

RESUMO

O PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA

EXPERT OPINION

De-ESCALAÇÃO: um conceito em evolução*DE-ESCALATION: a dynamic concept*José Artur Paiva¹, André Amaral Gomes²

Serviço de Medicina Intensiva, Hospital S. João

A HISTÓRIA

Podemos fazer a história do conceito de estratégia de de-escalação começar há quase cem anos, quando Paul Ehrlich afirmou, no 17º Congresso Internacional de Medicina e publicou, no *Lancet*¹, em 1913, a necessidade de tratar precoce e agressivamente as infecções graves. Prefiro, no entanto, pensar que Ehrlich foi o profeta de um conceito de antibioterapia que, na realidade, teve os seus fundamentos na segunda metade da década de 90 do século passado.

De facto, entre 1995 e 1997, Marin Kollef², Carlos Luna³ e Jordi Rello⁴ demonstraram, em três continentes diferentes, que a prescrição empírica de antibioterapia apropriada salva vidas, em doentes com pneumonia associada à ventilação (PAV). Por antibioterapia apropriada entende-se a utilização de antibiótico ao qual o microrganismo causador da infecção é susceptível. Em 2000, a Conferência de Consenso Latino-Americana em PAV⁵, realizada em Tarragona, elegeu como a estratégia de antibioterapia a seguir a de-escalação, isto é a administração precoce de antibioterapia que cubra todos os patógenos potenciais seguida da reavaliação e modificação desse regime inicial aquando da obtenção dos dados microbiológicos e de susceptibilidade. Nos anos seguintes, surgiram mais trabalhos que confirmaram a importância da apropriação da antibioterapia inicial na PAV^{6,7} e expandiram esta conclusão para a bacteriemia^{8,9,10,11}. Numa destas séries (9), antibioterapia inicial apropriada era a variável mais fortemente associada com sobrevivência, em análise multivariada, e a única dependente do clínico. Mais, o impacto da apropriação antibiótica na sobrevivência é tanto maior quanto maior a gravidade da situação, isto é, é mais marcada no choque séptico do que na sepsis grave e mais marcada na sepsis grave do que na sepsis¹².

A importância da precocidade da administração de antibiótico adequado foi sucessivamente provada neste virar de século para múltiplas infecções, nomeadamente bacteriemia¹³, pneumonia da comunidade¹⁴, meningite¹⁵ e PAV¹⁶. Em 2006, Anand Kumar¹⁷ salientou de forma inequívoca a importância da precocidade da antibioterapia para o sucesso terapêutico, revelando que por cada hora de demora na administração do antibiótico adequado a mortalidade aumenta em 7,6%. Este benefício foi, posteriormente, provado para múltiplos focos de infecção e para vários tipos de microrganismos – Gram positivo, Gram negativo, anaeróbios e fungos¹⁸.

Progrediu também enormemente o nosso conhecimento em farmacocinética/farmacodinâmica de antibióticos e percebeu-se que, em doentes submetidos a ressuscitação volêmica, a resposta inflamatória sistémica, o débito cardíaco aumentado, o aumento da permeabilidade vascular e da água extravascular e a ventilação mecânica levam a uma expansão do volume de distribuição em mais de 50%. Este facto tem como consequência a redução da concentração máxima dos fármacos e a diminuição da sua semi-vida¹⁹. Por esta razão, a dose de antibiótico deve ser maximizada nos primeiros dias de tratamento do doente em sepsis grave/choque séptico.

Em meados desta década, tínhamos, desta forma, construído um novo paradigma de antibioterapia em doente crítico. Um paradigma com dois passos e dois momentos. Num primeiro momento, deve ser iniciada precocemente antibioterapia empírica apropriada, em dose maximizada, por via endovenosa e que garanta penetração no foco da infecção; num segundo momento, se houver resposta clínica e face aos dados microbiológicos, é mandatório diminuir o número e o espectro dos antibióticos, limitar a duração ou até parar a antibioterapia. O primeiro momento permite salvar vidas, o segundo momento permite reduzir a pressão antibiótica e a consequente emergência de microrganismos multirresistentes. Esta estratégia foi testada em vários estudos, na Europa^{20,21} e nos Estados Unidos²², que concluíram que a de-escalação era realizada em 22 a 51% dos doentes e que nos doentes em que era realizada a mortalidade era significativamente menor do que nos doentes em que a antibioterapia era mantida inalterada. Um desses trabalhos²² revela, também, que a de-escalação teria sido possível em 73% dos doentes em que foi mantida inalterada.

