44(8 Pt 1):1778-9.

Bensousan TA, Vincent F, Assicot M, Morin JF, Leclercq B, Escudier B. Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during model of SIRS. *Shock*. 1997; 8(Suppl.):47-8.

Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med*. 2002, 30(8):1778-81.

Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillemin L, Lortholary O. Procalcitonin as early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(4):914-5.

Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylen E, Vittaz L, Lauret C, Modigliani E, Moretti JL, Cohen R. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2003; 13(8):819-22.

Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg*. 2000; 8(7):550-4.

Boeken U, Feindt P, Petzold T, Klein M, Micek M, Seyfert T, Mohan E, Schulte HD, Gams E. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 46(6): 348-51.

Bohuon C, Assicot M, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin, a marker of bacterial meningitis in children. *Bull Acad Natl Med*. 1998; 182(7):1469-75.

Bohuon C, Petitjean S, Assicot M. Blood procalcitonin is a new biological marker of the human septic response. New data on the specificity. *Clin Intensive Care*. 1994; 5(Suppl. 2):88.

Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. ACCP/SCCM criteria-1992 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:864-74.

Bone RC. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1992; 19:973-76.

Bracq S, Machason M, Clement B, Pidoux E, Andreoletti M, Moukhtar MS, Jullienne A. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS Lett*. 1993; 331(1-2):15-8.

Braun N, Marfo Y, von Gärtner C, Burchard G, Zipfel PF, Browne EN, Fleischer B, Bröker BM. CTLA-4 positive T cells in contrast to procalcitonin plasma levels discriminate between severe and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Trop Med Int Health*. 2003; 8(11):1018-24.

Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(2):93-100.

Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med*. 1999; 27(10):2172-6.

Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Identification of immunoactivation of infectious origin by procalcitonin-immunoreactivity in different body fluids [abstract]. *Clin Intensive Care*. 1997; 7:41.

Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(8):888-92.

Bruserud O, Akselen PE, Bergheim J, Nesthus I: Serum concentrations of E-selectin, P-selectin, ICAM-1 and interleukin 6 in acute leukaemia patients with chemotherapy-induced leukopenia and bacterial infections. *Br J Haematol*. 1995; 91(2):394-402.

Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, Fatkenheuer G, Fuhr HG, Heussel G, Junghanss C, Karthaus M, Kellner O, Kern WV, Schiel X, Sezer O, Sudhoff T, Szelenyi H. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003; 82(Suppl. 2):S127-32.

Burns DM, Howard GA, Roos BA. An assessment of the anabolic skeletal actions of the common-region peptides derived from the CGRP and calcitonin prohormones. *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 657:50-62.

Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care*. 2005; 21(12):828-32.

Carrol ED, Newland P, Riordan F, Thomson APJ, Curtis N, Hart C. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child*. 2002; 86(4):282-5.

Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF- α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*. 1997; 23(3): 218-24.

Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(2):190-5.

Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(1):69-80.

Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(3):664-72.

Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003; 49(1):60-8.

Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* Malaria. *J Infect Dis.* 2001; 183(7):1161-4.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004; 363(9409):600-7.

Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(1):102-7.

Costa SF, Barone AA, Miceli MH, van der Heijden IM, Soares RE, Levin AS, Anaissie EJ. Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative *Staphylococcal* bacteremia in cancer patients: A pilot study. *Am J Infect Control.* 2006; 34(1):36-40.

Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1605-8.

Davis TME, Assicot M, Bohuon C, St. John A, Li GQ, Ahn TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(6):670-1.

Dawson B, Trapp RG. *Basic & clinical biostatistics*. 3rd Ed. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 2001.

de Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? *Infection*. 2000; 28(6):398-400.

de Werra I, Jaccard C, Betz Corradin S, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997; 25(4):607-13.

Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28:535-42.

Delèvaux I, André M, Aumaitre O, Bègue RJ, Colombier M, Piette JC. Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. *Crit Care Med*. 2003a; 31(2):661.

Delèvaux I, André M, Colombier M, Albuisson E, Meylheuc F, Bègue RJ, Piette JC, Aumaitre O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis*. 2003b; 62(4):337-40.

