

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

CAIO GOMES RECO
GUSTAVO BINDA GOUVÊA
MILANA PADOVAN MILANEZI

**A RELAÇÃO DA PROCALCITONINA COM O DESFECHO DE PACIENTES
INFECTADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

VITÓRIA
2022

CAIO GOMES RECO
GUSTAVO BINDA GOUVÊA
MILANA PADOVAN MILANEZI

**A RELAÇÃO DA PROCALCITONINA COM O DESFECHO DE PACIENTES
INFECTADOS PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-COV-2): UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Luciana Neves Passos
Coorientador: Prof^a. Dra. Marcela Souza Lima Paulo

VITÓRIA
2022

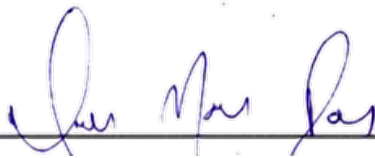
**CAIO GOMES RECO
GUSTAVO BINDA GOUVÊA
MILANA PADOVAN MILANEZI**

**A RELAÇÃO DA PROCALCITONINA COM O DESFECHO DE PACIENTES INFECTADOS PELO NOVO
CORONAVÍRUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 07 de Dezembro de 2022

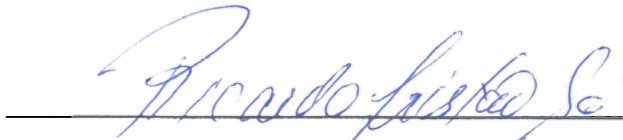
BANCA EXAMINADORA



Dra. Luciana Neves Passos – Professora de Medicina – EMESCAM (Orientador)



Dra. Carolina Rocio Oliveira Santos – Professora de Medicina – EMESCAM (Banca interna)



Dr. Ricardo Tristão Sá – Professor de Medicina – EMESCAM (Banca interna)

Primeiramente gostaríamos de agradecer a nossa orientadora, Dra. Luciana Neves Passos, pelos ensinamentos, pela ajuda e paciência, guiando nosso aprendizado e desempenhando um papel fundamental em nossa formação profissional. À professora Marcela Souza Lima Paulo, pelos conselhos, pela dedicação e pelo excelente comprometimento com a disciplina do Trabalho de Conclusão de Curso. Ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e à instituição EMESCAM, que há 6 anos nos acolheu e nos ensinou durante todo esse tempo. Por fim, um agradecimento a todos os nossos colegas, pela constante troca de aprendizado e experiências.

RESUMO

Introdução: Dezembro de 2019, em Wuhan, surge a epidemia do novo Coronavírus, doença contagiosa e que em 2020 passa a ser considerada uma pandemia. Embora a maioria dos pacientes infectados apresentam-se com doença leve, parte dos mesmos pode desenvolver pneumonia grave e ir a óbito. Nesse estudo, será avaliado um biomarcador que pode estar alterado nesta infecção, a Procalcitonina (PCT), e o seu desfecho nos pacientes acometidos. **Objetivo:** Relacionar a Procalcitonina com o desfecho de pacientes infectados pelo novo Coronavírus (Sars-Cov-2). **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, em que o levantamento de dados se deu por meio do PubMed. Filtros foram adicionados para melhor estruturação da pesquisa, além de critérios de inclusão e exclusão. Outros artigos foram lidos de forma integral e escolhidos com base na relevância e contribuição com o assunto. **Resultados:** 11 estudos foram incluídos. Predominaram artigos de coorte e diferentes pontos de corte de PCT foram identificados, variando de 0,05 a 0,5 ng/mL. A maior parte dos estudos evidenciou que a PCT está associada à gravidade, presença de infecção bacteriana e/ou mortalidade pela Covid-19. **Discussão:** Analisados os artigos, foi perceptível que, apesar de algumas discordâncias entre eles, a maioria cita a PCT como um importante marcador de coinfeção bacteriana. Dessa forma, pode ser possível utilizá-lo como ferramenta para uso otimizado de antibioticoterapia e, associado a outros biomarcadores e condições clínicas, como um preditor de pior desfecho nos pacientes. **Conclusão:** A PCT é um marcador que encontra-se elevado em condições graves no curso da COVID-19 e relaciona-se principalmente com a presença de coinfeção bacteriana, porém novos estudos precisam ser realizados para o melhor conhecimento da doença e a sua relação com marcadores inflamatórios.

Palavras-chave: Procalcitonina. Covid-19. Desfecho.

