



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MATEUS FRAGA MINUZZI

**PROCALCITONINA COMO FERRAMENTA PARA
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE**

BRASÍLIA

2012

MATEUS FRAGA MINUZZI

**PROCALCITONINA COMO FERRAMENTA PARA
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo científico
ao UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do curso de Bacharelado em
Biomedicina.

Orientador(a): Prof(a) Tania Cristina Santos
Andrade

BRASÍLIA

2012

SUMÁRIO

RESUMO	3
1 – INTRODUÇÃO	4
2 – SEPSE	4
3 – FISIOPATOLOGIA DA SEPSE	6
4 – DIAGNÓSTICO DA SEPSE	7
5 – PROCALCITONINA (PCT)	8
5.1 – MECANISMOS DE INDUÇÃO DA PCT	9
5.2 – PCT E DIAGNÓSTICO DA SEPSE	10
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
ABSTRACT	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

PROCALCITONINA COMO FERRAMENTA PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE SEPSE

Mateus fraga Minuzzi¹; Tania Cristina Santos Andrade²

RESUMO –A sepse atualmente é uma das maiores preocupações da saúde pública, observando-se índices elevados de incidência e de mortalidade em UTIs. Existem métodos convencionais para o seu diagnóstico, porém estes não demonstram de que maneira o paciente está respondendo a infecção e não auxiliam na determinação da severidade da mesma. Biomarcadores são ferramentas que têm ganhado espaço nesta área de maneira promissora, dentre estes a procalcitonina tem recebido grande destaque por sua sensibilidade e especificidade para sepse, pelo auxílio na determinação do prognóstico e principalmente pelo amparo que esta proporciona no tratamento com antibióticos, reduzindo o tempo de exposição do paciente a estes.

Palavras-chaves:Sepse, Infecção, Biomarcadores, Procalcitonina.

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Mestre em Biologia Molecular, Universidade de Brasília – UnB. Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

1 INTRODUÇÃO

A sepse é definida como um processo inflamatório sistêmico do organismo em defesa a um quadro infeccioso resultante da ação de microrganismos e suas toxinas. Sua evolução está associada a um pior prognóstico para o paciente, resultando em choque séptico, disfunção múltipla de órgãos e óbito (BONE et al., 1992).

Estudos comprovam que a incidência de mortalidade por sepse e seus agravamentos é uma das maiores em Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs), relatando incidências de 57 por 1.000 pacientes-dia no Brasil em 2004 e 24 por 10.000 nos Estados Unidos da América em 2008 (ANDRIOLO et al., 2004; SILVA et al., 2004; HALL et al., 2011).

Devido a sua importância clínica, nos últimos anos muitos estudos têm sido realizados no âmbito de desenvolver tratamentos e ferramentas para o diagnóstico precoce que melhorem o prognóstico da sepse. Dentro destas novidades, inúmeros marcadores têm sido sugeridos e testados. A Proteína C-Reativa (PCR) e a Procalcitonina (PCT) são bons exemplos de marcadores, que auxiliam na investigação de casos de infecção e sepse (LOBO, 2007).

O objetivo deste trabalho é verificar na literatura registros do uso da procalcitonina como biomarcador de sepse, visando analisar sua sensibilidade e especificidade para este diagnóstico.

2 SEPSE

A sepse é a resposta inflamatória sistêmica do organismo a uma infecção. Na Conferência de Consenso ocorrida em 1992 foi proposta a denominação “Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica” (SIRS) para descrever todos os processos inflamatórios que acometem vários órgãos simultaneamente independentemente da sua causa. Quando a SIRS for resultante de um processo infeccioso comprovado, a terminologia “sepse” é utilizada. Neste caso, a sepse é resultante da ação de qualquer microrganismo e/ou suas toxinas (BONE et al., 1992; CARVALHO, 2003).

