

AVALIAÇÃO DO USO DE PROCALCITONINA COMO AUXILIAR NO MANEJO DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DE PACIENTES CRÍTICOS

ASSESSMENT OF PROCALCITONIN USE AS AN ADJUNCT IN THE MANAGEMENT OF ANTIMICROBIAL TREATMENT IN CRITICALLY ILL PATIENTS

JULIANA HAVREXAKI¹, AMANDA SCHAIA ROCHA², SINVALDO BAGLIE³, EDMAR MIYOSHI^{4*}

1. Farmacêutica, residente do Programa de Residência Multiprofissional em Intensivismo, Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais; 2. Farmacêutica, especialista em Farmácia Hospitalar pelo Programa de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência; 3. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Campinas, Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa; 4. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Federal do Paraná, Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa.

*Av. Carlos Cavalcanti, 4748, Bairro Uvaranas, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Ponta Grossa, Paraná, Brasil.
CEP: 84030-900. edmar@uepg.br

Recebido em 26/10/2023. Aceito para publicação em 08/11/2023

RESUMO

O uso racional de antimicrobianos promove menor risco para o paciente e de desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, o objetivo foi avaliar o uso de procalcitonina (PCT) como exame auxiliar no monitoramento do tratamento antimicrobiano de pacientes com infecção respiratória (IR) ou sepse, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos. Os 235 pacientes selecionados foram divididos, com base na adesão ao protocolo institucional que orienta a solicitação de PCT, em grupo 1 (PCT em conformidade com o protocolo) (n=33); grupo 2 (PCT em desacordo com o protocolo) (n=25); e grupo 3 (PCT não solicitada) (n=177). Os pacientes do grupo 1 tiveram duração média da antibioticoterapia menor do que os outros grupos. O tempo de internação hospitalar e na UTI foi menor no grupo 3, quando comparado com o grupo 2. Houve diferença estatística entre os desfechos, houve frequência de óbitos maior do que de altas nos grupos 2 e 3, diferente do grupo 1, onde as altas superaram os óbitos. A descontinuação do tratamento baseada em um protocolo de PCT promove redução na exposição aos antimicrobianos em pacientes com IR do trato inferior ou sepse, sem impacto negativo na mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores, sepse, unidades de terapia intensiva, gestão de antimicrobianos.

ABSTRACT

The rational use of antimicrobials promotes lower risk for the patient and the development of bacterial resistance. Thus, the objective was to evaluate the use of procalcitonin (PCT) as an auxiliary test in monitoring antimicrobial treatment for patients with respiratory infection (RI) or sepsis, admitted to Intensive Care Units (ICU). The data were collected from electronic medical records. The 235 selected patients were divided based on adherence to the institutional protocol that guides the request for PCT, into group 1 (PCT in accordance with the protocol) (n=33); group 2 (PCT not in accordance with the protocol) (n=25) and group 3 (PCT not requested

(n=177). Patients in group 1 had a shorter average duration of antibiotic therapy than the other groups. The length of hospitalization and ICU stay was shorter in group 3 compared to group 2. There was a statistical difference in outcomes; there was a higher frequency of deaths than discharges in groups 2 and 3, unlike group 1, where discharges outnumbered deaths. Discontinuation of treatment based on a PCT protocol leads to a reduction in antimicrobial exposure in patients with lower respiratory tract infections or sepsis, with no negative impact on mortality.

KEYWORDS: Biomarkers, sepsis, intensive care units, antimicrobial stewardship.

1. INTRODUÇÃO

As Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão entre os setores que mais consomem antimicrobianos no ambiente hospitalar, uma vez que as infecções são um problema comum nesse cenário. Estima-se que, durante uma internação em UTI, cerca de 70% dos pacientes sejam submetidos ao tratamento com antimicrobianos, sendo as infecções respiratórias (IR) do trato inferior as indicações de prescrições mais frequentes¹.

A administração precoce e adequada de antimicrobianos empíricos é considerada como um dos fatores decisivos para um bom prognóstico em pacientes críticos com infecções potencialmente fatais, em especial aqueles com choque séptico². No entanto, o uso excessivo de antimicrobianos e a exposição prolongada a eles, quando desnecessária, contribui para os efeitos indesejáveis relacionados a tais medicamentos³.