Este paradigma de utilização de antibióticos tinha assim ganho entrada na prática clínica, permitindo

Correspondência:

José Artur Paiva
Serviço de Medicina Intensiva
Porto
Email jarturpaiva@gmail.com

reduzir, simultaneamente, a mortalidade e a pressão antibiótica e tendo amplo campo de aumento de aplicação.

UM CONCEITO DINÂMICO PARA UMA ESTRATÉGIA DINÂMICA

No fim desta década, temos, na nossa opinião, um conjunto de conhecimentos e metodologias, que nos permitem melhorar a estratégia de desescalção, dando-lhe uma face mais moderna, tanto no primeiro como no segundo momento. O que há de novo no primeiro momento No momento inicial, devem ser incorporadas quatro metodologias:

(a) customização das guidelines de antibioterapia a cada hospital e unidade pelo uso de cartas de prevalência microbiana local e dos seus padrões de resistência e susceptibilidade.

De facto, Rello et al, entre outros, mostraram que os patogéneos da PAV tardia em doentes com antibioterapia prévia eram muito diferentes em cinco diferentes cidades de três países²³ e Namias et al demonstraram que os padrões de resistência eram totalmente diferentes em diferentes unidades do mesmo hospital²⁴. Como tal, o feedback periódico e frequente de informação entre o laboratório de microbiologia e a unidade clínica é determinante para uma adequada prescrição empírica.

(b) uso de informação obtida pelo histórico de antibiogramas combinados.

Fox et al²⁵ provou que a utilização de análise de resistência cruzada, através de antibiograma duplo cross-table permite a selecção de esquemas de antibioterapia potencialmente mais eficazes para o tratamento de infecções potencialmente causadas por microrganismos multirresistentes.

(c) customização da antibioterapia ao doente, com base em factores de risco de natureza clínica e epidemiológica.

Foco, local e timing de aquisição, co-morbilidade, disfunções orgânicas e história antibiótica são informações fundamentais para adequada decisão terapêutica. *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente e bacilos Gram negativos não fermentadores estão associados a infecções associadas a cuidados de saúde e a antibioterapia prévia e microrganismos multirresistentes estão claramente associados a antibioterapia prévia recente.

(d) customização da antibioterapia ao doente, com base em dados de culturas de vigilância, nomeadamente do prévio isolamento nesse doente de microrganismos multirresistentes.

De facto, a customização da antibioterapia ao doente pode, hoje em dia, radicar, não só em dados clínicos e epidemiológicos, mas também em dados microbiológicos obtidos nas suas culturas de vigilância. Múltiplos estudos^{26, 27, 28, 29} sugerem que o uso de culturas de vigilância sistemáticas, nomeadamente de aspirados traqueais e urina, colhidos duas a três vezes por semana e zaragatoas anais semanais permite prever as bactérias Gram negativo multirresistentes como patogéneos, aumentar a apropriação da

antibioterapia e reduzir o consumo de antibióticos anti-pseudomónicos, tanto em pneumonia associada à ventilação como em bacteriemia.

O QUE HÁ DE NOVO NO SEGUNDO MOMENTO

No segundo momento, conscientes que a emergência de resistência microbiana está relacionada com o uso de antimicrobianos, devem ser, na nossa opinião, incorporadas três metodologias:

(a) Melhorar os indicadores que permitam reduzir a duração da antibioterapia

A decisão da duração da antibioterapia baseia-se na resposta clínica, no microrganismo causador da infecção, em scores e em biomarcadores. Chastre et al (30) determinaram que mortalidade e recorrência de infecção eram semelhantes com curso de 8 ou de 15 dias de antibioterapia para PAV, excepto se a pneumonia for causada por bacilos Gram negativo não fermentadores, e que a emergência de microrganismos multirresistentes é menor com a menor daquelas durações. Como tal, a antibioterapia para PAV deve ser de não mais de 8 dias, excepto quando a pneumonia é causada por bacilos Gram negativo não fermentadores, em que deve ter duração superior a 8 e inferior a 15 dias, decidida com base na rapidez da resposta clínica. Quando a probabilidade de existir infecção é baixa, há melhoria clínica do doente e os exames microbiológicos de amostras adequadamente colhidas e tratadas são negativos, devemos optar por um muito curto curso da antibioterapia, nomeadamente pela suspensão dos antibióticos aquando da obtenção dos resultados microbiológicos³¹. O tempo de clearance de bacilos Gram negativo não fermentadores é lento, portanto cultura estéril indica que a PAV não é causada por estes patogéneos, mesmo face a alteração antibiótica recente^{32, 33, 34 35, 36}. De facto, culturas estéreis de amostras respiratórias invasivas avaliadas de forma quantitativa, na ausência de alteração antibiótica nas últimas 72 horas indicam que não há pneumonia e que deve ser procurado outro local de infecção.

