

Antoni Torres^{1,2}

Corticosteroides na PAC grave: pontos a favor

Corticosteroids for severe CAP: the pros

1. Servei de Pneumologia, Hospital Clinic of Barcelona - Barcelona, Espanha.
2. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. CIBERES - Barcelona, Espanha.

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave ocorre em cerca de 10% dos pacientes hospitalizados por PAC, e ainda hoje é responsável por elevados níveis de morbidade e mortalidade. A mortalidade observada na população de um estudo multicêntrico de PAC grave causada por pneumococos foi de 29%, apresentando também porcentagens elevadas de pacientes com necessidade de ventilação mecânica e presença de choque.⁽¹⁾ Os pacientes com PAC grave podem morrer a despeito da terapia antibiótica precoce e adequada, o que provavelmente se deve, em parte, a respostas inflamatórias local e sistêmica desequilibradas e desproporcionais, fato que contribui para o comprometimento da troca gasosa alveolar, sepse e disfunção de órgãos-alvo.⁽²⁾

Não há dúvidas de que a terapêutica corticosteroide sistêmica adjuvante atenua as respostas inflamatórias local e sistêmica,⁽³⁾ e potencialmente diminui a ocorrência de síndrome da angústia respiratória, sepse e mortalidade. Em um modelo de pesquisa em porquinhos sob ventilação mecânica e infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, observamos que, nos animais tratados com corticosteroides mais antibióticos, a pneumonia foi menos grave, do ponto de vista histológico, e a carga bacteriana pulmonar foi menor.⁽⁴⁾ Foram realizados diversos estudos clínicos controlados randomizados envolvendo seres humanos, sendo que os participantes eram, em sua maioria, hospitalizados e com PAC não grave. Os resultados desses estudos foram negativos⁽⁵⁾ ou demonstraram uma redução do tempo de permanência no hospital⁽⁶⁾ ou do tempo necessário para obter estabilidade clínica.⁽⁷⁾ Foram previamente realizados quatro estudos clínicos em PAC grave.⁽⁸⁻¹¹⁾ Uma metanálise, que incluiu um destes estudos,⁽¹²⁾ demonstrou que o efeito combinado de esteroides na PAC grave é uma redução da mortalidade.

No entanto, na maior parte dos estudos clínicos controlados randomizados, estão presentes as seguintes falhas:

1. A inclusão de pacientes com PAC de baixa gravidade, isto é, classes PORT I a III. Tais pacientes têm baixa mortalidade e, conseqüentemente, seria muito difícil a realização de um estudo controlado randomizado nessa população utilizando mortalidade como parâmetro primário.
2. A inclusão de pacientes independentemente de seu nível inicial de inflamação. Segundo a justificativa para uso de esteroides em PAC, é imperativa a ocorrência de elevada resposta inflamatória. Até aqui, essa variável não foi levada em conta. Além disso, pacientes com alta resposta inflamatória (como proteína C-reativa - PCR - elevada) têm taxas mais elevadas de falha do tratamento⁽¹³⁾ e mortalidade.⁽¹⁴⁾

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 14 de julho de 2015
Aceito em 6 de agosto de 2015

Autor correspondente:

Antoni Torres
Hospital Clinic of Barcelona
Villarroel 170
08036 - Barcelona, Espanha
E-mail: atorres@clinic.ub.es

Editor responsável: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20150041

3. A posologia, o tipo e a duração dos tratamentos são muito diferentes entre os diferentes estudos controlados randomizados, o que torna muito difícil estabelecer comparações entre eles.
4. Os parâmetros finais primários são diferentes entre os estudos. Alguns deles são “fáceis”, como a duração da hospitalização ou estabilidade clínica. O primeiro é muito subjetivo, enquanto o segundo é guiado pela abolição da febre pelos corticosteroides.

Conduzimos um estudo clínico randomizado controlado⁽¹⁵⁾ que comparou metilprednisolona (0,5mg/kg a cada 12 horas por 5 dias) ao placebo, com as seguintes importantes características diferenciais:

1. Só incluímos pacientes com PAC grave, que apresentavam critérios para PAC grave (critérios maiores ou menores modificados da *American Thoracic Society - ATS* - ou *Pneumonia Severity Index - PSI - V*).
2. Selecionamos um limite de PCR no sangue de 15mg/L.
3. Em vez de considerar mortalidade como parâmetro final primário, escolhemos falha do tratamento. A falha do tratamento na PAC é associada com elevada mortalidade, o que nosso grupo já demonstrou previamente. No presente estudo, utilizamos um parâmetro final composto que incluía falha precoce ou tardia do tratamento.
4. Monitoramos a resposta inflamatória sistêmica (PCR, IL6, IL8, IL10 e fator de necrose tumoral alfa -TNF- α) até o sétimo dia após a inclusão do paciente no estudo.