ABSTRACT

Introduction: December 2019, in Wuhan, the epidemic of the new Coronavirus appears, a contagious disease that in 2020 is considered a pandemic. Although most infected patients present with a mild illness, some of them may develop severe pneumonia and die. In this study, a biomarker that may be altered in this infection, Procalcitonin (PCT), and its outcome in affected patients will be evaluated. **Objective:** To relate Procalcitonin with the outcome of patients infected with the new Coronavirus (Sars-Cov-2). **Method:** This is an integrative literature review, in which data were collected through PubMed. Filters were added for better research structuring, in addition to inclusion and exclusion criteria. Other articles were read in full and chosen based on relevance and contribution to the subject. **Results:** 11 studies were included. Cohort articles predominated and different PCT cutoff points were identified, ranging from 0.05 to 0.5 ng/mL. Most studies have shown that PCT is associated with severity, presence of bacterial infection and/or mortality from Covid-19. **Discussion:** After analyzing the articles, it was noticeable that, despite some disagreements between them, most cite PCT as an important marker of bacterial co-infection. Thus, it may be possible to use it as a tool for more suitable use of antibiotic therapy and associated with other biomarkers and clinical conditions, it may be a predictor of worse outcome in patients. **Conclusion:** PCT is a marker that is elevated in severe conditions during the course of COVID-19 and is mainly related to the presence of bacterial co-infection, but further studies need to be carried out to better understand the disease and its relationship with inflammatory markers.

Keywords: Procalcitonin. Covid-19. Outcome.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO	9
3 MÉTODO	10
4 RESULTADO	11
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, Wuhan, China, ocorreu a primeira epidemia do novo Coronavírus (COVID-19), uma doença altamente contagiosa, e que a partir de Janeiro de 2020 foi considerada um problema emergencial e internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹.

O vírus responsável por tal infecção, Sars-Cov-2, apresenta RNA como material genético, sendo envelopado, não-segmentado e de sentido positivo². Embora a maioria dos pacientes infectados apresentem-se com uma doença leve, semelhante a uma síndrome gripal, parte dos acometidos pode desenvolver pneumonia grave, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos, ou até mesmo evoluir para óbito³. A infecção pelo Sars-Cov-2 gera respostas imunes e inflamatórias no organismo, e alguns desses processos podem ser identificados em análises laboratoriais de amostras sanguíneas através de biomarcadores⁴.

É essencial salientar que o risco de infecção sintomática aumenta com a idade e presença de comorbidades, e que indivíduos, principalmente jovens e crianças saudáveis podem ser portadores assintomáticos do vírus. Tal fato reforça a importância do distanciamento social e das medidas de higiene, mesmo na ausência de sintomas. A transmissão das partículas virais entre indivíduos está relacionada com a carga viral no trato respiratório superior e pode ocorrer principalmente por via respiratória, por meio de gotículas de tosse, espirros, saliva, além de contato direto com pessoas infectadas, aperto de mão, fômites ou objetos pessoais, com subsequente contato com as mucosas. O período de incubação pode variar de dois a quatorze dias, e alguns dos sintomas iniciais assemelham-se aos de outras infecções virais, como a *Influenza*, e a presença de dispneia e febre alta são sintomas que podem identificar a principal diferença clínica entre a COVID-19 e outras viroses do trato respiratório. A mortalidade é alta em idosos, principalmente acima dos 80 anos de idade. A presença de comorbidades e os casos críticos são fatores que também influenciam nas taxas de mortalidade⁵.

No presente estudo, será avaliado especificamente um biomarcador que pode se encontrar alterado na infecção pelo Coronavírus, a Procalcitonina, e a sua possível associação com o desfecho dos pacientes acometidos, podendo funcionar como preditor de gravidade. Em uma pandemia, torna-se essencial compreender tal relação, uma vez que a alocação de recursos deve ser criteriosamente planejada, principalmente no que diz respeito aos aparelhos de suporte ventilatório e a disponibilidade de leitos de internação³.

A Procalcitonina, em situações normais, possui níveis sistêmicos quase indetectáveis, e é produzida na tireoide como um pró-hormônio da calcitonina. Porém, em casos de infecções graves, passa a ser produzida por outros tecidos do corpo e seus valores podem chegar a 100 ng/mL, sendo um marcador viável para avaliar a magnitude de processos inflamatórios, principalmente os gerados por infecções bacterianas³.

Devido a grande complexidade do tema, e a intensa variabilidade dos determinantes dos processos desencadeados pelas infecções virais, existe uma certa limitação de dados e estudos referentes aos mecanismos de resposta inflamatória causados pelo vírus e suas consequências para o paciente infectado. Mas, por meio de comparações e análises laboratoriais, pode-se levantar a hipótese de que os níveis da procalcitonina alteram-se no decorrer de uma infecção. Assim, cabe ao estudo analisar a possibilidade de associar os valores de tal marcador com a situação em que o paciente se encontra no que diz respeito ao seu estado de saúde, e consequentemente sugerir uma melhor conduta e manejo para cada caso.