Os scores podem ter também papel na redução do consumo de antibióticos. O Índice Clínico de Infecção Pulmonar (CPIS) foi desenvolvido por Pugin et al³⁷ e teve versões modificadas (CPISm), propostas por Singh et al³⁸ e Luna et al³⁹. O valor diagnóstico do CPIS, original ou modificado, não é consensual na comunidade científica, sendo motivo de controvérsia. No entanto, o CPIS original mostrou, num estudo post-mortem e para um valor cut-off de 6²⁷, uma sensibilidade e especificidade ligeiramente superiores às do diagnóstico clínico (72% e 85%, respectivamente). Para Singh, um score inicial ou às 72 horas superior a 6 foi considerado sugestivo de pneumonia³⁸. Luna e colaboradores, utilizando uma nova versão do CPIS, concluíram que as avaliações seriadas do CPISm podem identificar, precocemente (ao 3º dia), os doentes com bom prognóstico, podendo possivelmente ajudar a definir estratégias, tendo em vista o encurtamento da duração da terapêutica. O CPIS pode, assim, ser útil na monitorização da evolução e da resposta clínica, por se tratar dum

índice quantitativo, possibilitando comparações seriadas.

Finalmente, biomarcadores estão a ser crescentemente incorporados nos algoritmos de decisão antibiótica, sobretudo a proteína C-reativa e a procalcitonina. A procalcitonina pode ser usada como instrumento para descontinuar antibioterapia empírica às 72 horas na PAV, o que reduz em 27% o número de dias livres de antibióticos, sem qualquer impacto negativo na mortalidade⁴⁰. Resultados semelhantes foram já obtidos para doentes sépticos em UCI, com redução de 3-4 dias livres de antibiótico^{41,42}.

(b) Introduzir o conceito de de-escalação de dose

Esta metodologia que começa a ser desenhada conceptualmente, nesta altura, radica e funde duas linhas de conhecimento que já abordamos. Por um lado, sabemos que é fundamental a utilização de doses maximizadas de antibiótico nos primeiros dias de sepsis grave/choque séptico, de forma a garantir concentrações adequadas em ambiente de franco aumento do volume de distribuição; por outro lado, sabemos que a carga bacteriana é claramente maior nos primeiros dias de doença e que quanto maior for a carga bacteriana maior a mortalidade⁴³; sabemos, também, que a proteína C-reativa é um marcador da carga bacteriana⁴⁴. Daí que possa fazer sentido a utilização de doses supramáximas nos primeiros dias, quando a carga microbiana é mais elevada, com redução para doses convencionais nos dias seguintes, quando há sinais de resposta clínica, e redução da duração global dos dias de antibioterapia. Este conceito, este novo tipo de de-escalação, que aqui designamos de “de-escalação de dose”, necessita ainda de ser testado em estudos prospectivos.

(c) Tornar mais precoce o momento de reavaliação da antibioterapia empírica

Existem, hoje em dia, uma série de testes e metodologias laboratoriais de diagnóstico e caracterização do patogéneo, de natureza não cultural, que permitem tomar decisões de de-escalação mais precocemente, isto é antes das habituais 48-72 horas que os métodos culturais requerem. As técnicas de detecção antigénica, de que se salienta as relacionadas com o *Streptococcus pneumoniae* e a *Legionella*, as técnicas de pesquisa de DNA por polymerase chain reaction e as técnicas rápidas de avaliação de susceptibilidade/resistência como o E-teste, estão ao nosso alcance e devem ser judiciosamente incorporadas na nossa prática clínica. Particularmente útil, em ambientes de elevada prevalência de multirresistência, é o E-teste, que nos permite conhecer a susceptibilidade do patogéneo ainda antes da sua identificação, em cerca de 12-24 horas, e assim reduzir o consumo de antibióticos, aumentar a adequação terapêutica e diminuir a sua toxicidade⁴⁵.