Di Filippo A, Lombardi A, Ognibebbe A, Messeri G, Tonelli F. Procalcitonin as an early marker of postoperative infectious complications. *Minerva Chir.* 2002; 57(1):59-62.

Dörge H, Schondube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 51(6):322-6.

Doughty LA, Carcillo JA, Kaplan SS. Plasma nitrite and nitrate concentration and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 1998; 26(1):157-62.

Drost AC, Burleson DG, Cioffi WG, Mason AD, Pruitt BA. Plasma cytokines after thermal injury and their relationship to infection. *Ann Surg.* 1993; 218(1):74-8.

Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin. *Anesthesiol.* 2002; 96(1):74-9.

Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(7):1250-6.

Eberhard OK, Langefeld I, Kruse E, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt H, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation- will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant.* 1998; 12(3):206-11.

Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)*.1990; 69:296-306.

Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern W. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with Interleukin-8. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31(2):185-9.

Engervall P, Granström M, Andersson B, Blörkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol*. 1995; 54(4):226-34.

Engervall P, Stiernstedt G, Günther G, Björkholm M. Trimethoprim-sulfamethoxazole plus amikacin as first-line therapy and imipenem/cilastatin as second empirical therapy in febrile neutropenic patients with hematological disorders. *J Chemother*. 1992; 4(2):99-106.

EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis*. 1991;163(5): 951-8.

Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67(5):217-21.

Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. Causes of initial remission induction failure in acute leukemia. *Blood*. 1982; 60(2):309-15.

Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, Wilhelm K, Schäfer H, Nachtsheim KH. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy. *Chest*. 1998; 114(2):444-51.

Ferreira FL, Bota DP, Bross A. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286(14):1754-8.

Fleischhack G, Cipic D, Kambeck I, NGampolo D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin - A sensitive marker of severe infections in neutropenic patients [abstract]. *3rd International Symposium on Febrile Neutropenia*, Brussels, Belgium 1997; abstract 12.

Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol*. 2000; 111(4):1093-102.

Formela LJ, Galloway S, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1995; 82(1):6-13.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6):448-54.

Garner JS, Jarvis WR, Emory TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1998; 16:128-40.

Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996; 128(4):570-3

Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med*. 2000; 26(Suppl):S178-81.

Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6):1240-2.

Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(10):875-81.

Gérard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C, Mouton Y, Bohuon C, Wattré P. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect*. 1997; 35(1):41-6.

Gérard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y. High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection*. 1995; 23(5):310-1.

Gervais A, Lacour AG, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the management of children with urinary tract infection. *Ped Infect Dis J*. 2001; 20(5):507-11.

Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(12):718-25.

Giamarellou H, Giamarello- Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krçmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(7):628:33.

Giamarellou H. *Infections in febrile neutropenia. Infectious diseases in critical care medicine*. New York: Marcel Dekker, 1998. p. 563-98.

Gloor B, Müller C, Worni M, Stahel P, Redaelli C, Uhl W, Büchler MW. Pancreatic infection in severe pancreatitis. *Arch Surg*. 2001; 136(5):592-6.

Gorschlüter M, Glaschmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6):786-91.

Gouya G, Hartmann G, Fae P, Tauber M, Holzmüller H, Benzer W, Lang A, Schuster A, Drexel H, Offner FA. A case of fulminant post-transplant lymphoproliferative disorder and septicemia. *Clin Transplant*. 2006; 20(2):261-4.

Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, Kirschner P, Novotny J, Ganser A, Hertenstein B. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002; 87(6):643-51.

Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Höbel G, Fraunberger P, Meiser B. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol*. 1998; 6(4):235-41.

Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Critic Care Med*. 2001;164(3):396-402.

Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby M, Murdoch IA. Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. *Lancet*. 1997; 350(9093):1749-50.

Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28(7):2591-4.

Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(7):895-901.

Hemmer CJ, Reisinger EC. Procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria: predictor of outcome or reflection of pathomechanisms? *J Infect Dis*. 2001; 184(8):1091-2.

Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschima D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998; 89(1):93-104.

Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab*. 1998; 44:659-70.

Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, Kribben A. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(5):975-9.

Ho H, Frey C. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. 1997; 132(5):492-3.

Hoffmann G, Siebel M, Smolny M, Schobersberger W. Procalcitonin supresses inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. *Intensive Care Med*. 1999; 25(Suppl. 1):75.

Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amradee S, Chullawochit S, El Menyawi I, Burgmann H. Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59(6):860-3.

Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection*. 1997; 25(6):377-8.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6):730-51.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3):551-73.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Mayers JD, Pizzo PA, Schimpff SC, Shenep JL, Wade JC, et al.. From the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*. 1990; 161(3):381-96.

Hulley SP (ed). *Designing clinical research*. (2nd. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2001.

Jimeno A, Garcia-Velasco A, Del Val O, Gonzalez-Billalabeitia E, Hernando S, Hernandez R, Sanchez-Munoz A, Lopes-Martin A, Duran I, Robles L, Cortes-Funes H, Paz-Ares L. Assesment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer*. 2004; 100(11):2462-9.

Johnson AM, Rohlfis EM, Silverman LM. Proteins. In : *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; p. 477-540.

Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, Gras-Le Guen C. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(1):F65-66.

Jørgensen PF, Wang JE, Solberg R, Thiemermann C, Foster SJ, Aasen AO. Procalcitonin does not influence the surface expression of inflammatory receptors on whole blood leukocytes. *Intensive Care Med*. 2001; 27(2):430-3.

Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infectious in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000; 36(7):889-94.

Kaneider N, Egger P, Wiedermann FJ, Ritter M, Wöll E, Wiedermann CJ. Involvement of Cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase A and pertussis toxin-sensitive G proteins in the migratory response of human CD14+ mononuclear cells to katacalcin. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(10):1872-82.

Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997; 25(6):329-34.

Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11(9):708-12.

Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitoninemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response síndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth*. 2002; 16(1):47-53.

Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med*. 2000; 28(4):1040-6.

Kin H, Kawazoe K, Nakajima T, Ninuma H, Kataoka T, Endo S, Inad K. Perioperative serum procalcitonin concentrations in patients with acute aortic dissection. *Eur Surg Res*. 2003; 35(5):451-4.

Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 20(6):413-5.

Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(Suppl. 1):S32-7.

Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmermann J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818-32.

Kocazeybek B, Küçükoglu S, Öner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy*. 2003; 49(1-2):76-84.

Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natal Vital Stat Rep*. 2004; 52(13):1-47.

Kordek A, Giedrys-Kalemba S, Pawlus B, Podraza W, Czajka R. Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in the diagnosis of early neonatal infection. *J Perinato*. 2003; 23(2):148-53.

Kormos RL, Murali S, Dew MA, Aritage JM, Hardesty RL, Borovetz HS. Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57(1):51-7.

Korppi M, Kröger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis*. 1992; 25(2):207-13.

Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulm*. 2003; 35(1):56-61.

- Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J*. 2001; 17(4):623-7.
- Kou E, Giamarellos-Bourboulis J, Petrikkou E, Petrikos G, Giamarellou H. Plasma procalcitonin (PCT) as a parameter of infection in febrile neutropenic patients [abstract]. *ICAAC*, Ontario. 1997.
- Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeister W. Procalcitonin following elective partial liver resection- origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45(9):1162-7.
- Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin - A new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2000; 26(Suppl. 2):S187-92.
- Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001a; 88(10):222-7.
- Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppaniemi AK, Karonen SL, Orpana A, Haapiainen RK, Repo H. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2001b; 29(1):63-9.
- Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2):95-100.

Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Vasmolles F, Guliana JM, Milhaud G. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett.* 1984; 167(1): 93-7.

Lee JW, Pizzo PA. Management of cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993, 7(5):937-60.

Leser H, Gross V, Scheibenbogen A, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Rückauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Schölmerich J. Elevation of serum Interleukin-6 concentrations precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1991; 101(3):782-5.

