

Otávio T. Ranzani<sup>1,2,3</sup>, Elena Prina<sup>1,2</sup>, Antoni Torres<sup>1,4</sup>

## Pneumonia nosocomial na unidade de terapia intensiva: é possível prever a falha do tratamento?

*Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: how should treatment failure be predicted?*

1. Serviço de Pneumologia, Institut del Torax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona - Barcelona, Espanha.
2. Unidade de Terapia Intensiva Respiratória, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
3. Grupo de Cuidados Críticos da Amil, Departamento de Terapia Intensiva, Hospital Paulistano - São Paulo (SP), Brasil.
4. Centro de Investigación Biomedica En Red-Enfermedades Respiratorias - CibeRes - Barcelona, Espanha.

### INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na unidade de terapia intensiva (PAUTI) é a infecção mais comumente adquirida por pacientes gravemente enfermos e leva a desfechos adversos, como permanência hospitalar prolongada e elevados custos associados.<sup>(1,2)</sup> A PAUTI inclui a pneumonia adquirida durante permanência na UTI de pacientes submetidos a ventilação mecânica (pneumonia associada à ventilação mecânica- PAV), assim como em pacientes não ventilados (PAUTI-NV). Embora a literatura atual contenha poucos estudos que analisem a PAUTI-NV, sugere-se que ambos os diagnósticos apresentem patógenos similares e, dependendo do perfil dos casos, desfechos similares.<sup>(1)</sup>

A PAUTI permanece como uma importante causa de morbimortalidade,<sup>(1,2)</sup> apesar de avanços na terapia antimicrobiana, dos cuidados de suporte e do uso de uma ampla variedade de medidas preventivas.<sup>(2,3)</sup> Diversos fatores que provavelmente marcam desfechos adversos em pacientes de PAUTI incluem a gravidade da doença, a presença de condições preexistentes e a resposta do hospedeiro à infecção.<sup>(3,4)</sup> O tratamento empírico precoce e adequado também é um determinante crucial do prognóstico. O peso que cada um dos fatores tem ao influenciar os desfechos finais dos pacientes tem sido matéria de debate há décadas, sendo que estudos recentes relatam que, após análise ajustada de forma apropriada, pouco da mortalidade pode ser atribuído à PAV.<sup>(5)</sup>

O tratamento da PAUTI é desafiador para os médicos que atuam na UTI, já que estes devem integrar um processo decisório com base em imagens de má qualidade, interferência de dispositivos invasivos e infiltrados pulmonares secundários a outras síndromes não infecciosas. Esse é o problema mais comum em pacientes mecanicamente ventilados, já que achados clínicos, laboratoriais e microbiológicos podem estar relacionados a uma miríade de fatores além da pneumonia.<sup>(2)</sup>

Um dos principais determinantes dos desfechos dos pacientes com PAUTI é o início apropriado do tratamento antibiótico.<sup>(6)</sup> A administração precoce e adequada de antibióticos é um fator fundamental para que se obtenham bons desfechos. No entanto, a prescrição empírica de antibióticos eficazes tem sido um desafio. O problema reside na capacidade de o médico equilibrar a seleção do antibiótico inicial correto, que, muitas vezes, leva ao uso excessivo de fármacos de espectro mais amplo ou, pelo contrário, a escolha de antibióticos de espectro estreito, que pode aumentar o risco de um erro na seleção da cobertura empírica. Além disso, em razão de muitos eventos simultâneos no cenário de cuidados críticos, algumas alterações clínicas e laboratoriais, após o tratamento inicial, nem sempre podem ser atribuíveis ao tratamento adequado da pneumonia.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 13 de junho de 2014

Aceito em 18 de julho de 2014

**Autor correspondente:**

Antoni Torres  
UVIR, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic  
Villarroel 170  
08036 - Barcelona, Espanha  
E-mail: ATORRES@clinic.ub.es

**Editor responsável:** Jorge Ibrain de Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20140032

## Curso natural da pneumonia adquirida na unidade de terapia intensiva

A evolução dos episódios de PAUTI em pacientes que recebem tratamento antibiótico adequado deve ser conhecida para se definir como avaliar o controle adequado da infecção.<sup>(7)</sup> As determinações da melhora ou resolução da PAUTI podem se basear em parâmetros clínicos ou laboratoriais. Ambas as abordagens são recomendadas pelas atuais diretrizes, e o uso de uma combinação delas é, provavelmente, a atitude mais aconselhável para o médico.<sup>(2)</sup>

Para definir a resolução clínica, podemos avaliar a leucocitose, a temperatura corpórea, presença ou não de secreção purulenta, a hipoxemia (como a razão  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) e os achados radiológicos.<sup>(2,7,8)</sup> Um sistema de pontuação que inclui todos esses parâmetros é o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), que foi originalmente validado para diagnóstico de PAV.<sup>(9,10)</sup> Por outro lado, a resolução microbiológica é definida pela erradicação dos patógenos causais. Apoiar-se nesse parâmetro tem sido objeto de debate, considerando-se as dificuldades inerentes ao se diferenciar colonização de infecção nas doenças das vias respiratórias, assim como a custo-efetividade do uso repetido de culturas.<sup>(2,7)</sup>