CONCLUSÕES

A de-escalação é uma estratégia de antibioterapia que necessita de ganhar um carácter dinâmico e incorporar novas metodologia e conceitos que constantemente vão surgindo nesta área, sob pena de estar desactualizada. Assim, hoje em dia, deve basear-se, em nossa opinião, em três momentos ou patamares. No primeiro momento, deve ser iniciada antibioterapia empírica imediata, apropriada e em doses maximizadas, mas adaptada ao doente (foco, local de aquisição, co-morbilidades, factores de risco, história antibiótica) e, sempre que possível, guiada por dados de culturas de vigilância do doente em causa. Num segundo momento, pode e deve muitas vezes ser ajustada com base em testes microbiológicos não-culturais rápidos, permitindo que a primeira de-escalação seja feita cerca das 24 horas de terapêutica. Finalmente, num terceiro momento, cerca das 72 horas, deve ser reduzido o número e espectro de antibióticos, diminuída a duração da antibioterapia ou até decidida a sua suspensão, com base na resposta clínica, na avaliação de biomarcadores de infecção e nos dados microbiológicos culturais.

BIBLIOGRAFIA

1. Ehrlich P. Chemotherapeutics: Scientific Principles, Methods and Results. *Lancet* 1913;ii:445-51.
2. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 743-748
3. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997, 111(3):676-685.
4. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156(1):196-200.
5. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M et al: International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 2001, 120(3):955-970.
6. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Mourvillier B, Troche G, Tafflet M, Tuil O et al: Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004, 30(7):1327-1333.
7. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Jimenez-Jimenez FJ: *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005, 31(5):649-655.
8. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000, 118(1):146-155.
9. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003, 123(5):1615-1624.
10. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM: The influence of

- inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9(5):412-418.
11. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW: Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49(2):760-766.
 12. Rello J, Rodriguez A: Improving survival for sepsis: on the cutting edge. *Crit Care Med* 2003, 31(12):2807-2808.
 13. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997, 24(4):584-602
 14. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, Weber GF, Petrillo MK, Houck PM, Fine JM: Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997, 278(23):2080-2084
 15. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcic S: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005, 98(4):291-298.
 16. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH: Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002, 122(1):262-268.
 17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34(6):1589-1596.
 18. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Simon D, Peters C et al: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009, 136(5):1237-1248.
 19. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007, 44(1):79-86.
 20. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E: De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004, 32(11):2183-2190.
 21. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C: Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006, 10(3):R78.
 22. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, Rodino FJ: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006, 129(5):1210-1218.
 23. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J: Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160(2):608-613.
 24. Namias N, Samian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM: Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000, 49(4):638-645; discussion 645-636.
 25. Barry CF, Gail S, Dan P, Carol AS, Dennis GM: Choosing more effective antimicrobial combinations for empiric antimicrobial therapy of serious gram-negative rod infections using a dual cross-table antibiogram. *American journal of infection control* 2008, 36(3):S57-S61.
 26. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, Vogelaers DP, Decruyenaere JM, Colardyn FA: Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006, 34(3):653-659.
 27. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, Mavrou I, Armaganidis A, Giamarellou H: Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008, 34(12):2169-2175.
 28. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, Verschraegen G, Blot S: Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008, 34(4):675-682
 29. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, Jean-Pierre H, Eledjam JJ, Jaber S: Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009, 35(1):101-107.
 30. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003, 290(19):2588-2598
 31. Froes F, Paiva JA, Amaro P et al. Portuguese Hospital Acquired Pneumonia Guidelines. *Medicina Intensiva* 2007; 1: 7-30
 32. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C: Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147(1):38-44.
 33. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J: Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995, 108(4):1036-1040
 34. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, Wolff M: Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998, 26(2):236-244
 35. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF: The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997, 112(2):445-457.
 36. Gallego M, Rello J. Diagnostic testing for ventilator associated pneumonia *Clinics in Chest Medicine* 1999 Sep 20 (3): 671-679
 37. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM: Diagnosis of ventilator-

- associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143(5 Pt 1):1121-1129.
38. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL: 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* 2000, 162(2 Pt 1):505-511.
39. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C: Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003, 31(3):676-682.
40. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009, 34(6):1364-1375.
41. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M et al: 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.
42. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177(5):498-505.
43. Lala HM, Mills GD, Barratt K, Bonning J, Manikkam NE, Martin D: Meningococcal disease deaths and the frequency of antibiotic administration delays. *J Infect* 2007, 54(6):551-557.
44. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J: C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008, 36(1):166-171.
45. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, Munoz P: Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007, 44(3):382-387