O uso irracional de antimicrobianos impacta negativamente no ambiente hospitalar, bem como no paciente de forma individual, contribuindo com o aumento da resistência bacteriana, favorecendo infecções por *Clostridioides difficile*, elevando os custos de saúde, prolongando as internações hospitalares e aumentando as taxas de mortalidade⁴. As diretrizes

atuais recomendam que os pacientes recebendo terapia antimicrobiana empírica sejam reavaliados dentro de 72 horas após o início do tratamento, no entanto, aproximadamente 50% de todos os antibióticos empíricos prescritos em pacientes críticos são continuados desnecessariamente⁵. Dessa forma, o uso eficaz de antimicrobianos em UTI mostra-se desafiador⁶, indicando a necessidade de melhorias no manejo da terapia antimicrobiana nessa população^{7,8}.

Várias estratégias vêm sendo utilizadas e discutidas a fim de promover uma antibioticoterapia adequada em pacientes internados em UTI, priorizando o descalonamento antimicrobiano e a duração de ciclos mais curtos quando possível⁹. Nesse contexto, uma forma pertinente de monitorar as respostas ao tratamento com antibióticos e proporcionar uma avaliação individual da antibioticoterapia é por meio da utilização de biomarcadores, como a procalcitonina (PCT). A PCT, um precursor do hormônio calcitonina, é praticamente indetectável em indivíduos saudáveis, porém, apresenta níveis séricos elevados diante de processos infecciosos bacterianos, podendo diminuir rapidamente à medida que a infecção bacteriana é controlada¹⁰. Nos últimos anos, observa-se um aumento no número de pesquisas a respeito do uso da PCT em pacientes com IR do trato inferior e sepse^{10,11,12,13}. Os estudos mostram uma redução significativa na duração da antibioticoterapia quando a avaliação clínica do paciente é feita em conjunto com o monitoramento dos níveis séricos de PCT, sem impacto negativo na mortalidade¹⁴. Além de reduzir a exposição aos antimicrobianos, o uso da PCT está associado também à redução do tempo de internação hospitalar, redução da permanência na UTI e, conseqüentemente, redução dos recursos utilizados, sem quaisquer conseqüências para resultados clínicos¹⁵.

Ao mesmo tempo, alguns pesquisadores relatam a incerteza sobre a utilização de PCT poder reduzir com segurança a duração da antibioticoterapia em pacientes críticos¹⁰, o que leva os prescritores a hesitarem em interromper o tratamento antimicrobiano desses pacientes com base em algoritmos de PCT^{16,17}. Diante do exposto, este trabalho foi proposto com o intuito de avaliar o uso de PCT como exame auxiliar no monitoramento do tratamento antimicrobiano de pacientes internados em UTI Adulto de um Hospital Público Universitário, com suspeita ou diagnóstico de IR do trato inferior ou sepse.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional de delineamento retrospectivo realizado em um Hospital Universitário localizado no Estado do Paraná. O hospital é unidade de referência e atua na assistência de média e alta complexidade exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Durante o período de estudo, a instituição contava com 40 leitos de Unidades de Terapia Intensiva Adulto distribuídos entre quatro UTI's existentes.

Para a pesquisa, foram analisados os prontuários eletrônicos obtidos por meio do sistema informatizado do hospital. A população do estudo foi composta por pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, internados em UTI no período de junho de 2022 a setembro de 2022, com diagnóstico ou suspeita documentada de IR do trato inferior ou sepse. Os pacientes foram excluídos no caso de permanência na UTI inferior a 24 horas.

Os dados foram lançados em uma planilha no programa Microsoft Office Excel 2010[®] e incluíram informações sobre características sociodemográficas (gênero e idade), dias de internação hospitalar/UTI, tempo de tratamento com antimicrobiano, dosagem sérica de PCT (dia da solicitação, resultados, conduta após resultados) e desfecho (alta ou óbito).

