

ISABELA NASCIMENTO BORGES

PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA  
DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA EM  
PACIENTES CRÍTICOS: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE/MG

2019

ISABELA NASCIMENTO BORGES

PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA  
DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA EM  
PACIENTES CRÍTICOS: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior.

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecília Gómez Ravetti

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2019

Borges, Isabela Nascimento.  
B732p Proteína C Reativa como guia da duração da terapia antibiótica em  
pacientes críticos [manuscrito]: ensaio clínico randomizado. / Isabela  
Nascimento Borges. -- Belo Horizonte: 2019.  
113f.: il.  
Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.  
Coorientador (a): Cecília Gómez Ravetti.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de  
Medicina.

1. Sepsis. 2. Unidades de Terapia Intensiva. 3. Antibacterianos. 4.  
Tratamento Farmacológico. 5. Biomarcadores. 6. Dissertações  
Acadêmicas. I. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Ravetti, Cecília Gómez.  
III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV.  
Título.

NLM: WL 704.6

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Campos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Prof. Humberto José Alves

## **DEPARTAMENTO DE CLINICA MÉDICA**

Chefe do Departamento: Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria Augusto

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof<sup>a</sup>. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Representante discente)

*“A educação é o ponto em que decidimos se amamos o mundo o bastante para assumirmos a  
responsabilidade por ele...”*

Hannah Arendt

## AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador Prof. Vandack.

À minha querida coorientadora Prof<sup>a</sup> Cecília.

A cada paciente que participou deste estudo, principal estímulo e motivação.

Aos colegas da Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto e da Unidade de Terapia Intensiva do Pronto Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG.

Aos estudantes Andrea, Rafael Bergo, Rafael Carneiro, Monize, Arthur e Lucas.

Aos residentes de Clínica Médica e demais equipes do Hospital das Clínicas da UFMG.

Aos companheiros do NIIMI.

À equipe do Laboratório de Urgência do Hospital das Clínicas da UFMG.

À minha família e aos grandes amigos e amigas, que estão sempre ao meu lado.

## RESUMO

**Introdução:** O uso racional de antibióticos representa uma das principais medidas para limitar o desenvolvimento de resistência bacteriana contra essas drogas. Estratégias de controle e redução do tempo de antibioticoterapia têm sido estudadas, sendo o uso de biomarcadores para guiar a terapia antimicrobiana uma ferramenta promissora. Protocolos utilizando a proteína C reativa (PCR) como guia foram pouco estudados, e não há estudos comparando essa estratégia com a de protocolos clínicos exclusivos, sem uso de biomarcadores. Neste estudo, objetivamos comparar a efetividade de protocolo de terapia antibiótica guiada por níveis séricos de PCR *versus* terapia baseada nas melhores práticas em antibioticoterapia (*Best Practice*) em reduzir o tempo de tratamento. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado aberto, realizado em duas unidades de terapia intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foram incluídos pacientes em uso de antibioticoterapia há menos de 48h, alocados aleatoriamente em dois grupos: *i*) intervenção, cujo tempo de antibiótico foi guiado por níveis de PCR, e *ii*) controle, cujo tempo de antibiótico foi definido por melhores práticas na literatura. No grupo PCR, recomendava-se a suspensão do antibiótico após cinco dias completos de antibioticoterapia em caso de queda  $\geq 50\%$  do valor de pico (se pico  $\geq 100\text{mg/L}$ ), ou após três dias completos de antibioticoterapia se valores absolutos  $\leq 35\text{mg/L}$  (se pico  $< 100\text{mg/L}$ ). Os desfechos primários foram duração da antibioticoterapia no episódio índice (em dias) e dias livres de antibiótico corrigidos para 1000 dias de hospitalização. As análises foram primariamente realizadas de acordo com a intenção de tratar. **Resultados:** Cento e trinta pacientes foram incluídos: 64 no grupo PCR e 66 no grupo controle (*Best Practice*). A mediana da idade foi de 61 (Q1-Q3, 51-68) anos, sendo 52% do sexo masculino, com SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*) de 59 (Q1-Q3, 50-70), e mortalidade aos 28 dias de 23,1%, sem diferença estatística entre os grupos. A mediana da duração da antibiotecoterapia para o primeiro episódio infeccioso foi de 7,0 (Q1-Q3, 5,0-8,8) dias no grupo PCR e 7,0 (7,0-11,3) dias no grupo controle ( $p=0,011$ ). Na curva cumulativa de suspensão de antibióticos foi identificada diferença no tempo de tratamento entre os grupos, com menor exposição a essas drogas no grupo PCR ( $p = 0,007$ ). Houve 90% de adesão ao

protocolo. Na análise por protocolo, com 59 pacientes alocados em cada grupo, a mediana da duração de antibióticos foi de 6,0 (Q1-Q3, 5,0-8,0) dias no grupo PCR e 7,0 (7,0-10,0) dias no grupo controle ( $p = 0,011$ ). **Conclusão:** Níveis diários de PCR podem auxiliar na individualização e tomada de decisão acerca do tempo de antibioticoterapia em pacientes críticos, reduzindo a exposição a essas drogas. Estudos adicionais são necessários para avaliar seu real impacto na prática clínica, especialmente em subgrupos de pacientes de menor gravidade e complexidade.

**Palavras-chave:** Sepsis, unidade de terapia intensiva, antibacterianos, biomarcadores, proteína C reativa.

## ABSTRACT

**Introduction:** The rational use of antibiotics is one of the main strategies to limit the development of bacterial resistance against these drugs. Strategies for controlling and reducing the time of antibiotic therapy have been studied, and the use of biomarkers to guide antimicrobial therapy is a promising approach. Protocols using C-reactive protein (CRP) as a guide were poorly studied in critically ill adult patients, especially when compared to exclusive clinical protocols without the use of biomarkers. In this study, we aimed to compare the effectiveness of antibiotic therapy protocol guided by serum CRP levels versus therapy based on the best practices in antibiotic therapy (Best Practice) in reducing treatment time. **Methods:** This is a randomized open-label clinical trial conducted in two intensive care units of the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais. Patients undergoing antibiotic therapy for less than 48 hours were randomly allocated into two groups: i) intervention, whose antibiotic time was guided by CRP levels, and ii) control, whose antibiotic time was defined by best practices in the literature. In the CRP group, antibiotic interruption was recommended after five full days of antibiotic therapy if fell  $\geq 50\%$  of peak value (if peak  $\geq 100\text{mg} / \text{L}$ ) or after three full days of antibiotic therapy if absolute values  $\leq 35\text{mg} / \text{L}$  (if peak  $<100\text{mg} / \text{L}$ ). The primary outcomes were duration of antibiotic therapy in the index episode of infection (on days) and antibiotic free days corrected for 1000 days of hospitalization. Analyzes were primarily performed according to intent to treat. **Results:** One hundred and thirty patients were included: 64 in the CRP group and 66 in the control (Best Practice) group. The mean age was 61(Q1-Q3, 51-68) years, 52% were male, with SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score 3) of 59 (Q1-Q3, 50-70), and 28-day mortality of 23.1%, with no statistical difference between the groups. The median duration of antibiotic therapy for the first infectious episode was 7.0 (Q1-Q3, 5.0-8.8) days in the CRP group and 7.0 (7.0-11.3) days in the control group ( $p = 0.011$ ). In the cumulative suspension curve of antibiotics, a difference in treatment time between groups was identified, with less exposure in the CRP group ( $p = 0.007$ ). There was 90% adherence to the protocol. In the analysis per protocol, with 59 patients allocated in each group, the median duration of antibiotics was 6.0 (Q1-Q3, 5.0-8.0) days in the PCR group and 7.0 (7.0- 10.0) days in the control

group ( $p = 0.011$ ). **Conclusion:** Daily levels of CRP allows an apparently safe, costumatized and more restrictive strategy of antibiotic therapy in critically ill infected patients. Further studies are needed to assess its real impact on clinical practice, especially in subgroups of less severe patients.

**Key words:** Sepsis, intensive care unit, anti-bacterial agents, biomarkers, C-reactive protein.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APACHE II - *Physiology and Chronic Health Evaluation II*
- ATS - *American Thoracic Society*
- AUC – *Area under the curve*
- CALC-1 – *Calcitonin gene-related peptide 1*
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*
- CD4+ - Linfócitos T CD4
- DDD - *Defined Daily Doses*
- DP – Desvio padrão
- EUA – Estados Unidos da América
- HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HIV – *Human Immunodeficiency Virus*
- IDSA - *Infectious Diseases Society of America*
- IL-1 – Interleucina-1
- IL-6 – Interleucina-6
- KPC – Bacteria gram negativa produtora de carbapenemase
- MR - proADM - *Mid-regional pro-adrenomedullin*
- MO – Microorganismo
- MRSA - *Staphylococcus aureus* metilino-resistente
- mmHg – milímetros de Mercúrio
- mg/L – miligramas por litro
- µg/L – microgramas por litro
- NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OR – *Odds ratio*
- PAC – Pneumonia adquirida na comunidade
- PAM – Pressão arterial média
- PAV – Pneumonia associada a ventilação mecânica
- PCR – Proteína C Reativa
- PCT – Procalcitonina
- Q1 – Q3 - intervalo interquartilico 25% - 75%

- RNA – Ácido ribonucleico
- RR – Risco relativo
- SAPS 3 - *Simplified Acute Physiology Score 3*
- SOFA - *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*
- TNF  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa
- UCIA – Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto
- UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
- UTI – Unidade de terapia intensiva
- UTI-PS - Unidade de Tratamento Intensivo do Pronto Socorro

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Fluxograma de decisão para o grupo PCR.....	40
<b>Quadro 1:</b> Tempo de antibioticoterapia previsto para o grupo <i>Best Practice</i> .....	41
<b>Figure 1:</b> Inclusion flow diagram.....	55
<b>Figure 2:</b> Cumulative curve of antibiotic suspension.....	59

## LISTA DE TABELAS

<b>Table 1:</b> Baseline demographic and clinical characteristics of the population .....	56
<b>Table 2:</b> Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat analysis.....	58
<b>Table 3:</b> Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode: analysis per protocol and other subgroups .....	60

## LISTA DE APÊNDICES

<b>Apêndice 1</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente .....	93
<b>Apêndice 2</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Familiar .....	96
<b>Apêndice 3</b> - Formulário individual para registro das características clínicas e laboratoriais .....	99

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b> – Descrição de causas de óbito por indivíduo .....	109
<b>Anexo 2</b> - Ata de Defesa e Declaração de Aprovação .....	112

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1. Infecções e uso de antibióticos em pacientes críticos.....	17
2.2. A multirresistência bacteriana .....	18
2.3. <i>Best practice</i> em antibioticoterapia.....	20
2.4. Uso de biomarcadores em <i>stewardship</i> .....	24
2.4.1. Procalcitonina e a terapia antimicrobiana guiada .....	25
2.4.2. Proteína C reativa: acurácia diagnóstica e avaliação prognóstica na sepsis .....	29
2.4.3. Proteína C reativa e terapia guiada .....	33
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. OBJETIVOS .....	36
4.1. Geral .....	36
4.2. Específicos .....	36
5. MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
5.1. Delineamento, local e população do estudo .....	37
5.2. Grupos de estudo e procedimentos .....	39
5.3. Coleta de dados clínicos e material biológico.....	42
5.4. Desfechos e definições.....	43
5.5. Cálculo do tamanho amostral .....	45
5.6. Análise estatística.....	45
6. ARTIGO .....	47
7. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS.....	75
8. CONCLUSÕES.....	78
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	79
10. BIBLIOGRAFIA.....	81
11. APÊNDICES.....	93
12. ANEXOS .....	109

## 1. INTRODUÇÃO

Infecção bacteriana e sepse são condições frequentes em terapia intensiva (Machado *et al.*, 2017). A gravidade dos pacientes, aliada a incertezas diagnósticas e prognósticas, faz com que tratamentos antimicrobianos sejam prescritos tradicionalmente por tempos prolongados e pré-determinados. O fundamento para esta prática é a noção de que tratamentos realizados por períodos aquém do mínimo necessário acarretam maior risco de falha terapêutica e recidiva (Garnacho-Montero *et al.*, 2017). Entretanto, com a crescente preocupação acerca do uso abusivo de antimicrobianos, inúmeras evidências reforçam a tendência a durações mais curtas de tratamento em diversos tipos de infecção, incluindo aquelas mais frequentes em pacientes críticos, com desfechos clínicos similares aos tratamentos mais longos (Spellberg, 2016; Zilahi *et al.*, 2016; Llewelyn *et al.*, 2017; Onakpoya *et al.*, 2018).

O conceito do curso fixo de antibiótico ignora o fato de que pacientes podem responder de forma diferente ao tratamento anti-infeccioso, considerando características específicas do indivíduo, da infecção em si e do patógeno causador. Durações fixas pré-determinadas podem expor o paciente a doses desnecessárias de antibióticos, como também podem levar a subtratamento e maior risco de falha terapêutica naqueles que apresentam resposta tardia a terapêutica instituída (Llewelyn *et al.*, 2017). Portanto, na prática hospitalar e especialmente em terapia intensiva, observa-se uma tendência à individualização no tratamento das infecções, que considera especialmente a melhora clínica com controle dos sintomas e estabilização das disfunções orgânicas, na determinação do tempo de tratamento (Vincent *et al.*, 2016; Klompas *et al.*, 2017; Nora *et al.*, 2017).

Para auxílio nesta individualização, biomarcadores séricos de resposta clínica têm sido utilizados como guia de duração da terapia antimicrobiana, com destaque para a procalcitonina (PCT) (Nora *et al.*, 2017; Wirz *et al.*, 2018). Apesar das inúmeras evidências demonstrando o benefício desse marcador na redução de tempo de antibioticoterapia em pacientes críticos, e inclusive em redução de mortalidade, algumas questões permanecem. Destaca-se o tempo prolongado de tratamento no grupo controle de diversos estudos, excedendo o

preconizado atualmente para a maioria das infecções. Também as altas taxas de não inclusão dos pacientes triados, assim como as altas taxas de não adesão ao protocolo são fatores que influenciam a validade dos achados desses estudos. Adicionalmente, o custo elevado do teste, que faz com que a dosagem de PCT seja pouco ou nada acessível em nosso meio, inviabiliza a implementação da terapia guiada por esse marcador em países de baixa e média renda (Nora et al., 2017; Dianti e Luna, 2018).

A proteína C reativa (PCR) é utilizada rotineiramente junto a dados clínicos como auxílio à tomada de decisões acerca de antibioticoterapia. A medida da PCR é tecnicamente simples e de baixo custo, quando comparada com outros marcadores (Pierrakos e Vincent, 2010). Contudo, apesar da sua utilização frequente, o uso desse marcador é feito de forma pouco sistematizada. Ensaio clínico com população adulta internada em terapia intensiva avaliou a capacidade da PCR em guiar a terapia com antibióticos em pacientes sépticos, e sugeriu que ela foi tão útil quanto a PCT em reduzir tempo de tratamento (Oliveira et al., 2013). Entretanto, de acordo com revisão em literatura médica indexada, não existem estudos em população adulta de pacientes críticos que avaliaram a capacidade da PCR para guiar tempo de tratamento em comparação a um controle sem utilização de biomarcadores. Faltam estudos que demonstrem a utilidade da PCR quando comparada a um protocolo clínico de tempo de antibioticoterapia que não utilize qualquer biomarcador e que, principalmente, seja bem embasado pela literatura atual com períodos mais restritos de utilização de antibióticos, porém seguros.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Infecções e uso de antibióticos em pacientes críticos

Doenças infecciosas, especialmente infecções bacterianas, são condições frequentes em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Sepsé é causa frequente de admissão em UTI. Adicionalmente, pacientes críticos apresentam maior predisposição à aquisição de novas infecções, devido a imunossupressão do doente crítico associada ao uso de dispositivos invasivos (Vincent et al., 2016). Estudos nacionais e internacionais estimam que aproximadamente 30% dos pacientes internados em UTI tenham sepsé à admissão ou ao longo de sua internação em terapia intensiva (Vincent et al., 2014; Machado et al., 2017) sendo esta a causa líder de mortalidade neste cenário, chegando a uma letalidade global de 55% em UTIs brasileiras (Machado et al., 2017).

O manejo de pacientes infectados em terapia intensiva pode ser desafiador. Sinais, sintomas e alterações laboratoriais típicas de infecção, como febre e leucocitose, são inespecíficos em pacientes críticos. Além disso o diagnóstico definitivo realizado através de métodos microbiológicos tradicionais é pouco sensível, e mesmo quando apresenta resultados positivos, sofre com a morosidade inerente ao método (Pierrakos e Vincent, 2010; Vincent e Teixeira, 2014). A baixa especificidade e sensibilidade dos achados clínicos e laboratoriais leva a potenciais atrasos e dúvidas diagnósticas. Somando-se o fato de que na abordagem do paciente séptico, o pronto início de antibioticoterapia de adequado espectro é associado com melhor prognóstico e sobrevida (Kumar et al., 2006; Ferrer et al., 2014; Kumar, 2016; Johnston et al., 2017; Levy et al., 2018), tem-se um cenário de uso abusivo de antibióticos em terapia intensiva (Michael Klompas, 2018).

Análise retrospectiva de dados administrativos de mais de 300 hospitais americanos revela que de 2006 a 2012, 55,1% de pacientes internados receberam ao menos um tipo de antibiótico durante a internação, com mudanças significativas no padrão de antibioticoterapia e ampliação do espectro nos últimos anos (Baggs et al., 2016). Estudo observacional holandês revelou que entre 2579 pacientes admitidos em terapia intensiva com suspeita de sepsé, para

os quais foram iniciados esquemas antimicrobianos empíricos, menos de 60% foram posteriormente categorizados como tendo infecção confirmada ou provável, demonstrando os altos índices de superestimativa do diagnóstico dessa síndrome e enfatizando os riscos aos quais a população não portadora de infecções bacterianas está submetida ao ser exposta a antibióticos desnecessariamente (Klein Klouwenberg et al., 2015). Outro estudo prospectivo multicêntrico conduzido em 32 UTIs americanas revelou que entre os esquemas antimicrobianos iniciados empiricamente em terapia intensiva, 50% é continuado por mais de 72 horas a despeito da ausência de confirmação de critérios infecciosos (Thomas et al., 2015).

Dados disponíveis acerca da utilização de antimicrobianos em hospitais brasileiros são escassos. Estudo transversal conduzido em um hospital universitário brasileiro de 285 leitos identificou que 28,7% dos 11529 pacientes admitidos no ano de 2005 fizeram uso de antibiótico parenteral à admissão. Entre as prescrições de antibioticoterapia parenteral, 34,6% foram classificadas como inadequadas. O uso desnecessário, uso de espectro excessivo ou redundante e uso em duração ou dose superiores às recomendadas corresponderam a 70% das causas de inadequação (Kawanami e Fortaleza, 2011). Mais recentemente, um estudo conduzido em 48 hospitais de pequeno porte no interior paulista identificou um uso agregado de 242 *Defined Daily Doses* (DDD) de antibióticos parenterais a cada 100 admissões ao longo de dois meses. Do total de antimicrobianos parenterais utilizados, cefalosporinas e fluoroquinolonas foram as classes predominantes, e 26,8% foram classificados como de amplo espectro (Giacomini e Fortaleza, 2017).

## 2.2. A multirresistência bacteriana

A exposição desnecessária a antibióticos, seja pela ausência de infecção bacteriana, ou pelo uso continuado por um período além do necessário, está relacionada a inúmeras consequências adversas. Diversos estudos associaram o uso de esquemas de espectro mais amplo e prolongados de antibioticoterapia com maiores taxas de mortalidade (Singh et al., 2000; Kett et al., 2011; Hranjec et al., 2012; Raman et al., 2013; Riccio et al., 2014; Tansarli e Mylonakis, 2018; Wirz et al., 2018). Pode-se citar também o aumento dos custos do tratamento e

a ocorrência de toxicidade renal, hepática, hematológica e cutânea, dentre outras (Rolain e Baquero, 2016; Yılmaz e Özcengiz, 2017; Marchant, 2018). Entretanto, o efeito adverso mais impactante do abuso de antibióticos é a emergência de resistência bacteriana. A utilização inapropriada de antibióticos ao longo das últimas décadas resultou em uma forte e disseminada pressão de seleção sobre a microbiota, e é unanimemente reconhecido como um dos principais fatores responsáveis pela multirresistência bacteriana (D'agata et al., 2007; Bassetti et al., 2015). Estudos revelam que o uso de carbapenêmicos ainda que por curtos períodos - como um a três dias no caso do imipenem, e oito dias no caso do meropenem - relaciona-se com o surgimento de bactérias resistentes em pacientes críticos (Armand-Lefèvre et al., 2013; Yusuf et al., 2017). Adicionalmente, o maior espectro e a exposição prévia a antimicrobianos são dois dos principais fatores de risco para colonização e infecção por bactérias produtoras de carbapenemase (Kritsotakis et al., 2011; Patel e Bonomo, 2011). Em sentido contrário, estratégias de restrição e de uso mais racional de antibioticoterapia, como redução do tempo de tratamento e implementação de *stewardship programs*, estão relacionadas a redução de colonização e infecção por bactérias resistentes e *Clostridium difficile* (Pugh et al., 2015; Baur et al., 2017).

Atualmente, registra-se um aumento global no número de microrganismos resistentes, com padrões específicos de resistência e variações significativas entre os países (Karam et al., 2016). Os principais dados publicados referem-se a países europeus e aos Estados Unidos (EUA). Entretanto a multirresistência é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma das maiores ameaças globais a saúde, segurança e desenvolvimento, sendo seu combate considerado de alta prioridade mundialmente (Team, 2015; Monnier et al., 2018). Como exemplo, cita-se o crescimento de resistência a quinolonas, cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos em espécies de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* na Europa e a manutenção de prevalência de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA) superior a 25% em diversos países europeus em 2014. De forma ainda mais ameaçadora, mais de 50% de espécies de *Acinetobacter* isoladas em países como Espanha, Itália e Grécia apresentam resistência combinada a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e

carbapenêmicos, e registra-se o surgimento e o crescimento de cepas de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em diversos locais como Grécia, Itália, Malta, EUA, América do Sul e Ásia (Munoz-Price et al., 2013; Bassetti et al., 2015; Karam et al., 2016).

O alto impacto das infecções por microrganismos resistentes revela-se através de maior duração de doença, maior mortalidade e aumento nos custos do tratamento. Na Europa, estimam-se 25.000 óbitos anualmente causados por infecções por bactérias multirresistentes. O *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) estima de forma conservadora dois milhões de adoecimentos e 23.000 mortes a cada ano nos EUA. Em países em desenvolvimento os dados são escassos, mas o pior prognóstico de sepse nesses cenários e o acesso restrito a antibióticos necessários para o tratamento de cepas multirresistentes sugerem um impacto ainda maior (Laxminarayan et al., 2013; Gandra et al., 2014; Michael et al., 2014).

A despeito da elevada taxa de desenvolvimento e disseminação de cepas de bactérias resistentes, existe uma escassez no desenvolvimento de novos antibióticos. O declínio no desenvolvimento de antibióticos é multifatorial, e envolve especialmente os altos custos (\$400 a \$800 milhões por agente aprovado) e o baixo retorno do investimento às indústrias, devido ao breve período de uso das drogas (Bassetti *et al.*, 2015). Na avaliação mais atual, de setembro de 2018, foram encontradas 42 novas drogas em fase de desenvolvimento, e duas novas drogas já aprovadas desde a última revisão sobre o assunto (Trusts, 2018). No Brasil, apenas em 2018 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou a fabricação de dois novos antibióticos para o tratamento de infecções urinárias, infecções intra-abdominais e pneumonia associada a ventilação mecânica causadas por bactérias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Considerando a baixa velocidade de produção de novas drogas, reforça-se a necessidade de uso racional daquelas já existentes.

### 2.3. *Best practice* em antibioticoterapia

Entre as estratégias e intervenções disponíveis para a otimização da prescrição de antimicrobianos e assim redução do desenvolvimento de

resistência, destaca-se a individualização da terapêutica no ambiente hospitalar. As ações devem estar focadas na obtenção de amostras microbiológicas de qualidade para documentação do agente infeccioso nos casos de sepse e outras situações pertinentes; seguida pela seleção empírica racional de antibióticos, que avalia critérios como gravidade da apresentação, o foco infeccioso em questão, fatores de risco individuais para infecção por bactérias multirresistentes e a microbiologia local. Ajustes de doses baseados em farmacocinética e farmacodinâmica, especialmente em pacientes críticos, também são essenciais para otimização da terapia antibiótica, assim como o descalonamento sistemático com redução do espectro antimicrobiano sempre que possível. Por fim, a redução da duração do tratamento antimicrobiano de acordo com a resposta e evolução clínica do paciente é estratégia essencial para boa prática em prescrição de antibioticoterapia (Bassetti et al., 2015; Vincent et al., 2016).

A estratégia baseada no controle da duração do tratamento tem como objetivo a redução da toxicidade e da pressão de resistência, associada a eficácia terapêutica. Atualmente, para a maioria das infecções, diretrizes recomendam tempo de tratamento de sete a 10 dias (Rhodes et al., 2017), sendo que em diversas situações, ensaios clínicos e estudos observacionais corroboram uso por períodos ainda mais curtos, que podem chegar de três a cinco dias (Sawyer et al., 2015; Klompas et al., 2017). Entretanto, muitos profissionais ainda se mantêm hesitantes em prescrever poucos dias fixos de antibióticos para infecções mais graves, adotando a estratégia de customização do tratamento de acordo com a evolução clínica individual.

