



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



WAGNER TOLEDO DA SILVA

O PAPEL DA PROCALCITONINA NAS INFECÇÕES BACTERIANAS

Dourados - MS

2021



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



WAGNER TOLEDO DA SILVA

O PAPEL DA PROCALCITONINA NAS INFECÇÕES BACTERIANAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Programa de Residência Médica em Clínica Médica
do Hospital Universitário da UFGD.

Professor Orientador (a) Alline Cristhine Nunes
Cerchiari Menon.

Dourados – MS

2021



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



WAGNER TOLEDO DA SILVA

O PAPEL DA PROCALCITONINA NAS INFECÇÕES BACTERIANAS

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador (a): Dra. Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon
Hospital Universitário da UFGD

Prof. Componente da banca: Dr. José Flávio Sette de Souza

Prof. Componente da banca: Dra. Carlota Regina Andrade Nogueira

Dourados-MS, 22 de outubro de 2021.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, colegas e professores que contribuíram na minha formação e alcance desse objetivo.

AGRADECIMENTOS

SILVA, Wagner Toledo da. **O papel da procalcitonina nas infecções bacterianas**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2021.

RESUMO

A procalcitonina teve sua estrutura conhecida na década de 80, após sua identificação surgiram dúvidas sobre sua real função, visto que em pessoas saudáveis, seus níveis estão abaixo do detectável pelos exames laboratoriais, com o passar do tempo foram realizados estudos sobre seus níveis nas diversas infecções. Logo, essa pesquisa tem o objetivo revisar o papel da procalcitonina nas infecções bacterianas. Trata-se de um estudo bibliográfico, para realização da busca, foram utilizadas combinações entre seguintes palavras-chave, consideradas descritores no DeCS (descritores e ciências de saúde) Procalcitonina e Bacteremia. Sendo assim, a procalcitonina tem um papel de prognóstico e gravidade nas infecções bacterianas, além da sua importância na avaliação das infecções por protozoários.

Palavras-chave: Procalcitonina, Bacteremia.

SILVA, Wagner Toledo da. **O papel da procalcitonina nas infecções bacterianas**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2021.

ABSTRACT

Procalcitonin had its structure known in the 1980s, after its identification, doubts arose about its real function, since in healthy people, its levels are below detectable by laboratory tests, over time studies were carried out on its levels in the various infections. Therefore, this research aims to review the role of procalcitonin in bacterial infections. This is a bibliographical study, to perform the search, combinations were used between the following keywords, considered descriptors in DeCS (descriptors and health sciences) Procalcitonin and Bacteremia. Thus, procalcitonin plays a prognostic and serious role in bacterial infections, in addition to its importance in the evaluation of protozoan infections.

Keywords: Procalcitonin, Bacteremia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 O Ciclo da Procalcitonina.....	11
2.2 Septicemia	12
2.3 Pneumonias	12
2.4 Tuberculose	14
2.5 Pós-Operatório.....	14
2.6 Infecção por protozoários	15
3. CONCLUSÃO	17
4. REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

A procalcitonina teve sua exata estrutura conhecida apenas em 1981². Inicialmente havia dúvidas sobre sua real função, visto que em pessoas saudáveis, seus níveis estão abaixo do detectável pelos exames laboratoriais, e era inicialmente observado seu aumento apenas em pacientes com carcinoma medular da tireoide, e carcinomas de pequenas células do pulmão. Em 1993 surgiram relatos de aumento da procalcitonina em pacientes com infecções, bem como a relação dos seus níveis com a gravidade da doença e com resposta à antibioticoterapia.² Este trabalho visa reunir como a procalcitonina pode ser utilizada na prática médica e sua relação nas infecções bacterianas.