2 OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura publicada sobre o papel prognóstico da procalcitonina sérica (PCT) em pacientes infectados pelo novo Coronavírus (Sars-Cov-2).

3 MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão de literatura do tipo integrativa, que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um determinado tema, direcionando a prática e fundamentando-se em conhecimento científico. Através de uma abordagem sistemática durante o processo, torna-se possível a diminuição de erros, portanto, representa um instrumento essencial para a Prática Baseada em Evidências⁵.

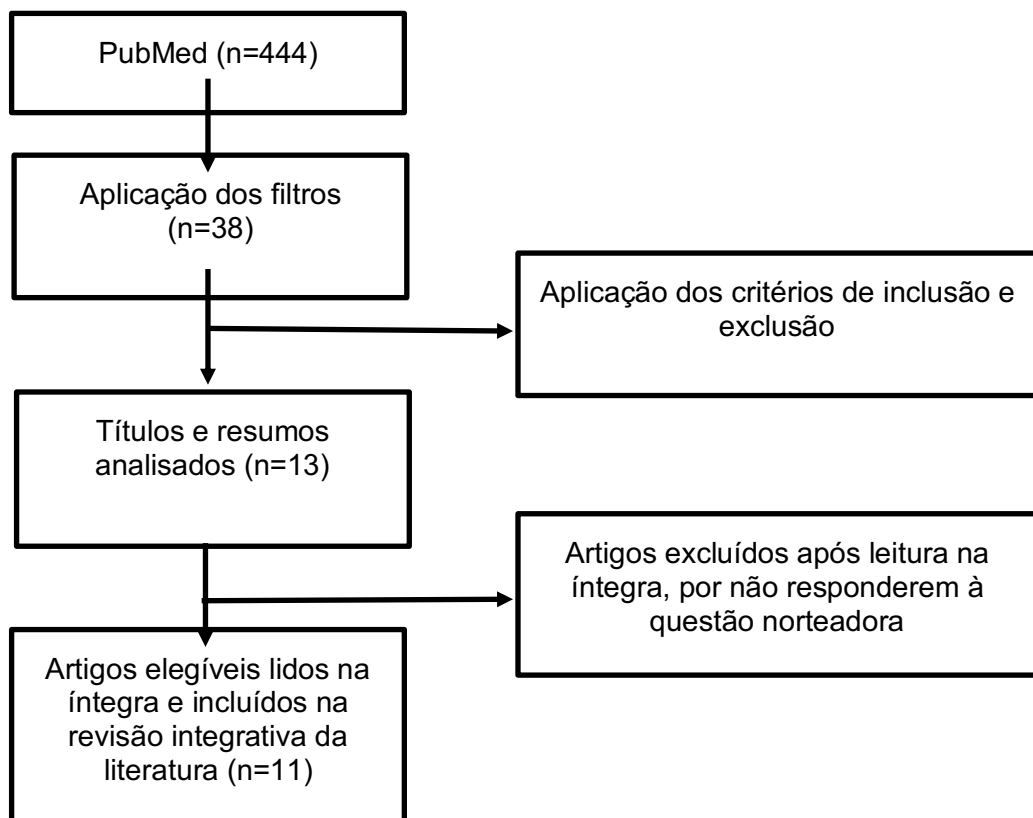
O levantamento de dados se deu por meio da plataforma PubMed, com os seguintes descritores: *Procalcitonin AND Covid-19 AND outcome*. Filtros também foram adicionados para uma melhor estruturação da pesquisa, sendo utilizados apenas textos completos gratuitos, estudos clínicos realizados nos últimos 5 anos e textos em português ou inglês.

Os critérios de inclusão nesta pesquisa foram estudos clínicos (coorte e caso-controle) realizados no contexto da pandemia do novo coronavírus. Foram excluídos estudos que utilizaram um grupo especial de pacientes como portadores de comorbidades (diabéticos, insuficiência renal crônica, entre outros), etnia e população pediátrica, além de metanálises e demais tipos de estudos científicos. Com a leitura do título e do resumo, artigos que fugiam ao tema também foram excluídos. Os demais artigos foram lidos de forma integral, e escolhidos com base na relevância e contribuição com o tema principal.

4 RESULTADO

Foram identificados 444 artigos científicos na busca através da plataforma PubMed com o cruzamento dos descritores estabelecidos. Destes, foram excluídos 406 artigos, sendo 38 selecionados para leitura e análise de título e resumo. Os artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade e nem respondiam a pergunta norteadora do tema deste trabalho foram excluídos, restando assim, somente 13 artigos selecionados. Após leitura na íntegra, 2 artigos foram excluídos com base na questão norteadora do trabalho e na avaliação autônoma dos pesquisadores. Ao final, foram incluídos 11 artigos na revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com representação de elegibilidade e inclusão de artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

Na Tabela 1 está exposto uma numeração para cada artigo, além de dados como autores, título, ano e país de publicação e o tipo de estudo. Cada artigo utilizou um critério específico para categorizar a gravidade dos pacientes e para análise das amostras sanguíneas, mas todos iniciaram as análises a partir da admissão hospitalar.