Os pacientes foram divididos com base na adesão ao protocolo institucional que orienta a solicitação de PCT. De acordo com o protocolo, os pacientes que tiverem infecção ou sepse de foco respiratório deverão ter a dosagem de PCT solicitada no quinto ou sexto dia de tratamento antimicrobiano. O resultado da dosagem de PCT encoraja a suspensão (PCT < 0,5 ng/mL) ou manutenção (PCT > 0,5 ng/mL) do tratamento em conjunto com a clínica atual do paciente, sendo a decisão final a critério dos médicos, independentemente do resultado do exame. Dessa forma, foram obtidos três grupos: O grupo 1 foi composto por pacientes cujas medições séricas de PCT foram realizadas em concordância com o protocolo; o grupo 2 foi composto por pacientes cujas medições séricas de PCT foram realizadas em outros dias, não estando em conformidade com o protocolo; e o grupo 3 foi composto por pacientes que tiveram infecção ou sepse (suspeita ou confirmada) de foco respiratório, porém não tiveram medições séricas de PCT realizadas durante o tratamento com antimicrobiano.

Pacientes em que a dosagem sérica de PCT foi realizada mais de uma vez durante o internamento tiveram apenas a última dosagem considerada. Para análise do desfecho, foram desconsiderados os pacientes que foram transferidos para outra instituição e os pacientes que evadiram.

Após a coleta e organização dos dados, foi realizada a análise estatística. A normalidade dos dados quantitativos foi avaliada com o teste Shapiro-Wilk, bem como a análise da homogeneidade da variância. Para os dados não-paramétricos foi utilizado o teste Kruskal-Wallis e pós teste de Dunn. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste de Qui-quadrado de Pearson. Todos os dados foram conduzidos pelo Graphpad Prism[®] adotando nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), sob o parecer n° 5.977.568 (CAAE 66864223.8.0000.0105).

3. RESULTADOS

Durante o período do estudo, 587 pacientes

estiveram internados em UTI, dos quais 235 preencheram os critérios de inclusão. Estes foram divididos com base na adesão ao protocolo institucional que orienta a solicitação de PCT. Dentre eles, 58 (24,7%) tiveram a dosagem sérica de PCT solicitada durante o tratamento antimicrobiano, sendo 33 (14%) solicitadas em concordância com o protocolo institucional (Grupo 1); e 25 (10,6%) solicitadas fora do período orientado pelo protocolo (grupo 2). Cento e setenta e sete pacientes não tiveram o tratamento com antimicrobiano monitorado por meio do exame, correspondendo a 75,3% da amostra (Grupo 3).

Os dados da Tabela 1 apresentam as características demográficas e clínica dos pacientes nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa no gênero e na idade entre os grupos. Em relação aos grupos em que o exame foi realizado, o grupo 1 demonstrou concentração sérica de PCT menores em comparação com o grupo 2 ($p \leq 0,01$).

Tabela 1. Características demográficas e clínica (dosagem de PCT) dos pacientes nos grupos 1 (PCT em conformidade com o protocolo), 2 (PCT em desacordo com o protocolo) e 3 (PCT não solicitada).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Valor de p
Pacientes (n)	33 (14%)	25 (10,6%)	177 (75,3%)	
Idade (anos)	61,5 ± 4	59,5 ± 4	62,0 ± 1	0,82
Gênero				0,99
Feminino	13 (39,4%)	10 (40%)	70 (39,5%)	
Masculino	20 (60,6%)	15 (60%)	107 (60,5%)	
Dosagem de PCT (ng/mL)	0,44 ± 0,1	3,07 ± 2,3	-	≤ 0,01

Resultados expressos por média ± erro padrão da média ou número (%). PCT (procalcitonina), ng (nanogramas), mL (mililitros).

Fonte: Os autores.

O número de dias de tratamento com antimicrobiano revelou índices significativamente menores no grupo 1 em comparação com os grupos 2 ($p \leq 0,01$) e 3 ($p \leq 0,001$) (Figura 1).

De acordo com a Figura 2, pode-se observar que o tempo de internação hospitalar e na UTI foi significativamente menor no grupo 3, quando comparado com o grupo 2. Houve diferença estatística entre os desfechos, a figura 3 mostra uma frequência de óbitos maior do que de altas nos grupos 2 e 3, ao contrário do grupo 1, onde as altas superaram os óbitos ($p \leq 0,05$; Qui-quadrado de Pearson).

4. DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos ser possível diminuir o número de dias de administração de antimicrobianos em pacientes com IR do trato inferior e sepse em ambiente de terapia intensiva, utilizando como base um algoritmo de PCT. Nos últimos anos, a PCT recebeu interesse substancial como um potencial marcador de infecção,

servindo como um complemento útil para o julgamento clínico e orientação do manejo de antimicrobianos. Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados em outros estudos, onde a descontinuação do tratamento antimicrobiano com base em limiares definidos de PCT demonstrou reduzir a exposição a esses medicamentos sem resultados adversos¹⁸.

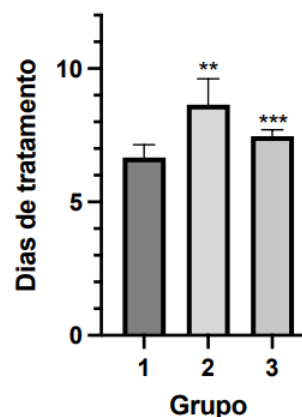


Figura 1. Número de dias de tratamento antimicrobiano utilizado. Grupos 1 (PCT em conformidade com o protocolo), 2 (PCT em desacordo com o protocolo) e 3 (PCT não solicitada). Os resultados estão expressos como média ± erro padrão da média. ** representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 ($p \leq 0,01$). *** representa diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 3 ($p \leq 0,001$). (Kruskal-Wallis, post hoc de Dunn). PCT (procalcitonina). Fonte: Os autores.

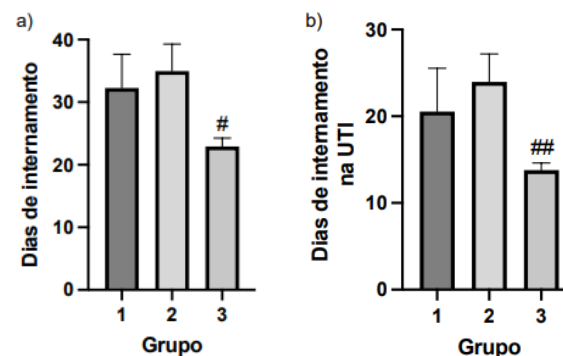


Figura 2. Número de dias de internação hospitalar (a) e na unidade de terapia intensiva (UTI) (b). Grupos 1 (PCT em conformidade com o protocolo), 2 (PCT em desacordo com o protocolo) e 3 (PCT não solicitada). Os resultados estão expressos como média ± erro padrão da média. # $p \leq 0,05$ comparado com o grupo 2; ## $p \leq 0,01$ comparado com o grupo 2. (Kruskal-Wallis, post hoc de Dunn). Fonte: Os autores.

Em um estudo controlado randomizado multicêntrico conduzido em Unidades de Terapia Intensiva na Holanda, de Jong e colaboradores (2016)¹⁰ evidenciaram uma redução considerável na mediana de dias de uso de antibióticos no grupo guiado por PCT (5 dias), em comparação com o grupo de tratamento padrão (7 dias). Da mesma forma, outros estudos conduzidos para avaliar o uso da PCT como auxiliar na decisão de interromper o tratamento antimicrobiano conseguiram diminuir a duração da antibioticoterapia em pacientes críticos com sepse^{11,12,13} e IR do trato inferior^{19,20}. Nossos dados vão de acordo com a literatura descrita,

uma vez que a relação de dias de tratamento com antimicrobiano no grupo 1 foi significativamente menor quando comparada com o grupo 3, sugerindo que a orientação de PCT, quando conduzida em conformidade com a orientação do protocolo, contribuiu para a redução da duração do tratamento dos pacientes críticos selecionados para este estudo.

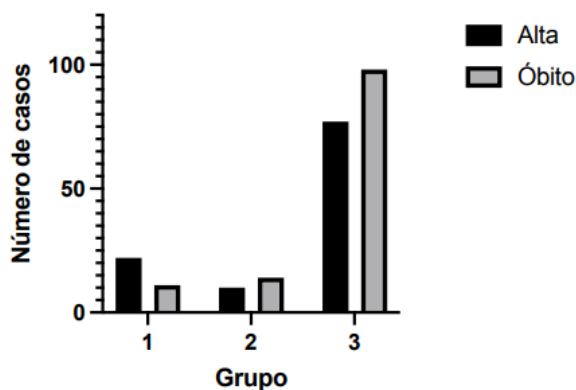


Figura 3. Desfecho clínico dos pacientes nos grupos 1 (PCT em conformidade com o protocolo), 2 (PCT em desacordo com o protocolo) e 3 (PCT não solicitada). ($p \leq 0,05$; Teste de Qui-quadrado de Pearson). PCT (procalcitonina). **Fonte:** Os autores.