Em relação à duração prevista dos esquemas antimicrobianos, é cada vez mais robusta a literatura que comprova a eficácia de esquemas mais curtos de tratamento, sem aumento no risco de falha terapêutica, recidiva ou óbito. Em ensaio clássico publicado em 2003, Chastre et al. compararam oito versus 15 dias de tratamento em 401 pacientes internados em 51 UTIs francesas com diagnóstico confirmado de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Entre aqueles pacientes que receberam terapia empírica adequada, a terapia por oito dias foi tão efetiva quanto à terapia prolongada, sem diferenças em mortalidade no 28º dia ou recorrência, mas acarretando maior número de dias livres de antibiótico durante a internação (Chastre et al., 2003). Desde então,

diversos ensaios clínicos em pacientes com PAV foram conduzidos, com revisões sistemáticas recentes reforçando o achado de que cursos mais curtos de antibiótico (7 a 8 dias) são tão eficazes quanto cursos mais prolongados (10 – 15 dias) (Dimopoulos et al., 2013; Pugh et al., 2015). A exceção se encontra nos casos de PAV causada por bacilos Gram negativos não fermentadores, em que cursos curtos são associados a maior risco de recidiva, notadamente microbiológica, ainda que sem impacto nos desfechos clínicos (Chastre et al., 2003; Dimopoulos et al., 2013). Atualmente diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e da *American Thoracic Society* (ATS), assim como diretrizes europeias, recomendam fortemente duração de sete dias de antibióticos no tratamento de PAV (Kalil et al., 2016; Torres et al., 2017). Para pneumonia nosocomial não associada à ventilação, não existem ensaios específicos, e, portanto, as recomendações são baseadas nas evidências existentes para os casos de PAV. Desde a publicação dessas diretrizes, novos estudos foram conduzidos avaliando estratégias ainda mais restritivas de tratamento, destacando-se a proposta de “*Ultra-Short Therapy*” publicada por Klompas et al. em 2017. Neste estudo, pacientes com suspeita de PAV que se mantiveram estáveis do ponto de vista ventilatório e fizeram uso de antibióticos por apenas um a três dias tiveram desfechos similares a pacientes que fizeram uso de antibiótico por período superior a três dias (Klompas et al., 2017).

Evidências reforçam o uso de cursos mais breves de antibioticoterapia também em outras infecções comuns no ambiente de terapia intensiva, como pneumonia adquirida na comunidade (PAC), bacteremia, infecções do trato urinário, infecções intrabdominais e infecções de pele e partes moles (Havey et al., 2011; Eliakim-Raz et al., 2013; Sawyer et al., 2015; Uranga et al., 2016; Lauerman et al., 2017; Chotiprasitsakul et al., 2018; Tansarli e Mylonakis, 2018).

Nos casos de PAC, as evidências existentes avaliam tanto a duração do tratamento domiciliar quanto a do tratamento hospitalar em casos moderados a graves, sem uma avaliação exclusiva de pacientes internados em terapia intensiva (Tansarli e Mylonakis, 2018). Em pacientes hospitalizados, ensaio clínico randomizado que comparou tratamento mínimo de cinco dias guiado por estabilidade clínica ao tratamento habitual encontrou taxa de sucesso de tratamento nos dias 10 e 30 semelhante entre os grupos, sem diferenças

também em relação à mortalidade hospitalar e recorrência, readmissão ou mortalidade em 30 dias, mas com redução expressiva no tempo de uso de antibiótico (5 vs 10 dias,  $p < 0,001$ ) (Uranga et al., 2016). Já estudo de Aliberti et al., que avaliou individualização de tratamento de acordo com estabilidade clínica a partir do quinto dia, foi interrompido precocemente devido à aparente inferioridade no grupo de tratamento individualizado, não chegando a achados conclusivos (Aliberti et al., 2017). Em metanálise recentemente publicada, Tansarli e Mylonakis avaliaram a eficácia de tratamento por curto período,  $\leq 6$  dias, comparada a tratamento mais prolongado,  $\geq 7$  dias. Foram incluídos 21 estudos, sendo seis deles com população exclusiva de pacientes hospitalizados e cinco deles com população mista de pacientes hospitalizados e ambulatoriais. As taxas de cura clínica foram similares entre os grupos, independentemente do local de tratamento ou gravidade da pneumonia. Taxas de recidiva também foram similares, entretanto cursos mais breves de tratamento foram associados a menores taxas de eventos adversos significativos, especificamente morte, necessidade ou prolongamento de internação e evento ameaçador à vida, como reação alérgica grave, eventos cardiovasculares e disfunção renal aguda. Destaca-se como principal achado deste estudo a diferença de mortalidade encontrada entre os grupos, com análise do desfecho em 1923 pacientes demonstrando risco relativo (RR) 0,52 (IC95% 0,33-0,82), a favor do grupo tratado por período mais curto (Tansarli e Mylonakis, 2018).

Pacientes críticos com bacteremia são frequentemente tratados com cursos prolongados de antibiótico (Havey et al., 2013; Daneman et al., 2016). Entretanto, metanálise que incluiu 227 pacientes comparando cursos curtos (5 – 7 dias) com cursos prolongados (7 – 21 dias) de tratamento não encontrou diferenças em taxas de cura clínica e microbiológica ou em taxas de mortalidade (Havey et al., 2011). Estudo retrospectivo em pacientes com bacteremia por enterobactérias comparou tratamentos de seis a 10 dias com tratamentos mais prolongados, de 11 a 16 dias, em controles pareados, não encontrando diferenças em relação a mortalidade em 30 dias e recorrência de infecção entre os grupos (Chotiprasitsakul et al., 2018). Existem situações que demandam tratamentos mais prolongados, superiores a 14 dias, com destaque para bacteremia por *S. aureus* e candidemia, reforçando a necessidade de

individualização das escolhas de tempo de tratamento (Chong et al., 2013; Pappas et al., 2016).

A respeito de infecções do trato urinário, uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados que avaliou duração de tratamento em pielonefrite e sepse de foco urinário, incluindo pacientes com bacteremia, não encontrou diferenças entre cursos inferiores a sete dias e cursos mais prolongados, em relação à cura clínica e microbiológica, exceto em pacientes com anormalidades anatômicas do trato urinário (Eliakim-Raz et al., 2013). Em pacientes com infecções intrabdominais, ensaio clínico demonstrou que um curso de quatro dias de antibiótico após controle de foco apresentou desfechos similares (como mortalidade, infecção de sítio cirúrgico, recorrência de infecção abdominal, outras complicações infecciosas e tempo de internação) a cursos mais prolongados, mesmo em pacientes que preenchem critérios de sepse (Sawyer et al., 2015; Rattan et al., 2016).

Um estudo retrospectivo unicêntrico que avaliou 168 pacientes com infecção necrotizante de partes moles (gangrena de Fournier) submetidos a debridamento precoce e efetivo comparou desfechos entre pacientes que receberam até sete dias de antibioticoterapia, oito a 10 dias, 11 a 14 dias e mais de 15 dias. Todos os estratos de duração de antibioticoterapia foram semelhantes quanto aos desfechos analisados, sendo eles mortalidade, infecção de sítio cirúrgico, infecção por *Clostridium difficile* e recorrência, sugerindo que cursos mais curtos de antibiótico em pacientes cujo controle do foco é prontamente atingido são possíveis e não estão associados a piores desfechos clínicos (Lauerman et al., 2017).

#### 2.4. Uso de biomarcadores em *stewardship*

Apesar da literatura crescente, a melhor ferramenta para seguimento e determinação da duração do tratamento de sepse e infecção em pacientes críticos é ainda fonte de debate (Dianti e Luna, 2018). A avaliação de resposta terapêutica é feita tradicionalmente através da combinação de critérios clínicos, microbiológicos, e por vezes radiológicos, pouco específicos. Escores de gravidade que incluem parâmetros clínicos e laboratoriais são descritos e demonstram correlação adequada, porém não definitiva, com desfecho e

sobrevida, quando avaliados ao diagnóstico e seriados ao longo do acompanhamento (Luna et al., 2003; Moreno et al., 2005; Minne et al., 2008; Seymour et al., 2016). Neste contexto, biomarcadores inflamatórios vem sendo estudados nos últimos anos, como possibilidade de auxílio na tomada de decisões relativas à resposta clínica e interrupção de tratamento antimicrobiano (Nora et al., 2017).

Biomarcadores são definidos como caracteres biológicos objetivamente mensurados e utilizados como indicadores de vias fisiológicas ou patológicas, ou indicadores de respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas, servindo como marcadores diagnósticos, prognósticos e de resposta clínica (Group., 2001). O biomarcador ideal deve adicionar valor à avaliação clínica isolada, tendo também mensuração acurada, rápida, reprodutível, acessível, pouco invasiva e de bom custo-benefício. Deve possuir bons valores preditivos para diagnóstico, prognóstico, avaliação de gravidade e de resposta terapêutica. Deve também possuir fácil e objetiva interpretação, com cinética dinâmica, contínua e previsível (Nora et al., 2017).

Mais de cem substâncias biológicas vem sendo investigadas como biomarcadores de sepse e infecção (Ventetuolo e Levy, 2008; Pierrakos e Vincent, 2010; Sankar e Webster, 2013). Entretanto, poucas se tornaram disponíveis rotineiramente, destacando-se a proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT), que têm se mostrado úteis no diagnóstico, apresentando boa relação com a carga bacteriana, e na predição prognóstica da sepse (Assicot et al., 1993; Cheval et al., 2000; Jensen et al., 2006; Hausfater et al., 2007; Chalmers et al., 2008; Lisboa et al., 2008; Póvoa et al., 2011; Arai et al., 2016). Mais especificamente, muitos estudos têm sugerido que esses marcadores são capazes de orientar a adequação do tratamento, podendo ser usados como guia na decisão de início e de duração da terapêutica antimicrobiana.

#### 2.4.1. Procalcitonina e a terapia antimicrobiana guiada

O biomarcador mais bem estudado com o objetivo de se reduzir tempo de tratamento antimicrobiano em sepse e pacientes críticos é a PCT, um peptídeo de 116 aminoácidos precursor da calcitonina, produzido normalmente por células

neuroendócrinas C da tireoide e em menor quantidade, por células neuroendócrinas pulmonares (Le Moullec et al., 1984; Snider et al., 1997). Entretanto, em pacientes com resposta inflamatória sistêmica decorrente de infecção, especialmente infecção bacteriana, a PCT passa a ser produzida por diversos tecidos, especialmente fígado, baço, pâncreas, rins e intestino, em decorrência da expressão aumentada do gene CALC-1 determinada por citocinas inflamatórias como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) (Assicot et al., 1993; Snider et al., 1997; Cheval et al., 2000; Becker et al., 2008). Os níveis séricos de PCT se elevam em três a quatro horas a partir do primeiro insulto infeccioso, com pico entre seis e 24 horas e meia vida de 22 a 35 horas (Becker et al., 2004; Becker et al., 2008; Cho e Choi, 2014; Markanday, 2015). É um marcador relativamente específico de infecções bacterianas graves, mantendo-se inalterado em condições inflamatórias, como doenças reumatológicas ou doença inflamatória intestinal, mas podendo elevar-se também em condições como neoplasias neuroendócrinas, trauma, choque cardiogênico, choque circulatório e infecções virais respiratórias graves (Snider et al., 1997; Meisner et al., 1998; Paiva et al., 2012). Sua cinética não sofre influência de terapias anti-inflamatórias, como corticosteroides ou drogas não esteroides, entretanto altera-se em condições de disfunção renal, terapia renal substitutiva e neutropenia (Giamarellos-Bourboulis et al., 2002; Ventetuolo e Levy, 2008; Cho e Choi, 2014).

Considerando que seus níveis séricos se elevam significativamente em processos infecciosos graves, correlacionando-se com o nível de inflamação e com a gravidade da infecção, a PCT foi avaliada em diversas ocasiões como marcador diagnóstico e prognóstico na sepse (Jensen et al., 2006; Seligman et al., 2006; Karlsson et al., 2010; Ryu et al., 2015; Van Der Does et al., 2016). Entretanto, sua principal utilização do ponto de vista prático tem sido demonstrada através de diversos ensaios clínicos que avaliam sua utilização como guia de duração de terapia antimicrobiana, com objetivo de reduzir tempo de exposição a antibióticos naqueles pacientes que apresentam diagnósticos diferenciais mais plausíveis ou apresentam boa resposta clínica ao tratamento (Póvoa e Salluh, 2012; Nora et al., 2017). Além de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado o valor da PCT em reduzir tempo

de utilização de antibiótico em pacientes com variadas síndromes infecciosas, especialmente pacientes críticos, com benefícios já demonstrados inclusive em redução de mortalidade (De Jong et al., 2016; Wirz et al., 2018).

Os primeiros ensaios em pacientes criticamente enfermos foram publicados há aproximadamente 10 anos. Em 2008 Nobre et al., em pacientes com sepse em UTI mista, utilizaram protocolo que orientava suspensão de antibioticoterapia a partir do quinto dia em casos de queda nos valores de PCT superiores a 90% do valor de pico ou valores absolutos inferiores a  $0,25\mu\text{g/L}$  (caso valor de pico fosse superior a  $1\mu\text{g/L}$ ); ou a partir do terceiro dia se valores absolutos inferiores a  $0,1\mu\text{g/L}$  no caso de pico inferior a  $1\mu\text{g/L}$ . Com uma taxa de não inclusão de 72% dos pacientes triados e 79 pacientes incluídos após triagem, demonstrou-se benefício da estratégia na análise por protocolo com uma mediana de seis dias de uso de antibiótico para o grupo PCT versus 10 dias para o controle (Nobre et al., 2008). Em 2009 o estudo ProVAP incluiu 101 pacientes com PAV em 7 UTIs mistas, com taxa de não inclusão de 38% dos pacientes triados. Neste estudo, um protocolo que consistia em encorajar suspensão de antibioticoterapia em caso de queda superior a 80% ou valores inferiores a  $0,5\mu\text{g/L}$  a partir do terceiro dia de tratamento encontrou uma mediana de tempo de tratamento inferior no grupo intervenção, com 10 dias versus 15 dias para o controle (Stolz et al., 2009). Em 2010 o PRORATA, o maior ensaio conduzido até então, avaliou a utilização da PCT para início e suspensão de antibiótico para tratamento de infecções em 601 pacientes de sete UTIs francesas. O início de antibiótico era encorajado em caso de valores de PCT superiores a  $0,5\mu\text{g/L}$ , e sua suspensão em caso de queda superior a 80% do pico ou valores inferiores a  $0,5\mu\text{g/L}$ . Apesar da taxa superior a 50% de não adesão ao protocolo, demonstrou-se redução de dias de antibiótico no grupo intervenção, com 10 dias versus controle com 13 dias de uso (Bouadma et al., 2010). Em 2012 uma metanálise de dados individuais acerca da terapia guiada por PCT em infecções respiratórias com 4221 pacientes, 14% deles em terapia intensiva, reforçou o papel da PCT em reduzir tempo de tratamento, com oito dias de uso no grupo intervenção versus 12 dias de uso no controle especificamente para pacientes em UTI (Schuetz et al., 2012). É importante frisar que nestes estudos não foram encontradas diferenças em relação a mortalidade nem falha terapêutica entre os grupos.

Entretanto, os estudos apresentavam altas taxas de não inclusão dos pacientes triados e baixas taxas de adesão ao protocolo. Especialmente, os estudos conduzidos até então apresentavam cursos demasiadamente prolongados de antibioticoterapia nos grupos controles, o que gerava dúvidas acerca do real benefício da intervenção, diante de evidências cada vez mais frequentes das possibilidades e benefícios da terapia antibiótica por períodos mais curtos em pacientes críticos (Salluh et al., 2014).

Em 2016, um estudo multicêntrico holandês (*SAPS Trial*), sugeriu que além de permitir a redução da utilização de antibióticos, o uso da PCT associou-se à redução da mortalidade aos 28 dias e em um ano de acompanhamento de 1575 pacientes críticos com infecção suspeita ou confirmada em 15 UTIs. Este estudo apresentava também alta taxa de não inclusão de pacientes triados – 65% - e de não adesão ao protocolo – 66%. Entretanto, como destaque, foi o primeiro grande ensaio que demonstrou benefício do protocolo da PCT (suspensão em caso de queda superior a 80% do pico ou valores inferiores a 0,5µg/L) em redução de tempo de antibiótico quando comparado a um controle também de uso restrito, conforme já preconizado pela literatura para maioria das infecções, mesmo em pacientes críticos. Os pacientes foram tratados por 5 (3–9) dias no grupo intervenção *versus* 7 (4–11) dias no grupo controle, além de apresentarem o já referido benefício em mortalidade (De Jong et al., 2016).

Baseado no baixo nível de evidência existente até então, em 2016 a *Surviving Sepsis Campaign* reforçou o tempo de duração do tratamento para sepse e choque séptico por sete a 10 dias, e sugeriu a possibilidade de uso da PCT para auxílio na descontinuação da terapia empírica (Rhodes et al., 2017). Desde então, três importantes metanálises no assunto foram publicadas.

Metanálise da Cochrane realizada em 2017 com ensaios que incluíram exclusivamente pacientes sépticos, contemplando 10 estudos com 1215 pacientes, não encontrou tendência de benefício em mortalidade associada ao uso de protocolos de PCT, com RR de 0,81 IC 95% 0,65-1,01 (Andriolo et al., 2017). Já nova metanálise de dados individuais avaliando a utilização de protocolos de PCT em infecções respiratórias, incluindo 26 ensaios com 6708 pacientes, revelou que o uso do protocolo foi associado a menor mortalidade no

30° dia, com valores de 9% versus 10%, *Odds ratio* (OR) 0,83 (IC 95% 0,70 - 0,99), p 0,037 (Schuetz et al., 2018). Finalmente, metanálise de dados individuais incluindo 4482 pacientes com infecção e sepse em UTI revelou também benefício em mortalidade no 30° dia, com valores de 21,1% versus 23,7%; OR 0,89 IC 95% 0,8 - 0,99; p 0,03 (Wirz et al., 2018).

Apesar de tais achados corroborarem as evidências já existentes de que a exposição de pacientes críticos a esquemas mais curtos de antibioticoterapia apresenta benefícios em prognóstico (Singh et al., 2000; Kett et al., 2011; Hranjec et al., 2012; Raman et al., 2013; Schuetz et al., 2018; Tansarli e Mylonakis, 2018), lacunas de implementação rotineira de protocolos de terapia guiada por PCT permanecem, especialmente relacionadas a factibilidade financeira de dosagem diária de tal biomarcador em pacientes críticos em regiões de menor renda. Os imunoenaios ultrassensíveis disponíveis e possíveis de serem utilizados em protocolos de terapia guiada são simples e reproduzíveis, mas de alto custo, em torno de €25 a €30, o que torna a prática pouco disponível em países de baixa e média renda. Além disso, questiona-se qual o real impacto e custo-efetividade da mensuração diária do biomarcador num contexto já de uso racional de antibioticoterapia.

#### 2.4.2. Proteína C reativa: acurácia diagnóstica e avaliação prognóstica na sepse

A PCR é o outro biomarcador utilizado na prática clínica em contexto de infecção e sepse. A PCR é uma proteína de fase aguda produzida por hepatócitos e macrófagos alveolares em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina-6 (IL-6) (Tillett e Francis, 1930; Pepys e Hirschfield, 2003; Vincent *et al.*, 2011). Suas concentrações se elevam aproximadamente seis horas após o estímulo inflamatório, e dobram a cada oito horas com pico entre 36 e 50 horas. Após a eliminação ou remoção do estímulo seus níveis caem rapidamente, com meia-vida de aproximadamente 19 horas (Póvoa *et al.*, 1998; Póvoa, 2002; Vincent *et al.*, 2011). Sua taxa de síntese, proporcional à intensidade do insulto inflamatório, é o único fator determinante de seus níveis plasmáticos. Apenas em situações de falência hepática fulminante sua produção pode ser afetada, levando a níveis séricos

proporcionalmente inferiores ao estímulo inflamatório. Poucas drogas alteram sua concentração sérica, exceto quando atuam diretamente sobre o estímulo basal, como no caso de antibióticos em infecções e corticoides em doenças inflamatórias (Pepys e Hirschfield, 2003; Ho e Lipman, 2009; Vincent *et al.*, 2011). Na sepse, sua produção e eliminação não são influenciadas por questões como terapia de substituição renal, uso de corticoides ou neutropenia (Nora *et al.*, 2017). Sua cinética favorável associada à técnica de mensuração bem padronizada, facilmente disponível e de baixo custo fazem da PCR um biomarcador amplamente utilizado em pacientes sépticos (Ventetuolo e Levy, 2008).

Em indivíduos saudáveis, a concentração mediana da PCR é de 0,8mg/L, sendo que 99% da população considerada normal apresenta valores de até 10mg/L (Pepys e Hirschfield, 2003). Seus níveis se elevam em diversas condições infecciosas e não infecciosas, como politrauma, pós-operatório, doenças inflamatórias sistêmicas e neoplasias. Condições como obesidade, tabagismo, *diabetes melitus*, sedentarismo e terapia hormonal também podem levar a elevações discretas (Ho e Lipman, 2009; Vincent *et al.*, 2011). Apesar da baixa especificidade global para diagnóstico diferencial de infecção bacteriana em pacientes hospitalizados (Simon *et al.*, 2004), valores de corte mais elevados apresentam bom desempenho, assim como a avaliação em medidas sequenciais do biomarcador (Vincent *et al.*, 2011).

Em população específica de 112 pacientes em terapia intensiva, um valor de corte de 87mg/L de PCR apresentou sensibilidade de 93,4% e especificidade de 86,1% para o diagnóstico de infecção (Póvoa *et al.*, 2005). Também em pacientes críticos, um valor isolado de PCR acima de 80mg/L apresentou sensibilidade de 94,3% e especificidade de 87,3% para o diagnóstico de sepse em pacientes com resposta inflamatória sistêmica (Sierra *et al.*, 2004). Em avaliação sequencial de pacientes em terapia intensiva, variações diárias de PCR acima de 41mg/L apresentaram sensibilidade de 92,1% e especificidade de 71,4% para o diagnóstico de infecção nosocomial, poder de discriminação que se elevou ainda mais quando associado a valores absolutos superiores a 87mg/L, com sensibilidade e especificidade de 92,1% e 82,1%, respectivamente (Póvoa *et al.*, 2006).

Também quando avaliados em associação a outras variáveis clínicas e laboratoriais, valores de PCR podem apresentar maior utilidade clínica. Como no caso do *Infection Probability Score* (IPS), em que valores de PCR acima de 60mg/L pontuam 6 pontos no escore, que inclui também as variáveis de temperatura corporal, frequências respiratória e cardíaca, leucócitos e *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* (SOFA). Valores totais do escore abaixo de 14 apresentaram valor preditivo negativo para infecção de 89,5% em mais de 400 paciente internados em terapia intensiva (Peres Bota *et al.*, 2003). Em setor de emergência de um hospital secundário na Suécia, valores de PCR foram avaliados em associação a outros biomarcadores (PCT, lactato e relação neutrófilo/linfócito), em 1572 pacientes com suspeita de sepse bacteriana. Um painel com associação dos quatro parâmetros apresentou área sob a curva (AUC) de 0,78 para diagnóstico de bacteremia, 0,64 para diagnóstico de infecção bacteriana, e 0,7 para diagnóstico de sepse de acordo com o *Sepsis-3* (Ljungström *et al.*, 2017). O biomarcador apresentou um melhor desempenho para o diagnóstico de sepse quando avaliado em conjunto com PCT e neutrófilo CD64, em uma população de 219 pacientes internados em terapia intensiva, com AUC de 0,9 (Bauer *et al.*, 2016). Mais recentemente, 279 pacientes em terapia intensiva foram avaliados prospectivamente para diagnóstico diferencial entre resposta inflamatória sistêmica infecciosa e não infecciosa. Entre os 29 biomarcadores plasmáticos, 14 marcadores de superfície de neutrófilo e 10 tipos de ácidos ribonucleicos (RNAs) avaliados, a PCR apresentou o melhor desempenho para o diagnóstico de sepse, com AUC de 0,76 (Parlato *et al.*, 2018).

Em estudo multicêntrico conduzido em cinco centros de terapia intensiva, níveis de PCR, PCT e *Mid-regional pro-adrenomedullin* (MR-proADM) foram avaliados especificamente para o diagnóstico de VAP. Nos 105 pacientes avaliados, os valores e a cinética da PCR do primeiro ao sexto dia de ventilação mecânica apresentaram a melhor capacidade de predição entre os três biomarcadores avaliados (Póvoa *et al.*, 2016).

A PCR já foi também extensamente estudada na predição de prognóstico e de resposta terapêutica na sepse. Em estudo multicêntrico realizado em 31

UTIs belgas valores de PCR à admissão acima de 100mg/L se relacionaram independentemente à ocorrência de disfunções orgânicas e à mortalidade hospitalar em uma população mista de pacientes críticos (Lobo et al., 2003). Em comparação com pacientes que apresentavam valores de PCR à admissão < 10mg/L, aqueles com valores acima de 100mg/L apresentaram maior incidência de disfunção respiratória (65% vs. 28,8%,  $p < 0,05$ ) e renal (16,6% vs. 3,6%,  $p < 0,05$ ), de coagulopatia (6,4% vs. 0,9%,  $p < 0,05$ ) e maior taxa de mortalidade (36% vs. 21%,  $p < 0,05$ ). Dentre aqueles com valores iniciais acima de 100mg/L, a queda dos níveis de PCR nas 48 horas seguintes associou-se a menores taxas de mortalidade em comparação àqueles que apresentaram concentrações ascendentes desse marcador (15,4% vs. 60,9%,  $p < 0,05$ ), RR 0,25 (IC 95% 0,07-0,91;  $p < 0,05$ ).