O único critério de inclusão utilizado por todos os estudos foi o diagnóstico por RT-PCR.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão bibliográfica

Estudo	Nome do Estudo	Autor	País	Ano	Delineamento do estudo
1	<i>The COVID-19 lab score: an accurate dynamic tool to predict in-hospital outcomes in COVID-19 patients.</i>	<i>Antunez Muiños, Pablo Jose et al.</i>	Espanha	2021	Coorte retrospectivo
2	<i>Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study.</i>	<i>Atallah, Natalie J et al.</i>	EUA	2022	Caso controle
3	<i>Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study.</i>	<i>Cen, Y et al.</i>	China	2020	Coorte retrospectivo
4	<i>Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study.</i>	<i>Chen, Shuyan et al.</i>	China	2021	Coorte retrospectivo
5	<i>Development and external validation of a prognostic tool for COVID-19 critical disease.</i>	<i>Chow, Daniel S et al.</i>	EUA	2020	Coorte retrospectivo
6	<i>Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients.</i>	<i>Dolci, Alberto et al.</i>	Itália	2020	Coorte retrospectivo
7	<i>Clinical features and outcomes of COVID-19 patients admitted at a tertiary hospital in Cebu City, Philippines.</i>	<i>Dinsay, Mark Gavin Coronel et al.</i>	Filipinas	2022	Coorte retrospectivo
8	<i>Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department.</i>	<i>Kaal, Anna et al.</i>	Holanda	2021	Coorte prospectivo
9	<i>Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19.</i>	<i>Liu, Fang et al.</i>	China	2020	Coorte retrospectivo
10	<i>Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study.</i>	<i>Montrucchio, Giorgia et al.</i>	Itália	2021	Coorte prospectivo
11	<i>Clinical characteristics and risk factors</i>	<i>Ozel, Ayse Serra</i>	Turquia	2022	Coorte

Estudo	Nome do Estudo	Autor	País	Ano	Delineamento do estudo
	<i>associated with severe disease and outcome of patients with COVID-19.</i>	<i>et al.</i>			retrospectivo

Fonte: Elaborado pelos autores

Em pesquisa desenvolvida pelo estudo 1, o objetivo foi identificar pacientes de alto risco para mortalidade por COVID-19 por meio de um escore de risco laboratorial. O escore foi desenvolvido com base em um modelo de regressão logística multivariada variando de 0 a 30 pontos por meio dos seguintes marcadores: hemoglobina, eritrócito, leucócitos, neutrófilo, linfócitos, creatinina, PCR, IL-6, LDH e PCT. A PCT < 0,2 ng/mL foi o biomarcador com maior pontuação individual, pontuando 5 (OR 5,72, IC 95% 3,35–9,76, $p < 0,001$), em relação à gravidade da coinfeção bacteriana. Pacientes de baixo risco foram aqueles abaixo de 12 pontos no escore laboratorial, 12 a 18 pontos foram incluídos como risco moderado e o grupo de alto risco foram aqueles com 19 ou mais pontos.

No estudo 2, os autores avaliaram se a PCT pode prever o resultado clínico e a superinfecção bacteriana em pacientes infectados com SARS-CoV-2. Cento e cinquenta e sete pacientes tiveram culturas sanguíneas e/ou respiratórias positivas e 167 culturas tiveram cultura negativa ou não coletaram a cultura. A maioria dos indivíduos que sobreviveram ou que tiveram culturas negativas apresentavam um nível de PCT < 0,25 ng/ml, e a sobrevivência diminuía à medida que os níveis de PCT subiam. O nível basal de PCT no grupo de pacientes sobreviventes teve uma mediana de 0,15 ng/mL (IQR 0,09–0,25), enquanto o grupo que não sobreviveu apresentou um nível mediano de PCT basal de 0,32 ng/mL (IQR 0,15–1,17, $p = 8,1E-06$). Em relação a antibioticoterapia, à medida que os níveis basais de PCT aumentaram, a duração da terapia microbiana aumentou (PCT < 0,1 versus PCT $\geq 0,1-0,25$). Além disso, a PCT basal mostrou-se eficaz na previsão do tempo da internação até a alta hospitalar, identificada por diferenças significativas entre pacientes que tinham um valor de PCT < 0,1 e pacientes que tinham um valor de PCT $\geq 0,1$ e < 0,25.