As manifestações da sepse são observadas através da temperatura corporal ($>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$); frequência cardíaca (>90 bpm); frequência respiratória (>20 rpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHG); e leucócitos (>12.000 cels/ mm^3 ou <4.000 cels/ mm^3 ou presença $>10\%$ de células imaturas). No entanto, para comprovação do estabelecimento da sepse é necessária a presença de pelo menos duas destas condições acima (BONE et al., 1992).

Quando hipotensão, hipoperfusão e disfunção orgânica estiverem associadas a duas ou mais das condições padrões de sepse, esta passa a ser considerada grave. Independente da reposição volumétrica, se a sepse grave cursar com hipotensão associada a anormalidades na perfusão diz-se que o paciente está em “choque séptico” (BONE et al., 1992; JANAHÚ et al., 2010).

A sepse constitui uma das complicações com maior taxa de mortalidade, devido principalmente a alta prevalência e incidência nas Unidades de Tratamento Intensivo – UTIs (PINTO, 2009). Segundo Hall e colaboradores (2011) a taxa de internações por sepse dobrou entre os anos de 2000 a 2008, passando de 11,6/10.000 habitantes para 24,0/10.000 habitantes respectivamente. Em 2008, 2% dos pacientes em internação apresentaram sepse. Destes casos, 17% resultaram em óbito do paciente, quase oito vezes mais letal que os outros diagnósticos (2%).

Em um estudo em hospitais brasileiros, denominado BASES, Silva e colaboradores (2004) concluíram que a sepse é um problema de grande relevância para o sistema de saúde público brasileiro, relatando uma densidade de incidência de 57 por 1.000 pacientes-dia. Neste estudo, 884 pacientes foram acompanhados, destes 46,9% foram diagnosticados com sepse, 27,3% com sepse severa e 23% evoluíram para choque séptico, observando-se um índice de mortalidade crescente de acordo com a evolução da sepse. Sales Júnior e colaboradores (2006) realizaram mais recentemente um estudo, também em hospitais brasileiros, onde 3.128 pacientes foram analisados e destes 16,7% foram diagnosticados com sepse, sepse severa e choque séptico, resultando em um índice de mortalidade igual a 46,6%, no decorrer de 28 dias.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de sepse incluem: idade avançada (>65 anos); idade prematura (<1 ano); imunossupressão; fatores genéticos e procedimentos invasivos (ANGUS, 2001; MARTIN, 2003; ZANON et al., 2008).

3 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A sepse é resultante da complexa interação entre microrganismos e seus componentes e secreções (endotoxinas e exotoxinas) com a resposta imune, pró-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro (RUSSEL, 2006). Sendo suas manifestações clínicas resultantes da liberação sistêmica de mediadores inflamatórios (BENJAMIM, 2001).

O processo inflamatório inicial da sepse ocorre através do reconhecimento dos patógenos pelos receptores Toll-Like2 e 4 (TLR2 e TLR4) da resposta imune inata e pelo CD14+ (células T ajudantes) da resposta imune adaptativa (HENKIN, 2009). O TLR2 reconhece as exotoxinas presentes na parede celular de bactérias Gram-positivas e o TLR4 reconhece as endotoxinas presentes na parede celular de bactérias Gram-negativas. A ativação destes receptores estimula a sinalização intracelular, promovendo a transcrição de fatores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina1 (IL-1) (RUSSEL, 2006; HENKIN et al., 2009). Ambas as citocinas promovem o recrutamento de leucócitos e ativam e estimulam a adesão de células endoteliais (BENJAMIM, 2001).