Lestin F, Lestin HG, Burstein O, Anders O, Freund M. Vorläufige erfahrungen mit procalcitonin, C-reaktivem protein, neopterin, ausgewählten zytokinen und hämostaseparametern an patienten mit malignen hämatologischen erkrankungen, bei zytostatikainduzierter neutropenie und fieber hämostase und entzündung. *Hrsg O Anders, J Jacob Weller-Verlag, Neckargemünd.* 1998; 1:40-52.

Leteurtre S, Leclerc F, Wirth J, Noizet O, Magnenant E, Sadik A, Fourier C, Cremer R. Can generic paediatric mortality scores calculated 4 hours after admission be used as inclusion criteria for clinical trials? *Critical Care.* 2004; 8(4):R185-93.

Levin ASS, Dias MBGS, Oliveira MS, et al. Grupo e subcomissões de controle de infecção hospitalar do Hospital das Clínicas da FMUSP -*Guia de utilização de anti-Infeciosos e recomendações para prevenção de Infecções hospitalares* - Hospital das Clínicas da FMUSP-2005-2006; 38-9.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4):1250-6.

Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Sogtoen ACO, Dekker AW, van der Tweel I, Rozenberg-Arska M. C-reactive protein in the diagnosis and management of infectious in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991; 10(1):25-31.

Linares HA. The burn problem: a pathologist's perspective. In: Herndon DN, Jones JH (eds.). *Total burn care*. London: Saunders; 1996. p. 370.

Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wihelm M, Auner HW. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG - German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003; 82:S105-17.

Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Keller U, Becker KL, Müller B. *In vitro* and *in vivo* calcitonin-I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003; 144(12):5578-84.

López AF, Cubells CL, García GJJ, Pou JF and the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in Pediatric Emergency Departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicentre study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(10):895-903.

Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtischer A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(6):1737-41.

Lyytikäinen O, Valtonen V, Anttila VJ, Ruutu P. Evaluation of clinical and laboratory findings in leukaemic patients with blood cultures positive for *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect*. 1998; 38(1):27-35.

Macy E, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997; 43(1):52-8.

Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med*. 1995; 98(3):224-31.

Mándi Y, Farkas G, Takács T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Internat J Pancreatol*. 2000; 28(1):43-9.

Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(1):114-21.

Marc E, Ménager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guérin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin and viral meningitis: reducing unnecessary antibiotic treatments by routine analysis during an outbreak. *Arch Pediatr*. 2002; 9(4):358-64.

Marshall JC, Cook DJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23(10):1638-52.

Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock*. 2000; 14(6):586-9.

Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49(Suppl 1):S57-61.

Marx SJ, Aurbach GD, Gavin JR, Buell DW. Calcitonin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem*. 1974; 249(21):6812-6.

Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. *Cancer*. 1994; 73(9):2296-304.

Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001; 27(Suppl. 1):S3-9.

Mattsson E, Verhage L, Rollof J, Fleer A, Verhoef J, van Dijk H. Peptidoglycan and teichoic acid from *Staphylococcus epidermidis* stimulate human monocytes to release tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-6. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1993; 7(3):281-7.

Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000; 17(11):665-71.

Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, Harig F, von der Emde J. Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering*. 1998a; 3:174-8.

Meisner M, Khakpour S, Redl H. Induction of procalcitonin in an anhepatic baboon endotoxin shock model. In Twenty-fourth-Annual Conference on Shock of the Shock Society, Marco Island, Florida - USA. *Shock*. 2001a; 6:9-12.

Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma levels during continuous veno-venous hemofiltration in patients with acute renal failure and sepsis. *Intensive Care Med*. 1999a; 25(Suppl. 15):76.

Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Reinhart K. Elimination of procalcitonin during continuous veno-venous hemodiafiltration in patients with acute renal failure and sepsis. *Shock*. 1999b; 12(Suppl.):34.

Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001b; 18(2):79-87.

Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Schmidt J, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of PCT in patients with normal and impaired renal function. *Anesthesiology.* 1999c, 91(Suppl. 3A):A236.

Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002; 28(8):1094-102.

Meisner M, Reinhart K. Is procalcitonin really a marker of sepsis? *Int J Intens Care.* 2001; 8(1):15-25.

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin alter different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998b; 24(7):680-4.

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schmidt J, Harig F, von der Emde J. Post-operative plasma concentrations of procalcitonin and C-reactive protein after cardiothoracic surgery with and without extracorporeal circulation. *Brit J Anaesth.* 1998c; 80(Suppl. 1):79.

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J, Mangold G, Schüttler J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different APACHE II scores during the course of sepsis and MODS [abstract]. *Anaesthesiology*. 1997a; 87:243.

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999d; 3(1):45-50.

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Spiegel K, Schüttler J. Prognostische Bedeutung von Procalcitonin (PCT) bei Patienten mit Sepsis und systemischer Inflammation [abstract]. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1997b; 32(Suppl.):177.

Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Spiegel K. Procalcitonin (PCT) and CRP: Comparison of plasma concentrations at different SOFA-scores during the course of sepsis and MODS [abstract]. *Shock*. 1997d; 8(Suppl.):47.

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin - Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997c; 35(8):597-601.

Meisner M. Photobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002; 323(1-2):17-29.

Meisner M. Procalcitonin (PCT) *A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects*. New York; Georg Thieme Stuttgart, 2000.

Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998; 24(2):185-88.

Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard AL, Pachot A, Lepape A, Bienvenu J. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive Care Med*. 2003; 29(6):923-8.

Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr*. 1997; 86(2):209-12.

Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin N Am*. 1995; 75(2):257-77.

Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, Suarez-Domenech V, Bergman A, Müller B. Production of Procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res*. 2003; 35(5):290-5.

Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001; 84(4):332-6.

Müller B, Becker KL, Kränzlin M, Schächinger H, Huber PR, Nylén ES, Snider RH, White JC, Schmidt-Gayk H, Zimmerli W, Ritz R. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest*. 2000a; 30(9): 823-31.

Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000b; 28(4):977-83.

Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131(41-42):595-602.

Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86:396-404.

Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, Buchler MW. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2000c; 46(2):233-8.

Mullen CA. Which children with fever and neutropenia can be safely treated as outpatients? *Br J Haematol*. 2001; 112(4):832-7.

Mustafa M, Aquino V, Pappo A, Tkaczewski I, Buchanan G. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr*. 1996; 128(6):847-9.

Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage , Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000; 28(2):458-61.

Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med.* 1999; 25(9):1031.

Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(6):484-90.

Nylen E, Muller B, Snider R, Vath S, Wagner K, White J, Zulewsk H, Vannier E, Habener J, Becker K, Pathophysiological significance of calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *Shock.* 1999; 12(Suppl.1):14.

Nylen E, Snider R, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci.* 1996; 312(1):12-8.

Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr., Alzeer A. Effect of classic heart stroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med.* 1997; 25(8):1362-5.

Nylen ES, O'Neil W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res.* 1992; 24(9):439-43.

Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becjer KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998; 26(6):1001-6.

Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. Procalcitonin is higher in non-survivors during the clinical course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1996; 22(Suppl.):A245.

Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999a; 27(9):1814-8.

Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis. *Anaesthesist*. 1998; 47(7):581-7.

Oberhoffer M, Stonan I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*. 1999b; 134(1):49-55.

Oberhoffer M, Vogelsang H, Jäger L, Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicates intracellular procalcitonin content. *J Crit Care*. 199c; 14(1):29-33.

Oezeueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, Schnell-Kretschmer H, Temme H, Westphal S, Luley C, Kloer HU. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1998; 43(8):1763-9.

Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2002; 53(2):167-70.

Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, de la Bellacasa P, Carreras E, Mensa J. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2004; 126(3):372-6.

Ostermann H, Meinhardt A, von Eckardstein A, Meesters RM, Berdel WE, Kienast J. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in neutropenic sepsis [abstract]. *Ann Hematol*. 1998; 77(Suppl 2):554.