O estudo 3 identificou 1007 indivíduos com COVID-19 com o objetivo de investigar os fatores de risco para progressão da doença em pacientes de gravidade leve a

moderado. Destes, 720 (71,5%) se recuperaram ou ficaram estáveis, 222 (22,05%) evoluíram para doença grave, 22 (2,18%) para estado crítico mas permaneceram vivos e 43 (4,27%) evoluíram para óbito. PCT > 0,5 ng/ml foi identificada como fator de risco independente que afetou a progressão e gravidade da doença ($p = 0,044$).

No estudo 4, 408 pacientes foram avaliados para investigar o papel das infecções secundárias na gravidade de indivíduos hospitalizados com COVID-19. Destes, 21 pacientes (5,1%) tiveram uma infecção secundária e a taxa de mortalidade geral foi de 0,7%. Na admissão, 385 pacientes apresentavam o valor de PCT $\geq 0,25$ ng/ml. Os pacientes co-infectados tinham o valor de procalcitonina ($p = 0,0002$) mais elevado, além de serem mais propensos a receber antibioticoterapia ($p < 0,001$).

O estudo 5 objetivou desenvolver e validar um modelo prognóstico para prever a doença crítica em pacientes com COVID-19. Foram avaliados 87 pacientes para desenvolver esta ferramenta clínica. Pacientes com critérios de admissão na UTI, ventilação e/ou morte foram considerados graves e representavam 24% da amostra. O valor médio de PCT nestes pacientes foi de 1,2 ng/mL e de 0,2 ng/mL nos demais. A PCT foi associada ao risco aumentado de gravidade da doença, porém não estava disponível em todos os pacientes. A estatística na coorte obteve uma concordância de 0,94, e intervalo de confiança de 95% 0,87–1,01. No coeficiente, a PCT apresentou um valor de 0,67 e no teste f um valor de 7,59.

O estudo 6 analisou 83 pacientes hospitalizados para estimar o valor de corte de PCT para detectar pacientes com provável infecção bacteriana e prever desfechos ruins. Destes, 44 (53%) pacientes foram a óbito durante a internação e 33 (39,8%) estavam com a presença de infecção bacteriana secundária. Ao prever a morte do paciente, a PCT mostrou uma AUC (área sob a curva) de 0,815 (IC: 0,714–0,892).

O estudo 7 avaliou 901 pacientes com COVID-19 a fim de descrever características clínicas, complicações e desfechos por gravidade da doença. A taxa de mortalidade geral dos hospitalizados foi de 18,2%. O valor de PCT estava disponível para 253 pacientes. Os marcadores inflamatórios (LDH, PCR, ferritina, procalcitonina) foram maiores nos casos moderados a críticos quando comparados aos casos leves, sendo

que a PCT aumentou com a gravidade da doença ($p = 0,001$). O intervalo normal de PCT considerado pelos autores foi menor que 0,3 ng/mL.

O estudo 8 avaliou 142 pacientes com idade média de 61 anos. Destes, 41 (29%) tiveram um curso grave da doença e 24 (17%) morreram dentro de 30 dias. A incidência de coinfeção bacteriana foi de 2/142 (1,4%). A PCT demonstrou uma AUCs de 0,76 (95% CI 0,68 a 0,84) para prever doença grave.

O estudo 9 teve como objetivo investigar a capacidade prognostica dos biomarcadores IL-6, PCR e PCT. Para tanto, observou 140 pacientes internados. Na população do estudo, 107 indivíduos foram classificados com doença leve e 33 como doença grave. Os níveis de PCT aumentaram em 5,7% dos pacientes na admissão. Na amostra, hospitalizados com $PCT > 0,07$ tiveram maior probabilidade de apresentar complicações graves (valor de $p = 0,002$). Uma análise do modelo de risco proporcional de Cox mostrou que a PCT pode ser usada como fator independente para prever a gravidade da COVID-19.

O estudo 10 testou a eficácia da pro-adrenomedulina da região média (MR-proADM) em comparação com a PCR, PCT D-dímero e LDH 57 na previsão da mortalidade em pacientes com COVID-19 investidos em UTI. pacientes com idade média de 65 anos. 38 (66,7%) dos pacientes necessitavam de ventilação mecânica e 9 (15,8%) foram submetidos à Oxigenação por Membrana Extracorpórea Veno-venosa (ECMO-vv). Treze (22,8%) pacientes foram admitidos com infecção bacteriana secundária e 33 (54,4%) desenvolveram novas coinfeções bacterianas em 21 dias na UTI. A mortalidade geral dos pacientes foi de 54,4%. Nas primeiras 24 horas o valor de PCT $> 0,5 \mu\text{g/L}$ foi observado em 47,4% dos pacientes. A PCT demonstrou um valor 0,843 na AUC para predizer mortalidade.