Em uma população específica de pacientes infectados, pesquisadores brasileiros encontraram associação entre cinética da PCR e sobrevida em 75 pacientes com PAV internados na UTI de um hospital universitário (Seligman et al., 2006). Queda nos valores de PCR entre os dias 0 e 4 associou-se à sobrevida com OR de 3,78 (IC 95% 1,24-11,5;  $p 0,02$ ). Essa associação permaneceu significativa em análise multivariada com OR de 7,4 (IC 95% 1,58-34,73;  $p 0,01$ ). Outro estudo que avaliou o papel prognóstico da PCR em pacientes internados em terapia intensiva com PAV em dois centros universitários revelou uma correlação entre níveis de PCR e carga bacteriana, avaliada através de cultura quantitativa de aspirado traqueal. Tantos valores iniciais de PCR ( $\rho = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) quanto suas variações ao longo da terapia antimicrobiana correlacionaram-se positivamente com a carga bacteriana. Além disso, a queda nos níveis de PCR após 96 horas de tratamento foi um importante indicador de adequação de terapia antimicrobiana, com uma AUC de 0,86 (Lisboa et al., 2008).

Já em pacientes internados com PAC, estudo com 570 pacientes demonstrou que valores de PCR < 100 mg/L à admissão estavam associados à menor taxa de mortalidade aos 30 dias com OR 0,18 (IC 95% 0,04-0,85;  $p = 0,03$ ), e que pacientes que não apresentavam queda da PCR em ao menos 50% nos primeiros quatro dias apresentavam taxas de mortalidade mais elevadas (OR 24,5, IC 95% 6,4 – 93,4;  $p < 0,0001$ ), assim como maior necessidade de

suporte ventilatório e inotrópico e maior taxa de complicações, como abscesso e empiema (Chalmers et al., 2008). O papel prognóstico da PCR na sepse comunitária foi avaliado em um estudo multicêntrico com 891 pacientes internados em terapia intensiva. Não foram encontradas diferenças significativas entre valores iniciais de PCR em sobreviventes e óbitos hospitalares, entretanto níveis sequenciais de PCR a partir do terceiro dia de acompanhamento diferiram significativamente nas duas populações. A taxa de declínio da PCR nos cinco primeiros dias foi fortemente relacionada à mortalidade hospitalar, mesmo após ajuste para as variáveis *Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e gravidade da sepse (Póvoa et al., 2011). Mais recentemente, pesquisadores sul-coreanos avaliaram retrospectivamente a utilidade prognóstica da PCR em uma coorte de pacientes sépticos. Valores iniciais de PCR não se associaram significativamente à falência de tratamento no sétimo dia ou à mortalidade aos 28 dias. Entretanto o clearance de PCR entre primeiro e sétimo dias associou-se significativamente à falência terapêutica ( $p = 0,030$ ) e apresentou AUC para predição de mortalidade aos 28 dias de 0,77 (IC 95% 0,67 – 0,88) (Ryu et al., 2015).

#### 2.4.3. Proteína C reativa e terapia guiada

Apesar do número de estudos observacionais, e de alta disponibilidade e baixo custo desse marcador, apenas poucos estudos avaliaram o uso da PCR para otimização de terapia antibiótica em população adulta.

Os primeiros estudos com protocolos de PCR guiando a terapia antimicrobiana foram realizados em população pediátrica. Como exemplo, Couto et al. estudaram a terapia guiada por PCR em neonatos com sepse confirmada de início tardio, com bacteremia sem foco localizado, comparando com controles históricos. A suspensão de antibióticos foi encorajada com níveis de PCR inferiores a 12 mg/L. O grupo submetido a intervenção utilizou menos tempo de antibiótico em relação ao controle, com nove e 16 dias respectivamente, sem diferenças em taxas de recorrência e óbito (Couto et al., 2007).

Na população adulta, os principais estudos avaliaram a dosagem de PCR em estratégia *point of care* para auxiliar tomada de decisão quanto à prescrição

inicial de antibioticoterapia em infecções agudas do trato respiratório na atenção primária. Revisão sistemática da Cochrane em 2014 que avaliou seis ensaios randomizados com 3284 participantes identificou uma redução no número de tratamentos antibióticos prescritos no grupo PCR - 631/1685 – *versus* controle - 785/1599, com RR 0,78, IC95% 0,66-0,92 (Aabenhuis et al., 2014). Este e demais estudos levaram a incorporação da estratégia de PCR em *point of care* nas diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para diagnóstico de pneumonia (Eccles et al., 2014).

Com o objetivo de se utilizar a PCR para auxílio na tomada de decisão acerca do tempo de tratamento antimicrobiano na sepse em adultos, fluxograma de decisões baseado em níveis de PCR e PCT foi elaborado por especialistas no tema (Salluh et al., 2014). Consideraram-se dados obtidos através de estudos observacionais, sendo eles: *i*) quedas superiores a 50%, mesmo em pacientes que apresentavam níveis do biomarcador acima de 100mg/L, estão relacionadas a boa resposta à terapia antimicrobiana e melhor prognóstico; *ii*) valores iniciais abaixo de 100mg/L se associam a melhor prognóstico, e podem permitir tempo ainda mais curto de antibioticoterapia, caso os níveis do marcador cheguem próximo a normalidade nos primeiros dias de tratamento.

Apenas um ensaio clínico, publicado em 2013 por Oliveira et al., testou a capacidade da PCR em guiar a terapia com antibióticos em pacientes adultos com sepse em terapia intensiva, comparando-a com a PCT. Este estudo demonstrou que a PCR foi tão útil quanto a PCT em reduzir o tempo de antibioticoterapia em paciente adultos sépticos internados em UTI, com uma mediana de tempo de tratamento de seis e sete dias, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Adicionalmente, os autores demonstraram que é seguro estabelecer um “teto” para a duração da terapia antibiótica, que neste caso foi de sete dias, desde que o paciente apresentasse boa resposta clínica, independentemente dos valores dos biomarcadores estudados (Oliveira et al., 2013).

### 3. JUSTIFICATIVA

A redução do uso de antibióticos representa uma das principais medidas para limitar o desenvolvimento de resistência bacteriana contra essas drogas. Para o auxílio na tomada de decisão acerca da suspensão precoce de antimicrobiano, os biomarcadores vem sendo amplamente estudados. Inúmeros trabalhos demonstram que esses marcadores, notadamente a PCT, são capazes de orientar adequação do tratamento, podendo ser usados como guia na duração da terapêutica antimicrobiana, especialmente em pacientes críticos. Um único ensaio conduzido em população adulta demonstrou que a PCR, marcador disponível e de baixo custo, foi tão útil quanto a PCT em reduzir o tempo de antibioticoterapia em pacientes sépticos internados em terapia intensiva. A vantagem de se utilizar a PCR reside no fato desse marcador ser disponível em locais de menor renda, e apresentar custo bastante inferior ao da PCT.

Apesar de baixa especificidade e de não preencher todos os critérios de um biomarcador ideal, a PCR possui, além da grande vantagem do baixo custo, alta acessibilidade e fácil dosagem. Na sepse, sua cinética interpretada em associação à evolução clínica do paciente pode ser uma importante ferramenta, que acrescenta objetividade à avaliação clínica global e à tomada de decisão.

Propomos neste estudo testar um protocolo de antibioticoterapia guiada por PCR comparativamente a um grupo controle que represente o *Best Practice* e incorpore a prática das melhores evidências disponíveis atualmente sobre tratamento antimicrobiano de pacientes com infecções internados em UTI. A nossa hipótese é de que a utilização de medidas seriadas da PCR é útil no manejo da antibioticoterapia de pacientes críticos infectados, mesmo quando comparada ao controle baseado no *Best Practice*. Além de auxiliar e fortalecer o processo de decisão clínica, quedas significativas nos valores do biomarcador associadas à melhora clínica podem permitir reduções ainda maiores no tempo de antibioticoterapia.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Geral

Avaliar o efeito da utilização de um protocolo baseado em níveis de PCR sobre os dias de duração da terapia antimicrobiana, comparando-o com o tempo de tratamento definido por protocolos clínicos exclusivos, baseados na melhor evidência disponível em antibioticoterapia (*Best Practice*), em um grupo de pacientes adultos internados em UTI.

### 4.2. Específicos

Avaliar e comparar a duração da terapia antibiótica nos grupos intervenção e controle, medida por:

- Tempo de antibioticoterapia para o episódio infeccioso que motivou inclusão no estudo (episódio infeccioso índice);
- Tempo total de antibioticoterapia durante seguimento no estudo;
- Dias livres de antibioticoterapia durante seguimento, corrigido para 1000 dias.

Avaliação do impacto da intervenção proposta sobre prognóstico dos pacientes, medido por:

- Mortalidade por qualquer causa em terapia intensiva e ao 28º dia;
- Mortalidade por sepse;
- Tempo de ventilação mecânica em terapia intensiva;
- Tempo de internação em terapia intensiva;
- Tempo de internação hospitalar;
- Frequência de recidiva de infecção;
- Frequência de infecção nosocomial sequencial;
- Frequência de infecção sequencial por bactérias multirresistentes.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1. Delineamento, local e população do estudo

Foi conduzido ensaio clínico randomizado, em randomização individual 1:1, unicêntrico, aberto, na Unidade de Cuidados Intensivos do Adultos (UCIA) e na Unidade de Tratamento Intensivo do Pronto Socorro (UTI-PS) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) em Belo Horizonte, que em conjunto contam com 26 leitos. O estudo está registrado no site ClinicalTrials.gov, número NCT02987790. Seu preparo e condução foram baseados nas recomendações do *CONSORT Statement* (Moher et al., 2010).

Todos os pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos), com infecção suspeita ou confirmada, internados nas unidades mencionadas acima foram considerados para potencial inclusão. A equipe de pesquisa realizou busca diária de novos casos, e a inclusão e randomização dos pacientes elegíveis para o estudo ocorreu após aplicação dos critérios de inclusão e não inclusão descritos abaixo. O estudo possui autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, número CAAE 53351416.9.0000.5149, e todas as inclusões foram autorizadas mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou responsável (**Apêndice 1 e Apêndice 2**).

Os critérios de inclusão foram:

- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Estar internado em uma das unidades participantes do estudo, com perspectiva de permanência superior a 24 horas;
- Autorização através da assinatura do consentimento informado (que pôde ser feita por responsável, caso o paciente não estivesse consciente ou com condições de discernimento adequadas);
- Paciente com suspeita clínica ou com confirmação microbiológica de infecção, sepse ou choque séptico (Singer et al., 2016).

Infecção foi definida pela expressão clara da suspeita de uma condição infecciosa por parte dos médicos assistentes, associada ao início de tratamento antimicrobiano e à realização de propedêutica direcionada.

Sepse foi definida pela presença de pelo menos uma nova disfunção orgânica associada a infecção, caracterizada pela variação de pelo menos dois pontos no escore SOFA (Seymour et al., 2016).

Choque séptico foi definido por hipotensão persistente requerendo vasopressores para manutenção de pressão arterial média (PAM) superior a 65 mmHg associada a nível de lactato superior a 2 mmol/L apesar de ressuscitação volêmica adequada (Shankar-Hari et al., 2016).

A confirmação microbiológica do quadro infeccioso foi definida pelo isolamento de pelo menos um micro-organismo considerado patogênico, não mais do que 48 horas antes da inclusão no estudo, e para o qual os médicos direcionaram terapêutica antimicrobiana.

Os critérios de não inclusão foram:

- Uso de antibióticos supostamente ou comprovadamente eficazes contra o processo infeccioso em questão já por mais de 48 horas na ocasião da triagem;
- Pacientes imunossuprimidos graves (infecção pelo HIV com linfócitos CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>; neutropenia grave < 500/mL; pós-transplante de órgão sólido ou de medula óssea em terapia imunossupressora; submetidos a quimioterapia mielossupressora nos últimos 28 dias; portadores de doenças inflamatórias ou auto-imunes em uso crônico de imunossupressores ou em pulsoterapia);
- Pacientes sob cuidados paliativos plenos e exclusivos;
- Pacientes com expectativa de óbito para as próximas 24 horas;
- Pacientes que já no momento da triagem apresentassem diagnóstico de infecções que sabidamente demandariam antibioticoterapia prolongada, como: bacteremia por *Staphylococcus aureus*; bacteremia por *Candida spp*; endocardite bacteriana confirmada ou fortemente suspeita; osteomielite crônica; abscessos não drenados;
- Paciente vítima de politrauma nos últimos cinco dias;
- Paciente submetido à cirurgia de grande porte nos últimos cinco dias, exceto em casos de cirurgias realizadas para controle do foco infeccioso em questão (e.g. laparotomia exploratória em pacientes com abdome agudo inflamatório).

## 5.2. Grupos de estudo e procedimentos

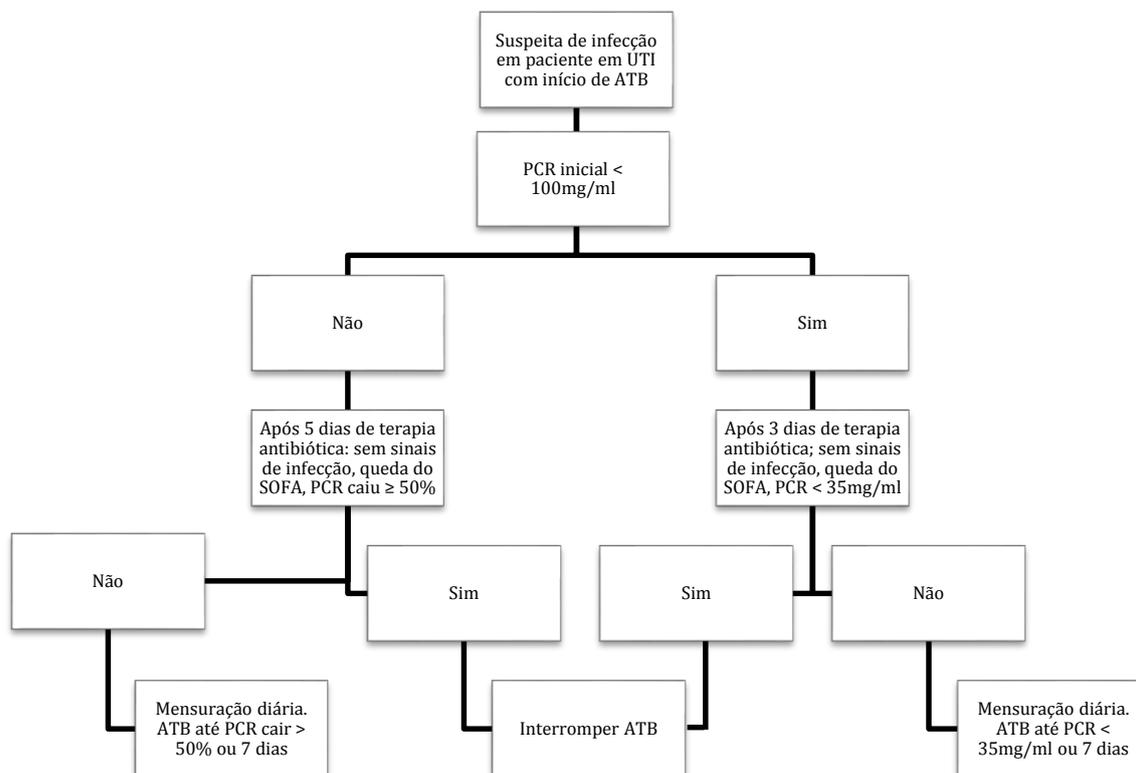
Após início de tratamento antimicrobiano, avaliação clínica de base, avaliação dos critérios de inclusão e não inclusão e obtenção de consentimento, os pacientes foram aleatoriamente incluídos em um de dois grupos. A randomização foi realizada utilizando-se tabela de números aleatórios gerada em computador, e sequenciada em envelopes pardos enumerados, selados e lacrados. A sequência de alocação aleatória foi gerada e velada por pesquisador não envolvido com a inclusão, seguimento ou análise dos dados. Os pacientes foram incluídos, randomizados e designados aos grupos pelo pesquisador principal e sua equipe assistente. Devido à natureza da intervenção, os pesquisadores e os médicos assistentes tinham ciência do grupo no qual os pacientes haviam sido incluídos. Os pacientes foram acompanhados pelos pesquisadores do momento da inclusão até alta hospitalar, óbito ou 90º dia, o que ocorresse primeiro.

Os procedimentos específicos de cada grupo foram:

- Grupo PCR (Intervenção): tempo de antibioticoterapia definido através de protocolo clínico que considera níveis diários de PCR na tomada de decisão. Os médicos assistentes foram orientados a seguir o fluxograma de decisões baseado nos valores de PCR (**Figura 1**). Caso um dado paciente apresentasse valores de PCR persistentemente elevados (> 100 mg/ml ou queda menor do que 50% em relação ao momento da inclusão) associados à ausência de melhora clínica, os pesquisadores encorajavam os médicos assistentes a manterem os antibióticos e a procederem a uma pesquisa cuidadosa por infecção persistente ou diagnósticos diferenciais. Entretanto, caso o paciente apresentasse melhora clínica e ausência de sinais de infecção ativa, a duração da antibioticoterapia deveria ser a mesma sugerida para o grupo controle (ver abaixo), independente de valores elevados do biomarcador.

- Grupo *Best Practice* (Controle): Os pacientes foram inicialmente tratados de acordo com os protocolos correntes utilizados nas unidades de terapia intensiva participantes. As decisões sobre interrupção ou continuação do tratamento foram tomadas de acordo com o tempo estabelecido na literatura, através da melhor evidência disponível para o foco infeccioso em questão (*Best*

*practice*) e também de acordo com a evolução clínica dos pacientes. Os pacientes do grupo controle foram também submetidos a protocolo de tempo de tratamento estabelecido pela equipe de pesquisadores (Havey et al., 2011; Eliakim-Raz et al., 2013; Sawyer et al., 2015; Kalil et al., 2016; Uranga et al., 2016; Lauerman et al., 2017; Chotiprasitsakul et al., 2018; Tansarli e Mylonakis, 2018). Os níveis de PCR não foram dosados diariamente e, portanto, não foram considerados na decisão de interrupção dos antimicrobianos nesse grupo. Situações de dosagens ocasionais de PCR foram registradas no protocolo de seguimento clínico. Toda decisão coube, em última instância, aos clínicos assistentes, e não à equipe de pesquisadores. Sugestões acerca da suspensão dos antibióticos foram fornecidas pelos pesquisadores de acordo com o **Quadro 1**.



ATB – Antibioticoterapia; UTI- Unidade de Terapia Intensiva; PCR – Proteína C reativa.

**Figura 1:** Fluxograma de decisão para o grupo PCR

**Quadro 1:** Tempo de antibioticoterapia previsto para o grupo *Best Practice*

<b>Tipo ou foco infeccioso</b>	<b>Tempo estimado de ATB</b>
Pneumonia adquirida na comunidade	7 dias
Pneumonia hospitalar não PAV	7 dias
Pneumonia hospitalar PAV	7 dias
Pielonefrite	7 dias
Infecção intrabdominal - foco drenado	5 dias
Bacteremia	7 dias
Pneumonia por MO não fermentador*	10 dias
Pneumonia por KPC*	10 dias
Pneumonia necrotizante**	14 dias

ATB – Antibioticoterapia; PAV – pneumonia associada a ventilação mecânica; MO – microrganismo; KPC – bactéria Gram negativa produtora de carbapenemase. \* Confirmada ou etiologia fortemente suspeita devido a colonização prévia.

\*\* Confirmada por tomografia computadorizada de tórax.

Para ambos os grupos de estudo, duração mais longa do tratamento antimicrobiano foi reservada para pacientes com resposta clínica lenta e foco não abordável. As decisões não foram baseadas exclusivamente no biomarcador, no caso do grupo PCR. Para tanto, foram primariamente considerados os dados clínicos, cuidadosamente avaliados. As premissas de segurança que foram consideradas na tomada de decisões acerca de suspensão ou manutenção dos antibióticos foram:

- Todos os resultados de PCR foram interpretados conjuntamente ao contexto clínico;

- Todos os pacientes com hemoculturas positivas para bactérias patogênicas receberam pelo menos 5 (cinco) dias completos de tratamento com antibióticos;

- Todas as decisões de interrupção dos antibióticos foram tomadas, em última instância, pelos clínicos assistentes;

- A sugestão de interrupção dos antibióticos se deu apenas em contexto de melhora clínica expressiva, com queda no escore SOFA e ausência de qualquer sinal clínico ou laboratorial de infecção ativa;

- A equipe assistente responsável pelo paciente foi estimulada a realizar descalonamento de antibiótico sempre que possível, com redução de espectro de cobertura, mesmo antes da suspensão completa dessas drogas.

Caso os médicos assistentes optassem por não seguir o fluxograma proposto no estudo, as suas razões eram detalhadamente expressadas no formulário de coleta de dados, e o fato registrado como “não adesão ao protocolo”. Suspensões mais precoces do que as recomendadas pelos pesquisadores também foram registradas como não adesão.

### 5.3. Coleta de dados clínicos e material biológico

Os pacientes foram acompanhados da admissão na UTI (ou imediatamente ao diagnóstico de novo episódio de infecção naqueles já internados na unidade) até a alta hospitalar, ou até o óbito, caso este ocorresse durante a internação. O período máximo de seguimento estipulado foi de 90 dias.

O registro de toda a informação laboratorial e clínica foi realizado prospectivamente através de formulário específico criado no aplicativo Google Forms (Google LLC., California, USA), e então transferido para planilhas em Windows Excel (Windows Excel, 2016, Microsoft Corp, Redmond, USA) (**Apêndice 3**). As informações incluíam: dados demográficos, como idade e sexo; comorbidades de acordo com o registro em prontuário e evidências clínicas, laboratoriais e imaginológicas; escore de Charlson (Charlson et al., 1987); motivo de internação em terapia intensiva (clínico ou cirúrgico); escores de gravidade com SOFA diário, *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) e APACHE II à admissão (Knaus et al., 1985; Moreno et al., 2005; Seymour et al., 2016); classificação entre infecção, sepse e choque séptico; exames laboratoriais de rotina em terapia intensiva; presença de disfunções orgânicas e necessidade de terapias de substituição (uso de aminas vasoativas e inotrópicos, uso de ventilação mecânica, realização de terapia de substituição renal); curva térmica; foco infeccioso e tipo de infecção (comunitária ou

nosocomial); dados microbiológicos referentes ao episódio infeccioso em questão e a episódios sequenciais; tempo de uso e escolhas de antimicrobianos; tempo de internação hospitalar e em terapia intensiva; sobrevida no 28º dia, à internação em UTI e hospitalar. Cada paciente foi incluído uma única vez, independente do número de episódios infecciosos que apresentou durante a internação.

Excetuando-se a dosagem de PCR, todos os exames e procedimentos realizados nos pacientes incluídos no estudo foram determinados pela equipe médica responsável, e não pelos pesquisadores.

A PCR foi dosada no soro de todos os pacientes incluídos no estudo utilizando-se o teste para determinação quantitativa da concentração da PCR sérico ou plasmático / Vitros - Johnson & Johnson /EUA. Níveis séricos de PCR foram dosados à inclusão de todos os participantes, e diariamente nos primeiros sete dias naqueles randomizados para o grupo PCR. Dosagens sequenciais neste grupo foram determinadas pela equipe assistente. Os testes foram realizados diariamente no Laboratório de Urgência do Hospital das Clínicas da UFMG. Para tanto, o soro foi obtido a partir do sangue coletado diariamente para os exames de rotina da terapia intensiva ou das unidades de internação. Alíquotas de soro de pacientes de ambos os grupos foram armazenadas do primeiro ao sétimo dia de inclusão, de acordo com coletas da rotina assistencial, e armazenadas para dosagens futuras de biomarcadores.

#### 5.4. Desfechos e definições

Os desfechos analisados foram:

- Primários: duração da terapia antibiótica do episódio infeccioso índice em dias; e dias livres de antibióticos durante seguimento corrigidos para 1000 dias.

- Secundários: mortalidade em terapia intensiva e no 28º dia; falha terapêutica e recidiva de infecção; taxa de infecção nosocomial sequencial; taxa de infecção sequencial por bactérias multirresistentes; tempo em ventilação mecânica; duração da permanência hospitalar e em terapia intensiva.

As definições adotadas para as variáveis resposta foram:

- A duração do uso de antibióticos foi medida da seguinte forma: (1) duração da terapia antimicrobiana do episódio índice, medida em dias do curso terapêutico para o foco que motivou a inclusão no estudo; (2) dias totais de exposição a antibióticos considerando todos os cursos terapêuticos ao longo do seguimento; (3) dias livres de antibióticos ao longo do seguimento corrigidos para 1000 dias. Um dia de exposição a antibióticos foi definido como o período de administração contínua de uma única droga, com todas as doses administradas nos intervalos previstos, sem interrupção por pelo menos 24 horas. Um dia sem antibiótico foi definido como o período de pelo menos 24 horas sem a administração de antibióticos para um dado paciente (Oliveira et al., 2013; De Jong et al., 2016). Neste estudo, um curso terapêutico com antibióticos consistiu na administração de um ou mais antibióticos, sendo da mesma ou de diferentes classes, porém indicadas para uma mesma razão clínica, e sem interrupção por mais de 24 horas. A administração tópica de antibióticos não foi considerada nessa análise.