Evitar cursos de tratamento que excedam as durações recomendadas é de suma importância, visto que um dos fatores que facilitam a colonização com bactérias antibiótico-resistentes são as terapias prolongadas, podendo preceder episódios infecciosos recorrentes²¹. A resistência aos antimicrobianos foi apontada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019)²² como uma das dez principais ameaças à saúde pública global e tem aumentado de forma alarmante em todo mundo. De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2019)²³, infecções graves por bactérias resistentes atingem em média 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos anualmente, resultando em pelo menos 35.000 mortes. No Brasil, os dados analisados e elaborados mostram que a resistência microbiana é um problema de saúde pública em todas as regiões do país^{24,25,26}. Logo, supomos que combinar um algoritmo PCT que recomende a descontinuação de antimicrobianos com a avaliação clínica do paciente é estratégia relevante para promover o uso racional de tais medicamentos, em especial quando se trata de IR do trato inferior e sepse, responsáveis por grande parte das prescrições de antimicrobianos em ambiente hospitalar²⁷.

Nossos dados sugerem que a suspensão da terapia antimicrobiana com base nos níveis séricos de PCT não está associada ao aumento no risco de mortalidade, tendo em vista que a taxa de alta foi maior do que a taxa de óbito no grupo 1, guiado por PCT. Os grupos 2 e 3 demonstraram o contrário, onde os casos de óbito superaram as altas. O mesmo pode ser observado em uma meta-análise publicada por Schuetz *et al.* (2012)²⁰, onde foram analisados 14 ensaios com 4.221 participantes com suspeita inicial de infecção respiratória e os resultados não demonstraram qualquer

aumento no risco de mortalidade quando a PCT foi empregada para orientar o início e a duração da terapia com antibióticos em comparação com os pacientes do grupo controle. Nossos achados corroboram com a literatura, indicando que um algoritmo baseado em PCT combinado com a avaliação clínica parece ser uma ferramenta segura e eficaz para guiar a interrupção de antibióticos e encurtar a duração do tratamento em pacientes da UTI²⁸. Ademais, além de reduzir a mortalidade, algoritmos de PCT vêm sendo relacionados a redução nos efeitos colaterais relacionados aos antimicrobianos²⁹.

Alguns estudos evidenciaram que a implementação de um algoritmo baseado na PCT, além de reduzir a duração da antibioticoterapia, pode resultar em menor tempo de internação na UTI e no hospital. Esse benefício adicional é muito promissor, já que a redução tanto do tempo de internação na UTI, quanto no hospital em geral, leva a uma diminuição dos custos hospitalares³⁰. Vishalashi e colaboradores (2021)¹³ demonstraram em seu estudo que o tempo de internação na UTI foi significativamente menor no grupo guiado por PCT em comparação com o grupo controle, com diferença média de 2,82 dias ($p < 0,001$). Nobre *et al.* (2008)³¹ conduziram um ensaio intervencionista aberto, randomizado e controlado envolvendo pacientes com sepse grave e choque séptico hospitalizados em UTI, e relataram resultado semelhante, onde os pacientes randomizados para o grupo PCT tiveram tempo médio de permanência na UTI significativamente menor do que o grupo controle e uma tendência a permanecer por um período mais curto no hospital. Em nosso estudo tal fato não foi observado, visto que ambos os grupos guiados por PCT apresentaram tempo de internação hospitalar e na UTI maior do que o grupo que recebeu tratamento padrão. No entanto, essa diferença só foi estatisticamente significativa quando comparados os grupos 2 e 3. A maior mortalidade observada no grupo 3 pode explicar parcialmente esse achado, considerando que os óbitos foram responsáveis pela menor permanência hospitalar desses pacientes. Semelhante aos nossos dados, em uma meta-análise de dados individuais de participantes de 12 países, Schuetz *et al.* (2018)²⁹ concluíram que apesar do grupo guiado pela PCT apresentar redução na exposição aos antimicrobianos, redução nos efeitos colaterais e menor mortalidade, não houve efeito no tempo de internação hospitalar e na UTI quando a PCT foi usada para orientar o início e a duração do tratamento com antibióticos em participantes com infecções respiratórias em comparação com participantes controle. Esse resultado pode, em parte, ser explicado por uma possível necessidade dos prescritores em intensificar a monitorização dos pacientes na unidade de cuidados intensivos após a descontinuação do tratamento, mesmo sendo segura a alta nesses casos. Além disso, o tempo de internação pode estar relacionado a outros fatores,