O estudo 11 avaliou 728 pacientes para identificar os fatores associados ao desfecho desfavorável de pacientes infectados com COVID-19. Destes, 37 tiveram um desfecho desfavorável da doença, os valores de PCT tiveram uma mediana de 0.14 (0.07 - 0.56 $\mu\text{g/mL}$ dos pacientes, enquanto os que tiveram um desfecho favorável obtiveram uma mediana de 0.05 (0.05 - 0.06) com um valor de $p < 0.00010$.

5 DISCUSSÃO

Com a crise de saúde global durante a pandemia, o papel da avaliação laboratorial e da previsão precoce da gravidade da condição de pacientes foi bastante destacado. A presente revisão integrativa da literatura estudou a possível previsão da PCT para mortalidade, gravidade e a presença de coinfeção bacteriana da doença em pacientes infectados com base em uma seleção cautelosa de artigos científicos. A PCT é um marcador de inflamação produzido pelas células parafoliculares da glândula tireóide, assim como por células neuroendócrinas dos pulmões e intestino, e desde 1933, quando níveis elevados foram identificados em pacientes com infecção bacteriana, a PCT tornou-se um importante marcador na detecção e diagnóstico diferencial de estados inflamatórios⁶.

Em 1993 Assicot et al. apresentaram os primeiros relatos de que a PCT sofre alterações em resposta à sepse e demais infecções. Embora seja encontrado elevado em uma variedade de condições, é mais amplamente conhecido como um marcador de infecção bacteriana⁷.

Durante infecções bacterianas, principalmente mediado por concentrações elevadas de Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), ocorre a secreção dos precursores de calcitonina, incluindo a PCT⁸. Já em infecções virais, as concentrações séricas podem permanecer baixas, uma vez que à ação do Interferon- γ (IFN- γ) liberado inibe a síntese de PCT⁹.

No contexto da COVID-19, acredita-se que a secreção extratireoidiana de PCT seja substancialmente intensificada durante o agravamento da infecção, precipitada pela importante liberação de citocinas pró-inflamatórias citadas anteriormente¹⁰. Este pico de citocinas é induzido pela ativação dos receptores Toll-like (TLRs), contribuindo para a letalidade de indivíduos críticos infectados com SARS-CoV-2, através da inflamação pulmonar e danos pulmonares extensos¹¹.

Por outro lado, esse aumento pode se dar através de uma coinfeção bacteriana, que provavelmente ocorre mais tardiamente no curso da doença¹². Também vale ressaltar que, outros fatores podem impactar na gravidade da doença, comorbidades como DM,

HAS e DPOC foram independentemente associadas à gravidade de pacientes hospitalizados pela COVID-19¹³.

Como posto em alguns estudos, a PCT associada a outros marcadores, apresenta o potencial de refletir um curso grave da doença ou a um maior tempo de permanência em unidades intensivas, também citado como um preditor de mortalidade. Porém, outros estudos entram em desacordo e citam que, a PCT isoladamente, já é discriminativa entre o curso da doença grave e o curso não grave da doença, em comparação a outros marcadores também utilizados com essa finalidade¹⁴.

Uma meta-análise recente revisou 32 artigos de coorte com 13.154 pacientes envolvidos, e revelou que um valor de PCT maior ou igual a 0,1 ng/ml foi associado ao aumento da gravidade e da mortalidade¹⁵. Outra meta-análise, de Zare et al., estudou seis biomarcadores para prever a gravidade e mortalidade, sendo eles: leucocitose, neutrofilia, linfopenia, aumento do nível de proteína-C reativa, PCT e ferritina. Apenas a PCT foi considerada um biomarcador promissor para prever gravidade e mortalidade por Covid-19¹⁶.

Com base nos resultados obtidos, foi possível identificar que parte dos artigos revisados fazem uma associação da procalcitonina exercendo a função de um marcador de coinfeção bacteriana em pacientes com o COVID-19, além de também aumentar em caso de inflamações sistêmicas. Isso sugere que, em alguns casos graves de COVID-19, pode haver uma coinfeção bacteriana, que seria responsável por elevar os níveis de PCT. Esta hipótese é apoiada pelo trabalho de Zhou et al. em que foi relatado que a maioria dos pacientes graves com COVID-19 tem infecção bacteriana associada¹⁷.

Outro ponto importante a ser colocado, é o fato de que a resistência bacteriana está cada vez mais emergindo como um problema de saúde pública, e grandes diretrizes endossam que o uso de PCT não somente pode diagnosticar infecções bacterianas graves, mas também estaria servindo como um guia avaliar o início e a duração da antibioticoterapia¹⁸. Uma metanálise de 2018 baseada em um grande banco de dados

que incluiu 4.482 pacientes internados na UTI com algum tipo de infecção sistêmica, revelou que o tratamento antibiótico guiado por medição da PCT resultou em uma melhora da sobrevida dos indivíduos e menor duração do tratamento com tais medicamentos¹⁹.