Embora não esteja bem definido na literatura atual, alguns estudos ajudaram a elucidar uma sequência temporal adequada para determinação da resolução da PAUTI. Em uma coorte de 27 pacientes com PAV considerados adequadamente tratados após o diagnóstico, o primeiro parâmetro a se normalizar foi a febre após 5 dias e, então, a oxigenação (definida como a razão pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio -  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$ ), após 6 dias, e, finalmente, a contagem de leucócitos 8 dias após o início do tratamento.<sup>(11)</sup> A resolução microbiológica foi obtida mais tarde (após 10 dias). O tempo médio até a resolução foi de 6 dias, quando se consideram as respostas clínicas, e 10 dias, quando se incluíram parâmetros microbiológicos. Foram relatados achados similares em outro estudo de 401 pacientes, também apropriadamente tratados após diagnóstico de PAV: estes apresentaram melhora da febre, leucocitose, achados radiológicos e oxigenação após a primeira semana de tratamento.<sup>(12)</sup>

Para definir a resolução clínica da PAUTI, pode-se também utilizar o CPIS.<sup>(7,9,10)</sup> Segundo achados atuais, em pacientes de PAUTI adequadamente tratados, o CPIS diminui progressivamente até o nono dia, com um valor médio menor que 6 pontos após o 5º dia de tratamento. As avaliações dos desfechos de pacientes com doenças específicas, como síndrome da angústia respiratória aguda e traumas múltiplos, demandam considerações especiais:

embora a temperatura continue sendo um marcador precoce da resolução da PAUTI nesses pacientes, sua porcentagem de anormalidades, na contagem leucocitária e oxigenação, permanece alta após a primeira semana de tratamento, enquanto a eliminação das secreções e a resolução radiológica são consideradas parâmetros tardios.

Recentemente, foi descrita a avaliação da recuperação da aeração pulmonar em 30 pacientes com PAV adequadamente tratados. Os dados obtidos de radiografia do tórax, ultrassom pulmonar e tomografia computadorizada (TC) do pulmão foram comparados quanto à sua utilidade clínica. A ultrassonografia e a TC pulmonar comprovaram ser ferramentas úteis para avaliar a resolução da PAUTI; a radiografia do tórax, contudo, não se comprovou útil. Em todos os pacientes que apresentaram resposta clínica, houve melhora da aeração comprovada pela TC. Por outro lado, a avaliação da radiografia do tórax mostrou resposta variável entre os pacientes que responderam ao tratamento, tendo permanecido inalterada em 10% do grupo em estudo, melhorado em 50% e piorado em 40%. Quanto aos pacientes sem boa resposta clínica, a radiografia de tórax produziu resultados aleatórios.<sup>(13)</sup>

Foi também realizada a avaliação de diversos biomarcadores para determinar a resposta dos pacientes aos regimes terapêuticos da PAUTI. A proteína C-reativa e a procalcitonina foram os marcadores mais estudados.<sup>(14,15)</sup> Uma falta de diminuição desses biomarcadores, após 72 horas do início do tratamento, associa-se com desfechos indesejáveis, como mortalidade e falha do tratamento. Alguns pacientes também apresentam uma evolução temporal complexa desses biomarcadores.

A evolução microbiológica é geralmente correlacionada com resposta clínica, e sua definição depende da metodologia de coleta da amostra respiratória. Avaliando-se culturas seriadas, demonstrou-se que 72 horas após o início do tratamento quase 70% dos pacientes apresentam esterilização, e que a persistência de crescimento bacteriano em pequenas vias aéreas, nesse momento de avaliação, associava-se com desfechos indesejáveis.<sup>(7)</sup> Contudo, não está ainda bem estabelecido se os pacientes não esterilizados necessitam de modificação do tratamento. Por exemplo, 20% dos pacientes que apresentam baixo grau de crescimento bacteriano após o tratamento apresentaram apenas pequenas diferenças em termos de desfecho, quando comparados aos que tiveram esterilização. Enquanto a utilidade clínica dessa informação ainda não é clara, foi descrito que alguns patógenos parecem ser fatores de risco para persistência ou recaída, como bactérias *Gram*-negativas não fermentadoras.