- Frequência de falha terapêutica com recorrência da infecção (em N infecções recorrentes por 100 pacientes). Neste estudo definiu-se falha terapêutica e recidiva de infecção como a persistência ou recorrência de sinais e sintomas de infecção que motivaram a retomada do uso terapêutico de antibiótico com menos de 48 horas após a suspensão inicial do mesmo.

- Sobrevida ou óbito foram avaliados durante internação em terapia intensiva e aos 28 dias de seguimento. Os óbitos foram classificados como relacionados ou não à sepse.

- Tempo de ventilação mecânica, permanência hospitalar e em terapia intensiva (em dias completos).

- Frequência de infecção nosocomial (em N de infecções nosocomiais por 100 pacientes). Define-se infecção nosocomial como infecção adquirida após a internação do paciente, sendo toda manifestação clínica de infecção que se apresente a partir de 48 horas após a admissão, quando não houver evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção no momento da internação (Garner et al., 1988). Foram documentadas as infecções nosocomiais que ocorreram após

a inclusão do paciente no estudo e início de seguimento do mesmo ao longo da internação.

- Infecção por bactérias multirresistentes (em isolados clínicos por 100 pacientes). Define-se multirresistência como qualquer organismo que apresente resistência a pelo menos três classes de antibióticos, sem considerar as classes às quais ele seria intrinsecamente resistente (e.g. MRSA) (Magiorakos et al., 2012). A infecção pelo microrganismo multirresistente é definida pelo isolamento do mesmo acompanhada por critérios clínicos infecciosos que motivam o direcionamento da terapêutica antimicrobiana.

#### 5.5. Cálculo do tamanho amostral

Em um estudo prévio (Oliveira et al., 2013), comparando a duração da terapia antibiótica em pacientes sépticos sob orientação da PCR *versus* a da PCT, observou-se média da duração do tratamento de 7,2 (DP: 3,5) dias para o grupo PCR e de 8,1 (DP: 3,7) dias para o grupo PCT. Para o presente estudo, estimou-se a média esperada para o grupo controle a partir da média observada no grupo PCT no estudo citado, (~8 dias), e reduziu-se a expectativa de dias de tratamento no grupo PCR para 6 dias, mantendo os desvios padrão encontrados e obtendo um *effect size* de 0,55 através de teste t para amostras independentes. Desse modo, estimou-se a necessidade de 63 pacientes por grupo (126 no total), acrescidos de 10% de correção, totalizando 138 pacientes. Este cálculo foi feito com erro alfa 5% e poder de 90%. O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o software GPower 3.1.

#### 5.6. Análise estatística

Os dados coletados foram processados em banco de dados criado especificamente para este projeto (plataforma Windows Excel, 2016, Microsoft Corp, Redmond, USA), e então convertidos em arquivos R versão 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e SPSS (SPSS Statistics 20.0, Armonk, NY: IBM Corp. USA).

Variáveis categóricas são apresentadas de acordo com suas frequências absolutas e relativas (porcentagem). Variáveis contínuas são apresentadas utilizando as medidas de tendência central e dispersão mais apropriadas para o

tipo de distribuição. Média  $\pm$  desvio padrão (DP) foram utilizados para as variáveis de distribuição normal, e mediana e intervalo interquartilico 25% - 75% (Q1 – Q3) para as variáveis de distribuição não normal.

Os desfechos primários e secundários foram analisados inicialmente de acordo com a intenção de tratar (*intention-to-treat basis*). Os dois grupos foram comparados por meio de testes de chi quadrado ou teste T de Student / teste U Mann-Whitney U test, conforme a indicação. Todos os pacientes foram acompanhados até alta hospitalar ou óbito, com um limite máximo de até 90 dias de seguimento.

Para análise adicional do desfecho primário, uma curva cumulativa de interrupção dos antibióticos foi comparada entre os dois grupos (análise de sobrevida) utilizando-se os testes de Log-rank e Wilcoxon (Klein e Moeschberger, 2003), após censuramento devido à alta hospitalar em uso de antibiótico, óbito em uso de antibiótico, ou perda de seguimento por outra razão. Quando pertinente, os resultados são apresentados através de razão de chances e os seus respectivos intervalos de confiança 95%. Foram utilizados testes bicaudais e um nível de significância de  $p < 0,05$  para todas as análises.

## 6. ARTIGO

**Title:** Use of a C-reactive protein-based protocol to guide the duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial

**Short running title:** C-reactive protein-guided antibiotic therapy in critically ill patients

**Authors:** Isabela N. Borges, MD, Msc<sup>1</sup>; Larissa N. Martins<sup>2</sup>; Enrico A.Colosimo, PhD<sup>2</sup>; Rafael M. Carneiro, MD<sup>1</sup>; Rafael Bergo, MD<sup>1</sup>; Carolina F. Oliveira, MD, PhD<sup>3</sup>; Saulo F. Saturnino, MD, PhD<sup>3</sup>; Marcus Vinícius M. Andrade, MD, PhD<sup>3</sup>; Cecilia G. Ravetti, MD, PhD<sup>1</sup>; Vandack Nobre, MD, PhD;<sup>1</sup>**on behalf of NIIMI – Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva**

**Affiliations:** 1 - Graduate Program in Health Sciences: Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine and Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; 2 –Graduate Program in Statistics, Department of Statistics– Universidade Federal de Minas Gerais; 3 –Graduate Program in Health Sciences: Adult Health, Department of Internal Medicine, School of Medicine and Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

**Corresponding author:** Isabela Borges- Departamento de Clínica Médica, 2º andar Faculdade de Medicina. Av. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil Tel/fax: +55(31)3409-9746 Email: [isabelanborges@gmail.com](mailto:isabelanborges@gmail.com)

**Financial Support:** Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG; partially supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**Ethics, consent and permissions:** The study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais, approval protocol number 53351416.9.0000.5149, and all inclusions required signing of an informed consent form by the patient or surrogate.

**Competing Interests:** The authors have disclosed that they do not have any conflicts of interest.

**Clinical trial registration:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02987790 - Duration of Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients: C-reactive Protein-guided Therapy Versus Best Practice

## Abstract

**Purpose:** Evaluate the effectiveness of a C reactive protein (CRP)-based protocol in reducing antibiotic treatment time, compared with an exclusively clinical protocol based on the best practices for antibiotic therapy. **Methods:** Randomized, open-label, controlled clinical trial conducted in two intensive care units of an university hospital in Brazil. Critically ill infected patients were randomly allocated to: i) intervention to receive antibiotic therapy guided by daily monitoring of CRP levels, and ii) control to receive antibiotic therapy according to the best evidence for the rational use of antibiotics. **Results:** A total of 130 patients were included in the CRP (n=64) or control (n=66) groups. The median age was 61 (51-68) years, with SAPS 3 of 59 (50-70), and 28-day mortality of 23.1% (no difference between groups). In the intention to treat analysis, the median duration of antibiotic therapy for the index infectious episode was 7.0 (5.0-8.8) days in the case of the CRP and 7.0 (7.0-11.3) days in the control ( $p = 0.011$ ) groups. A significant difference in the treatment time between the two groups was identified in the curve of cumulative suspension of antibiotics, with less exposure in the CRP-guided group ( $p = 0.007$ ). In the per protocol analysis, involving 59 patients in each group, the median duration of antibiotic treatment was 6.0 (5.0-8.0) days for the CRP and 7.0 (7.0-10.0) days for the control ( $p = 0.011$ ) groups. **Conclusions:** Daily monitoring of CRP levels may aid in the reduction of antibiotic treatment time of critically ill patients, even in a scenario of judicious use of antimicrobials.

**Key words:** Sepsis, infection, critical care, anti-bacterial agents, C-reactive protein, antimicrobial stewardship.

**Title:** Use of a C-reactive protein-based protocol to guide the duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial

## Introduction

Increasing concerns about antimicrobial abuse and the development of bacterial resistance have fueled the search for the objective and rational use of antibiotics. There are growing evidence supporting the use of shorter antibiotic courses to treat various types of infection, including those common in critically ill patients, with clinical outcomes similar to those obtained with longer treatments<sup>1; 2; 3; 4; 5; 6</sup>. In hospital practice, and especially in intensive care, individualization of infection treatment regarding the length of antibiotic therapy considering clinical improvements such as symptom control and stabilization of organic dysfunctions has been gaining importance,<sup>7; 8; 9; 10</sup>. This measure prevents unnecessary exposure to antibiotics while reducing the risk of therapeutic failure in those with a late response.

Circulating inflammatory biomarkers have been used as a guide to monitor antimicrobial therapy to support treatment individualization. One very useful marker is Procalcitonin (PCT), whose benefit in reducing antibiotic treatment time was demonstrated in several studies<sup>11; 12; 13; 14</sup>, including a potential reduction in the

mortality of critically ill patients<sup>14; 15; 16</sup>. Nevertheless, the high cost of PCT testing reduces its availability in some settings, especially in medium- or low-income countries<sup>10; 17</sup>. In contrast, C-reactive protein (CRP) is a biomarker that has a good prognostic correlation in sepsis that is a technically simple and low-cost alternative<sup>10; 18</sup>. However, the literature presents only one clinical trial involving the adult population that evaluated the ability of CRP to guide the duration of antibiotic therapy in septic patients. The results were encouraging for CRP as useful marker to guide antibiotic treatment time<sup>19</sup>.

The objective of this study was to perform controlled, open label, randomized trial to test a decision flowchart to determine the duration of antibiotic therapy according to CRP serum levels, compared to a control based on the best available evidence for antibiotic treatment of critically ill patients.

## **Materials and Methods**

### Study design

This is a controlled, open-label, randomized trial that was conducted in two intensive care units (ICUs) of a university hospital between January 2017 and May 2018 in Belo Horizonte, Brazil<sup>20</sup>. The study was enrolled in ClinicalTrials.gov (number NCT02987790) and approved by the ethics committee of the home institution. All inclusions were authorized by signing the Free and Informed Consent Form.

#### *Participants and randomization*

All adult patients (age  $\geq 18$  years) admitted to the participating ICUs were considered for potential inclusion according to the following inclusion criteria: clinical suspicion or microbiological confirmation of infection; evidence of sepsis or septic shock matching current definitions<sup>21</sup>; and the prospect of an ICU stay longer than 24 hours. The exclusion criteria were: patients using antibiotics for more than 48 hours at the time of screening; with severe immunosuppression; patients under full and exclusive palliative care; death expectancy for the next 24 hours; diagnosed with infections known to require prolonged antibiotic therapy; polytrauma victims; and patients that underwent major surgery in the previous five days. For details of definitions and inclusion and exclusion criteria see Supplementary Material 1.

After starting the antimicrobial treatment, baseline clinical assessment, and application of inclusion and exclusion criteria, the patients were randomly assigned to one of two groups: a PCR-guided therapy group or a control group (best practice group).

Randomization was performed individually at an allocation rate of 1: 1, using a computer-generated random number table that was sequenced in enumerated and sealed brown envelopes. The random allocation sequence was generated and supervised by a researcher not involved with the inclusion, follow-up, or analysis of the

data. Patients were screened, randomized, and assigned to the groups by the principal investigator and assistants. Due to the nature of the intervention, the investigators and the assistant physicians were aware of the group in which the patients had been included. Preparation and conduction of the study followed the recommendations of the CONSORT Statement<sup>22</sup>

### *Intervention*

In the control group, initial antibiotic treatment was based on the protocols currently used in the participating ICUs. Decisions about treatment time were taken according to the best evidence established in the literature for the infectious focus in question, with the clinical improvement of the patients as the main criterion of interruption. In this case, the researchers recommended that antibiotic therapy should be discontinued when the patient reached the criteria for suspension under the study protocol (Supplementary Material 2). The results of the CRP levels of patients belonging to this group were not available to the clinical assistants and research teams and, therefore, were not considered in the decision to discontinue antimicrobials.

In the intervention group, the duration of antibiotic therapy was defined through a clinical protocol based on the daily serum levels of CRP (Supplementary Material 3). The researchers recommended discontinuation of antibiotic treatment when the criteria in the study protocol were obtained. For patients with persistently elevated CRP serum levels with no clinical improvement, the investigators encouraged assistant physicians to maintain the antibiotics and concomitantly seek evidence of persistent infection or differential diagnoses that could justify the clinical condition. However, in patients with clinical improvement and absence of signs of active infection, the duration of antibiotic therapy was the same as that suggested for the control group, independently of how high the levels of the biomarker were.

For both groups, the study protocol determined that patients with bacteremia received at least five full days of adequate antibiotic coverage. In all cases included, the descalation of antibiotic therapy was recommended whenever possible. Any decision on antimicrobial suspension was ultimately the responsibility of clinical assistants. For all cases included in the study, if the team chose not to follow the investigators' recommendations, their reasons were detailed in the form and the fact recorded as "non-adherence to the protocol." Suspensions earlier than those recommended by the researchers were also recorded as non-adherence. The conduct to be adopted in situations of unfavorable clinical evolution, maintenance of uncontrolled focus and microbiological findings that determined a longer duration of antibiotic therapy was pre-established in the study protocol. Indeed, the protocol established longer antibiotic treatments independently of the levels of the biomarker (in the intervention group) or of the pre-determined time for the infectious focus in question (in the control group) in these cases. These cases were monitored daily by the research team, who

recommended discontinuation of antibiotic therapy once the resolution of the clinical signs of infection and control of infectious focus was achieved.

### Outcomes and data collection

Patients were followed up by researchers from the time of inclusion until hospital discharge, death, or up to 90th day, whichever occurred first. Each patient was included only once regardless of the number of infectious episodes s/he presented during hospitalization.

The primary outcome analyzed was the duration of antibiotic therapy of the index infection episode, in days; and antibiotic-free days during follow-up corrected for 1000 days. Secondary outcomes were: mortality for any cause on intensive care and on the 28th day; sepsis related mortality; frequency of therapeutic failure and recurrence of infection; frequency of sequential nosocomial infection; the occurrence of sequential infection by multi-resistant bacteria; time in mechanical ventilation; length of stay in intensive care and in hospital. The definitions adopted for the response variables are described in Supplementary Material 4.

The registry of the laboratory and clinical information was carried out prospectively through a specific form. The informations included were: age and sex; comorbidities; Charlson score<sup>23</sup>; reason for hospitalization in intensive care (clinical or surgical); Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) <sup>21</sup>, Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3) <sup>24</sup>, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) <sup>25</sup>; classification among infection, sepsis and septic shock<sup>21</sup>; routine laboratory exams in intensive care; organic dysfunctions and substitution therapies; thermal curve; infectious focus and type of infection (community-acquired or nosocomial) <sup>26</sup>; microbiological data regarding the infectious episode in question and sequential episodes; choice of antimicrobials and respective length of use; length of hospitalization in intensive care and hospital; and death due to infectious focus or other causes.

### *Laboratory analysis*

Except for the CRP dosage, all exams and procedures performed on the included patients were determined by the clinical assistants. CRP was measured in the serum using the test for quantitative determination of serum or plasmatic CRP concentration (Vitros-Johnson & Johnson, USA). Serum CRP levels of all participants were measured at the inclusion date and daily within the first seven days of follow-up. Serum was obtained from blood collected daily for routine examinations requested by the intensive care or other hospital units. Serum aliquots of patients from both groups were stored from the first to the seventh day of inclusion, according to routine care blood collections.

### Sample size calculation

A previous study comparing the duration of antibiotic therapy in septic patients under the guidance of CRP versus PCT revealed that the mean duration of treatment was  $7.2 \pm 3.5$  days for the CRP group and  $8, 1 \pm 3.7$  days for the PCT group<sup>19</sup>. For the present study, the expected mean for the control group was estimated from the mean observed in the PCT group in the cited study ( $\sim 8$  days), and the expected days of treatment in the CRP group was reduced to 6 days, keeping the standard deviations found and obtaining an effect size of 0.55 by t-test for independent samples. Thus, we estimated the need for 63 patients per group (126 total) and adding a 10% correction, the sample size was defined as 138 patients. This calculation was done with 5% alpha error and 90% power.

### Statistical analyzes

The data collected were processed into a database and then converted into R version 3.1.1 (R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria) and SPSS (SPSS Statistics 20.0, Armonk, NY: IBM Corp. USA) files. Categorical variables are presented according to their absolute and relative frequencies (percentage). Continuous variables are presented using mean  $\pm$  standard deviation (SD) for the variables of the normal distribution, and median and interquartile range 25% - 75% (Q1 - Q3) for non-normal distribution variables.

Primary and secondary outcomes were primarily analyzed according to the intent to treat. Both groups were compared using chi-square or Student's T-test / Mann-Whitney U-test as indicated. For additional analysis of the primary outcomes, a cumulative curve of antibiotic discontinuation was compared between both groups (survival analysis) using the Log-rank and Wilcoxon<sup>27</sup> tests, after censorship for hospital discharge using antibiotics, death in use of antibiotics, or loss of follow-up for another reason. When relevant, the results are presented by chance ratio and their respective 95% confidence intervals. Two-tailed tests were used and a significance level of  $p < 0.05$  was used for all analyzes.

## **Results**

### Baseline demographics and clinical characteristics

We evaluated 437 patients for eligibility between January 2017 and May 2018 and a total of 135 patients were included in the study and randomized. The main reasons for non-inclusion were immunosuppression, the prognosis of a prolonged course of antibiotics, and the use of antibiotics for more than 48 hours at the time of screening. After randomization, five patients were excluded from the study, two of the control group and three of the PCR group. In the end, 130 randomized patients were evaluated throughout the follow-up period and included in the intention-to-treat analysis, as shown in the inclusion flowchart (**Figure 1**).

The median (Q1-Q3) age of study participants was 61 (51-68) years, and 52.3% of the patients were men. Most of the patients were hospitalized for clinical reasons (82% of the sample). The most frequent comorbidities were systemic arterial hypertension (53%) and diabetes mellitus (34%), with a median Charlson comorbidities score of 4 (2 -5). The medians of the SAPS 3, APACHE II and SOFA on admission were 58 (50-70), 18 (13-22) and 7 (5 - 9), respectively. Most infectious episodes were classified as sepsis (61.5%), followed by septic shock (32.3%), and infection (6.2%). Approximately 60% of the patients required ventilatory support, and 48% received vasopressors. The majority of patients were included in their first infectious episode presented during hospitalization (88.5%), and nosocomial infection accounted for 57% of the cases. The pulmonary focus was the most frequent (44.6%), followed by abdominal (22.3%), and urinary (15.4%).

Microbiological confirmation occurred in 50.8% of the cases, and 30.8% of the patients had bacteremia. The most frequent microorganisms in blood cultures were *Escherichia coli* multi-sensitive (12.5%), *Escherichia coli* ESBL (12.5%), and *Staphylococcus aureus* oxa sensitive (10%), followed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus* coagulase negative, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*, all at a frequency of 7.5%. The established empiric antimicrobial therapy was adequate in 90% of the cases<sup>28</sup>. The demographic, clinical, or laboratory characteristics collected at inclusion did not reveal any significant differences between the groups (**Table 1**).

#### Outcome results: Intention-to-treat analysis

The intention-to-treat analysis revealed that the median duration of antibiotic therapy in the first episode of infection was similar in both groups, with a wider distribution (Q1-Q3) and higher values in the control group: 7 (5 - 8.8) days in the CRP group versus 7 (7 - 11.3) days in the control group (p =0.011) (**Table 2**; Supplementary Material 5). In the CRP group, more patients had their antimicrobial schedules suspended up to and including the fifth day of follow-up compared to the control (35.9% vs. 10.6%, OR 4.7 95%; CI 1.9-12, p = 0.001), without differences when we evaluated the antibiotic suspension until the third day. The proportion of patients taking antibiotic therapy over the first 14 days of follow-up is in Supplementary Material 6.

Both groups did not show any significant difference regarding the total days of antibiotic exposure during follow-up and antibiotic-free days, corrected for 1000 days of follow-up (**Table 2**). There were also no differences between the groups related to the secondary outcomes analyzed such as ICU length or hospital stay, mechanical ventilation time, intensive care and 28th day mortality, sepsis related death, recurrence of infection, new nosocomial infections, and infection with multidrug-resistant bacteria (**Table 2**).

In the curve of cumulative suspension of antibiotic, comparing the time in days to the interruption of the antibiotic of the index infectious episode, and defining as

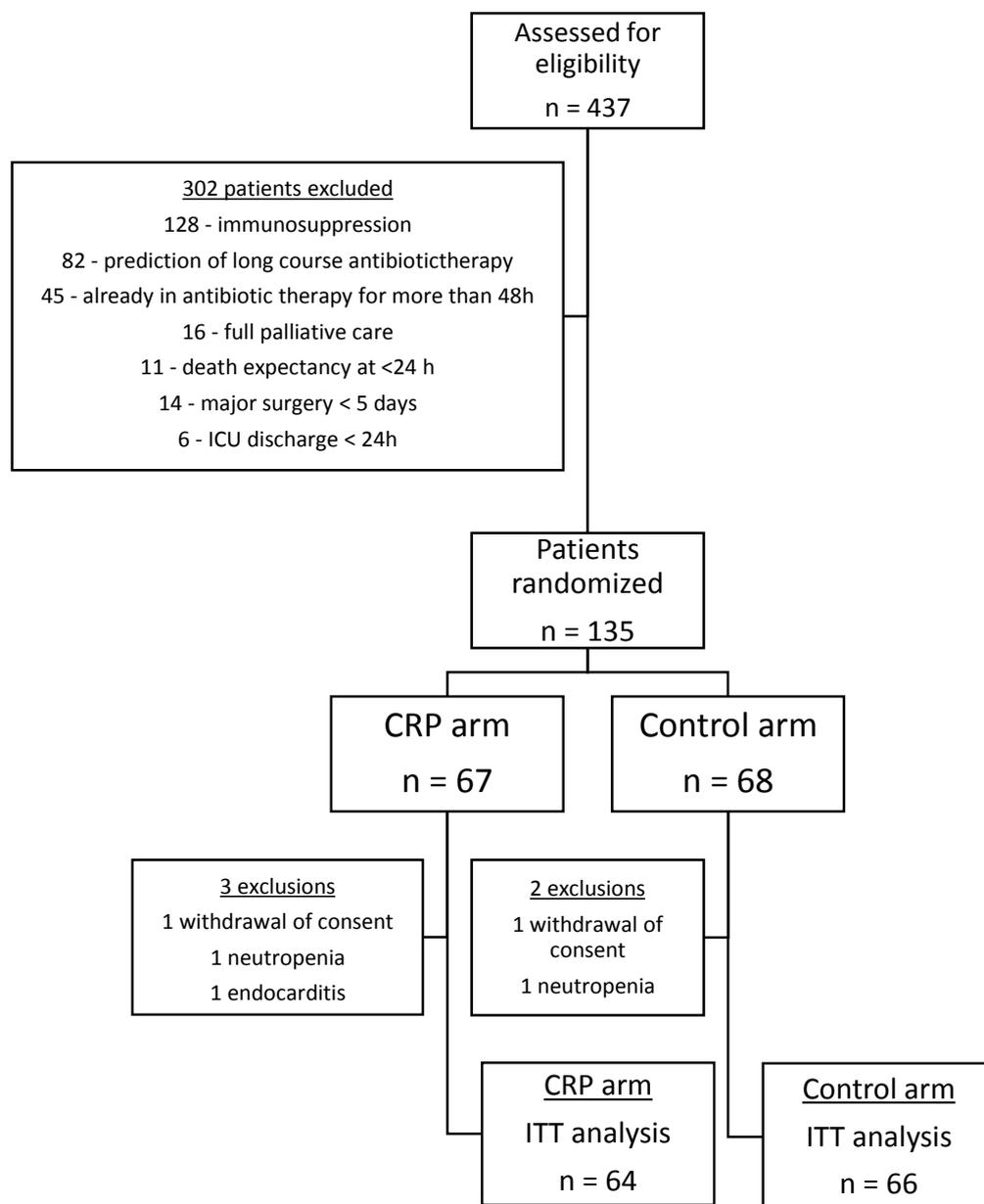
ensorship patients who did not have their antimicrobial schedules suspended due to death or discharge in the use of antibiotic therapy, a difference in time exposure was found with the Wilcoxon test, with lower exposure in the PCR group ( $p = 0.007$ ) (**Figure 2**).

#### Outcome results: Per-protocol and subgroup analysis

The rate of adherence to the protocol was 91% with no significant difference between the groups (92.2% CRP vs. 89.4% control;  $p = 0.764$ ). Restricted analysis of the group of patients who had their antimicrobial regimens interrupted strictly according to the research recommendations (analysis per protocol), revealed a reduction of one day in the median duration of antibiotic therapy in comparison to the control. Median (Q1-Q3) of six days (5-8) for the CRP group and seven (7-10) days for the control group ( $p = 0.011$ ) (**Table 3**; Supplementary Material 7).