Dessa forma, o uso da procalcitonina nesse cenário, associada a outros fatores clínicos e laboratoriais, pode ser uma estratégia viável para os pacientes com internados com COVID-19, orientando o manejo da antibioticoterapia, a fim de evitar o seu uso desnecessário²⁰.

6 CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, foi possível inferir que a PCT, é apresentada em diversos estudos, no contexto da infecção pelo Coronavírus, com seus níveis aumentados em casos mais graves, desfechos desfavoráveis e se relacionando ao aumento da mortalidade.

Porém, o seu uso exclusivo nesses casos, ainda permanece controverso, uma vez que os estudos são heterogêneos, demonstrando ampla diferença entre os valores sugeridos para serem utilizados como ponto de corte nesta estratégia. Outrossim, não fica claro se tal elevação está relacionada unicamente à resposta inflamatória do organismo pela presença do vírus ou se existe uma infecção bacteriana associada.

Logo, a relação da PCT com o respectivo desfecho dos pacientes acometidos pela COVID-19 ainda é dependente de outros exames complementares e da avaliação clínica profissional. Ademais, com a pandemia completando 3 anos no final do ano de 2022, acredita-se que atualmente exista uma maior viabilidade na elaboração de novos estudos, com uma metodologia mais adequada e com menor número de vieses.

REFERÊNCIAS

1. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., ... & Zhou, X. (2020). Valor prognóstico da interleucina-6, proteína C reativa e procalcitonina em pacientes com COVID-19. *Journal of Clinical Virology* , 127 , 104370.
2. Yamada, T., Wakabayashi, M., Yamaji, T., Chopra, N., Mikami, T., Miyashita, H., & Miyashita, S. (2020). Valor da leucocitose e proteína C reativa elevada na previsão de coronavírus grave 2019 (COVID-19): uma revisão sistemática e meta-análise. *Clinica chimica acta* , 509 , 235-243.
3. Huang, I., Pranata, R., Lim, MA, Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). Proteína C-reativa, procalcitonina, D-dímero e ferritina na doença grave do coronavírus-2019: uma meta-análise. *Avanços terapêuticos em doenças respiratórias* , 14 , 1753466620937175.
4. Cao, X. (2020). COVID-19: imunopatologia e suas implicações para a terapia. *Nature reviews immunology* , 20 (5), 269-270.
5. Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* , 8, 102-106.
6. Maruna, P et al. "Physiology and genetics of procalcitonin." *Physiological research* vol. 49 Suppl 1 (2000): S57-61.
7. Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H., & Guilbaud, J. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*, 341(8844), 515-518.
8. Lippi, G., & Sanchis-Gomar, F. (2017). Procalcitonina na doença inflamatória intestinal: desvantagens e oportunidades. *Jornal mundial de gastroenterologia* , 23 (47), 8283.
9. Gilberto, DN (2011). Procalcitonina como biomarcador na infecção do trato respiratório. *Clinical Infectious Diseases* , 52 (suppl_4), S346-S350.
10. Darif, D., Hammi, I., Kihel, A., Saik, IEI, Guessous, F., & Akarid, K. (2021). As citocinas pró-inflamatórias na patogênese da COVID-19: o que dá errado?. *Microbial Pathogenesis* , 153 , 104799.
11. Gorog, DA, Storey, RF, Gurbel, PA, Tantry, US, Berger, JS, Chan, MY, ... & Becker, RC (2022). Biomarcadores atuais e novos de risco trombótico no COVID-19: uma declaração de consenso do Colóquio Internacional de Biomarcadores de Trombose COVID-19. *Nature Reviews Cardiology* , 1-21.
12. Gilberto, DN (2011). Procalcitonina como biomarcador na infecção do trato respiratório. *Clinical Infectious Diseases* , 52 (suppl_4), S346-S350.