A procalcitonina (PCT) é um hormônio sintetizado em diversos tecidos, principalmente em células parafoliculares da tireoide. Em um estudo com voluntários saudáveis, mostrou que após uma injeção contendo *E. coli* os pacientes tiveram a PCT detectável em 4 horas, atingindo o seu pico em 6 horas e mantendo em um platô de 24 horas, diminuindo pela metade no dia, quando a infecção é controlada, nos demonstrando relação direta com a carga bacteriana. Em pacientes que apresentaram quadros pulmonares como DPOC, PAC, ITRI, que tiveram seu tratamento guiado pela Procalcitonina com 302 pessoas, todos tiveram uma redução de tratamento e hospitalização, já em paciente com PAVM outro estudo realizado, apresentando uma diminuição de 27 % nos tratamentos de pacientes críticos.¹

A procalcitonina demonstrou também que pacientes cirúrgicos onde o trauma é a maior causa de síndrome da resposta inflamatória sistêmica elevando PCR, leucograma e outros marcadores, a procalcitonina se demonstrou estável, auxiliando no diagnóstico diferencial de sepse ou apenas quadro de SIRS. Também teve sua efetividade comprovada em um estudo em áreas endêmicas da malária, sobre sua prevalência em paciente com *Plasmodium falciparum* mantendo se em níveis séricos baixos em casos leves e aumentados em casos graves.⁷ Tendo seu valor preditivo negativo de (VPN 0.97), sendo útil para diagnóstico rápido de casos graves. Como já foi dito a procalcitonina vem se demonstrando com elevada sensibilidade e especificidade para distinguir SIRS de Sepse, de pneumonia bacteriana de outras patologias inflamatórias, e com isso otimizando o tempo de tratamento.

Ultimamente a PCT vem sendo também utilizada como biomarcador de prognóstico, como sugere um estudo de Guan realizado sobre o papel da PCT na sepse grave e choque séptico. Onde demonstraram que a mortalidade em pacientes com sepse grave é menor quando o valor da PCT diminui em mais de 50% nas primeiras 48 horas, em relação aos

valores iniciais. Já no choque séptico os pacientes que também diminuíram a taxa de PCT nas 48 Horas teve uma taxa de sobrevivências maior aos que não teve diminuição da PCT.

As infecções bacterianas são importantes patologias em taxas de internação hospitalar e mortalidade. Nos últimos anos, vários grupos de pesquisadores buscaram identificar marcadores circulantes para a avaliação da gravidade, diagnóstico e prognóstico das infecções bacterianas. Unidos a escores clássicos, esses marcadores poderiam auxiliar na tomada de decisões terapêuticas relativas, por exemplo, ao local de tratamento se unidade de terapia intensiva ou enfermagem e o espectro de cobertura antibiótica e à duração da terapia.¹⁰ Um dos marcadores analisados é a procalcitonina (PCT), que é um biomarcador avaliado em diversos estudos clínicos com pacientes graves.¹⁰ Níveis séricos elevados de procalcitonina têm sido relacionados à presença de infecções bacterianas sistêmicas, assim como com a gravidade e a extensão das mesmas.⁶ Além disso, como sua elevação é dependente da cascata inflamatória, ela pode ser rapidamente neutralizada pelo efeito antibacteriano dos antibióticos, permitindo que se associe sua cinética ao longo do tratamento com a resposta clínica ao tratamento instituído e com a ocorrência de desfechos clínicos relevantes em pacientes graves, como tempo de uso de antimicrobiano, tempo de internação e mortalidade.⁶

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 O CICLO DA PROCALCITONINA

Dentro do contexto fisiológico habitual, a procalcitonina (PCT), possui participação na regulação hormonal de origem tireoidiana, o que difere da resposta inflamatória que propicia o uso como biomarcador de infecções bacterianas. No mecanismo regulatório da tireoide as células C respondem a níveis sanguíneos de cálcio em ascensão, bem como à glicocorticoides, glucagon, gastrina, estimulação beta-adrenérgica e outros.¹ Hormônios como a somatostatina suprimem a produção da PCT e calcitonina, assim se realiza o ciclo de estímulo e parada de produção pelas células C da tireoide. O Pró-hormônio da calcitonina codificado pelo gene CALC – 1, secretado pelas células C da tireoide sofre transformações. Se sucede a Pré-calcitonina onde se modula em Procalcitonina, de onde surgem mais 3 frações que são a catacalcina, calcitonina N-procalcitonina.¹