We observed a significant difference in the duration of antibiotic therapy of infectious episode when subgroup analyses were restricted to patients with SAPS 3 less than or equal to 59 ( $n = 66$ ) at admission, with community-acquired infections ( $n = 56$ ), infections of pulmonary focus ( $n = 58$ ), and those who had adequate initial empirical antimicrobial therapy ( $n = 117$ ) (**Table 3**).

**Figure 1:** Inclusion flow diagram



ICU – Intensive care unit; CRP – C reactive protein; ITT – Intention-to-treat.

**Table 1:** Baseline demographic and clinical characteristics of the population

COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; PLWAH, People Living With HIV and AIDS; SAPS-3, Simplified Acute

Characteristics	Overall (n = 130)	CRP Group (n = 64)	Control (n = 66)	P value
<b>Age, years (median, Q1-Q3)</b>	61 (51 – 68)	62 (53 – 68)	60 (49 – 70)	0.513
<b>Age, years (mean, SD)</b>	58.6 (± 15.8)	60.2 (± 14)	57 (± 17.3)	0.252
<b>Female Sex, n (%)</b>	62 (47.7%)	30 (46.9%)	32 (48.5%)	0.854
<b>Clinical patient, n (%)</b>	107 (82.3%)	53 (82.8%)	54 (81.8%)	0.882
<b>Comorbidities, n (%)</b>				
Heart failure	26 (20%)	14 (21.9%)	12 (18.2%)	0.599
Solid malignancy	15 (11.5%)	7 (10.9%)	8 (12.1%)	0.934
Hematologic malignancy	2 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1.0
COPD	13 (10%)	8 (12.5%)	5 (7.6%)	0.348
Cirrhosis	14 (10.8%)	8 (12.5%)	6 (9.1%)	0.531
Chronic renal failure	20 (15.4%)	11 (17.2%)	9 (13.6%)	0.575
Dialytic chronic renal failure	8 (6.2%)	5 (7.8%)	3 (4.5%)	0.438
Hypertension	69 (53.1%)	38 (59.4%)	31 (47%)	0.157
Diabetes	44 (33.8%)	25 (39.1%)	19 (28.8%)	0.216
PLWHA	1 (0.8%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0.308
<b>Charlson (median, Q1-Q3)</b>	4 (2 – 5)	4 (2 – 5)	3 (1.8 – 6)	0.126
<b>SAPS 3 (median, Q1-Q3)</b>	59 (50 – 70)	62 (49 – 70)	59 (51 – 70)	0.119
<b>APACHE II (median, Q1-Q3)</b>	18 (13 – 22)	18 (14 – 23)	16 (13 – 21)	0.909
<b>SOFA (median, Q1 – Q3)</b>	7 (5 – 9)	7 (4 – 9)	6 (5 – 9)	0.356
Respiration	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0.618
Coagulation	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0.175
Liver	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.584
Cardiovascular	1 (0 – 4)	1 (0 – 4)	2 (0 – 4)	0.458
CNS	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0.071
Renal	1 (0 – 3)	1 (0 – 4)	1 (0 – 3)	0.678
<b>Sepsis classification, n (%)</b>				0.502
Infection	8 (6.2%)	5 (7.8%)	3 (4.5%)	
Sepsis	80 (61.5%)	41 (64.1%)	39 (59.1%)	
Septic Shock	42 (32.3%)	18 (28.1%)	24 (36.4%)	
<b>First Infection Episode, n (%)</b>	115 (88.5%)	54 (84.4%)	61 (92.4%)	0.151
<b>Site of Infection, n (%)</b>				0.228
Lungs	58 (44.6%)	27 (42.2%)	31 (47%)	
Abdomen	29 (22.3%)	13 (20.3%)	16 (24.2%)	
Urine	20 (15.4%)	8 (12.5%)	12 (18.2%)	
Catheter	6 (4.6%)	3 (4.7%)	3 (4.5%)	
Skin and soft tissue	5 (3.8%)	5 (7.8%)	0 (0%)	
CNS	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0 (0%)	
Others	10 (7.7%)	6 (9.4%)	4 (6%)	
<b>Nosocomial Infection, n (%)</b>	74 (57%)	39 (61%)	35 (53%)	0.363
<b>Positive microbiology, n (%)</b>	66 (50.8%)	29 (45.3%)	37 (56.1%)	0.220

Physiology Score 3; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SOFA, Sequential Sepsis-related organ failure assessment; CNS, Central Nervous System; CRP – C reactive Protein.

---

<b>Positive Blood Culture, n (%)</b>	40 (30.8%)	16 (25%)	24 (36.4%)	0.160
<b>Appropriate empirical therapy, n (%)</b>	117 (90%)	58 (90.6%)	59 (89.4%)	0.815
<b>Ventilatory support first 72h, n (%)</b>	77 (59.2%)	39 (60.9%)	38 (57.6%)	0.697
<b>Hemodialysis first 72h, n (%)</b>	33 (25.4%)	18 (28.1%)	15 (22.7%)	0.480
<b>Inotropes first 72h, n (%)</b>	16 (12.3%)	9 (14.1%)	7 (10.6%)	0.549
<b>Steroids first 72h, n (%)</b>	27 (20.8%)	16 (25%)	11 (16.7%)	0.242
<b>Vasopressor first 72h, n (%)</b>	62 (47.7%)	31 (48.4%)	31 (47%)	0.867
<b>Lactate mg/dl (median, Q1 – Q3)</b>	2 (1.5 – 2.8)	1.9 (1.4 – 2.4)	2 (1.6 – 3)	0.599
<b>Leucocytes g/dlx10<sup>3</sup> (median,Q1-Q3)</b>	12 (8.7-16.8)	11.7 (8-15.1)	12.6(9-17.8)	0.180
<b>Neutrophil g/dlx10<sup>3</sup>(median,Q1-Q3)</b>	8.7(6-13.3)	8.7(5.3-12.3)	8.8(6-14.4)	0.591
<b>CRP mg/L (median, Q1 – Q3)</b>	227(137-334)	199(75-313)	234(151-332)	0.095

---

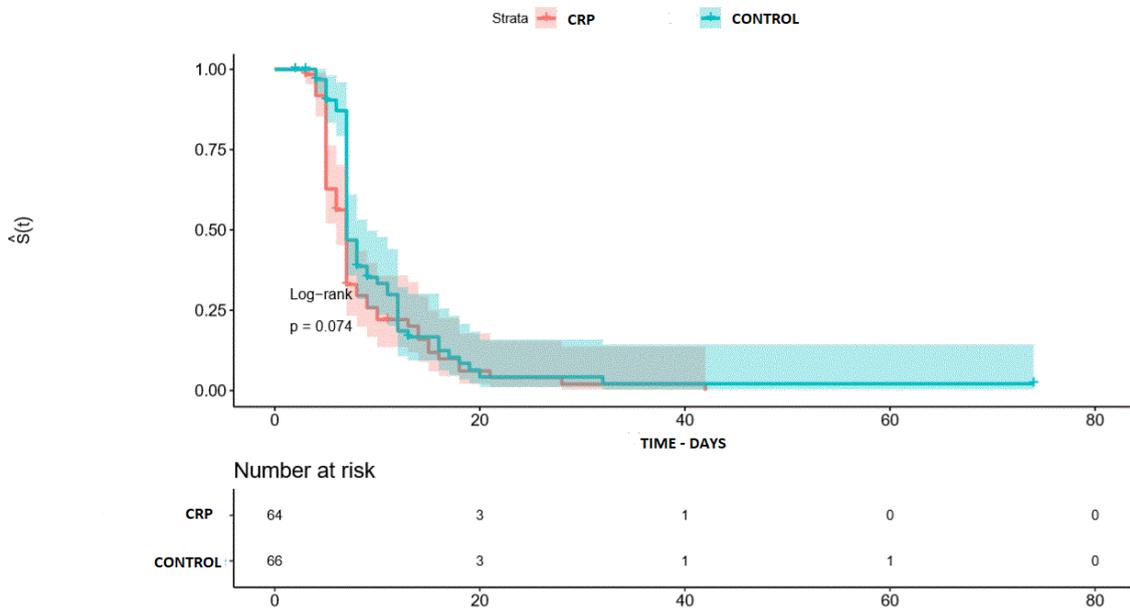
**Table 2:** Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat analysis

Outcomes	Overall (n = 130)	CRP Group (n = 64)	Control (n = 66)	P value
Duration of antibiotic therapy (median, Q1-Q3)	7 (5 – 10)	7 (5 – 8.8)	7 (7 – 11.3)	0.011
Duration of antibiotic therapy (mean, ± SD)	9 (±8)	8 (± 6.3)	10 (± 9.3)	0.264
Total exposure to antibiotic, days (median, Q1-Q3)	8 (7 – 17)	8 (6 – 19)	8.5 (7 – 16)	0.564
Antibiotic free period, days/1,000 live days (median, Q1-Q3)	475 (151 – 631)	516 (129 – 672)	406 (188.5 – 593)	0.252
Length of stay in ICU, days (median, Q1-Q3)	8 (4 – 15)	8 (4 – 15)	8 (4 – 17)	0.414
Length of stay in hospital, days (median, Q1-Q3)	29 (15–47)	31.5(16-53)	25.5(15– 43)	0.356
Length of mechanical ventilation support, days (median, Q1-Q3)	2.5 (0 – 9)	2 (0 – 9)	3 (0 – 9)	0.676
28th day mortality, n (%)	33 (25.4%)	18 (28.1%)	15 (22.7%)	0.480
ICU mortality, n (%)	24 (18.5%)	12 (18.8%)	12 (18.2%)	0.933
Sepsis related death, n (%)	25 (19.2%)	15 (23.4%)	10 (15.2%)	0.363
Recurrence of first infection, n (%)	4 (3.1%)	3 (4.7%)	1 (1.5%)	0.295
Sequential nosocomial infection, n (%)	43 (33.1%)	21 (32.8%)	22 (33.3%)	0.950
MDR pathogen infection, n (%)	18 (13.8%)	9 (14.1%)	9 (13.6%)	0.572

ICU – Intensive Care Unit; MDR – Multi-drug Resistant

**Figure 2:** Cumulative curve of antibiotic suspension

Wilcoxon - p = (0.00713)



Time of exposure to antimicrobials in the PCR group compared to the control group.

**Table 3:** Duration of antibiotic therapy for the index infectious episode: analysis per protocol and other subgroups

<b>Subgroups</b>	<b>Overall (N) (ATB days, median, Q1-Q3)</b>	<b>CRP Group (N) (ATB days, median, Q1-Q3)</b>	<b>Control (N) (ATB days, median, Q1-Q3)</b>	<b>P value</b>
<b>Per-protocol</b>	118 7 (5-9)	59 6 (5 – 8)	59 7 (7 – 10)	<b>0.011</b>
<b>SAPS-3 ≤ 59</b>	66 7 (5 – 8)	30 6 (5 – 7)	36 7 (7 – 10.5)	<b>0.003</b>
<b>Community-acquired infection</b>	56 7 (5 – 7)	25 6 (5 – 7)	31 7 (6 – 8)	<b>0.008</b>
<b>Lower respiratory tract infection</b>	58 7 (5 – 8)	27 6 (5 – 7)	31 7 (7 – 8)	<b>0.032</b>
<b>Appropriate empirical therapy</b>	117 7 (5 – 8)	58 6 (5 – 7)	59 7 (7 – 9)	<b>0.009</b>

ATB, Antibiotic therapy; CRP, C reactive protein; SAPS-3, Simplified Acute Physiology Score 3.

## Discussion

Poorly standardized criteria for the duration of antimicrobial therapy, especially in critically ill patients, can lead to the abusive use of antibiotics<sup>29; 30</sup> and consequently increased costs, side effects, and bacterial resistance<sup>31; 32; 33</sup>. Because the biomarker-guided therapy strategy adds objectivity to this decision, this strategy has been increasingly being used to reduce treatment time with antimicrobials, as demonstrated in studies using PCT<sup>13; 14; 15; 34</sup>. In recent years, a growing number of studies have shown the possibility of shorter courses of antibiotic therapy even in severe infections and critical patients, regardless of the use of biomarkers. This trend has been demonstrated in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP)<sup>1; 9; 35</sup>, community-acquired pneumonia (CAP)<sup>6; 8</sup>, bacteremia<sup>2; 36</sup>, intra-abdominal infections with controlled focus<sup>5</sup>, and urinary infection<sup>3</sup>. Therefore, our interest in the present study was to evaluate whether a protocol for antibiotic suspension based on CRP levels would be of benefit when compared to controls with restricted treatment time, based on the best available evidence in the literature. In the present randomized clinical trial, we used a protocol based on serum levels of CRP, as an alternative biomarker to PCT, to guide the duration of antibiotic therapy in critically ill patients and obtained a lower antibiotic exposure of these patients in comparison to controls, who were treated according to the best available evidence<sup>1; 2; 3; 5; 8</sup>.

Given the benefits offered by the rational use of antibiotics including the reduction of multiresistant bacteria<sup>5, 30</sup>, treatment costs<sup>31</sup>, and frequency of adverse effects<sup>32</sup>, an objective criteria to define the ideal treatment length such as through serial PCT measurements is warranted. However, PCT can be costly whereas CRP is a low-cost and affordable biomarker<sup>10</sup> that has been shown relate to the prognosis in studies involving different populations with serious infectious conditions<sup>17, 20, 37, 38</sup>.

Previous studies involving antibiotic therapy of critically ill patients while using biomarkers to determine treatment time included control groups in which the therapeutic strategy was freely determined by the clinical assistance team or suggestions from the researchers. This strategy may have led to excessively long treatment duration of the control groups<sup>10</sup>, which varied from 10<sup>11</sup> to 15 days<sup>12</sup>. For example, in 2010 the PRORATA study, the largest clinical trial conducted so far to test the usefulness of PCT in assisting antibiotic therapy of critically ill patients, revealed that the use of PCT reduced treatment to six days in comparison to the 10 days needed for the control group<sup>13</sup>. A meta-analysis involving data from 14 studies derived from more than 4000 patients on PCT-guided antibiotic therapy of acute respiratory infections, revealed that the PCT guided group was treated for seven days in comparison with the control, which received 10 days treatment, or 14 days for patients in intensive care settings<sup>34</sup>.

More recently, two studies have tested the usefulness of biomarker-guided antibiotic therapy compared to controls using shorter therapies, according to the best

practices available in the literature. In the Netherlands, de Jong et al. showed the usefulness of PCT to reduce the duration of antibiotic therapy in critically ill patients with five days as the median treatment time compared to seven days for controls<sup>14</sup>. In 2013, Oliveira et al found that treatment of PCT-based protocol is not superior to a protocol based on serum CRP levels for reducing the use of antibiotics in sepsis. In this study the researchers originally stipulated a maximum of seven days for the duration of the therapy, independently of the levels of biomarkers<sup>19</sup>.

Although our data showed no difference in the duration of antibiotic treatment between the two groups in the intention-to-treat analysis, there was less exposure in the CRP group in the cumulative curve of suspension of antibiotics, considering the analysis that gives greater weight to antibiotic interruptions in the first days of follow-up. Further, one-day reduction in median duration of antibiotic treatment was found in different analyzes of subgroups. Specifically, in patients of lower severity and complexity, such as those with community-acquired infections and patients presenting SAPS 3 less than or equal to the P50% of the sample, the difference found may be justified by the easier application of the decision flowchart based on CRP levels. In patients with respiratory tract infection, the relevance of this finding is justified in part by the already known better CRP performance in patients with pneumonia<sup>39</sup>. Patients who had adequate initial empirical antibiotic therapy may have presented better results by the lower interference of inadequate initial antimicrobial choices in treatment time<sup>28;40</sup>.

The rate of adherence to the protocol reported herein was higher than those reported in previous clinical trials of antibiotic therapy guided by biomarkers<sup>13; 14</sup>. In the present study, patients were included when in intensive care, but followed up until hospital discharge or death, up to 90 days. Therefore, interventions for antibiotic suspension were also applied in other hospital units, with the loss of intervention only when the patient was fully discharged while still using antibiotics. This strategy allowed the high rates of adhesion to the protocol, and proved feasible from the logistic point of view, thus opening the possibility of future studies of CRP guided therapy in different hospitalized populations, not restricted to the intensive care setting. It is noteworthy that the population included in the present study was significantly more severe than the patients included in the Dutch study using PCT-based protocol<sup>14</sup> (septic shock 32.3% vs. 18.5%), which reinforces the value of our results.

Other relevant investigated outcomes, such as antibiotic-free days and total time of antibiotic therapy during follow-up revealed similar between groups. Also, no differences were found in safety outcomes such as mortality, rates of infection relapse, nosocomial infection rate following index infection, and multiresistant bacterial infection at follow-up. These findings suggest that CRP-guided therapy is safe, although further studies, with a sample size calculated for these outcomes, should be conducted to confirm this hypothesis.

Our study has several limitations that should be mentioned. To start this is a unicentric study, restricted to two intensive care units of a high complexity hospital. Therefore, the findings lack external validity and cannot be extrapolated to other populations. Analyses of patients' subgroups of lower severity and complexity suggest potential application of this protocol in different populations but this should be evaluated in additional studies. Further, there was a high rate of non-inclusion among the patients evaluated for potential eligibility, although this scenario has been observed in several studies in antibiotic therapy guided by biomarkers<sup>11;14</sup>. Also, although infections with non-fermenting Gram-negative bacteria was not a non-inclusion criteria, patients with those kind of infection were poorly represented in this study. Treatment for such conditions may require longer courses of antibiotic and therefore require specific studies. It would also be interesting to investigate how some populations that were not represented here or elsewhere, especially those of immunosuppressed patients, including those in immunosuppressive dose corticosteroid therapy, respond to CRP-guided therapy. Although we highlighted the CRP affordable characteristic, we did not evaluate intervention costs herein. We believe this is not much of a problem as CRP is routine biomarker found in most ICUs, even in low-income countries.

## **Conclusions**

A protocol based on daily monitoring of CRP levels may support the individualization and decision making about the time of antibiotic therapy in critically ill patients, ultimately reducing the exposure of these patients to antimicrobials. Although subtle, the time reduction observed in the group of patients undergoing CRP-guided therapy is potentially impacting, when extrapolated to the thousands of antibiotic treatments that are annually performed at the ICUs studied. This difference was detected even when we compared to a group of patients with restricted use of antibiotic therapy, suggesting that more aggressive and individualized antibiotic suspension strategies are feasible and apparently safe when applied considering the clinical context. Further studies are needed to confirm the findings reported herein and to evaluate the real impact of this strategy in clinical practice, especially in subgroups of patients of lower severity and complexity.

## **Acknowledgments**

We thank the teams of the intensive care units and the laboratory of clinical analyzes of the Hospital das Clínicas of UFMG for the daily assistance that allowed the success of the present work. We would like to thank the undergraduate students, members of the Interdisciplinary Nucleus of Research in Intensive Medicine Andrea Jerusa, Arthur Farnese, Lucas Zica and Monize Santana for the assistance in the inclusion of the patients, and collection of clinical data and biological material. Finally, we would like to thank the Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais Ap (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for financially supporting this study.

## References

1. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama*; 290(19):2588-2598.
2. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*; 15(6):R267.
3. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*; 68(10):2183-2191.
4. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al. (2018) Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*; 13(3):e0194858.
5. Rattan R, Allen CJ, Sawyer RG, et al. (2016) Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. *J Am Coll Surg*; 222(4):440-446.
6. Tansarli GS, Mylonakis E (2018) Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*; 62(9).
7. Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. (2016) Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*; 20(1):133.
8. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. (2016) Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*; 176(9):1257-1265.
9. Klompas M, Li L, Menchaca JT, Gruber S, Epicenters CfDCaP, Program (2017) Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings. *Clin Infect Dis*; 64(7):870-876.
10. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Povoas P (2017) Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. *Ann Transl Med*; 5(10):208.
11. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*; 177(5):498-505.
12. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*; 34(6):1364-1375.
13. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*; 375(9713):463-474.
14. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*; 16(7):819-827.
15. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. (2018) Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*; 22(1):191.
16. Schuetz P, Bolliger R, Merker M, et al. (2018) Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 16(7):555-564.
17. Dianti M, Luna CM (2018) Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? *Curr Opin Crit Care*, 24(5):361-369.
18. Pierrakos C, Vincent JL (2010) Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*; 14(1):R15.

19. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. (2013) Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*; 41(10):2336-2343.
20. Calsavara AJC, Costa PA, Nobre V, Teixeira AL (2018) Factors Associated With Short and Long Term Cognitive Changes in Patients With Sepsis. *Scientific Reports*; 8(1):4509.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 315(8):801-810.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. (2010) CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*; 340:c869.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*; 40(5):373-383.
24. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. (2005) SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*; 31(10):1345-1355.
25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*; 13(10):818-829.
26. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*; 16(3):128-140.
27. Klein JP, Moeschberger ML (2003) *Survival analysis : techniques for censored and truncated data*. 2nd ed. ed. New York ; London: Springer.
28. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. (2009) Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*; 136(5):1237-1248.
29. Thomas Z, Bandali F, Sankaranarayanan J, Reardon T, Olsen KM, Network CCPT (2015) A Multicenter Evaluation of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy in Adult ICUs in the United States. *Crit Care Med*; 43(12):2527-2534.
30. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*; 162(2 Pt 1):505-511.
31. D'Agata EM, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF (2007) Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J Theor Biol*; 249(3):487-499.
32. Yusuf E, Van Herendael B, Verbrugghe W, et al. (2017) Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. *Ann Intensive Care*; 7(1):72.
33. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A (2011) Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother*; 66(6):1383-1391.
34. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. (2012) Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 55(5):651-662.
35. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD007577.
36. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, et al. (2018) Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-

- Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. *Clin Infect Dis*; 66(2):172-177.
37. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. (2006) Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*; 10(5):R125.
  38. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J (2008) C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*; 36(1):166-171.
  39. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT (2008) C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*; 121(3):219-225.
  40. Kumar A (2016) Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med*; 44(4):e234-235.

## Supplementary Material 1

### Inclusion criteria

- Age greater than or equal to 18 years;
- Being hospitalized in one of the intensive care units participating in the study, with a prospect of staying longer than 24 hours;
- Signature of informed consent, which could be done by a family member or carer, if the patient was not aware or with adequate conditions of discernment;
- Patient with clinical suspicion or with microbiological confirmation of infection, sepsis or septic shock;

Infection was defined by the clear expression of the suspicion of an infectious condition by the physicians, associated with the initiation of antimicrobial treatment and following a directed propaedeutic;

Sepsis was defined by the presence of at least one new organ dysfunction associated with infection, characterized by the variation of at least two points in the SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment);

Septic shock was defined as persistent hypotension requiring vasopressors for maintenance of mean arterial pressure (MAP) greater than 65 mmHg associated with a lactate level greater than 2 mmol / L despite adequate volume resuscitation;

The microbiological confirmation of the infectious condition was defined by the isolation of at least one microorganism considered to be pathogenic, no more than 48 hours before inclusion in the study, and to which the physicians directed an antimicrobial therapy.

### Exclusion Criteria

- Use of antibiotics supposedly or proven to be effective against the infectious process in question for more than 48 hours at the time of screening;
- Severely immunosuppressed patients (HIV infection with CD4 + lymphocytes <200 / mm<sup>3</sup>, severe neutropenia <500 / mL, post-transplantation of solid organ or bone marrow in immunosuppressive therapy, undergoing myelosuppressive chemotherapy in the last 28 days, patients with inflammatory diseases or autoimmune chronic use of immunosuppressants, including corticosteroids - prednisone dose or equivalent greater than 10mg / day for ≥ 30 days or 40mg / day for ≥ 10 days - or in pulse therapy).
- Patients under full and exclusive palliative care;
- Patients with death expectancy for the next 24 hours;

- Patients who at the time of screening present a diagnosis of infections that would be known to require prolonged antibiotic therapy, such as bacteremia by *Staphylococcus aureus* or *Candida* spp; confirmed or strongly suspected bacterial endocarditis; chronic osteomyelitis; abscesses not drained
- Patient with polytrauma in the last five days
- Patient undergoing major surgery five days previous to the inclusion, except in cases of surgeries performed to control the infectious focus in question (eg exploratory laparotomy in patients with acute inflammatory abdomen).