13. Wang, B., Li, R., Lu, Z., & Huang, Y. (2020). A comorbidade aumenta o risco de pacientes com COVID-19: evidências de meta-análise. *Envelhecimento (albany NY)* , 12 (7), 6049.
14. Atallah, NJ, Warren, HM, Roberts, MB, Elshaboury, RH, Bidell, MR, Gandhi, RG, ... & Mansour, MK (2022). Procalcitonina basal como preditor de infecção bacteriana e desfechos clínicos em COVID-19: um estudo de caso-controle. *PloS um* , 17 (1), e0262342.
15. Kumar, A., Karn, E., Trivedi, K., Kumar, P., Chauhan, G., Kumari, A., ... & Prasad, A. (2022). Procalcitonina como marcador preditivo no COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *PloS um* , 17 (9), e0272840.
16. Zare, ME, Wang, Y., Kansstani, AN, Almasi, A., & Zhang, J. (2020). A procalcitonina tem boa precisão para prognóstico de condição crítica e mortalidade em COVID-19: uma revisão sistemática de precisão de teste diagnóstico e meta-análise. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* , 19 (6), 557-569.
17. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Coronavírus emergentes: estrutura do genoma, replicação e patogênese. *Journal of medical virology* , 92 (4), 418-423.
18. IDSA Sepsis Task Force Kalil Andre C Gilbert David N Winslow Dean L Masur Henry Klompas Michael. (2018). Declaração de posição da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA): por que a IDSA não endossou as diretrizes da campanha de sobrevivência à sepse. *Clinical Infectious Diseases* , 66 (10), 1631-1635.
19. Wirz, Y., Meier, MA, Bouadma, L., Luyt, CE, Wolff, M., Chastre, J., ... & Schuetz, P. (2018). Efeito do tratamento antibiótico guiado por procalcitonina nos resultados clínicos em pacientes de unidade de terapia intensiva com infecção e pacientes com sepse: uma meta-análise em nível de paciente de ensaios randomizados. *Cuidados intensivos* , 22 (1), 1-11.
20. Dolci, A., Robbiano, C., Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Falvella, FS, ... & Panteghini, M. (2021). Em busca do papel da determinação da procalcitonina no COVID-19: um estudo em uma coorte selecionada de pacientes hospitalizados. *Química Clínica e Medicina Laboratorial (CCLM)* , 59 (2), 433-440.
21. Antunez Muinos, PJ, Lopez Otero, D., Amat-Santos, IJ, Lopez Pais, J., Aparisi, A., Cacho Antonio, CE, ... & González-Juanatey, JR (2021). A pontuação do laboratório COVID-19: uma ferramenta dinâmica precisa para prever resultados hospitalares em pacientes com COVID-19. *Relatórios científicos* , 11 (1), 1-9.
22. Atallah, NJ, Warren, HM, Roberts, MB, Elshaboury, RH, Bidell, MR, Gandhi, RG, ... & Mansour, MK (2022). Procalcitonina basal como preditor de infecção bacteriana e desfechos clínicos em COVID-19: um estudo de caso-controle. *PloS um* , 17 (1), e0262342.

23. Cen, Y., Chen, X., Shen, Y., Zhang, XH, Lei, Y., Xu, C., ... & Liu, YH (2020). Fatores de risco para progressão da doença em pacientes com doença de coronavírus leve a moderada 2019 - um estudo observacional multicêntrico. *Clinical Microbiology and Infection* , 26 (9), 1242-1247.
24. Chen, S., Zhu, Q., Xiao, Y., Wu, C., Jiang, Z., Liu, L., & Qu, J. (2021). Análise clínica e etiológica de coinfeções e infecções secundárias em pacientes com COVID-19: um estudo observacional. *The Clinical Respiratory Journal* , 15 (7), 815-825.
25. Chow, DS, Glavis-Bloom, J., Soun, JE, Weinberg, B., Loveless, TB, Xie, X., ... & Chang, PD (2020). Desenvolvimento e validação externa de uma ferramenta de prognóstico para a doença crítica COVID-19. *PloS um* , 15 (12), e0242953.
26. Dolci, A., Robbiano, C., Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Falvella, FS, ... & Panteghini, M. (2021). Em busca do papel da determinação da procalcitonina no COVID-19: um estudo em uma coorte selecionada de pacientes hospitalizados. *Química Clínica e Medicina Laboratorial (CCLM)* , 59 (2), 433-440.
27. Dinsay, MGC, Cañete, MTA, & Lim, BAT (2022). Características clínicas e resultados de pacientes com COVID-19 internados em um hospital terciário na cidade de Cebu, Filipinas. *The Journal of Infection in Developing Countries* , 16 (05), 787-794.
28. Kaal, A., Snel, L., Dane, M., van Burgel, N., Ottens, T., Broekman, W., ... & van Nieuwkoop, C. (2021). Rendimento diagnóstico de testes bacteriológicos e preditores de desfecho grave em pacientes adultos com COVID-19 que se apresentam ao pronto-socorro. *Emergency Medicine Journal* , 38 (9), 685-691.
29. Montrucchio, G., Sales, G., Rumbolo, F., Palmesino, F., Fanelli, V., Urbino, R., ... & Brazzi, L. (2021). Eficácia da pró-adrenomedulina regional média (MR-proADM) como marcador prognóstico em pacientes críticos com COVID-19: um estudo prospectivo observacional. *PLoS One* , 16 (2), e0246771.
30. Ozel, AS, Altunal, LN, Aydin, M., Unal, B., Cam, G., Ozer, MC, & Korten, V. (2022). Características clínicas e fatores de risco associados à doença grave e desfecho de pacientes com COVID-19. *The Journal of Infection in Developing Countries* , 16 (03), 435-444.