Os neutrófilos recrutados causam edema tecidual, devido a sua ação sobre o endotélio, consequentemente aumentando a permeabilidade vascular. As células endoteliais ativadas liberam óxido nítrico, um potente vaso dilatador, que age como um mediador no choque séptico. O TNF- α e a IL-1 também são responsáveis pela ativação da resposta imune adaptativa, caracterizada pela: liberação de imunoglobulinas facilitadoras de apresentação de antígenos para células fagocitárias, através das células B e; ação secretora de citocinas pró-inflamatórias pelas células T ajudantes. Ambos os processos são responsáveis por amplificar a resposta imune

inata. O recrutamento de leucócitos, principalmente de monócitos e macrófagos tem como consequência a síntese de outras citocinas, como as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) que entre alguns dos seus efeitos resulta na produção de proteínas de fase aguda, como o PCR (RUSSEL, 2006; HENKIN et al., 2009). O quadro sistêmico caracteriza-se quando há a presença de citocinas pró-inflamatórias, bactérias ou suas toxinas na circulação sanguínea e a consequente ativação dos leucócitos circulantes (BENJAMIM, 2001).

Durante a sepse, também há alteração da cascata de coagulação, com aumento dos fatores pró-coagulantes e diminuição dos fatores anticoagulantes (RUSSEL, 2006).

4 DIAGNÓSTICO DA SEPSE

A sepse é um quadro clínico de grande relevância. Dados epidemiológicos demonstram estatisticamente que a mesma é responsável por um número considerável de internações e ao curso desta podem-se notar agravamentos, que afetam negativamente o prognóstico do paciente. Estes são descritos como, sepse severa, choque séptico e a síndrome da disfunção múltipla de órgãos (BONE et al., 1992).

Devido principalmente ao alto índice de mortalidade e suas graves sequelas, o diagnóstico precoce é extremamente necessário. Existem vários métodos convencionais para a avaliação da infecção e consequente sepse, como por exemplo, a observação dos sinais clínicos do paciente, contagem de leucócitos (leucocitose), avaliação dos parâmetros de coagulação (plaquetopenia) e hemoculturas (crescimento de colônias de bactérias e fungos). Mais recentemente citocinas e proteínas associadas aos eventos inflamatórios têm sido propostas como biomarcadores para sepse, como por exemplo, a Proteína C-Reativa (PCR), a procalcitonina (PCT), o TNF- α e as interleucinas IL-6 e IL-8. Porém, muitos destes marcadores não possuem especificidade relevante e estão mais associados ao prognóstico do que ao diagnóstico dos pacientes (CARVALHO, 2003; BARBOSA et al., 2004; LOBO, 2007).

O diagnóstico precoce e a identificação do local inicial da infecção são fatores de grande relevância, podendo afetar o índice de mortalidade e guiar o tratamento com antibióticos de modo que este seja mais efetivo (ANGUS, 2001; MARRA et al., 2004; RUSSEL, 2006). Biomarcadores vem sendo estudados com bastante interesse exatamente por isto. Ao contrário dos métodos convencionais, estes conseguem elucidar efetivamente a resposta do paciente à infecção, agilizar o diagnóstico, determinar a severidade e auxiliar no tratamento com antibióticos (DIAZ, 2008).

5 PROCALCITONINA (PCT)

A procalcitonina é um pré-hormônio utilizado pelas células C da tireóide para produção do hormônio calcitonina, composto por 116 aminoácidos (DANDONA et al., 1994; MASSARO, 2007). Em indivíduos saudáveis o nível sérico da PCT é indetectável (DIAZ, 2008).

O gene CALC-1 (localizado no cromossomo 11) é o responsável pela codificação e transcrição da PCT e da calcitonina. Em indivíduos saudáveis, normalmente a transcrição extratireoidiana deste gene está suprimida e a sua expressão é limitada nas células neuroendócrinas da glândula tireóide, mesmo assim pode se observar uma fraca transcrição extratireoidiana (RUSSWURM, 2001; MEINSER, 2002; DIAZ, 2008).