## Supplementary Material 2

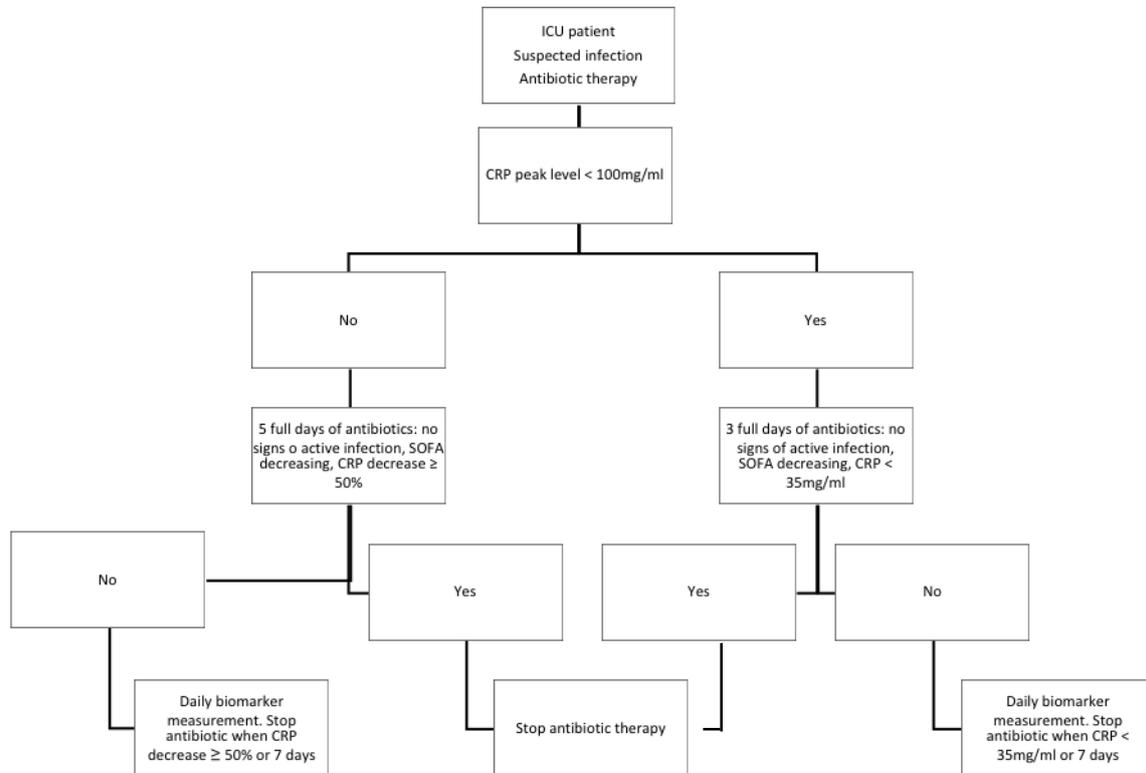
Antibiotic therapy time provided for the Best Practice group

<b>Infectious type or focus</b>	<b>Estimated time of Antibiotic Therapy</b>
Community-acquired pneumothorax	7 days
Non-PAV hospital pneumonia	7 days
PAV Pneumonia hospital	7 days
Pyelonephritis	7 days
Intra-abdominal infection - drained focus	5 days
Bacteremia	7 days
Non-fermenting MO pneumonia	10 days
Pneumonia by KPC	10 days
Necrotizing pneumonia **	14 days

PAV - pneumonia associated with mechanical ventilation; MO - microorganism; KPC - gram negative bacteria producing carbapenemase. \* Confirmed or highly suspected etiology due to prior colonization. \*\* Confirmed by chest computed tomography.

### Material supplementar 3

Decision making flowchart for antibiotic treatment discontinuation based on CRP levels.



ICU – Intensive care unit; CRP – C reactive protein; SOFA – Sequential organ failure assessment.

#### Supplementary Material 4

##### Definitions of the response variables

The definitions adopted for the response variables were:

Antibiotic use duration was assessed as follows: (1) duration of antimicrobial therapy of the episode index, measured as days of the therapeutic course for the focus that led to inclusion in the study; (2) total days of exposure to antibiotics considering all therapeutic courses during follow-up; (3) antibiotic free days during the follow-up, corrected for 1000 days. An antibiotic day exposure was defined as the period of continuous administration of a single drug, with all doses administered at the expected intervals, without interruption for at least 24 hours. A day without antibiotics was defined as the period of at least 24 hours without the administration of antibiotics for a given patient (Oliveira et al., 2013; De Jong et al., 2016). In this study, a therapeutic course of antibiotics consisted of the administration of one or more antibiotics, being of the same or of different classes, but indicated for the same clinical reason, and without interruption for more than 24 hours. Topical administration of antibiotics was not considered in this analysis.

- Rate of therapeutic failure with recurrence of infection (in N recurrent infections per 100 patients). In this study we defined therapeutic failure and recurrence of infection as the persistence or recurrence of signs and symptoms of infection that motivated the resumption of the therapeutic course of antibiotics with less than 48 hours after the initial suspension of the same focus.

- Survival or death were evaluated during intensive care hospitalization and at 28 days of follow-up. Deaths were classified as related or not to sepsis.

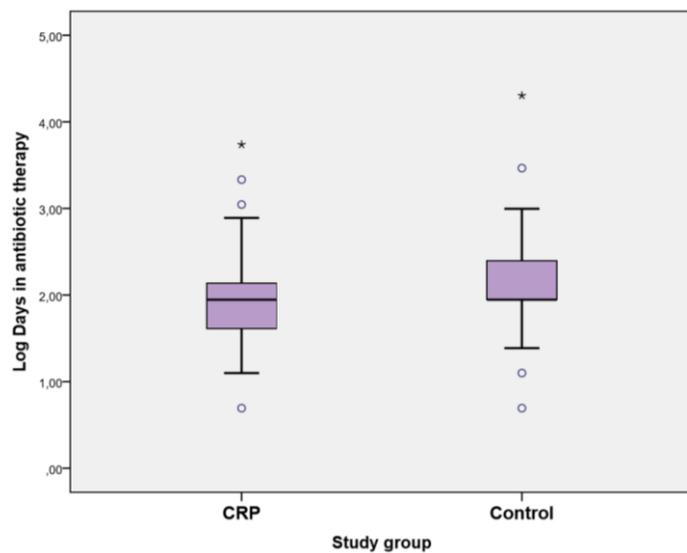
- Time of mechanical ventilation, total follow-up time, and intensive care (full days).

- Rate of nosocomial infection (in N of nosocomial infections per 100 patients). Nosocomial infection is defined as infection acquired after the patient's hospitalization, and any clinical manifestation of infection is present after 48 hours after admission, when there is no clinical and / or laboratory evidence of infection at the time of admission (Garner et al., 1988). We documented the nosocomial infections that occurred after inclusion of the patient in the study and the beginning of follow-up of the patient during the follow-up.

- Infection with multiresistant bacteria (in clinical isolates per 100 patients). Multiresistance is defined as any organism that is resistant to at least three classes of antibiotics, without considering the classes to which it would be intrinsically resistant (e.g. MRSA) (Magiorakos et al., 2012). Infection by the multiresistant microorganism is defined by the isolation of the same accompanied by clinical criteria infectious that motivate the direction of the antimicrobial therapy.

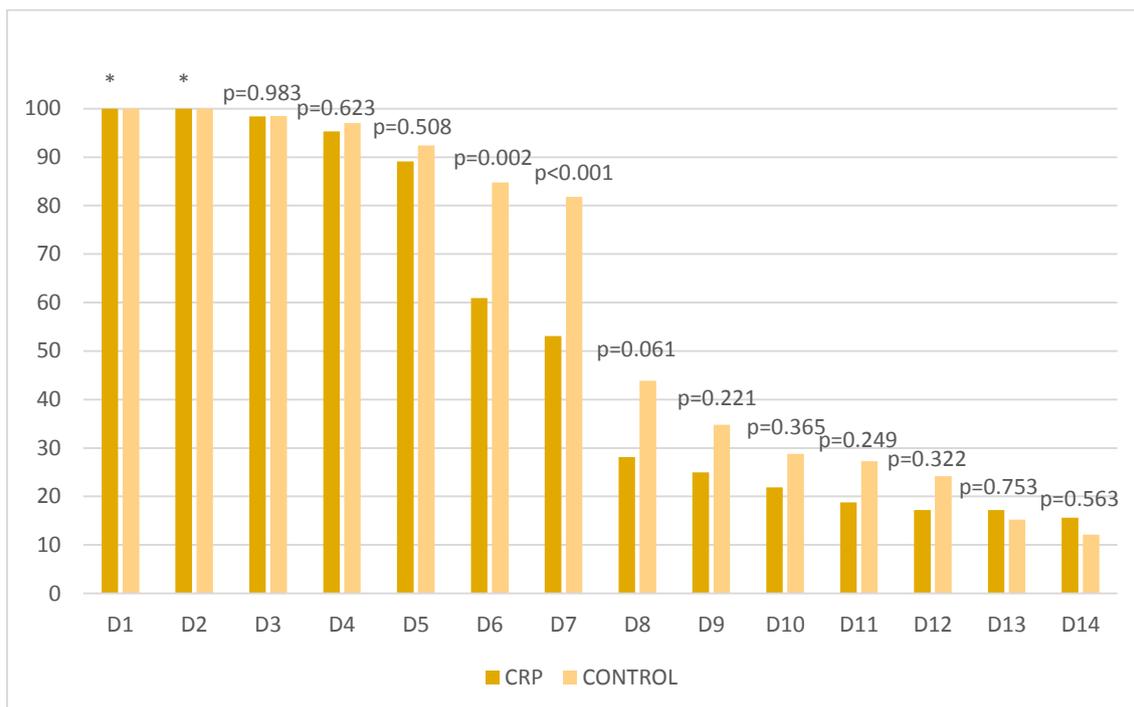
**Supplementary Material 5**

**Box Plot** - Days of antibiotic therapy in the index infection episode according to the inclusion group - Intention-to-treat analysis



Box plots with median days of treatment, interquartile ranges and 10 and 90 percentiles according to inclusion group. Days expressed in logarithm.

### Supplementary Material 6 - Patients receiving antibiotics during the first 14 days of follow-up

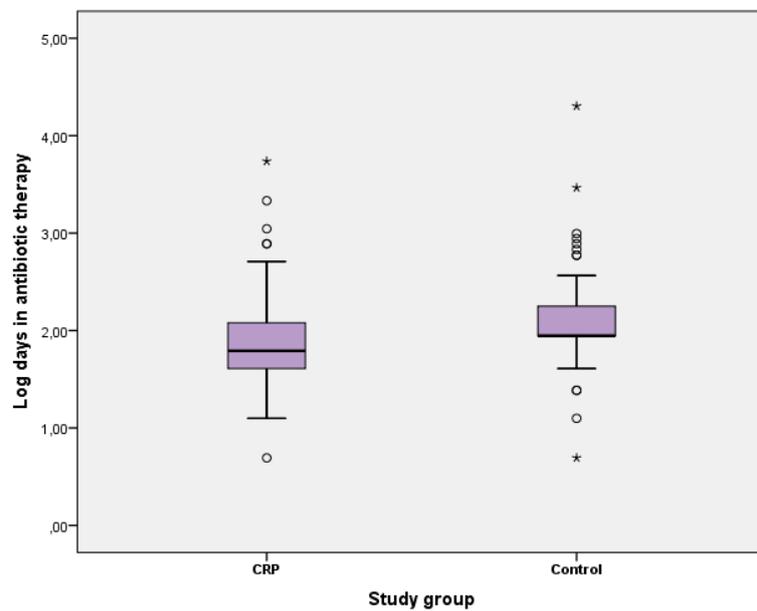


Vertical axis corresponding to relative frequency (%). P-value for comparison of frequency between groups by the chi-square test

Follow-up Day	OR (95% IC)	p value
Day 1	*	*
Day 2	*	*
Day 3	0.969 (0.059-15.834)	0.983
Day 4	0.635 (0.103-3.934)	0.623
Day 5	0.667 (0.2-2.223)	0.508
Day 6	0.279 (0.12-0.654)	<b>0.002</b>
Day 7	0.252 (0.114-0.558)	<b>&lt; 0.001</b>
Day 8	0.499 (0.241-1.036)	0.061
Day 9	0.623 (0.292-1.332)	0.221
Day 10	0.693 (0.312-1.537)	0.365
Day 11	0.615 (0.269-1.410)	0.249
Day 12	0.649 (0.275-1.532)	0.322
Day 13	1.162 (0.456-2.961)	0.753
Day 14	1.343 (0.493-3.653)	0.563

**Supplementary Material 7**

Box Plot - Days of antibiotic therapy in the index infection episode according to the inclusion group - Analysis per protocol



Box plots with median days of treatment, interquartile ranges and 10 and 90 percentiles according to inclusion group. Days expressed in logarithm.

## 7. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Para melhor entendimento do perfil de pacientes que fizeram uso de antibiótico por períodos mais curtos, análises exploratórias adicionais foram realizadas em população que realizou tratamento por até cinco dias.

No total, 30 pacientes tiveram seus esquemas antimicrobianos suspensos até o quinto dia de tratamento, número correspondente a 23,1% da amostra. A proporção de pacientes com infecção comunitária neste subgrupo foi de 53,3%. Desses, 23 pacientes pertenciam ao grupo PCR, e sete pacientes pertenciam ao grupo controle (análise estatística correspondente já apresentada no corpo principal do artigo). No grupo PCR, o foco infeccioso mais frequente foi o respiratório, correspondendo a 56,5% da amostra, e as taxas de confirmação microbiológica e hemocultura positiva foram de 30,4% e 13% respectivamente. Já entre os sete pacientes do grupo controle que tiveram os antibióticos suspensos até o quinto dia de tratamento, o foco mais frequente foi o abdominal, correspondente a 57,1% da amostra (quatro pacientes). Os outros dois pacientes que tiveram antibióticos suspensos precocemente até o quinto dia no grupo controle apresentaram diagnóstico de infecção urinária confirmada por cultura e resposta clínica imediata ao tratamento, sendo optado por curso curto de antibiótico. Apenas um paciente apresentou diagnóstico de infecção respiratória e teve seu esquema antimicrobiano suspenso precocemente em desacordo com as orientações dos pesquisadores. Nesses sete pacientes do grupo controle, as taxas de confirmação microbiológica e de hemocultura positiva foram de 71,4% e 14,3%, respectivamente.

Análises exploratórias adicionais foram realizadas também no subgrupo de pacientes em que não houve adesão ao protocolo de pesquisa. Entre os 12 pacientes, os motivos foram:

- Dois pacientes usaram antibiótico por período inferior ao recomendado para o foco e agente infeccioso em questão;

- Quatro pacientes do grupo PCR cuja cinética do biomarcador e melhora clínica permitiam suspensão do quinto ao sétimo dia de tratamento fizeram uso por dois dias adicionais, por insegurança da equipe assistente;

- Um paciente do grupo PCR que demandou tratamento prolongado por resposta lenta e manutenção de gravidade fez uso de dois dias além do recomendado pela equipe de pesquisadores, mesmo que a recomendação da equipe de pesquisa tenha sido por 14 dias de tratamento;

- Dois pacientes do grupo controle que receberam recomendação de cinco dias de antibióticos após controle de foco abdominal e melhora clínica fizeram uso por três dias adicionais, por insegurança da equipe assistente;

- Três pacientes do grupo controle com recomendação de uso de sete dias de antibióticos por melhora clínica fizeram uso por 10 dias no total, por insegurança da equipe assistente.

Comparando-se os casos de adesão e de não adesão ao protocolo, os casos em que não houve adesão ao apresentavam níveis de lactato superiores à inclusão, com valores de 2,9 mg/dL (2 – 3,4) versus 1,9 mg/dL (1,5 – 2,5),  $p = 0,013$ . O escore de comorbidades de Charlson também foi superior no grupo de não adesão, com mediana de 7 (1,75 – 8) versus 3 (2 – 5),  $p = 0,04$ . Tal achado pode refletir uma maior complexidade e fragilidade dos pacientes, levando a insegurança da equipe assistente em realizar cursos mais breves de antibioticoterapia, mesmo na presença de resposta clínica ao tratamento.

Na avaliação adicional de desfechos secundários, a mortalidade hospitalar foi de 43,8% no grupo PCR e 28,8% no grupo controle. Mesmo que em análise de significância não tenha sido encontrada diferença estatística, com  $p = 0,076$ , a divergência numérica dos valores chama atenção. Entretanto, alguns pontos merecem destaque. Primeiramente, houve uma baixa frequência de recidiva de infecção, que foi estatisticamente semelhante entre os grupos. Frequências de mortalidade em terapia intensiva e ao 28º dia também foram semelhantes entre os grupos. Adicionalmente, a mesma semelhança foi encontrada quando analisados óbitos relacionados a sepse. Análise descritiva da causa de óbito ocorrido durante seguimento de cada paciente foi realizada, e consta em Anexo 1. Avaliando-se apenas a população que fez uso de antibioticoterapia por até 8 dias, o que compreende, portanto, pacientes que sofreram intervenções de suspensão mais precoce de antibiótico pelos protocolos, a taxa de mortalidade

hospitalar foi de 31,7% e 19,5% nos grupos PCR e controle, respectivamente, com  $p = 0,206$ . É importante destacar que conclusões a respeito dos desfechos secundários neste estudo carecem de poder estatístico, por tamanho de amostra insuficiente. A tendência observada ao longo da condução do ensaio foi a de uma diluição da diferença de mortalidade inicialmente encontrada, e estima-se que um aumento do tamanho amostral levaria a uma equivalência ainda maior entre os desfechos.

## 8. CONCLUSÕES

Um protocolo baseado em níveis diários de PCR pode auxiliar na individualização e tomada de decisão acerca do tempo de antibioticoterapia em pacientes críticos, reduzindo tempo de exposição a essas drogas. Mesmo que de forma sutil, a redução de tempo observada no grupo de pacientes submetido a terapia guiada por PCR em nossa amostra é potencialmente impactante. Essa redução foi demonstrada mesmo em comparação a um grupo de pacientes com uso restrito de antibioticoterapia, o que revela que estratégias mais agressivas e individualizadas de suspensão de antibióticos são viáveis e aparentemente seguras. Estudos adicionais são necessários para avaliação de desfechos de segurança com poder estatístico adequado, especialmente quanto à mortalidade no período de seguimento, frequência de recidiva de infecção e de infecção sequencial por bactérias multirresistentes. Estudos com maior tamanho amostral são necessários também para validação dos achados relacionados ao desfecho primário. A estratégia da terapia guiada por PCR mostrou potencial utilidade também em populações específicas de pacientes, como aqueles de menor gravidade e com infecções comunitárias ou respiratórias, sendo necessários estudos específicos para teste da terapia guiada nessas populações.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este ensaio clínico foi conduzido em duas unidades de terapia intensiva do HC-UFMG, centro de atenção terciária, referência em assistência a pacientes de alta complexidade, e em ensino e pesquisa no estado de Minas Gerais. Nos setores de terapia intensiva do HC-UFMG a prevalência de infecções chega a aproximadamente 35% (dados não publicados), número semelhante ao encontrado na literatura acerca do tema (Vincent et al., 2014; Machado et al., 2017). O uso frequente, prolongado e muitas vezes excessivo de antibióticos em terapia intensiva, motivado pela potencial gravidade dos pacientes e situações de incerteza diagnóstica, leva a aumento significativo nos índices de resistência bacteriana (Harbarth, 2001; Bell et al., 2014; Karam et al., 2016), também já elevado em nossa instituição (dados não publicados).

Neste contexto o Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI), grupo de pesquisa cadastrado no Diretório de grupos do CNPq e pioneiro em pesquisa em medicina intensiva no estado de Minas Gerais e na Faculdade de Medicina da UFMG, possui como “sepsis e biomarcadores” uma de suas principais linhas de pesquisa. Esta linha avalia o uso de biomarcadores no auxílio ao diagnóstico diferencial, na predição prognóstica e na condução terapêutica deste grupo de pacientes, tendo como objetivo em comum o desenvolvimento de técnicas que possam contribuir para a redução da exposição a antimicrobianos. Este segundo ensaio clínico utilizando a PCR, que teve início em janeiro de 2017, contou com minha participação integral em todas as etapas do projeto. Contando com a ajuda de uma equipe bastante dedicada, tive a oportunidade de participar ativamente de todas as etapas do processo, realizando o planejamento gerencial e estatístico, a organização logística, o acompanhamento de alunos de iniciação científica, o rastreamento diário por pacientes elegíveis, a coleta de material biológico, a coleta de dados e o acompanhamento clínico de todos os pacientes incluídos, determinando aplicações do protocolo de pesquisa sempre que pertinente. Além disso realizei a elaboração e organização do banco de dados e participei ativamente das análises estatísticas realizadas.

Como produtos finais pretendidos, o artigo original foi submetido em revista indexada. Adicionalmente, uma revisão sistemática avaliando tempo de tratamento antibiótico em diversas síndromes infecciosas encontradas em terapia intensiva está sendo elaborada, já em fase de seleção dos artigos, com planejamento de conclusão para o primeiro semestre de 2019. Amostras de soro de todos os pacientes incluídos, coletadas do 1° ao 7° dia de seguimento, estão armazenadas em freezer – 80°C, e planeja-se dosagens adicionais de biomarcadores prognósticos, a serem avaliados em conjunto aos dados longitudinais já coletados, para elaboração de um terceiro artigo.

Através dos resultados encontrados neste ensaio, surgem perspectivas de futuros estudos. Naturalmente, a condução de um estudo multicêntrico, com a mesma população de pacientes, é desejada. Desta forma, seria possível um tamanho amostral suficiente para validação dos resultados encontrados e análise mais robusta de desfechos de segurança. Adicionalmente, ensaios em populações específicas de pacientes críticos infectados, como infecções comunitárias e infecções no trato respiratório inferior, também são uma possibilidade. Em ambos os subgrupos, pacientes submetidos ao protocolo da PCR tiveram uma mediana de seis dias de tratamento, com redução de um dia em relação ao grupo controle. Um estudo com seleção de pacientes menos graves à admissão, por exemplo com valores de SAPS 3 inferiores a 60, também pode ser vislumbrado, na medida em que foi encontrada redução de um dia de tratamento com o protocolo da PCR também nesta população.

## 10. BIBLIOGRAFIA

AABENHUS, R. et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. CD010130, Nov 2014. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374293> >.

ALIBERTI, S. et al. Individualizing duration of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. **Pulm Pharmacol Ther**, v. 45, p. 191-201, Aug 2017. ISSN 1094-5539.

ANDRIOLO, B. N. et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD010959, 01 2017. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099689> >.

ARAI, T. et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. **Am J Emerg Med**, v. 34, n. 11, p. 2150-2153, Nov 2016. ISSN 1532-8171. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592459> >.

ARMAND-LEFÈVRE, L. et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 57, n. 3, p. 1488-95, Mar 2013. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318796> >.

ASSICOT, M. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. **Lancet**, v. 341, n. 8844, p. 515-8, Feb 1993. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094770> >.

BAGGS, J. et al. Estimating National Trends in Inpatient Antibiotic Use Among US Hospitals From 2006 to 2012. **JAMA Intern Med**, v. 176, n. 11, p. 1639-1648, Nov 2016. ISSN 2168-6114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653796> >.

BASSETTI, M. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. **Intensive Care Med**, v. 41, n. 5, p. 776-95, May 2015. ISSN 1432-1238. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792203> >.

BAUER, P. R. et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel for sepsis in adult critically ill patients. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 84, n. 2, p. 175-80, Feb 2016. ISSN 1879-0070. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26586579> >.

BAUR, D. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 9, p. 990-1001, Sep 2017. ISSN 1473-3099.

BECKER, K. L. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 4, p. 1512-25, Apr

2004. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070906> >.

BECKER, K. L.; SNIDER, R.; NYLEN, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. **Crit Care Med**, v. 36, n. 3, p. 941-52, Mar 2008. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18431284> >.

BELL, B. G. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. **BMC Infect Dis**, v. 14, p. 13, Jan 9 2014. ISSN 1471-2334.

BOUADMA, L. et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. **Lancet**, v. 375, n. 9713, p. 463-74, Feb 2010. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097417> >.

CHALMERS, J. D.; SINGANAYAGAM, A.; HILL, A. T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. **Am J Med**, v. 121, n. 3, p. 219-25, Mar 2008. ISSN 1555-7162. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328306> >.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987. ISSN 0021-9681. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716> >.

CHASTRE, J. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. **Jama**, v. 290, n. 19, p. 2588-98, Nov 19 2003. ISSN 0098-7484.

CHEVAL, C. et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. **Intensive Care Med**, v. 26 Suppl 2, p. S153-8, Mar 2000. ISSN 1432-1238. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470711> >.

CHO, S. Y.; CHOI, J. H. Biomarkers of sepsis. **Infect Chemother**, v. 46, n. 1, p. 1-12, Mar 2014. ISSN 2093-2340. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693464> >.

CHONG, Y. P. et al. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 57, n. 3, p. 1150-6, Mar 2013. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254436> >.

CHOTIPRASITSAKUL, D. et al. Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 2, p. 172-177, Jan 2018. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29190320> >.

COUTO, R. C. et al. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study.

**Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 2, p. 240-5, Apr 2007. ISSN 1413-8670. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625770> >.

D'AGATA, E. M. et al. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. **J Theor Biol**, v. 249, n. 3, p. 487-99, Dec 7 2007. ISSN 0022-5193 (Print)

DANEMAN, N. et al. Duration of Antimicrobial Treatment for Bacteremia in Canadian Critically Ill Patients. **Crit Care Med**, v. 44, n. 2, p. 256-64, Feb 2016. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496448> >.

DE JONG, E. 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. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 7, p. 819-827, Jul 2016. ISSN 1473-3099.

DIANTI, M.; LUNA, C. M. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration? **Curr Opin Crit Care**, Aug 2018. ISSN 1531-7072. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30124483> >.

DIMOPOULOS, G. et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, v. 144, n. 6, p. 1759-1767, Dec 2013. ISSN 1931-3543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788274> >.

ECCLES, S. et al. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. **BMJ**, v. 349, p. g6722, Dec 2014. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25471702> >.

ELIAKIM-RAZ, N. et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Antimicrob Chemother**, v. 68, n. 10, p. 2183-91, Oct 2013. ISSN 0305-7453.

FERRER, R. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. **Crit Care Med**, v. 42, n. 8, p. 1749-55, Aug 2014. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717459> >.

GANDRA, S.; BARTER, D. M.; LAXMINARAYAN, R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? **Clin Microbiol Infect**, v. 20, n. 10, p. 973-80, Oct 2014. ISSN 1469-0691. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25273968> >.

