

As Nossas Leituras

Our Readings

Coordenador: Renato Sotto-Mayor

AHW Bruns
JJ Oosterheert
E Hak
AIM Hoepelman

Utilidade da determinação consecutiva da proteína C reactiva no *follow-up* da pneumonia adquirida na comunidade

Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia

Resumo

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a principal causa de morte devido a doença infecciosa no mundo ocidental, sendo responsável por um número superior a 20 hospitalizações/ano por mil habitantes.

As *guidelines* internacionais preconizam a antibioterapia combinada, como seja a associação de um β -lactâmico e de um macrólido no tratamento inaugural da PAC grave. Tal facto implica a utilização de cuidados de saúde oneroso e o consumo elevado de antibióticos, contribuindo, assim, para o aparecimento de resistências bacterianas.

Nos EUA, os custos do tratamento da PAC excedem os doze biliões de dólares e, em muitos países desenvolvidos, observa-se um aumento da resistência aos macrólidos.

Uma vez determinada a etiologia da PAC, a antibioterapia direccionada para o agente patogénico em causa pode ser iniciada. No entanto, até agora, não foi encontrada um biomarcador suficientemente sensível e específico para orientar a terapêutica inaugural, devendo ser criados protocolos com essa finalidade.

Os autores do presente trabalho estudaram a relevân-

cia da determinação consecutiva da proteína C reactiva (PCR) no *follow-up* de doentes com PAC, avaliando o valor preditivo da normalização tardia dos níveis séricos da PCR relativamente ao risco de administração de antibioterapia inapropriada e a um prognóstico desfavorável.

Trata-se de um estudo prospectivo multicêntrico controlado conduzido em cinco hospitais universitários holandeses, entre Junho de 2000 e Julho de 2003, sobre a eficácia clínica da instituição empírica de terapêutica antibiótica intravenosa ou oral na PAC.

A PAC foi definida pela presença de, pelo menos, dois sintomas de infecção respiratória baixa aguda antes da admissão hospitalar e de um infiltrado pulmonar “de novo” ou em progressão na radiografia do tórax. A classificação como grave está relacionada com um *score* no índice de gravidade PSI – Pneumonia severity index >90 ou de acordo com a definição da *American Thoracic Society*.

Foram excluídos indivíduos com pneumonia intersticial, fibrose quística, colonização a gram negativos devido a lesão estrutural do aparelho respiratório, esperança de vida < 1 mês devido a patologia crónica, neutropenia grave ou infecção VIH com CD4

<200cel/mm³, outra infecção que não a pneumonia em causa, necessitando de antibioterapia e doentes admitidos directamente numa unidade de cuidados intensivos.

A gravidade da pneumonia foi determinada pelo *score* PSI (Pneumonia severity index) e APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Foram efectuadas análises laboratoriais, exames bacteriológicos e radiografia do tórax antes da instituição da antibioterapia empírica. Os doentes foram acompanhados durante 28 dias e os níveis séricos da PCR avaliados na admissão e nos dias 3 e 7 do internamento. O nível da PCR foi obtido através de imunoensaio monoclonal, sendo o valor normal de referência <10mg/l.

Os exames bacteriológicos da expectoração e hemoculturas foram efectuados de acordo com os procedimentos usuais.

O tratamento antibiótico adequado foi definido pela utilização de, pelo menos, um antibiótico apropriado para o agente patogénico em questão, determinando pelo antibiograma.

A falência terapêutica precoce foi definida pela instabilidade clínica (F. resp. >25c/min; Sat O₂ <90% por oximetria de pulso; PaO₂ <55mmHg), instabilidade hemodinâmica, alteração súbita do estado de consciência, admissão numa unidade de cuidados intensivos ou morte nos 3 primeiros dias após a admissão. A falência tardia foi decretada pela deterioração clínica ou complicações, incluindo a morte, necessidade de ventilação mecânica, reintrodução de antibioterapia IV após instituição de antibióticos orais, readmissão por infecção pulmonar após alta hospitalar ou pirexia após melhoria inicial no período de *follow-up*.

O atraso na normalização da PCR foi definido por um declínio < 60% nos níveis da PCR no dia 3 e < 90% no dia 7.

Foram englobados 289 doentes com uma idade média de 69,7±13,8 anos. Os *scores* dos índices PSI e

APACHE II foram respectivamente 112,4±25,7 e 13,8±4,6. Outras patologias estavam presentes em 180 indivíduos: I cardíaca congestiva, neoplasia, doença cerebrovascular, I renal crónica, doença hepática e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). O nível sérico médio da PCR na admissão foi de 174mg/l, tendo sido ligeiramente inferior nos doentes submetidos a antibioterapia em ambulatório (135mg/l) e nos indivíduos sob corticoterapia inalatória (146mg/l). Não se verificou associação entre os níveis da PCR e as características demográficas ou a presença de comorbilidade. Cerca de 232 (80,3%) doentes receberam um β-lactâmico em monoterapia como terapêutica empírica inicial e 47 (16,3%) terapêutica combinada de um β-lactâmico com um macrólido.

Em 122 (89,1%) dos 137 doentes com etiologia confirmada, a antibioterapia empírica foi considerada adequada. Um total de 20 indivíduos (6,9%) morreram durante o período de *follow-up* e 9 foram transferidos para uma unidade de cuidados intensivos.