Observamos uma redução de 31 para 13% nas falhas do tratamento ($p = 0,02$). Em outras palavras, os corticosteroides reduziram o risco de falha do tratamento com *odds ratio* de 0,34. A mortalidade não diferiu entre os grupos (10% no braço com metilprednisolona *versus* 15% no braço com placebo; $p = 0,37$). Essa redução na falha do tratamento foi mais evidente na falha tardia do tratamento (3% *versus* 25%; $p = 0,001$) e, especialmente, na progressão radiográfica, uma das variáveis incluídas na definição composta de falha tardia do tratamento (2% *versus* 15%; $p = 0,007$). As taxas de ocorrência de efeitos colaterais não foram importantes e foram similares entre os braços de tratamento.

Potenciais pontos falhos em nosso estudo foram o período longo de recrutamento (8 anos) e o uso de metilprednisolona por apenas 5 dias, com uma interrupção abrupta do tratamento. Porém monitoramos a inflamação até o sétimo dia e não observamos rebote da resposta inflamatória.

Qual a interpretação de nossos resultados?

Em concordância com o editorial que acompanha o artigo,⁽¹⁶⁾ explicamos que as baixas taxas de falha do tratamento, particularmente falha tardia, e de progressão radiográfica podem ser devidas à interrupção da progressão da síndrome de angústia respiratória aguda ou ao potencial bloqueio da reação de Jarisch-Herxheimer, os quais são considerados ocorrerem em razão das elevadas concentrações de liberação de citocinas após iniciar a antibioticoterapia. Esse processo é, possivelmente, influenciado pela liberação de endotoxinas ou outros mediadores bacterianos em pacientes com uma elevada carga bacteriana, considerando que isso também ocorre na doença meningocócica.⁽¹⁷⁾

Diante do exposto, é tempo de começar a introduzir corticosteroides na prática clínica para tratar a PAC grave. Para fazê-lo, precisamos selecionar pacientes com PAC grave e elevada resposta inflamatória sistêmica avaliada por meio da PCR. Em nosso estudo, necessitamos também excluir pacientes com pneumonia por influenza.⁽¹⁸⁾ Desconhecemos o que ocorreria em casos de outras pneumonias puramente virais (adenovírus, rinovírus e vírus sincicial respiratório). Em todo caso, uma PCR elevada assegura que a pneumonia não é puramente viral.

Os próximos passos são os seguintes:

1. Investigar as potenciais sinergias entre macrolídeo e corticosteroides. Em um modelo de pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae* em animais, a associação de um macrolídeo com esteroides foi benéfica do ponto de vista histológico.⁽¹⁹⁾ Essas investigações podem ser realizadas em modelos de pneumonia em animais.
2. Realizar uma metanálise utilizando os dados individuais com foco particular em PAC grave, o que pode fornecer informações clínicas úteis.

Em resumo, os corticosteroides são úteis no tratamento de PAC grave e podem ajudar a reduzir a falha do tratamento e, provavelmente, a mortalidade. As duas premissas importantes para sua utilização são a presença de elevada resposta inflamatória sistêmica e descartar a presença de pneumonia por influenza.

REFERÊNCIAS

- Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, et al. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care*. 2012;16(4):R155.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-87. Review.
- Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999;14(1):218-20.
- Sibila O, Mortensen EM, Anzueto A, Laserna E, Restrepo MI. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. *Eur Respir J*. 2014;43(1):36-42.
- Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975-82.
- Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2023-30.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):242-8.
- Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, Rashed SB. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62(3):439-45.
- Sabry NA, Omar EE. Corticosteroids and ICU course of Community-Acquired Pneumonia in Egyptian Settings. *Pharmacol Pharm*. 2011;2:73-81.
- Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest*. 1993;104(2):389-92.
- Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47926.
- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):587-91.
- Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):657-65.
- Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677-86.
- Wunderink R. Corticosteroids for severe community-acquired pneumonia: not for everyone. *JAMA*. 2015;313(7):673-4.
- Darton T, Guiver M, Naylor S, Jack DL, Kaczmarek EB, Borrow R, et al. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):587-94.
- Lee N, Leo YS, Cao B, Chan PK, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1642-52.
- Tagliabue C, Techasaensiri C, Torres JP, Katz K, Meek C, Kannan TR, et al. Efficacy of increasing dosages of clarithromycin for treatment of experimental *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2323-9.