Segundo Weglöhner (2001) um estudo demonstrou que a PCT em pacientes com sepse é composta por 114 aminoácidos. Outros trabalhos sugerem que nestes indivíduos a origem da procalcitonina é extratireoidiana, observando-se a produção e liberação de PCT em células monocíticas, macrófagos e leucócitos de vários órgãos (OBERHOFFER, 1999a; OBERHOFFER, 1999b; MEISNER, 2002) como, por exemplo, o fígado e o pulmão onde quantidades relevantes de PCT são observadas durante a sepse (MASSARO, 2007). Outras condições também podem alterar os valores da PCT, como: infecções virais, parasitárias e fúngicas; doenças neoplásicas; pancreatites;

queimaduras; traumas e cirurgias, porém não tão significativamente como na sepse (DIAZ, 2008; IRWIN, 2011).

5.1 MECANISMOS DE INDUÇÃO DA PCT

A ação sistêmica das endotoxinas bacterianas é o principal estímulo para a indução da PCT (MEISNER, 2002), entretanto bactérias Gram-positivas e suas citocinas também estimulam esta indução (DANDONA et al., 1994). Agentes pró-inflamatórios, como o TNF- α e as interleucinas IL-2, IL-6 e IL-8 também desencadeiam a liberação de PCT e tanto estas citocinas quanto as toxinas bacterianas estimulam a expressão do RNAm da PCT em leucócitos mononucleares humanos (BENSOUSSAN et al., 1997; RUSSEL, 2006; MASSARO, 2007).

Valores não tão elevados da PCT, porém também alterados são observados em pacientes politraumatizados, com queimaduras agudas, neonatos e pós-infarto do miocárdio (NYLEN et al., 1997; CHIESA et al., 1998; von HEIMBURG et al., 1998; KUSE et al., 2000).

Alguns trabalhos experimentais demonstram que após o estímulo infeccioso a indução da síntese e a liberação da PCT ocorrem rapidamente, sendo possível observar níveis diagnósticos elevados após 2 a 6 horas. A normalização destes valores alterados pós-recuperação do paciente também é precoce, retornando aos níveis basais em aproximadamente 48 horas (DANDONA et al., 1994; MEISNER, 1997a; MEISNER, 1997b). Nestes processos infecciosos, onde há uma elevada indução da produção e liberação da PCT não nota-se um crescimento paralelo nos níveis de calcitonina (IRWIN, 2011).

5.2 PCT E DIAGNÓSTICO DA SEPSE

A função fisiopatológica da PCT durante o processo infeccioso ainda não é clara, supõe-se que ela esteja associada ao processo inflamatório, visto que são agentes pró-inflamatórios que estimulam a sua liberação (REINHART, 2001).

Em função da sua rápida elevação em resposta a estímulos infecciosos, a PCT tem sido sugerida para o diagnóstico precoce da sepse e para auxiliar a diferenciar esta de outras formas de SIRS (BARBOSA et al., 2004; IRWIN, 2011). Segundo Chen e colaboradores (2012), a PCT é um teste rápido, de alta especificidade e sensibilidade e outros estudos apontam que a utilização desta como ferramenta para diagnóstico precoce da sepse reduz o índice de mortalidade (ANGUS, 2001; JIN et al., 2010). Além disto, a PCT esta associada ao prognóstico do paciente, onde níveis muito elevados indicam um pior prognóstico (ANDRIOLO et al., 2004; SUBERVIOLA et al., 2012).

Barbosa e colaboradores(2004) sugerem que pacientes com dosagens de PCT inferiores a 0,5 ng/mL não estão com sepse e que o diagnóstico desta em UTIs deve ocorrer quando os níveis de PCT estiverem acima de 1,0 ng/mL. Mais recentemente, Schuetz e colaboradores (2011) publicaram em seu estudo valores de corte contrastantes: abaixo de 0,25 ng/mL o indivíduo não está com sepse e acima de 0,5 ng/mL o paciente pode ter desenvolvido sepse e é recomendável o início do tratamento com antibióticos. Neste mesmo artigo ainda é afirmado que um valor de corte de 0,1 ng/ml pode diferenciar uma infecção verdadeira de uma resposta inflamatória não infecciosa. Para choque séptico o valor de corte é 1,5 ng/mL (MEISNER, 2002).