Parida SK, Schneider DB, Stoss TD, Pauly TH, McGillis JP. Elevated circulating calcitonin gene-related peptide in umbilical cord and infant blood associated with maternal and neonatal sepsis and shock. *Pediatr Res*. 1998; 43(2):276-82.

Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, Guyen MN. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne*. 2001; 22(8):706-14.

Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(5):365-71.

Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol*. 2005; 74(4):297-303.

Pihusch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreesen R, Kolb HJ, Holler E. Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):93-101.

Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993; 328(18):1323-32.

Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003a; 22(11):963-7.

Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Ped Infect Dis J*. 2003b; 22(5):438-42.

Preas HL, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, Suffredini F. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis.* 2001; 184(3):373-6.

Proulx F, Fagan M, Farrel CA. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest.* 1996; 109(4):1033-7.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273(2):117-23.

Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG. The role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* 1997a; 41(6):832-40.

Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger H. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg.* 1997b; 21(2):155-61.

Reid CD, Charache S, Lubin BH. *Management and therapy of sickle cell disease.* NIH publication .Bethesda MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute 1995; 95:2117.

Reinhart K. Diagnosis of sepsis-Novel and conventional parameters. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67(10): 675-82.

Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003; 92(2):243-5.

Riché FC, Cholley BO, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C-reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2003; 133(3):257-62.

Rintala E, Remes K, Salmi TT, Koskinen P, Nikoskelainen J. The effect of pretransplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation. *Infection.* 1997; 25(6):335-8.

Rintala E. Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis.* 1994; 26(1):77-84.

Robinson JO, Calandra T, Marchetti O. Utility of procalcitonin for the diagnosis and the follow-up of infections in febrile neutropenic patients. *Rev Med Suisse.* 2005; 1(13):878-82, 885-86.

Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature.* 1983; 304(5922):129-35.

Ruokonen E, Nousiainen K, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18(4):283-5.

Russwurn S, Stonas I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock*. 2001; 16(2):109-12.

Sablotzki A, Börgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E. Lipopolysaccharide-Binding Protein(LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49(5):273-8.

Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31(12):1137-42.

Sauer M, Tiede K, Volland R, Fuchs D, Zintl F. Procalcitonin and C-reactive protein: comparison of two markers for sepsis-syndrome in severely immunocompromised children after bone marrow transplantation. *Klin Paediatr*. 2000; 212(1):10-5.

Schots R, Kaufman L, Van Riet I, Lacor P, Trullemans F, De Waele M. Monitoring of C-reactive protein after allogeneic bone marrow transplantation identifies patients at risk of severe transplant-related complications and mortality. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22(1):79-85.

Schröder J, Staubach KH, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg*. 1999; 384(1):33-8.

Schuttrumpf S, Binder L, Hageman T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4):468-73.

Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000; 28(6):1828-32.

Scirè CA, Caporali R, Perotti C, Montecucco C. Plasma procalcitonin in rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2003; 55(2):113-8.

Scott LK, Grier LR, Arnold TC, Conrad SA. Serum procalcitonin concentration as a negative predictor of serious bacterial infection in acute sickle cell pain crisis. *Med Sci Monit*. 2003; 9(10):CR426-31.

Sherertz RJ. Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 1996; 17(11):746-52.

Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand J Clin Invest*. 2001; 61(7):567-74.

Sipsas NV, Bodey GP, Kontoylannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st. century. *Cancer*. 2005; 103(6):1103-13.

Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiff H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrology*. 2002; 15(3): 297-301.

Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17(6):409-12.

Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B. Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc*. 1997; 29(2-1):584-5.

Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis*. 1995; 171(1):225-8.

Steinwald PM, Becker KL, Nylen ES, Snider RH, White JC. *Hyperprocalcitonemia of E.coli sepsis in hamster model: association with hypocalcemia and hyperphosphatemia* [abstract]. In 10th Internat Congress of Endocrinology, June 1996, San Francisco, CA 1998.

Struck J, de Almeida P, Bergmann A, Morgenthaler NG. High concentrations of procalcitonin but not mature calcitonin in normal human milk. *Horm Metab Res*. 2002; 34(8):460-5.