GARNER, J. S. et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. **Am J Infect Control**, v. 16, n. 3, p. 128-40, Jun 1988. ISSN 0196-6553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841893> >.

GIACOMINI, J. L.; FORTALEZA, C. M. Use of parenteral antimicrobials in very small hospitals in inner Brazil: patterns, determinants, and opportunities for interventions in developing countries. **J Hosp Infect**, v. 96, n. 3, p. 290-293, Jul 2017. ISSN 1532-2939. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28527868> >.

GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? **Intensive Care Med**, v. 28, n. 9, p. 1351-6, Sep 2002. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209289> >.

GROUP., B. D. W. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clin Pharmacol Ther**, v. 69, n. 3, p. 89-95, Mar 2001. ISSN 0009-9236. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240971> >.

HARBARTH, S. Nosocomial transmission of antibiotic-resistant microorganisms. **Curr Opin Infect Dis**, v. 14, n. 4, p. 437-42, Aug 2001. ISSN 0951-7375. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964862> >.

HAUSFATER, P. et al. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. **Crit Care**, v. 11, n. 3, p. R60, 2007. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521430> >.

HAVEY, T. C.; FOWLER, R. A.; DANEMAN, N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 15, n. 6, p. R267, 2011. ISSN 1364-8535.

HAVEY, T. C. et al. Duration of antibiotic therapy for critically ill patients with bloodstream infections: A retrospective cohort study. **Can J Infect Dis Med Microbiol**, v. 24, n. 3, p. 129-37, Fall 2013. ISSN 1712-9532 (Print)

HO, K. M.; LIPMAN, J. An update on C-reactive protein for intensivists. **Anaesth Intensive Care**, v. 37, n. 2, p. 234-41, Mar 2009. ISSN 0310-057X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400486> >.

HRANJEC, T. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 10, p. 774-80, Oct 2012. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951600> >.

JENSEN, J. U. et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. **Crit Care Med**, v. 34, n. 10, p. 2596-602, Oct 2006. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915118> >.

JOHNSTON, A. N. B. et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clin Ther**, v. 39, n. 1, p. 190-202.e6, Jan 2017. ISSN 1879-114X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28062114> >.

KALIL, A. C. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clin Infect Dis**, v. 63, n. 5, p. e61-e111, Sep 2016. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418577> >.

KARAM, G. et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 136, Jun 22 2016. ISSN 1364-8535.

KARLSSON, S. et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. **Crit Care**, v. 14, n. 6, p. R205, 2010. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078153> >.

KAWANAMI, G. H.; FORTALEZA, C. M. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. **Scand J Infect Dis**, v. 43, n. 6-7, p. 528-35, Jul 2011. ISSN 1651-1980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401329> >.

KETT, D. H. et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. **Lancet Infect Dis**, v. 11, n. 3, p. 181-9, Mar 2011. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256086> >.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival analysis : techniques for censored and truncated data**. 2nd ed. New York ; London: Springer, 2003. ISBN 038795399X : No price.

KLEIN KLOUWENBERG, P. M. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. **Crit Care**, v. 19, p. 319, Sep 2015. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346055> >.

KLOMPAS, M. et al. Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 7, p. 870-876, Apr 2017. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034888> >.

KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med**, v. 13, n. 10, p. 818-29, Oct 1985. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249> >.

KRITSOTAKIS, E. I. et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 6, p. 1383-91, Jun 2011. ISSN 1460-2091. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454344> >.

KUMAR, A. Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. **Crit Care Med**, v. 44, n. 4, p. e234-5, Apr 2016. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26974458> >.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Crit Care Med**, v. 34, n. 6, p. 1589-96, Jun 2006. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625125> >.

LAUERMAN, M. H. et al. Less is more? Antibiotic duration and outcomes in Fournier's gangrene. **J Trauma Acute Care Surg**, v. 83, n. 3, p. 443-448, Sep 2017. ISSN 2163-0755.

LAXMINARAYAN, R. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 12, p. 1057-98, Dec 2013. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252483> >.

LE MOULLEC, J. M. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. **FEBS Lett**, v. 167, n. 1, p. 93-7, Feb 1984. ISSN 0014-5793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6546550> >.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. **Intensive Care Med**, v. 44, n. 6, p. 925-928, 06 2018. ISSN 1432-1238. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675566> >.

LISBOA, T. et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. **Crit Care Med**, v. 36, n. 1, p. 166-71, Jan 2008. ISSN 0090-3493.

LJUNGSTRÖM, L. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. **PLoS One**, v. 12, n. 7, p. e0181704, 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727802> >.

LOBO, S. M. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. **Chest**, v. 123, n. 6, p. 2043-9, Jun 2003. ISSN 0012-3692. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796187> >.

LUNA, C. M. et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. **Crit Care Med**, v. 31, n. 3, p. 676-82, Mar 2003. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626968> >.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 11, p. 1180-1189, Nov 2017. ISSN 1473-3099.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect**, v. 18, n. 3, p. 268-81, Mar 2012. ISSN 1469-0691. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793988> >.

MARCHANT, J. When antibiotics turn toxic. **Nature**, v. 555, n. 7697, p. 431-433, 03 2018. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565407> >.

MARKANDAY, A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 3, p. ofv098, Sep 2015. ISSN 2328-8957. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258155> >.

MEISNER, M. et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. **Intensive Care Med**, v. 24, n. 7, p. 680-4, Jul 1998. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722037> >.

MICHAEL, C. A.; DOMINEY-HOWES, D.; LABBATE, M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. **Front Public Health**, v. 2, p. 145, 2014. ISSN 2296-2565. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279369> >.

MICHAEL KLOMPAS, M., MPH. **Antibiotics for Sepsis—Finding the Equilibrium** 2018.

MINNE, L.; ABU-HANNA, A.; DE JONGE, E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. **Crit Care**, v. 12, n. 6, p. R161, 2008. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091120> >.

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ**, v. 340, p. c869, Mar 2010. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332511> >.

MONNIER, A. A. et al. Ensuring antibiotic development, equitable availability and responsible use of effective antibiotics: recommendations for multisectoral action. **Clin Infect Dis**, Sep 2018. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30256927> >.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med**, v. 31, n. 10, p. 1345-55, Oct 2005. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132892> >.

MUNOZ-PRICE, L. S. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **Lancet Infect Dis**, v. 13, n. 9, p. 785-96, Sep 2013. ISSN 1474-4457. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969216> >.

NOBRE, V. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 5, p. 498-505, Mar 1 2008. ISSN 1073-449x.

NORA, D. et al. Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. **Ann Transl Med**, v. 5, n. 10, p. 208, May 2017. ISSN 2305-5839 (Print)

OLIVEIRA, C. F. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. **Crit Care Med**, v. 41, n. 10, p. 2336-43, Oct 2013. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921272> >.

PAIVA, M. B. et al. The behavior and diagnostic utility of procalcitonin and five other inflammatory molecules in critically ill patients with respiratory distress and suspected 2009 influenza A H1N1 infection. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, n. 4, p. 327-34, 2012. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522757> >.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin**

**Infect Dis**, v. 62, n. 4, p. e1-50, Feb 2016. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679628> >.

PARLATO, M. et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. **Intensive Care Med**, v. 44, n. 7, p. 1061-1070, 07 2018. ISSN 1432-1238. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959455> >.

PATEL, G.; BONOMO, R. A. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 9, n. 5, p. 555-70, May 2011. ISSN 1744-8336. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609267> >.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v. 111, n. 12, p. 1805-12, Jun 2003. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813013> >.

PERES BOTA, D. et al. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. **Crit Care Med**, v. 31, n. 11, p. 2579-84, Nov 2003. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605527> >.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: a review. **Crit Care**, v. 14, n. 1, p. R15, 2010. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144219> >.

PUGH, R. et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. CD007577, Aug 2015. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301604> >.

PÓVOA, P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. **Intensive Care Med**, v. 28, n. 3, p. 235-43, Mar 2002. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904651> >.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. **Intensive Care Med**, v. 24, n. 10, p. 1052-6, Oct 1998. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840239> >.

\_\_\_\_\_. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. **Clin Microbiol Infect**, v. 11, n. 2, p. 101-8, Feb 2005. ISSN 1198-743X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15679483> >.

\_\_\_\_\_. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. **Crit Care**, v. 10, n. 2, p. R63, 2006. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635270> >.

\_\_\_\_\_. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. **Ann Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 32, Dec 2016. ISSN 2110-5820. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076187> >.

PÓVOA, P.; SALLUH, J. I. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. **Ann Intensive Care**, v. 2, n. 1, p. 32, Jul 2012. ISSN 2110-5820. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824162> >.

PÓVOA, P. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. **Crit Care**, v. 15, n. 4, p. R169, Jul 2011. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762483> >.

RAMAN, K. et al. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. **Crit Care Med**, v. 41, n. 7, p. 1656-63, Jul 2013. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528805> >.

RATTAN, R. et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobial Therapy. **J Am Coll Surg**, v. 222, n. 4, p. 440-6, Apr 2016. ISSN 1072-7515.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Crit Care Med**, v. 45, n. 3, p. 486-552, Mar 2017. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591> >.

RICCIO, L. M. et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. **Surg Infect (Larchmt)**, v. 15, n. 4, p. 417-24, Aug 2014. ISSN 1096-2964.

ROLAIN, J. M.; BAQUERO, F. The refusal of the Society to accept antibiotic toxicity: missing opportunities for therapy of severe infections. **Clin Microbiol Infect**, v. 22, n. 5, p. 423-7, May 2016. ISSN 1469-0691. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050666> >.

RYU, J. A. et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138150, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26367532> >.

SALLUH, J. I.; NOBRE, V.; POVOA, P. Using procalcitonin to guide antimicrobial duration in sepsis: asking the same questions will not bring different answers. **Crit Care**, v. 18, n. 3, p. 142, May 2014. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032999> >.

SANKAR, V.; WEBSTER, N. R. Clinical application of sepsis biomarkers. **J Anesth**, v. 27, n. 2, p. 269-83, Apr 2013. ISSN 1438-8359. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108494> >.

SAWYER, R. G. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. **N Engl J Med**, v. 372, n. 21, p. 1996-2005, May 21 2015. ISSN 0028-4793.

SCHUETZ, P. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 5, p. 651-62, Sep 2012. ISSN 1058-4838.

\_\_\_\_\_. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 18, n. 1, p. 95-107, Jan 2018. ISSN 1473-3099.

SELIGMAN, R. et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. **Crit Care**, v. 10, n. 5, p. R125, 2006. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956405> >.

SEYMOUR, C. W. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 762-74, Feb 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903335> >.

SHANKAR-HARI, M. et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 775-87, Feb 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903336> >.

SIERRA, R. et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Intensive Care Med**, v. 30, n. 11, p. 2038-45, Nov 2004. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378239> >.

SIMON, L. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 39, n. 2, p. 206-17, Jul 2004. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307030> >.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-10, Feb 2016. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338> >.

SINGH, N. et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, n. 2 Pt 1, p. 505-11, Aug 2000. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934078> >.

SNIDER, R. H.; NYLEN, E. S.; BECKER, K. L. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. **J Investig Med**, v. 45, n. 9, p. 552-60, Dec 1997. ISSN 1081-5589. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9444882> >.

STOLZ, D. et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. **Eur Respir J**, v. 34, n. 6, p. 1364-75, Dec 2009. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797133> >.

TANSARLI, G. S.; MYLONAKIS, E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 62, n. 9, Sep 2018. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29987137> >.

TEAM, E. E. WHO member states adopt global action plan on antimicrobial resistance. **Euro Surveill**, v. 20, n. 21, May 2015. ISSN 1560-7917. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062562> >.

THOMAS, Z. et al. A Multicenter Evaluation of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy in Adult ICUs in the United States. **Crit Care Med**, v. 43, n. 12, p. 2527-34, Dec 2015. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457751> >.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. **J Exp Med**, v. 52, n. 4, p. 561-71, Sep 1930. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19869788> >.

TORRES, A. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). **Eur Respir J**, v. 50, n. 3, 09 2017. ISSN 1399-3003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28890434> >.

TRUSTS, T. P. C. **Antibiotics Currently in Global Clinical Development**. 2018.

URANGA, A. et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. **JAMA Intern Med**, v. 176, n. 9, p. 1257-65, Sep 1 2016. ISSN 2168-6106.

VAN DER DOES, Y. et al. Higher diagnostic accuracy and cost-effectiveness using procalcitonin in the treatment of emergency medicine patients with fever (The HiTEMP study): a multicenter randomized study. **BMC Emerg Med**, v. 16, p. 17, Apr 2016. ISSN 1471-227X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048405> >.

VENTETUOLO, C. E.; LEVY, M. M. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. **Clin Chest Med**, v. 29, n. 4, p. 591-603, vii, Dec 2008. ISSN 1557-8216. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954695> >.

VINCENT, J. L. et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 133, May 2016. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184564> >.

VINCENT, J. L.; DONADELLO, K.; SCHMIT, X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. **Crit Care Clin**, v. 27, n. 2, p. 241-51, Apr 2011. ISSN 1557-8232. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440199> >.

VINCENT, J. L. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. **Lancet Respir Med**, v. 2, n. 5, p. 380-6, May 2014. ISSN 2213-2619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740011> >.

VINCENT, J. L.; TEIXEIRA, L. Sepsis biomarkers. Value and limitations. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 190, n. 10, p. 1081-2, Nov 2014. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398103> >.

WIRZ, Y. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. **Crit Care**, v. 22, n. 1, p. 191, Aug 2018. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111341> >.

YILMAZ, Ç.; ÖZCENGİZ, G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. **Biochem Pharmacol**, v. 133, p. 43-62, 06 2017. ISSN 1873-2968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765485> >.

YUSUF, E. et al. Emergence of antimicrobial resistance to *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: association with the duration of antibiotic exposure and mode of administration. **Ann Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 72, Dec 2017. ISSN 2110-5820 (Print)

## 11. APÊNDICES

### Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Para o paciente)

#### **USO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

#### **Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr**

O Sr. / a Sra está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Pacientes com septicemia, infecção generalizada e grave, utilizam antibiótico por um longo período, o que gera efeitos colaterais como diarreia e falência dos rins e facilita o surgimento de bactérias resistentes ao tratamento.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. A proteína C reativa (PCR) é uma substância encontrada no sangue e está associada à inflamação. Os níveis dessa substância no sangue reduzem à medida que a inflamação é controlada. Portanto, a PCR pode ser útil como um sinalizador de controle da septicemia.

Os pesquisadores da Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto do Hospital das Clínicas, com o objetivo de tentar reduzir o tempo de uso de antibiótico, iniciaram este estudo. Pacientes adultos, maiores de idade, internados no CTI para atendimento de adultos do Hospital das Clínicas da UFMG que tenham algum tipo de infecção séria (como por exemplo infecção generalizada, pneumonia, infecção urinária, apendicite, diverticulite) serão convidados a participar. A participação só ocorrerá mediante a sua aceitação. A proposta da pesquisa é avaliar se a dosagem de PCR auxilia na suspensão precoce de antibióticos, ou seja, em um menor tempo de tratamento.

Serão coletadas amostras de sangue diariamente, juntamente com os exames de rotina, dos pacientes que aceitarem participar da pesquisa. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de PCR. Os pacientes serão divididos em dois grupos, de forma aleatória (nem o paciente nem os pesquisadores poderão escolher de qual grupo o paciente vai participar):

1. Um grupo de pacientes usará antibiótico até que os níveis de PCR no sangue caiam até valores considerados seguros.
2. O outro grupo de pacientes usará antibióticos por um tempo pré definido de acordo com o tipo de infecção que ele tiver.

É importante salientar que nos dois grupos o antibiótico só será suspenso se o paciente tiver apresentado melhora e tiver condições clínicas para que isso seja feito.

Além disso, na mesma amostra de sangue, será feita a avaliação sobre a movimentação e função de alguns tipos de células sanguíneas – células brancas - durante este tipo de infecção, além da dosagem de outras substâncias que se alteram durante a inflamação e o choque (chamadas citocinas).

Os resultados deste estudo terão valor para reduzir o tempo de tratamento com antibióticos, a ocorrência de efeitos colaterais associados aos medicamentos e o

surgimento de resistência bacteriana (as bactérias não são eliminadas pela maioria dos antibióticos utilizados em hospitais).

Os procedimentos propostos de coleta de sangue são feitos rotineiramente nos pacientes internados no CTI. A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

- hematomas no local de coleta
- infecção no local de coleta

Os pacientes que receberem antibiótico por menos tempo (isso podendo acontecer com paciente em qualquer um dos dois grupos, mas mais provavelmente com pacientes do grupo que dosará a PCR) têm maior risco de retorno da infecção, ou seja, risco de não curar adequadamente a infecção. Nesses casos o antibiótico será reiniciado. Mas para reduzir este risco os pacientes serão acompanhados diariamente e rigorosamente, e caso exista a suspeita de infecção ainda não controlada o antibiótico nem chegará a ser suspenso. Além disso, pacientes que tenham infecções complicadas que necessitem de tomar antibiótico por mais tempo, como por exemplo abscessos, infecções nas válvulas do coração ou nos ossos não poderão participar da pesquisa, como forma de segurança. Também serão excluídos do estudo pacientes vítimas de acidente ou que tenham feito grandes cirurgias nos últimos 5 dias (a não ser que a cirurgia seja para tratar a infecção), pacientes com sistema imune deficiente, pacientes que já estejam usando antibiótico há mais tempo e pacientes que estejam sendo tratados apenas com medidas para conforto.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa, e de esclarecer qualquer dúvida referente ao estudo proposto. O Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG está à disposição para esclarecimento de qualquer dúvida ética referente à sua participação nesta pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o meu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.

O participante e o pesquisador assinarão duas vias iguais, ficando uma via com o participante e a outra com o pesquisador

EU \_\_\_\_\_,  
ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO, FUI PLENAMENTE INFORMADO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS E TIVE AMPLA OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE DE QUE PODERÁ OCORRER INTERRUPTÃO PRECOCE DO ANTIBIÓTICO EM USO, MAS APENAS SE EU ESTIVER APRESENTANDO MELHORA. EU CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO

PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, \_\_/\_\_/\_\_ \_\_\_\_\_

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após explicá-lo)

**Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:**

**Pesquisadores**

1- Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3309-4195 / 99831-0004 / vandack@gmail.com

2- Dra. Isabela Nascimento Borges (Hospital das Clínicas): (31) 997625918 / isabelanborges@hotmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

**Comitês de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592 / coep@prpq.ufmg.br

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

## **Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Familiar**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Familiar ou responsável)**

#### **USO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

##### **Pesquisador responsável: Vandack Alencar Nobre Jr**

Seu familiar/companheiro (a)/amigo está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Pacientes com septicemia, infecção generalizada e grave, utilizam antibiótico por um longo período, o que gera muitos efeitos colaterais como diarreia e falência dos rins e facilita o surgimento de bactérias resistentes ao tratamento.

Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. A proteína C reativa (PCR) é uma substância encontrada no sangue e está associada à inflamação. Os níveis dessa substância no sangue reduzem à medida que a inflamação é controlada. Portanto, a PCR pode ser útil como um sinalizador de controle da septicemia.

Os pesquisadores da Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto do Hospital das Clínicas, com o objetivo de tentar reduzir o tempo de uso de antibiótico, iniciaram este estudo. Pacientes adultos, maiores de idade, internados no CTI para atendimento de adultos do Hospital das Clínicas da UFMG que tenham algum tipo de infecção séria (como por exemplo infecção generalizada, pneumonia, infecção urinária, apendicite, diverticulite) serão convidados a participar. A participação de seu parente/companheiro (a)/ amigo (a) só ocorrerá mediante a sua aceitação. A proposta da pesquisa é avaliar se a dosagem de PCR auxilia na suspensão precoce de antibióticos, ou seja, em um menor tempo de tratamento.

Serão coletadas amostras de sangue diariamente, juntamente com os exames de rotina, dos pacientes que aceitarem participar da pesquisa. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de PCR. Os pacientes serão divididos em dois grupos, de forma aleatória (nem você, nem o paciente, nem os pesquisadores poderão escolher de qual grupo o paciente vai participar):

1. Um grupo de pacientes usará antibiótico até que os níveis de PCR no sangue caiam até valores considerados seguros.
2. O outro grupo de pacientes usará antibióticos por um tempo pré definido de acordo com o tipo de infecção que ele tiver.

É importante salientar que nos dois grupos o antibiótico só será suspenso se o paciente tiver apresentado melhora e tiver condições clínicas para que isso seja feito.

Além disso, na mesma amostra de sangue, será feita a avaliação sobre a movimentação e função de alguns tipos de células sanguíneas – células brancas - durante este tipo de infecção, além da dosagem de outras substâncias que se alteram durante a inflamação e o choque (chamadas citocinas).

Os resultados deste estudo terão valor para reduzir o tempo de tratamento com antibióticos, a ocorrência de efeitos colaterais associados aos medicamentos e o

surgimento de resistência bacteriana (as bactérias não são eliminadas pela maioria dos antibióticos utilizados em hospitais).

Os procedimentos propostos de coleta de sangue são feitos rotineiramente nos pacientes internados no CTI. A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

- hematomas no local de coleta
- infecção no local de coleta

Os pacientes que receberem antibiótico por menos tempo (isso podendo acontecer com paciente em qualquer um dos dois grupos, mas mais provavelmente com pacientes do grupo que dosará a PCR) têm maior risco de retorno da infecção, ou seja, risco de não curar adequadamente a infecção. Nesses casos o antibiótico será reiniciado. Mas para reduzir este risco os pacientes serão acompanhados diariamente e rigorosamente, e caso exista a suspeita de infecção ainda não controlada o antibiótico nem chegará a ser suspenso. Além disso, pacientes que tenham infecções complicadas que necessitem de tomar antibiótico por mais tempo, como por exemplo abscessos, infecções nas válvulas do coração ou nos ossos não poderão participar da pesquisa, como forma de segurança. Também serão excluídos do estudo pacientes vítimas de acidente ou que tenham feito grandes cirurgias nos últimos 5 dias (a não ser que a cirurgia seja para tratar a infecção), pacientes com sistema imune deficiente, pacientes que já estejam usando antibiótico há mais tempo e pacientes que estejam sendo tratados apenas com medidas para conforto.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa, e de esclarecer qualquer dúvida referente ao estudo proposto. O Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG está à disposição para esclarecimento de qualquer dúvida ética referente à participação de seu familiar/ companheiro (a)/ amigo (a) nesta pesquisa.

Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar a participação de meu familiar/ companheiro (a)/ amigo (a) a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.

O participante e o pesquisador assinarão duas vias iguais, ficando uma via com o participante e a outra com o pesquisador.