Durante os processos infecciosos/inflamatórios, nenhum desses mecanismos está relacionado as oscilações da procalcitonina, que nos permite sua avaliação de biomarcador para infecções bacterianas.² Em 1994 Dandona e colaboradores em estudo com voluntários saudáveis, após a injeção por via venosa de endotoxina de *E. coli*, demonstrou que existe uma relação com o aumento da interleucina 6 (IL-6) e a elevação da procalcitonina sérica.² Vários tecidos do organismo, incluindo o tecido adiposo, são capazes de produzir a procalcitonina.² O que ocorre durante as infecções bacterianas, é a combinação da presença de produtos da atividade bacteriana que são os lipopolissacarídeos, e mediadores pró-inflamatórios (TNF, IL-1, IL-2 e IL-6), que promovem a indução do RNA mensageiro da calcitonina (RNAm-CT), e conseqüente secreção dos precursores da calcitonina, incluindo a procalcitonina.³

Porém, existe uma dualidade entre a liberação de Interferons (IFN γ) e Interleucinas (IL), sendo o primeiro mais expressivo nas infecções viriais, o que parece ter uma relação com níveis baixos de procalcitonina. Já a IL-1 β revela ter um papel em níveis elevados de estímulo à produção de procalcitonina.³. O que se infere que a produção tecidual tem papel importante de níveis séricos aumentados de procalcitonina na Sepsis/Choque Séptico e Infecções Respiratórias.¹

2.2 SEPTICEMIA

Na condição de septicemia ocorre uma cascata inflamatória importante, sendo essa condição indispensável para a elevação da procalcitonina. Em pacientes saudáveis os níveis de procalcitonina são indetectáveis ou muito baixas (0,1 a 0,5ng/ml). Na situação de colonização e nas infecções virais os níveis permanecem abaixo de 2ng/ml. Na sepse os níveis estão geralmente acima de 3ng/ml e no choque séptico podem chegar a mais de 100ng/ml. O que levou a utilização mais recente da procalcitonina como biomarcador de prognóstico. Na sepse grave e no choque séptico determinações isoladas dos níveis séricos de procalcitonina têm mostrado resultados variáveis, porém uma vez elevados níveis a sua dosagem em série pode ser empregado como parâmetro prognóstico^{11,12}. Contudo, estudos refere que não é possível, com base em valores elevados de procalcitonina, predizer desfecho do paciente grave. Karlsson et al.¹⁵, em estudo recente mostraram que a mortalidade em pacientes com sepse grave é menor naqueles em que a concentração de procalcitonina diminuiu em mais de 50% em relação aos valores iniciais. Claeys et al.¹³, analisando pacientes com choque séptico, mostraram que, após 48 horas da admissão, os níveis de procalcitonina só diminuíram substancialmente em sobreviventes. Guan et al.¹⁴ analisaram prospectivamente 37 pacientes com choque séptico e mostraram que todos os sobreviventes apresentaram redução dos níveis de procalcitonina durante a evolução na unidade de cuidados intensivos e todos os óbitos apresentaram elevação evolutiva dos níveis de procalcitonina.

2.3 PNEUMONIAS

As infecções do trato respiratório a procalcitonina tem seu papel como biomarcador reservado, porém é na pneumonia associada à ventilação mecânica que existe uma relação direta com relevância estatística para seu uso, o que leva a uma diminuição do tempo de uso antibióticos. O que podemos inferir que existe um impacto de custos e melhor controle dos tratamentos de pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar.¹⁶ No mundo a mortalidade demonstrada nos estudos é elevada, cerca da metade dos casos. Existe uma necessidade de reavaliação sistemática dos antibióticos em 48 a 72h, a suspensão deve ser avaliada se o paciente está melhorando e as culturas são negativas. Caso o resultado da cultura seja positivo e o paciente melhorou, então os antibióticos devem ser adaptados à cultura, incluindo a possibilidade de monoterapia. Sendo um pratica difícil, visto aos parâmetros subjetivos nessa tomada de decisão.¹⁷ Na pneumonia associada a ventilação mecânica, o uso do antibiótico

considerando os níveis de procalcitonina teve como consequência a diminuição dos dias de antibioticoterapia. Estudos revelam algo em torno de 27% em menor tempo de duração no grupo procalcitonina ($p = 0,038$). Contudo, o número de dias sem ventilação mecânica, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e hospitalar, e as taxas de óbito, foram semelhantes para os dois grupos.¹⁷