O diagnóstico etiológico foi estabelecido em 137 (47,4%) doentes, sendo o *S. pneumoniae* o mais frequente (19% dos casos). Os valores da PCR mais elevados foram observados nos doentes infectados por *S. pneumoniae* (278mg/l) seguido pela *L. pneumophila* (247mg/l), *H. influenzae* (214mg/l), *S. aureus* (187mg/l), *Enterobacteriaceae* (129mg/l), *C. pneumoniae* (115mg/l), *M. catarrhalis* (64mg/l) e *M. pneumoniae* (49mg/l). Doentes infectados com agentes patogénicos múltiplos tinham um valor médio da PCR, na admissão, de 213mg/l. Os doentes com etiologia desconhecida tinham uma concentração média, na admissão, inferior aos indivíduos com confirmação bacteriológica (140mg/l *versus* 209mg/l).

A determinação da PCR foi efectuada na admissão em todos os indivíduos, em 264 (91,3%) no dia 3 e em 210 no dia 7 do internamento. O declínio médio da PCR foi de 38,4% até ao dia 3 e de 80,9% na primeira semana de *follow-up*. Os doentes com trata-

mento antibiótico inapropriado tinham uma normalização mais lenta dos níveis da PCR. O declínio <60% no dia 3 e <90% no dia 7 estava associado a um maior risco de terapêutica empírica inadequada. Os doentes com atraso na normalização dos níveis de PCR na primeira semana apresentavam uma taxa de

mortalidade superior, mas tal facto não foi estatisticamente significativo.

Doentes com atraso na normalização da PCR no dia 3 tinham um ligeiro aumento do risco de apresentar falência terapêutica precoce ou tardia, mas tal facto não foi estatisticamente significativo.

Comentário

O presente trabalho demonstra que a determinação consecutiva da PCR é útil no *follow-up* da terapêutica antibiótica empírica na PAC. Atraso na normalização da PCR entre o 3.º e 7.º dia sugere terapêutica inadequada. Doentes com um declínio <60% da PCR no dia 3 ou <90% no dia 7 apresentam um risco superior de terem sido submetidos a antibioterapia inapropriada. Dado que existem poucas evidências científicas de relevância da medição consecutiva da PCR, os achados deste estudo tem implicações clínicas significativas.

Estes resultados coincidem com os obtidos por outros autores. Smith estudou a utilização da PCR como indicador em 28 doentes sem resposta óbvia ao tratamento e concluiu que a determinação da PCR tem um papel relevante na clínica.

Menendez e colaboradores consideram que valores elevados de PCR nos dias 1 e 3 do *follow-up* de doentes com pneumonia moderada e grave eram independentes do risco de falência terapêutica. No entanto, no presente estudo verificou-se um maior risco nos doentes com inadequado declínio da PCR. Estes resultados díspares podem ser explicados pela diferença na gravidade da pneumonia das duas populações e pela determinação

dos valores absolutos da PCR nos dias 1 e 3, em comparação com as alterações relativas da PCR avaliada nos dias 3 e 7 no presente trabalho.

Um atraso no declínio dos níveis da PCR está associado a um aumento do risco da mortalidade. No entanto, após a correcção para variáveis, como a gravidade da pneumonia, característica da população e outras variáveis clínicas, não se verificou uma relação estatisticamente significativa.

O nível basal da PCR parece estar relacionada com o agente patogénico em causa, antibioterapia prévia à hospitalização e o uso de corticosteróides inalados. Sabe-se que o uso destes últimos conduz à supressão da produção da PCR. Assim, de acordo com o presente estudo, o uso de esteróides tem de ser considerado para se interpretar os resultados dos níveis de PCR no *follow-up*.

O atraso no declínio da PCR está relacionado com a antibioterapia empírica inapropriada. Consequentemente, níveis de PCR regressando ao valor normal podem indicar que a duração de antibioterapia foi suficiente, permitindo a descontinuação precoce do antibiótico ou a passagem a terapêutica oral. Assim, a determinação da PCR poderia, potencialmente, reduzir o uso de antibióticos, custos, toxicidade, tempo de internamento

e risco de resistência bacteriana. No entanto, estes factos têm que ser estudados futuramente.

Este estudo tem importantes limitações. Foram focados apenas doentes com PAC grave sem necessidade de admissão na unidade de cuidados intensivos. Sabe-se que a fase aguda de proteínas, como a PCR, reflecte a intensidade da inflamação. Assim, a generalização destes resultados a doentes com pneumonia menos grave pode ser questionada.

A terapêutica apropriada foi definida como, pelo menos, um antibiótico activo sobre todos os agentes patogénicos identificados. No entanto, o isolamento do agente pode traduzir, apenas, a colonização do aparelho respiratório, pelo que o valor do declínio tardio da PCR pode estar sobrestimado.

Por outro lado, a avaliação diária da PCR poderia fornecer um maior manancial informativo.

Em conclusão, determinações consecutivas da PCR são úteis na primeira semana de *follow-up* da terapêutica antibiótica empírica da PAC grave, tendo em consideração os microrganismos causais e o uso de corticosteróides. Um atraso no declínio do nível da PCR está associado a um maior risco de terapêutica antibiótica inapropriada.

Mensagem

- A determinação consecutiva dos níveis de PCR é útil na primeira semana de *follow-up* da eficácia de anti-bioterapia na pneumonia adquirida na comunidade;
- Um atraso no declínio do valor da PCR está associado a um maior risco de terapêutica antibiótica inapropriada.

Bibliografia

- Charlmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-225.
- Garcia VE, Martinez JA, Mensa J, Sanchez F, Marces MA, de Roux A, Torres A. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702-705.
- Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S et al. Markers of treatment failure in hospitalized community-acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-452.
- Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-1291.

Fátima Caeiro
2008-09-20