Outra vantagem relacionada à procalcitonina é a velocidade da normalização dos seus níveis após a recuperação do paciente, sendo aproximadamente de 48 horas (DANDONA et al., 1994), assim, podemos usar a procalcitonina como guia para um uso mais racional dos antibióticos (CHRIST-CRAIN et al., 2006). De acordo com estudos realizados em neonatos foi possível reduzir esta exposição em 22 horas (STOCKER et al., 2010), enquanto em outros estudos observou-se uma redução de 2 a 4 dias (SCHUETZ et al., 2009; KOPTERIDES et al., 2010; IRWIN et al., 2011). De acordo com Bouadma e colaboradores (2010) após gerarem um estudo analítico e experimental em

UTIs, dividindo os pacientes em 2 grupos (grupo controle e grupo procalcitonina), relataram uma redução de 3 dias no tratamento com antibióticos no grupo procalcitonina em relação ao grupo controle.

Muitos estudos foram desenvolvidos sobre a eficiência da PCT para o diagnóstico precoce da sepse quando comparada a outros marcadores biológicos, principalmente com a PCR. Não há diferença significativa na sensibilidade para detecção de sepse entre PCT e PCR, porém existe uma correlação de níveis elevados de PCT ao mau prognóstico, fato não observado na PCR (ANDRIOLO et al., 2004; da SILVA et al., 2005).

Em 1998, Brunkhorst e colaboradores relataram um caso de uma paciente de 76 anos que após uma transfusão contaminada por bactéria desenvolveu quadro séptico. Neste estudo, eles conseguiram acompanhar a dosagem de PCR e PCT do paciente a cada 1 hora. Depois de 2,5 horas os níveis de PCT já estavam altos (2,2 ng/mL) e com 13,5 horas atingiu um pico equivalente a 3.000 vezes o valor basal (268,0 ng/mL) enquanto a PCR teve um leve aumento após 12 horas e atingiu seu pico somente após 30 horas. Tempo parecido para a detecção da PCT (12 horas) também foi observado em estudo feito para diferenciar crianças com quadros sépticos em uma UTI pediátrica (FIORETTO et al., 2007).

A PCT também é superior à contagem de leucócitos para diagnosticar precocemente a sepse (POURAKBARI et al., 2010). A PCR também está elevada em diversas outras doenças não infecciosas e permanece elevada por vários dias após a recuperação do paciente, enquanto a PCT é significativamente mais específica para infecções e sua meia-vida é de aproximadamente 24 horas (ZAVARIZ et al., 2006).

Outros marcadores também podem ser utilizados, como por exemplo, as citocinas mediadoras da resposta inflamatória, porém estas têm baixa especificidade, e seus níveis também apresentam-se elevados em situações não infecciosas (ZAVARIZ et al., 2006). Apesar de suas vantagens a PCT ainda é muito onerosa comparada a outros marcadores também eficientes para o diagnóstico precoce da sepse (BARBOSA et al., 2004).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse, hoje, apesar de todos os avanços tecnológicos no segmento é uma das doenças com maior incidência e mortalidade em UTIs, com grande relevância na saúde pública mundial. Muitos biomarcadores têm sido alvos de estudos para o diagnóstico precoce da sepse, entre estes a PCT. Com esta revisão foi possível observar que apesar da sua fisiopatologia na sepse não ser conhecida, a PCT tem tido grande destaque pela brevidade que ela possibilita ao diagnóstico, pela sua sensibilidade e especificidade para sepse, pela antecipação do prognóstico e principalmente pelo auxílio que ela proporciona na terapia com antibióticos, favorecendo uma redução no tempo de exposição a estes. Sabe-se que a composição da PCT não é a mesma em indivíduos saudáveis e em indivíduos com sepse, porém não existe uma explicação que justifique isto, podemos supor que esta alteração esteja associada à não produção paralela de calcitonina durante a sepse, porém para confirmar esta suposição estudos que visem compreender sua estrutura e dinâmica durante a sepse são necessários.