Stryjewski GR, Nylen ES, Bell MJ, Snider RH, Becker KL, Wu A, Lawlor C, Dalton H. Interleukin-6, interleukin-8 and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenia children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(2):129-35.

Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy*. 2000; 46(2):77-85.

Südhoff T, Wehmeier A, Arning M, Bauser U, Schlömer U, Aul C, Schneider W. Increases of sICAM-1 during neutropenic pneumonia in leukemic patients. *Leukemia*. 1997; 11(19):346-51.

Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000; 26(9):1232-8.

Talcott JA. Assessing risk in cancer patients with fever neutropenia. In Klastersky JA (ed.). *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag, 1997. p. 23-7.

Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet*. 1995; 346(8991-8992):1675-80.

Ugarte H, Silva E, Mercan D, de Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999; 27(3):498-504.

Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med.* 2002; 28(11):1606-12.

van Langevelde P, Joop K, van Loon J, Frölich M, Groenneveld PH, Westendorp RG, van Dissel JT. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(6):1343-8.

Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schwig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2005; 25(6):397-402.

Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Gonçalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a Cancer Center. *Rev Paul Med.* 2000; 118(5):131-8.

Verboon-Maciolek MA, Thijsen SFT, Hemels MAC, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, Voorbij HAM, Rijkers GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res.* 2006; 59(3):457-61.

Viallon A, Pouzet V, Zéni F, Tardy B, Guyomarc'h S, Lambert C, Page Y, Bertrand JC. Diagnostic rapide du type de méningite (bactérienne ou virale) par le dosage de la procalcitonine sérique. *Presse Med.* 2000; 29(11):584-8.

Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 18(4):CD003992

Viedma J, Perez-Mateo M, Dominguez J, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*. 1992; 33(9):1264-7.

Vincent JL, Byl B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. *Sepsis*. 2000; 4(1):15-9.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707-10.

Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997; 25(2):372-4.

von Eiff M, Zühlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten M, van de Loo J. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies - Diagnostic approaches. *Ann Hematol*. 1985; 70(3):135-41.

von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin- a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 1998; 24(8): 745-50.

von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IGH, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(7):539-44.

von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hanhn-Ast C, Glasmacher A, Stuber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2006; 14(12):1241-5.

Wagner FD, Jonitz B, Evgenij V, Potapov V, Qedra N, Wegscheider K, Abraham K, Ivanitskaia EA, Loebe M, Hetzer R. Procalcitonin, a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation*. 2001;104(Suppl. 12):I192-6.

Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000; 28(4): 950-7.

Weglöhner W, Struck J, Fischer-Schulz C, Morgenthaler NG, Otto A, Bohuon C, Bergmann A. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001; 22(12):2099-103.

Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003; 3(2):115-27.

Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL. Serum procalcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(9):3296-301.

Whang KT, Vath SD, Nylen ES, Muller B, Qichang Li, Tamarkin L, White JC. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock.* 1999; 12(4): 265-73.

Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38(Pt 5):483-93.

Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann C, Lindner K, Schobersberger W. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002; 30(5):1112-7.

Wiedermann FJ, Schobersberger W, Widner B. Laboratory markers to support early diagnosis of infection and inflammation. In Wiedermann FJ. *Multiple Organ Failure: Pathophysiology, Prevention, and Therapy.* New York: Springer-Verlag. 2000. pp 477-91.

Wildling E, Pusch F, Aichelburg A, Zimpfer M, Weinstabl C. Procalcitonin is elevated in patients after severe injury [abstract]. *Intensive Care Med.* 1997; 23(Suppl.):S62.

Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patient with multiple organ system failure. *Crit Care Med.* 1986; 14(4):271-4.

Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intensive Care*. 1994; 5(Suppl. 2):89-98.

Zintl F, Sauer M, Fuchs D, Hermann J, Reinhart K. High serum procalcitonin (PCT) concentrations in children and adults after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT)- an indicator for poor prognosis in severe infections. *Blood*. 1996; 88(Suppl. 1):266b [abstract].