não necessariamente tendo relação com a duração do tratamento antimicrobiano³².

Em nosso estudo, 24,7% dos pacientes tiveram a dosagem sérica de PCT solicitada durante o tratamento antimicrobiano, sendo que a conformidade com as recomendações do protocolo institucional foi encontrada em apenas 14%. Esse valor é inferior ao obtido em estudos anteriores que avaliaram a adesão ao protocolo PCT entre pacientes adultos de UTI. Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em uma UTI com 64 leitos, a conformidade com as recomendações do algoritmo PCT foi de 48,5%¹⁶. A adesão ao algoritmo da PCT em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica foi alcançada em quase metade dos pacientes no estudo de Beye *et al.* (2019)¹⁷. Embora o valor obtido em nosso estudo seja inferior aos citados, as taxas de adesão relatadas em muitos estudos ainda não são ideais, demonstrando a relutância dos médicos em seguir algoritmos de PCT no caso de pacientes gravemente enfermos. Diante disso, é necessário esforço contínuo para aumentar a adesão a esses algoritmos e promover o uso adequado de antimicrobianos.

Dentre os pacientes deste estudo, podemos observar que 10,6% (grupo 2) tiveram as dosagens séricas de PCT solicitadas em discordância com a orientação do protocolo. Isso pode explicar os maiores valores de PCT observados nesses pacientes (Tabela 1), uma vez que as solicitações podem ter sido feitas nos primeiros dias de tratamento, quando a infecção ainda não havia sido tratada efetivamente. É importante destacar que a utilização de dosagens séricas de PCT como auxiliar no manejo do tratamento antimicrobiano precisa ser feita corretamente, de forma a assegurar os benefícios sem provocar resultados adversos³⁰. O uso de PCT para apoiar a decisão de iniciar antimicrobianos não é recomendada em pacientes graves internados em UTI, uma vez que o tratamento nesses pacientes deve ser iniciado rapidamente diante de sinais infecciosos, independentemente das concentrações de PCT³³. Os profissionais também devem ter conhecimento das restrições do biomarcador, uma vez que os níveis de PCT podem estar alterados por outros fatores além dos infecciosos. Sendo assim, todas as determinações de descontinuação dos antibióticos devem ser feitas em conjunto com o julgamento clínico³⁴.

Este estudo possui algumas limitações. Primeiro, deve-se considerar a possibilidade da falta de informações pertinentes durante a fase de coleta de dados, os quais foram obtidos retrospectivamente por meio de registros eletrônicos e não foram originalmente destinados a propósitos de pesquisa. Segundo, foi um estudo unicêntrico, o que restringe a generalização dos nossos resultados para outros contextos. Terceiro, não foram coletados dados sobre as justificativas médicas para a não adesão ao protocolo e, portanto, não conseguimos determinar por que as dosagens de PCT não foram solicitadas nos pacientes do grupo 3.

5. CONCLUSÃO

O uso de medições séricas de PCT para orientar a descontinuação da antibioticoterapia em pacientes