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a principal causa de morte de origem infecciosa nos países desenvolvidos. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes internados com pneumonia adquirida na comunidade são admitidos em unidade de terapia intensiva, onde ocorre óbito de quase metade desses pacientes.¹⁸ O início imediato de antibioticoterapia é fundamental, e atrasos superiores à 4h estão associados com aumento da mortalidade.¹⁸ A duração do tempo de uso de antibioticoterapia é complexa devendo se levar em consideração os sinais e sintomas clínicos, diminuição da expectoração e da tosse e melhora os exames complementares conjuntamente.¹⁸

Em estudo clínico aleatório¹⁸ com 302 pacientes, foram incluídos pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade, 88% com comorbidades) com pneumonia adquirida na comunidade como diagnóstico principal na admissão, definidos por um novo infiltrado na radiografia do tórax e a presença de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas respiratórios agudos: tosse, produção de escarro, dispneia, febre, ausculta pulmonar com estertores, e contagem de leucócitos superior a 10.000 ou menor do que 4.000 células/mL. Níveis menores de 0,1 µg/L sugeriram a ausência de infecção bacteriana e o início ou a continuação de antibióticos foi fortemente desencorajada. Níveis entre 0,1 e 0,25 µg/L indicavam que a infecção bacteriana era improvável, e o início ou continuação de antibióticos foi desencorajado. Valores entre 0,25 e 0,5 µg/L foram considerados para indicar possível infecção bacteriana e o início ou a continuação da terapia antimicrobiana. Níveis superiores a 0,5 µg/L sugeriram fortemente a presença de infecção bacteriana, e o tratamento com antibióticos e/ou a continuação. Reavaliação do estado clínico e medição dos níveis séricos de procalcitonina foram recomendadas após 6 a 24h em todos os pacientes que não receberam antibióticos. Níveis de procalcitonina foram reavaliados após 4, 6 e 8 dias. Antibióticos foram interrompidos de acordo com os cortes definidos acima. Em pacientes com valores muito altos de procalcitonina na admissão, a suspensão dos antibióticos foi incentivada se os níveis diminuíram para níveis inferiores a 10% do valor. O seguimento foi de 6 semanas. Houve uma redução no tempo de duração de antibioticoterapia em 55% e os desfechos comparando sobreviventes e não sobreviventes foram semelhantes.¹⁸

2.4 TUBERCULOSE

Essa condição patológica de infecção do trato respiratória, a tuberculose (TB) é responsável por grande parte de casos respiratórios de países subdesenvolvidos e populações suscetíveis a desnutrição, com quadros clínicos e laboratoriais que em muito se assemelham aos das pneumonias por *Streptococcus pneumoniae* e outras bactérias.¹⁹ Esta semelhança se torna mais evidente em populações com baixas condições sanitárias, bem como nos imunocomprometidos, principalmente os pacientes com vírus da imunodeficiência humana positivo.²⁰ Apesar dos vários estudos com outras infecções tem mostrado o papel da procalcitonina promissor como valor prognóstico, existe uma divergência quando se analisa dados sobre tuberculose, tanto pulmonar quanto extrapulmonar.²¹ O comportamento da procalcitonina na tuberculose se encontra uma tendência para a normalidade, com valores médios abaixo de 0,25 µg/L, apresentando, portanto, valor para diferenciá-la de infecções bacterianas. Quando na tuberculose apresenta valores mais elevados (> 0,5 µg/L), está associada à aumento significativo da mortalidade.^{22,23}