Nota-se também que ainda há muitas divergências quanto aos valores de corte para o diagnóstico da sepse e seus agravamentos, sendo necessários mais estudos experimentais nesta área para obter um consenso. Outro fator que inibe seu uso e desencoraja mais pesquisas é o seu alto custo quando comparada a outras técnicas disponíveis. Porém, é necessário ressaltar que o seu alto custo pode ser compensando com a consequente redução no tempo de exposição a antibióticos e internação em UTIs.

PROCALCITONIN USED LIKE A IMPLEMENT TO EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS

ABSTRACT – Sepsis is currently a major concern of public health, observing high incidence and mortality in ICUs. There are conventional methods for diagnosis. But these do not show how the patient is responding to infection and do not assist in determining the severity of it. Biomarkers are tools that have gained importance in this area promisingly, among these, procalcitonin has been receiving great emphasis by its sensitivity and specificity for sepsis, for assistance in determining the prognosis and mainly by the support that it provides in the treatment with antibiotics, reducing the time of exposure of the patient to these.

Keywords:Sepsis, Infection, Biomarkers, Procalcitonin

Referências Bibliográficas

ANDRIOLO, A.; COSTA, R. P.; NOVO, N. F. Pró – calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. **J. Bras. Patol.Med. Lab.**, v. 40, n. 3, p. 169-74, junho. 2004.

ANGUS, D. C.; WAX, R. S. Epidemiology of sepsis: An update. **Crit. Care Med.**, v. 29, n. 7, p. 109 – 16, julho.2001.

BARBOSA, A. P. et al. Critérios para diagnóstico e monitorização da resposta inflamatória. **RBTI**, v. 16, n. 2, p.105-108, abril/junho. 2004.

BENJAMIM, C. F. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 18 – 26, jan./mar. 2001.

BENSOUSAN, T. A., et al. Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during model of SIRS. **Shock**, v. 8, p. 47-48. 1997.

BONE, R. C. et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 20, p. 864 – 74. 1992.

BOUADMA, L., et al. Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomized controlled trial. **Lancet**, v. 375, p. 463-474. 2010.

BRUNKHORST, F. M; HEINZ, U.; FORYCKI, Z. F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis.**Intens. Care Med.**, v. 24, p. 888 -92, 1998.

CARVALHO, P. R. A.; TROTTA, E. de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **J. Pediatr.**, v. 79, n. 2, p. 195 – 204. 2003.

CHEN, S. Diagnostic performance of procalcitonin for hospitalized children with acute pyelonephritis presenting to the pediatric emergency department. **Emerg. Med. J.** 2012.

CHIESA, C. et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 664 – 72. 1998.

CHRIST–CRAIN, M. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community – acquired pneumonia: a randomized trial. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 174, p. 84 – 93. 2006.

Da SILVA, A. V. R.; MACHADO, F. S. Procalcitonina e proteína c reativa como indicadores de sepse. **RBTI**, v. 17, n. 3, p. 212-216, julho/setembro. 2005.

DANDONA, P., et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79, n. 6, p. 1605-1608. 1994.

DIAZ, M. M. O. **Procalcitonina como biomarcador diagnóstico nas doenças infecciosas**. 2008. Monografia (Curso de Especialização) – Universidade de Brasília.

FIORETTO, R. J. et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock. **J. Pediatr.**, v. 83, p. 323-328. 2007.

HALL, M. J. et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals. **NCHS Data Brief**, n. 62, junho. 2011.

HENKIN, C. S. et al. Sepse: uma visão atual. **Scientia Medica**, v. 19, n. 23, p. 135 – 45, julho/setembro. 2009.

IRWIN, A. D.; CARROL, E. D. Procalcitonin. **Arch. Dis. Child. Pract. Ed.**, v. 96, p. 228-233. 2011.

JANAHÚ, L. T. de A., et al. Estudo retrospectivo sobre sepse. **Revista Intensiva**. 2010.