críticos, com infecções respiratórias do trato inferior e sepse, promove uma abordagem mais criteriosa, resultando na redução do consumo e da exposição a esses agentes, sem evidência de aumento nas taxas de mortalidade. Algoritmos de PCT associados ao julgamento clínico habitual representam potencial de melhorar o tratamento antimicrobiano em unidades de terapia intensiva, tendo importância clínica e de saúde pública ao reduzir a chance de eventos adversos relacionados ao uso indiscriminado dessa classe de medicamentos e, conseqüentemente, colaborar no combate à resistência bacteriana. Contudo, a taxa de adesão consideravelmente baixa ao protocolo de PCT em pacientes internados em UTI reforça a necessidade de estudos como este e da condução de novos ensaios clínicos, especialmente no contexto de cuidados intensivos.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Vincent JL, Sakr Y, Singer M, *et al.* Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *Jama*. 2020; 323(15):1478-87.
- [2] Bassetti M, Rello J, Blasi F, *et al.* Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56(6):106184.
- [3] Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, *et al.* Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Critical Care*. 2021; 25(1):1-10.
- [4] Pickens CL, Wunderink RG. Principles and practice of antibiotic stewardship in the ICU. *Chest*. 2019; 156(1):163-171.
- [5] Thomas Z, Bandali F, Sankaranarayanan, J, *et al.* A multicenter evaluation of prolonged empiric antibiotic therapy in adult ICUs in the United States. *Critical Care Medicine*. 2015; 43(12):2527-2534.
- [6] Chiotos K, Tamma PD, Gerber JS. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: challenges and opportunities. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019; 40(6):693-698.
- [7] Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, *et al.* Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2019; 45(1):172-189.
- [8] Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. An official American Thoracic Society workshop report in collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020; 17(5):531-540.
- [9] Denny KJ, De Wale J, Laupland KB, *et al.* When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; 26(1):35-40.
- [10] de Jong E, Van Oers JA, Beishuizen A, *et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(7):819-827.
- [11] Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iranian Journal of Public Health*. 2017; 46(11):1535-1539.
- [12] Jeon K, Suh JK, Jang EJ, *et al.* Procalcitonin-guided

- treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *Journal of Korean Medical Science*. 2019; 34(14):1-13.
- [13] Vishalashi SG, Gupta P, Verma PK. Serum procalcitonin as a biomarker to determine the duration of antibiotic therapy in adult patients with sepsis and septic shock in intensive care units: A prospective study. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2021; 25(5):507-511.
- [14] Albrich WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Medicine*. 2015; 41(1):1739-1751.
- [15] Westwood M, Ramaekers BLT, Whiting P, *et al.* Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 2015; 19(96):3-236.
- [16] Ammar AA, Lam SW, Duggal A, *et al.* Compliance with procalcitonin algorithm antibiotic recommendations for patients in medical intensive care unit. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017; 37(2), 177-186.
- [17] Beye, F, Vigneron C, Dargent A, *et al.* Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *Journal of Critical Care*. 2019; 53(1):125-131.
- [18] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now?. *Critical Care Clinics*. 2020; 36(1):23-40.
- [19] Daubin C, Valette X, Thiollière F, *et al.* Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive care medicine*. 2018; 44(1), 428-437.
- [20] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, *et al.* Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(5):651-662.
- [21] Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care*. 2014; 18(4):1-12.
- [22] World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. [acesso 01 set. 2023] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- [23] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA. [acesso 01 set. 2023] Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
- [24] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência a saúde (2016-2020). 2. ed. Brasília: ANVISA, 2016. [acesso 01 set. 2023] Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
- [25] Goll AS, Faria MGI. Resistência bacteriana como consequência do uso inadequado de antibióticos. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*. 2013; 5(1):69-72.
- [26] Negra RLS, Silva TF, Machado HAS, *et al.* Avaliação do perfil de infecções e de resistência à antibióticos em *Stenotrophomonas maltophilia* no Hospital Municipal Eliane Martins-Ípatinga/MG. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*. 2017; 18(1):42-48.
- [27] Aabenhus R, Hansen, MP, Siersma V, *et al.* Clinical indications for antibiotic use in Danish general practice: results from a nationwide electronic prescription database. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2017; 35(2):162-169.
- [28] Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, *et al.* Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015; 46(1):19-24.
- [29] Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *Jama*. 2018; 319(9):925-926.
- [30] Bishop BM, Bon JJ, Trienski TL, *et al.* Effect of introducing procalcitonin on antimicrobial therapy duration in patients with sepsis and/or pneumonia in the intensive care unit. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014; 48(5):577-583.
- [31] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, *et al.* Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008; 177(5):498-505.
- [32] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al.* Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010; 375(9713):463-474.
- [33] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021; 49(11):1063-1143.
- [34] Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, *et al.* How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Medicine*. 2023; 49(2):142-153.