2.5 PERIOPERATÓRIO

O pós-operatório é uma condição suscetível a infecções e de resposta inflamatória muito elevada, mesmo quando não apresenta complicações. Em estudo com 130 pacientes cirúrgicos, com dosagem da procalcitonina pré-operatória e até o 5º dia de pós-operatório, 117 evoluíram sem complicações, porém, em 32% das cirurgias pequenas e assépticas as concentrações de procalcitonina foram moderadamente aumentadas, em 59% das cirurgias cardíacas e torácicas, e em 95% dos pacientes após a cirurgia do intestino. Nos pacientes com complicações pós-operatórias, a procalcitonina estava aumentada em 12 dos 13 pacientes, em especial, nas cirurgias intestinais (mediana de 1,5 µg/L e máxima de 5,15 µg/L).²⁴ Trauma é a maior causa de síndrome da resposta inflamatória sistêmica não infecciosa²⁵, tornando o diagnóstico de quadros de infecção associados um desafio clínico. Esta diferenciação torna-se mais problemática, principalmente ao final dos primeiros 7 dias, quando é frequente processos infecciosos adquiridos na fase de estresse agudo do trauma começa a manifestar-se, porém a maioria dos marcadores ainda pode estar alterada pela lesão inicial.²⁶ Benoist e col.²⁷ demonstraram que a procalcitonina é um bom marcador para diferenciar pacientes com sepse, daqueles com apenas síndrome da resposta pós-traumática. A procalcitonina também se

apresenta elevada precocemente em casos de peritonite, conforme relato de Suverviola Cañas e col.²⁸ podendo servir como marcador de infecção, como também, da sua melhora, permitindo a suspensão dos antimicrobianos, bem como alta do paciente mais precoce. Em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea foram analisados 208 pacientes consecutivos por sete dias no pós-operatório demonstrou que a procalcitonina superior a 2 µg/L no 1º e 2º dia (n = 55) apresentou associação com maior incidência de anormalidades (infecciosas ou não infecciosas) no pós-operatório tardio (95%), do que nos pacientes com procalcitonina mais baixa (59%). Sendo assim, a procalcitonina pode ser usada no pós-operatório para diagnóstico de complicações infecciosas, porém necessitando observar o intervalo de tempo e concentrações de PCT durante o curso normal da cirurgia.²⁴

2.6 INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS

Dentre as infecções por protozoários, a malária é a mais importante no contexto brasileiro. Em escala global, tem números impressionantes, com mais de 1/4 da população mundial expostas a diferentes graus de exposição, podendo adquirir esse agravo de saúde.²⁹ Essa doença endêmica de algumas regiões tem o *Plasmodium falciparum* como o protozoário que causa a forma mais grave da doença, e é comum nos trópicos. Infecções com esse parasita podem ser fatais na ausência do seu reconhecimento imediato, bem como de suas complicações, pelo atraso no tratamento. A situação é complicada pela ocorrência crescente de parasitas *Plasmodium falciparum* que são resistentes à cloroquina e outros antimaláricos. Uma ação imediata é especialmente importante para grupos de alto risco, como crianças pequenas e mulheres grávidas.³⁰ Pelas altas taxas de mortalidade da malária grave, é recomendado o seu manuseio em ambiente de UTI.³⁰ Pela necessidade de auxiliar na triagem de pacientes em regiões não endêmicas, onde o diagnóstico é pouco frequente, marcadores de diagnóstico e prognóstico é importante. Sendo assim, a procalcitonina tem sido avaliada nessa patologia, o que foi verificado é que concentrações da procalcitonina anterior ao tratamento teve relação direta a parasitemia. As concentrações foram menores em pacientes com malária não complicada, sendo mais alta em casos graves e complicados.^{31,33} Em um ponto de corte de 10 µg/L, valor preditivo negativo elevado para malária falcipara grave. Para o corte de 2 µg/L, a procalcitonina apresentou sensibilidade alta e especificidade mais baixa que em nível de concentração de 10 µg/L, para malária falcipara grave.³³ A procalcitonina também apresenta valor como marcador de remissão da doença.³⁴ Assim, medidas repetidas de procalcitonina

podem fornecer informação prognóstica útil, especialmente em centros médicos que não têm experiência na determinação da densidade do parasita.³¹ A procalcitonina na admissão, além da diferença entre a malária grave e não grave, apresentou níveis inferiores nos casos de malária não falcípara.³³ Portanto, apesar do valor diagnóstico limitado da procalcitonina, o alto valor preditivo negativo é importante para exclusão de malária grave na admissão, principalmente na triagem de viajantes que retornaram de regiões endêmicas de malária e que necessitam decidir sobre o tratamento antimalárico oral ou encaminhamento para um centro especializado ou em cuidados intensivos.^{29, 30, 32, 33}