EU \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_ DO PACIENTE

\_\_\_\_\_ ENTENDI O  
QUE ME FOI PROPOSTO, FUI PLENAMENTE INFORMADO DOS RISCOS E  
BENEFÍCIOS E TIVE AMPLA OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS  
DÚVIDAS. ESTOU CIENTE DE QUE PODERÁ OCORRER INTERRUPTÃO  
PRECOCE DO ANTIBIÓTICO EM USO, MAS APENAS SE MEU FAMILIAR/  
COMPANHEIRO (A)/ AMIGO (A) EU ESTIVER APRESENTANDO MELHORA. EU  
CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SEU SANGUE (50 ML DE SANGUE AO

TUDO). SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MEU FAMILIAR/ COMPANHEIRO (A)/ AMIGO (A) OU A MIM. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, \_\_/\_\_/\_\_ \_\_\_\_\_

Assinatura

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após explicá-lo)

**Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos:**

### **Pesquisadores**

1- Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3309-4195 / 99831-0004 / vandack@gmail.com

2- Dra. Isabela Nascimento Borges (Hospital das Clínicas): (31) 997625918 / isabelanborges@hotmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

### **Comitês de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592 / coep@prpq.ufmg.br

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

### Apêndice 3 - Formulário individual para registro das características clínicas e laboratoriais

<b>Ensaio PCR X BC</b>	
<b>Responsáveis:</b>	
Isabela Borges: 99762-5918 isabelanborges@hotmail.com	
Vandack Nobre: 998310004 vandack@gmail.com	
1-VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS	
<b>1.1- Nome:</b>	
<b>1.2- Iniciais:</b> _____	_ _ _ _
<b>1.3- Número inclusão estudo:</b> _____	_ _ _
<b>1.4- Data inclusão estudo:</b> __/__/__	_ _ _ _ _
<b>1.5- SAME:</b> _____	_ _ _ _ _ _
<b>1.6- Data de nascimento:</b> __/__/__	_ _ _ _ _
<b>1.7- Data internação HC:</b> __/__/__	_ _ _ _ _
<b>1.8- Data internação CTI:</b> __/__/__ <b>Hora internação CTI:</b> _:__	_ _ _ _ _
<b>1.9- Data alta HC:</b> __/__/__	_ _ _ _ _
<b>1.10- Data alta CTI:</b> __/__/__	_ _ _ _ _
<b>1.11- Sexo:</b> __ 1- M 2- F	_
<b>Contatos telefônicos:</b> Fixo: (____) _____ Celular: (____) _____ <u>Contato alternativo:</u> Nome: _____ Tel1: (____) _____ Tel2: (____) _____ <b>Endereço:</b> Rua/Av: _____ No.: _____ Complemento: _____ Bairro: _____ Cidade: _____	<b>Observações:</b>

CEP: ____ . ____ - ____	
<b>2-VARIÁVEIS CLÍNICAS À INCLUSÃO</b>	
2.1 – Grupo de inclusão: __ 1. PCR 2. BC (controle)	_
2.2 – Sepsis-3 (categoria): __ 1. Sepse (Infecção + aumento de $\geq 2$ pontos SOFA OU qSOFA 2 ou 3 2. Choque séptico (sepse + vasopressor + lactato $> 2$ após ressuscitação)	_
2.3 – Sepse (1992 e 2002): __ 1. Sepse grave (Infecção + SIRS + Disfunção orgânica) 2. Choque séptico (uso de vasopressor)	_
2.4 - Tipo de internação: __ 1. Clínica 2. Cirúrgica (pós ou pré- imediato de cirurgia eletiva ou urgência)	_
2.5 - Principal causa internação clínica em CTI 1. Insuf. respiratória 2. Insuf. cardíaca 3. Choque 4. Coma 5. Distúrbio hidroeletrólítico 6. Insuf. renal 7. SCA 8. PO cirurgia complicado fora do CTI 9. NSA (não se aplica) Outras: _____	_
2.6 - Principal causa internação cirúrgica: __ 1. PO cirurgia urgência 2. PO eletivo alto-risco 9. NSA Sítio cirúrgico: _____	_
2.7 – Localização prévia: 1. Urgência 2. Outro CTI 3. Bloco 4. Enfermaria 5. Outro 9. NSA	_
2.8- APACHE II (piores valores durante as primeiras 24h no CTI): __ __	_ _
2.9 – SAPS 3 (parâmetros da primeira hora no CTI): __ __ __	_ _ _
2.10- SOFA total Dia inclusão: __ __	_ _
2.11- SOFA respiratório: __ PaO2/FiO2:      Suporte ventilatório (Sim ou não):	_
2.12- SOFA coagulação: __ Plaquetas:	_
2.13- SOFA hepático: __ Bilirrubina:	_
2.14- SOFA cardiovascular: __	_

PAM: Aminas:																																																																																										
2.15- SOFA neurológico: __ ECG:	__																																																																																									
2.16- SOFA renal: __ Creatinina: Diurese:	__																																																																																									
<p><b>SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE)</b></p> <p><b>Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">System</th> <th colspan="5">Score</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Respiration</b></td> </tr> <tr> <td>Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, mm Hg (kPa)</td> <td>≥400 (53.3)</td> <td>&lt;400 (53.3)</td> <td>&lt;300 (40)</td> <td>&lt;200 (26.7) with respiratory support</td> <td>&lt;100 (13.3) with respiratory support</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Coagulation</b></td> </tr> <tr> <td>Platelets, ×10<sup>3</sup>/μL</td> <td>≥150</td> <td>&lt;150</td> <td>&lt;100</td> <td>&lt;50</td> <td>&lt;20</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Liver</b></td> </tr> <tr> <td>Bilirubin, mg/dL (μmol/L)</td> <td>&lt;1.2 (20)</td> <td>1.2-1.9 (20-32)</td> <td>2.0-5.9 (33-101)</td> <td>6.0-11.9 (102-204)</td> <td>&gt;12.0 (204)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Cardiovascular</b></td> </tr> <tr> <td>MAP ≥70 mm Hg</td> <td>MAP &lt;70 mm Hg</td> <td>Dopamine &lt;5 or dobutamine (any dose)<sup>b</sup></td> <td>Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1<sup>b</sup></td> <td colspan="2">Dopamine &gt;15 or epinephrine &gt;0.1 or norepinephrine &gt;0.1<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Central nervous system</b></td> </tr> <tr> <td>Glasgow Coma Scale score<sup>c</sup></td> <td>15</td> <td>13-14</td> <td>10-12</td> <td>6-9</td> <td>&lt;6</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Renal</b></td> </tr> <tr> <td>Creatinine, mg/dL (μmol/L)</td> <td>&lt;1.2 (110)</td> <td>1.2-1.9 (110-170)</td> <td>2.0-3.4 (171-299)</td> <td>3.5-4.9 (300-440)</td> <td>&gt;5.0 (440)</td> </tr> <tr> <td>Urine output, mL/d</td> <td colspan="3"></td> <td>&lt;500</td> <td>&lt;200</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.  <sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>  <sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.  <sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.</p>		System	Score					0	1	2	3	4	<b>Respiration</b>						Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support	<b>Coagulation</b>						Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20	<b>Liver</b>						Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)	<b>Cardiovascular</b>						MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>		<b>Central nervous system</b>						Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6	<b>Renal</b>						Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)	Urine output, mL/d				<500	<200
System	Score																																																																																									
	0	1	2	3	4																																																																																					
<b>Respiration</b>																																																																																										
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support																																																																																					
<b>Coagulation</b>																																																																																										
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20																																																																																					
<b>Liver</b>																																																																																										
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)																																																																																					
<b>Cardiovascular</b>																																																																																										
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>																																																																																						
<b>Central nervous system</b>																																																																																										
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6																																																																																					
<b>Renal</b>																																																																																										
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)																																																																																					
Urine output, mL/d				<500	<200																																																																																					
2.17 – Episódio índice de sepse: __ 1. Primeiro episódio 2. Segundo episódio 3. Terceiro ou mais episódio	__																																																																																									
2.18 – TAX > 38º nos 3 primeiros dias: ____ 0 – não 1 – sim 2 – Hipotermia (< 36º)	__																																																																																									
<b>3-HISTÓRIA PREGRESSA/COMORBIDADES</b> <b>(Registro em prontuário e/ou exames complementares)</b>																																																																																										
3.1- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA ≥ II e/ou FE < 40%): __ 0- não 1-sim 8- IGN	__																																																																																									
3.2 História de neoplasia sólida ativa: __ 0- não 1-sim 2- sim e sob tratamento 8- IGN	__																																																																																									
3.3 História de neoplasia hematológica ativa: __ 0- não 1-sim 2 – sim e sob tratamento 8- IGN	__																																																																																									
3.4- DPOC: __ 0- não 1-sim 8- IGN	__																																																																																									

3.5- Cirrose hepática (confirmada, por ex., em seguimento ambulatorial específico): __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.6- Insuficiência renal crônica não Dialítica (Clearance < 60ml/min): __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.7- Insuficiência renal crônica Dialítica: __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.8- HAS: __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.9- Diabetes mellitus: __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.10- Uso de corticoides (referência ≥15mg/dia prednisona): __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.11- Uso de imunossupressores (último mês): __ <i>0- não 1 - sim 8- IGN</i>	__
3.12 – Infecção HIV (cels. CD4+ > 200): __ <i>0- não 1-sim 8- IGN</i>	__
3.13 – Índice de comorbidades de Charlson: __ __	__ __
<b>4 - DADOS MICROBIOLÓGICOS REFERENTES AO EPISÓDIO ÍNDICE DE SEPSE</b>	
4.1- Tipo de infecção: __ <i>1. Comunitária 2. Nosocomial</i>	__
4.2- Sítio de infecção: __ <i>1.Pulmonar 2.Intra-abdominal 3.Renal 4.Cateter 5.Partes moles 6.Neurológico 7. Corrente sanguínea 8. Indeterminado 11.Misto</i>	__ __
4.3- Tipo de pneumonia: __ <i>1.Comunitária 2.Nosocomial não VAP 3.Nosocomial VAP 9.NSA</i>	__
4.4- Confirmação microbiológica da sepse: __ <i>0.Não 1.Sim</i>	__
4.5- Hemocultura positiva: __ <i>0.Não 1.Sim</i>	__
4.6 - Micro-organismo isolado em hemo como causa da sepse_1: __ __ __ (Tabela código)	__ __ __

4.7 - Micro-organismo isolado em hemo como causa da sepse_2: ___ ___ (Tabela código)	_ _ _
4.8 – Outra cultura positiva: ___ <i>0. Não 1. Sim</i>	_
4.9 – Tipo de material com cultura positiva: ___ <i>1. Urina 2. AT/Mini-BAL 3. Líquido ascítico/intrabdominal 4. Abscesso partes moles 5. Líquor 6. Outros 9. NSA</i>	_
4.10- Micro-organismo isolado (outro material) como causa da sepse_1: ___ ___ (Tabela código)	_ _ _
4.11- Micro-organismo isolado (outro material) como causa da sepse_2: ___ ___ (Tabela código)	_ _ _
<b>5- VARIÁVEIS LABORATORIAIS À INCLUSÃO</b>	
5.1- Hb: ___ __, ___g/L	_ _ , _
5.2- Leucócitos totais: _____	_ _ _ _ _ _ _
5.3- Neutrófilos: _____	_ _ _ _ _ _ _
5.4- Bastonetes: _____ cls/mm <sup>3</sup>	_ _ _ _ _ _ _
5.5- Eosinófilos: _____ cls/mm <sup>3</sup>	_ _ _ _ _ _ _
5.6- Plaquetas: _____ cls/mm <sup>3</sup>	_ _ _ _ _ _ _
5.7- Lactato: ___ __, ___ mmol/L	_ _ , _
5.8- PCR (dia da inclusão): ___ ___ mg/dL	_ _ _
5.9 – PCR (Pico episódio índice): ___ ___ mg/dL Dia:	_ _ _
5.9 Ureia: _____	_ _ _
5.10- Creatinina: ___ __, ___	_ _ . _

5.11- Ph: __, __	_ , _
5.12 – Bicarbonato: __ __	_ _
5.13- RNI: __ __, __	_ _ , _
5.14-PTTa: __. __ vezes o controle	_ . _
5.15 – AST: ____	_ _ _
5.16 – ALT: _____	_ _ _
5.17 – Bilurrubina: _____	_ _ _
<b>6- INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PRIMEIRAS 72h INCLUSÃO</b>	
6.1- Uso de corticoide durante as primeiras 72h de 104ecânic: __ <i>0. não 1.sim</i>	_
6.2- Corticoide usado para choque séptico: __ <i>0. não 1.sim 9.NSA</i>	_
6.3 Uso de ventilação 104ecânica durante as primeiras 72h: __ <i>0. não 1.sim</i>	_
6.4- Tipo de ventilação 104ecânica: __ <i>0. invasiva 1. Não invasiva 9. NSA</i>	_
6.5- Uso de aminas vasopressoras nas primeiras 72h: __ <i>0. não 1.sim</i>	_
6.6- Uso de inotrópicos positivos nas primeiras 72h: __ <i>0. não 1.sim</i>	_
6.6- Submetido a hemodiálise nas primeiras 72h: __ <i>0. não 1.sim</i>	_
<b>Resultados Laboratoriais, SOFA e curva térmica</b>	
<b>Dia</b>	<b>D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13</b>
<b>Data</b>	
PCR	
Lactato	
Plaquetas	

GL	
Neut	
Bastões	
SOFA	
TAX máx ou min	
VM	
Obs:	
<b>8 – SEGUIMENTO 7º. DIA INCLUSÃO</b>	
<b>DATA:</b>  __ _ _ _ _ _ _	
8.8 – Resposta terapêutica: __ <i>0. não 1. Sim</i> # Resolução febre + Queda SOFA 30%	_
<b>9 – ANTIBIOTICOTERAPIA</b>	
9.1 – ATB 1: ____ (Tabela código)	_ _ _
9.2 – Tempo uso ATB 1: ____ DI: ____/____/____ DF: ____/____/____	_ _
9.3 – ATB 2: ____ (Tabela código)	_ _ _
9.4 – Tempo uso ATB 2: ____ DI: ____/____/____ DF: ____/____/____	_ _
9.5 – ATB 3: ____ (Tabela código)	_ _ _
9.6 – Tempo uso ATB 3: ____ DI: ____/____/____ DF: ____/____/____	_ _
9.7 – ATB 4: ____ (Tabela código)	_ _ _
9.8 – Tempo uso ATB 4: ____ DI: ____/____/____ DF: ____/____/____	_ _

9.9 – ATB 5: ___ ___ (Tabela código)	_ _ _
9.10 – Tempo uso ATB 5: ___ DI: ___/___/___ DF: ___/___/___	_ _
9.11 – Tempo ATB episódio índice (dias): ___	_ _
9.12 – Tempo total ATB na internação (dias): ___	_ _
9.13 – Dias vivos sem ATB no seguimento: ___	_ _
9.14 – Dose Diária do medicamento (Em mg ou UI): ___ ___	_ _ _
<b>10 – DADOS FINAL SEGUIMENTO (28º. INCLUSÃO)</b> DATA:  _ _ _ _ _	
10.1 – Condição alta CTI: ___ <i>0. Óbito 1. Sobrevivente Data:</i>	_
10.2 – Condição alta HC (caso tenha recebido alta): ___ <i>0. Óbito 1. Sobrevivente Data:</i>	_
10.3 – Condição no 28º. Dia inclusão: ___ <i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>	_
10.4 – Se óbito, data: ___/___/___	_ _ _ _ _
10.5- Submetido à VM durante o seguimento: ___ <i>0. não 1.sim (Não invasiva) 2. Sim (invasiva)</i>	_
10.6 – Tempo total de VM no intervalo (dias): ___	_ _
10.7- Submetido à hemodiálise durante o seguimento: ___ <i>0. não 1.sim</i>	_
10.8 – Recebeu amins: ___ <i>0 – Não 1 – Vasopressoras 2 – Inotrópicos 3 – Ambos</i>	_
10.9 – Realizado controle cirúrgico de foco: ___ <i>0 – Não 1 – Sim</i>	_
<b>11 – DADOS FINAL SEGUIMENTO (INTERNAÇÃO HOSPITALAR)</b> DATA:  _ _ _ _ _	
11.1 – Condição alta CTI: ___ <i>0. Óbito 1. Sobrevivente Data:</i>	_
11.2 – Condição alta HC: ___	_

0. Óbito 1. Sobrevivente Data:	
11.3 – Se óbito, data: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _
11.4- Submetido à VM durante o seguimento: ___ 0. não 1.sim (Não invasiva) 2. Sim (invasiva)	_
11.5 – Tempo total de VM (dias): ___ __	_ _ _
11.6- Submetido à hemodiálise durante o seguimento: ___ 0. não 1.sim	_
11.7 – Recebeu aminas: ___ 0 – Não 1 – Vasopressoras 2 – Inotrópicos 3 – Ambos	_
11.8 – Realizado controle cirúrgico de foco: ___ 0 – Não 1 – Sim	_
11.9 – Morte relacionada a sepse: ___ 0 – Não 1 – Possivelmente 2 – Diretamente 9 – NSA	_
11.10 – Recidiva de infecção: ___ 0 – Não 1 – Sim	_
11.11 – Infecção sequencial por bactéria MR: ___ 0 – Não 1 – Sim	_
<b>12 – ADESÃO AOS PROTOCOLOS DE PESQUISA</b>	
12.1 – Grupo de estudo: ___ 1. PCR 2. BC (controle)	_
12.2 – Exclusão/perda: ___ 0 – Não 1 – Sim (óbito < 24h) 2 – Sim (retirada/recusa TCLE) 3 – Sim (sem sepse) 4 – Sim (outros)	_
12.3 – Protocolo de seguimento aplicado corretamente: ___ 0 – Não 1 – Sim	_
12.4 – Se protocolo não aplicado >> Motivo de não aplicação: ___ 1. Não adesão pela equipe assistente 2. Óbito < 24h 3. Retirada/recusa TCLE 4. Outro diagnóstico 5. Outros: _____ 9. NSA	_
12.5 – Se protocolo aplicado >> ATB suspenso conforme protocolo: ___	_

0 – Não 1 – Sim 9. NSA	
12.6 – Se ATB não suspenso conforme protocolo >> Motivo: __ <i>1. Orientação não feita pelos pesquisadores 2. Não adesão a orientação pela equipe assistente 3. Suspenso antes 4. Outros 9. NSA</i>	__
12.7 – Em casos de ATB prolongado mesmo com seguimento do protocolo – motivo: __ <i>1. Infecção por S. Aureus ou cândida 2. Foco mantido (abscesso, artrite, osteomielite, cateter, etc) 3. Piora clínica ou ausência de melhora 4. Nova infecção sobreposta 5. PCR elevado isoladamente 6. PCR e SOFA elevados 7. SOFA elevado mesmo com queda do PCR 5.Outros 9. NSA</i>	__
12.8 – Recomendação final do pesquisador:	
12.9 – Houve descalonamento com redução de espectro de ATB: __ <i>0 – Não 1 – Sim</i>	__
12.9 – Observações:	
<b>11- DADOS 90º. DIA INCLUSÃO</b>	<b>DATA:  __ _ _ _ _ </b>
11.1- Condição alta CTI: __ <i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>	__
11.2- Condição alta HC (caso tenha recebido alta): __ <i>0. óbito 1. sobrevivente</i>	__
11.3- Condição no 90º. dia incluso: __ <i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>	__
11.4 Se óbito, data: __/__/__	__ _ _ _ _
<b>12- DADOS 1 ANO INCLUSÃO</b>	<b>DATA:  __ _ _ _ _ </b>
12.1- Condição 1 ANO: __ <i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>	__

## 12. ANEXOS

### **Anexo 1 – Descrição de causas de óbito por indivíduo**

#### Grupo PCR

P1 – M.A.A.V.F – óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P4 – D.C.G – parada cardiorrespiratória (PCR) secundária a hipocalcemia, seguida por encefalopatia hipóxico-isquêmica.

P6 – E.P.O – óbito por sepse (episódio sequencial) secundária a candidemia; antibioticoterapia por 15 dias no episódio índice.

P8 – R.M.O – óbito relacionado a hemorragia subaracnóidea espontânea (ictus durante internação hospitalar, após tratamento de episódio infeccioso e alta da terapia intensiva).

P10 – C.J.O – óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P13 – D.G - óbito por sepse (episódio sequencial sobreposto); antibioticoterapia guiada por 10 dias no episódio índice.

P14 – G.S – óbito por insuficiência respiratória relacionada a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda. Etiologia: fístula bronquíolo-pleural sem possibilidade de abordagem pós esofagectomia.

P20 – H.I – óbito por distúrbio hidroeletrólítico em paciente com encefalopatia hipóxico isquêmica secundária a tumor em fossa posterior.

P21 – J.R.L - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P24 – O.F.S – óbito por sepse (episódio sequencial) secundária a candidemia; antibioticoterapia por 07 dias no episódio índice.

P32 – W.E.F - óbito por sepse (episódio sequencial); antibioticoterapia por 10 dias no episódio índice.

P39 – G.S.T – óbito por choque hemorrágico.

P42 – J.E.G - óbito por choque hemorrágico.

P43 – A.B - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P49 – C.V - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P51 – R.M.S.C - óbito por sepse (episódio sequencial); antibioticoterapia por 21 dias no episódio índice.

P53 – E.G.S – coma irreversível secundário a *status epilepticus* e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento. Suspeita de nova infecção relacionada diretamente ao óbito. Antibioticoterapia por 7 dias no episódio índice.

P54 – K. C. S - óbito por choque hemorrágico.

P63 – B.F.M – coma irreversível secundário a encefalopatia hipóxico isquêmica e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento.

P67 – M.G.A.S – óbito relacionado a insuficiência respiratória secundária a encefalopatia hepática e ascite volumosa refratária. Sem contexto infeccioso relacionado.

P68 – E.F.S - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P71 – M.G.A – coma refratário em contexto de câncer gástrico metastático, colestase e hemorragia digestiva, definição de suporte não invasivo ao final do seguimento.

P74 – A.L.M.C – óbito por choque secundário a tromboembolismo pulmonar.

P80 – P.A.A. - coma irreversível secundário a encefalopatia hipóxico isquêmica (PCR sem etiologia definida durante sessão eletiva de hemodiálise) e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento.

P85 – G.A.S – óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P102 – M.A.V.M.B - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P111 – A.D.M - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P117 – C.G.M.M - coma irreversível secundário a acidente vascular encefálico isquêmico e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento.

P133 – Z.L.V - coma irreversível secundário a encefalopatia hipóxico isquêmica (PCR em contexto de crise asmática) e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento

### Grupo Controle

P19 – G.G.F – óbito em contexto de choque hipovolêmico e distributivo em paciente cirrótica CHILD B9 e MELD 18, com ascite refratária. Etiologia infecciosa questionada. Fez uso de antibioticoterapia por 7 dias no episódio infeccioso índice.

P33 – J.F.S – óbito por insuficiência cardíaca descompensada NYHA IV refratária a suporte inotrópico.

P40 – G.P.B – óbito por sepse (episódio sequencial); antibioticoterapia por 5 dias no episódio índice.

P58 – G.A.T – óbito por choque neurogênico em contexto de HSAE e vasoespasmos.

P61 – N.S.D – óbito por insuficiência respiratória em contexto de edema agudo de pulmão.

P69 – P.C.F - óbito por sepse (episódio sequencial); antibioticoterapia por 05 dias no episódio índice.

P72 – L.F.O – óbito relacionado a insuficiência respiratória por broncoaspiração maciça (fítula tubo gástrico-brônquio principal em contexto de carcinoma de esôfago recidivado).

P81 – F.M.O - óbito por choque hemorrágico.

P92 – F.A.A - óbito por choque hemorrágico.

P94 – C.T.A - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P115 – M.H.A.S - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P116 – V.P.V – SARA em contexto de sepse (episódio sequencial), com deslocamento de cânula de traqueostomia, hipóxia e PCR. Antibioticoterapia por 12 dias no episódio índice.

P119 – G.S.A - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P120 – M.C.L.S - óbito por choque hemorrágico.

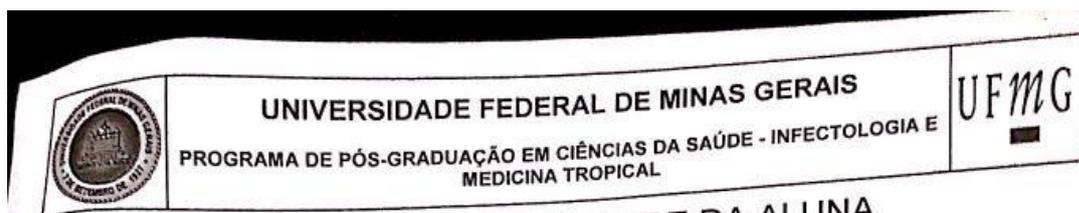
P126 – L.P.S - óbito por sepse (episódio sobreposto ao que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

P127 – V.E.A – morte encefálica secundária a complicações de ressecção de tumor em terceiro ventrículo.

P129 – C.F.S - coma irreversível secundário a acidente vascular encefálico isquêmico e definição de suporte não invasivo ao final do seguimento.

P135 – E.D.A - óbito por sepse (episódio que motivou a inclusão); manteve antibioticoterapia durante seguimento.

## Anexo 2 – Ata de Defesa e Declaração de Aprovação



### ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA ISABELA NASCIMENTO BORGES

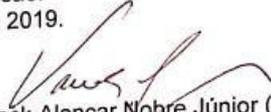
Realizou-se, no dia 21 de janeiro de 2019, às 09:00 horas, Faculdade de Medicina - Sala de videoconferência - 526 - 5º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA EM PACIENTES CRÍTICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO*, apresentada por ISABELA NASCIMENTO BORGES, número de registro 2017654307, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior - Orientador (UFMG), Profa. Cecilia Gomez Ravetti (UFMG), Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (UFMG), Profa. Paula Frizzera Vassallo (HC/UFMG), Prof. Jorge Ibrain Figueira Salluh (Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino), Prof. Pedro Póvoa (Nova Medical School - Portugal).

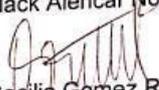
A Comissão considerou a tese:

Aprovada

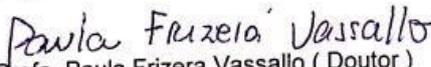
Reprovada

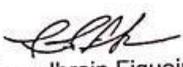
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 21 de janeiro de 2019.

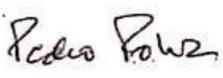
  
Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior (Doutor)

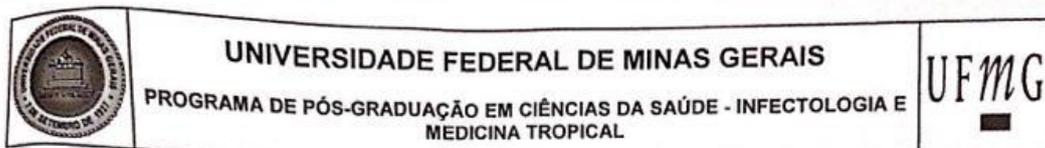
  
Profa. Cecilia Gomez Ravetti (Doutor)

  
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (Doutor)

  
Profa. Paula Frizzera Vassallo (Doutor)

  
Prof. Jorge Ibrain Figueira Salluh

  
Prof. Pedro Póvoa (Doutor)



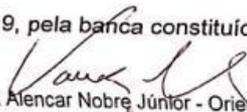
### FOLHA DE APROVAÇÃO

PROTEÍNA C REATIVA COMO GUIA DA DURAÇÃO DA TERAPIA ANTIBIÓTICA  
EM PACIENTES CRÍTICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**ISABELA NASCIMENTO BORGES**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, área de concentração

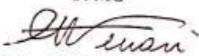
Aprovada em 21 de janeiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior - Orientador

UFMG

  
Profa. Cecilia Gomez Ravetti

UFMG

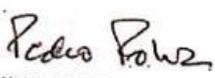
  
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

UFMG

  
Profa. Paula Frizera Vassallo

HC/UFMG

  
Instituto D'Or De Pesquisa E Ensino  
Prof. Jorge Ibrain Figueira Salluh

  
NOVA Medical School - Portugal  
Belo Horizonte, 21 de janeiro de 2019.