JIN, M.; KHAN, A. I. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. **Labmedicine**, v. 41, n. 3, março, p. 173-177. 2010.

KOPTERIDES, P. et al. Procalcitonin guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Crit. Care Med**, v. 38, p. 2229-2241. 2010.

LOBO, S. M.; LOBO, F. R. M. Markers and Mediators of Inflammatory response in infection and sepsis. **RBTI**, v. 19, n. 2, p. 211-215. 2007.

KUSE, E. R., et al. A new diagnostic tool in complications following liver transplantation. **Intensive Care Med.**, v. 26, n. 2. 2000.

MARRA, A. R., et al. Controle do foco – Diagnóstico e Tratamento. **RBTI**, v. 16, n. 2, p. 109-103, abril/junho. 2004.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **N. Engl. J. Med**, p. 1546-1554. 2003.

MASSARO, K. S. R. **Procalcitonina (PCT) como indicador de infecção grave em adultos neutropênicos febris**. 2007. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo.

MEISNER, M. et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different Apache II scores during the course of sepsis and Mods. **Anaesthesiology**, n. 87, p. 243, 1997a.

MEISNER, M. et al. Procalcitonin (PCT) and CRP: comparison of plasma concentrations at different Sofa-scores during the course of sepsis and Mods. **Shock**, n. 8, p. 47, 1997b.

MEISNER, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. **Clinica Chimica Acta**, n. 323. 2002.

NYLEN, E. S., et al. Effect of classic heart stroke on serum procalcitonin. **Crit, Care Med**, v. 25, n. 8. 1997.

OBERHOFFER, M. et al. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leucocytes indicates intracellular procalcitonin content. **J. Crit. Care.**, n. 14, p. 29-33, 1999a.

OBERHOFFER, M. et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. **J. Lab. Clin. Med.**, n. 134, p. 49-55, 1999b.

PINTO, J. da S., et al. Sepse–Choque séptico–SIRS – Disfunção de Múltiplos Órgãos: uma breve revisão. **Revista Intensiva**. 2009.

POURAKBARI, B. et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 3. P. 252-255. 2010.

REINHART, K. Diagnosis of sepsis–Novel and conventional parameters. **Minerva Anesthesiol.**, v. 67, n. 10. 2001.

RUSSEL, J. A. Management of Sepsis. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, n. 16, p. 1699-1713. outubro. 2006.

RUSSWURM, S. et al. Procalcitonin and CFRP-1 mRNA expression. In various human tissues. **Shock**, v. 16, n. 2, p. 109-112. 2001.

SALES JÚNIOR, J. A. et al. Sepse Brasil: Estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. **RBTI**, v. 18, n. 1, p. 9-17 janeiro/março. 2006.

SCHUETZ, P.; ALBRICH, W.; MUELLER, B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. **BMC Med.**, v. 9, n. 107. 2011.

SCHUETZ, P. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections the ProHOSP randomized controlled trial. **JAMA**, p. 59-66. 2009.

SILVA, E. et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). **Disponível em:** <<http://ccforum.com/content/8/4/R251>. junho. 2004.> Acessado em: 23 de outubro 2012.

STOCKER, M. et al. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. **Neonatology**, n. 97, p. 165-174. 2010.

SUBERVIOLA, B. et al. Valor pronóstico da clarificação de procalcitonina, PCR y leucócitos en el shock séptico. **Med. Intensiva**, v. 36, n. 3, p. 177-184. 2012.

Von HEIMBURG, D., et al. Procalcitonin- a sepsis parameter in severe burn injuries. **Burns**, v. 24, n. 8. 1998.

WEGLÖHNER, W. et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. **Peptides**, n. 22, p. 2099-2103. 2001.

ZANON, F. et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **RBTI**, v. 20, n. 2, p. 128-134. 2008.

ZAVARIZ, S. M. R. et al. Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scientia Medica**, v. 16, n. 1, p. 29-37, janeiro/ março. 2006.