3. CONCLUSÃO

Como biomarcador a procalcitonina na maioria das infecções independente do sítio tem um valor de diagnóstico limitado, porém um promissor papel no prognóstico e tomada de decisão clínica. Podemos utilizar as dosagens de admissão e seguimento em menor número de dias de antibioticoterapia empírica. Nos estudos existe uma relação sobre o desfecho de sobrevivência na sepse grave e choque séptico. Assim, como sua elevação em infecções hospitalares de forma mais evidente. Contudo, na tuberculose não podemos utilizar para a tomada de decisão clínica, porém existe uma lacuna quanto à gravidade. No pós-operatório tem um papel promissor em prever sobre complicações tardias. O que surpreende é sua participação na avaliação da malária, que pelos estudos podemos avaliar já na admissão quanto a gravidade, parasitemia e seguimento do tratamento. A procalcitonina que foi utilizado a princípio no diagnóstico de infecções bacterianas, teve um papel coadjuvante atual devido a complexidade das infecções bacterianas e sítios no corpo humano, devendo haver estudos que analisem as peculiaridades de cada doença e papel desse biomarcador.

4. REFERÊNCIAS

1. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem.* 1975;55(2):407-13.
2. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlish P. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(Supp 1):S57-61.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
4. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):988-9.
5. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(8):789-97.
6. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31-32):451-60.
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
8. Linscheid P, Seboek D, Nysten ED, et al. 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.
9. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107.
10. Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007;7:137.
11. Meng FS, Su L, Tang YQ, Wen Q, Liu YS, Liu ZF. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):1025-31.
12. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2596-602.
13. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* 2002;30(4):757-62.
14. Guan J, Lin Z, Lue H. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10ng/ml. *Shock.* 2011;36(6):570-4.

15. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(6):R205.
16. Linscheid P, Seboek D, Nylen ED, et al. 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.
17. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107.
18. Christ-Crain M, Stolz D, Binggiss R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(1):84-93.
19. Polzin A, Pletz M, Erbes R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003;21(6):939-43.
20. Scott JA, Hall AJ, Muyodi C, et al. Aetiology, outcome, and risk factors for mortality among adults with acute pneumonia in Kenya. *Lancet*. 2000;355(9211):1225-30.
21. Porcel JM, Vives M, Cao G, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1383-9.
22. Ugajin M, Miwa S, Shirai M, et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2011;37(2):371-5.
23. Baylan O, Balkan A, Inal A, et al. The predictive value of serum procalcitonin levels in adult patients with active pulmonary tuberculosis. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59(3):164-7.
24. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-4.
25. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl 1):S64-74.
26. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998;24(2):185-8.
27. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, et al. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *ClinChem*. 1998;44(8 Pt 1):1778-9.
28. Suverviola Canas B, Gonzalez Castro A, Fernandez Miret B, et al. Procalcitonin: an allied in the management of the patient submitted to abdominal surgery. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(7):513-4.

29. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):684-9.
30. World Health Organization. *Management of severe malaria: a practical handbook*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
31. Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al. 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.
32. te Witt R, van Wolfswinkel ME, Petit PL, et al. Neopterin and procalcitonin are suitable biomarkers for exclusion of severe *Plasmodium falciparum* disease at the initial clinical assessment of travellers with imported malaria. *Malar J.* 2010;9:255.
33. Hesselink DA, Burgerhart JS, Bosmans-Timmerarends H, et al. Procalcitonin as a biomarker for severe *Plasmodium falciparum* disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria. *Malar J.* 2009;8:206.