## Como identificar falha do tratamento de pneumonia adquirida na unidade de terapia intensiva

Uma grande dificuldade que os médicos enfrentam para identificar falha do tratamento da PAUTI é discernir quanto de tempo se pode esperar de forma segura antes de decidir se é necessário fazer uma modificação no tratamento. Em geral, sugere-se que, após o tratamento inicial, os pacientes sejam reavaliados em intervalos de 48 a 72 horas. Esse é um tempo pragmático, por diversas razões, inclusive a disponibilidade dos resultados microbiológicos. É também o tempo necessário para que o antibiótico prescrito elimine uma quantidade significativa de colônias, assim como tempo suficiente para que potenciais diagnósticos diferenciais se evidenciem.<sup>(9,16)</sup>

Pelas razões acima descritas, o reconhecimento em momento precoce das variáveis associadas a desfechos clínicos adversos em pacientes com PAUTI pode ser valioso. Para isso, nosso grupo estabeleceu<sup>(16)</sup> e validou<sup>(9)</sup> um conjunto de preditores de eventos adversos em PAUTI (que incluem mortalidade, dias livres de ventilador e permanência na UTI). Os Preditores de Desfechos Adversos (do inglês *Predictors of Adverse Outcomes* - PAO) são descritos no quadro 1. Os PAO foram avaliados após 72 e 96 horas do início do tratamento antibiótico, sendo encontrado que a presença de pelo menos um critério

aumentou o risco de desfechos adversos dos pacientes. O parâmetro que se associou de forma mais consistente com mortalidade foi a oxigenação, o que já foi relatado com os estudos atuais que indicam que este seja o mais preciso e dinâmico parâmetro em PAUTI.

Para melhor cuidar de seus pacientes, o médico responsável deve considerar a história natural da PAUTI. Além disso, o reconhecimento de preditores precoces de eventos adversos parece ser muito útil quando se avalia a resposta do paciente a um tratamento antibiótico. Apesar dessa informação, agências de saúde, como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), ainda propõem a taxa de mortalidade aos 28 dias como o parâmetro primário na avaliação da eficácia de antibióticos para PAUTI, por meio de um estudo com delineamento de não inferioridade.<sup>(17)</sup> A consequência de ater-se a esse parâmetro e delineamento de estudo é a necessidade de amostras de estudo muito grandes, o que pode não apenas prolongá-lo de forma desnecessária mas também acarretar o risco de avaliação não intencional de outros fatores, além da antibioticoterapia. Considerando-se que a falha do tratamento após 96 horas é mais do que razoavelmente associada com a mortalidade, esse parâmetro pode ser mais adequado na investigação da eficiência de um antibiótico, especialmente na presente era, em que é urgente a necessidade de novos antimicrobianos.

**Quadro 1** - Preditores de desfechos adversos na pneumonia adquirida na unidade de terapia intensiva

Crítérios	Definição
Ausência de melhora na razão PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Definido como a razão PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> após 72 horas igual ou menor que a razão PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> no início da pneumonia*
Necessidade de intubação em razão de PAUTI-NV	Definido como a necessidade de intubação pelo menos 24 horas após começar os antibióticos
Persistência de febre ou hipotermia E secreções purulentas	Definido como persistência de febre (>38° C) ou hipotermia (<35,5° C) juntamente de secreções respiratórias purulentas
Piora do infiltrado radiológico >50%	Definido como aumento ≥50% dos infiltrados pulmonares na radiografia de tórax
Desenvolvimento de choque séptico ou falência de múltiplos órgãos após o tratamento	Definido como ocorrência de choque séptico ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (definida como falência de três ou mais sistemas orgânicos) que não estava presente no dia 1

\* Essa medida deve ser realizada na ausência de outras potenciais causas de alterações na razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, como desenvolvimento de nova atelectasia, falta de sincronia entre paciente e ventilador, ou secreções respiratórias. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PAUTI-NV - pacientes não ventilados.

## REFERÊNCIAS

- Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(12):1533-9.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
- Ranzani OT, Ferrer M, Esperatti M, Giunta V, Bassi GL, Carvalho CR, et al. Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2552-61.
- Niederman MS. Can optimal management prevent mortality in ventilator-associated pneumonia? *Crit Care Med.* 2002;30(8):1916-7.
- Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, Decruyenaere J, Clec'h C, Azoulay E, Benoit D; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133-9.

6. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001;27(2):355-62.
7. Groth ML, Niederman MS. Assessment of resolution of ventilator associated pneumonia. In: Rello J, Kollef M, Díaz E, Rodríguez A, editors. *Infectious diseases in critical care.* Berlin: Springer; 2007. p. 456-65.
8. Luna CM, Niederman MS. What is the natural history of resolution of nosocomial pneumonia? *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23(5):471-9.
9. Esperatti M, Ferrer M, Giunta V, Ranzani OT, Saucedo LM, Li Bassi G, et al. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2151-61.
10. Luna CM, Blazaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, 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.* 2003;31(3):676-82.
11. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1371-5.
12. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007;35(1):146-54.
13. Bouhemad B, Liu ZH, Arbelot C, Zhang M, Ferrari F, Le-Guen M, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2010;38(1):84-92.
14. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J.* 2005;25(5):804-12.
15. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31(2):356-62.
16. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of the intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32(4):938-45.
17. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. Clinical/antimicrobial Revision 2; 2014. Available in: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm234907.pdf>.