

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**MARCADORES CLÍNICOS E INFLAMATÓRIOS PREDITORES
DE FRACASSO TERAPÊUTICO EM PNEUMONIA ADQUIRIDA
NA COMUNIDADE.**

Autor: Manuela Araújo de Nóbrega Cavalcanti

Prof. Orientador: Paulo Zimmermann Teixeira (UFRGS)

Prof. Orientador: Jorge Luiz Pereira e Silva (UFBA)

Prof. Co-orientador: Antoni Torres

*Tese submetida como requisito para obtenção
do grau de Doutor ao Programa de Pós-
Graduação Ciências Pneumológicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2006

DEDICATÓRIA

Para o Eduardo Bartholomay, pelo seu apoio constante, principalmente nos intermináveis meses em que a distância foi necessária para a finalização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

À minha **família** que concordou com a ausência em prol do meu crescimento profissional e que sempre me acompanhou, em muitos momentos apenas de longe, durante os últimos anos. A distância deixa de ser uma barreira quando o afeto está presente.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Jorge Pereira**, mestre e amigo, faltam-me palavras para expressar a grandiosidade do seu papel na minha formação médica e pessoal. É um privilégio poder dividir mais esta conquista ao seu lado.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Paulo Teixeira** que compartilha comigo o amor pelas infecções respiratórias. A minha gratidão por ter compreendido e viabilizado a participação do Jorge nesta Tese.

Ao meu co-orientador **Prof. Dr. Antoni Torres** que teve um papel fundamental na minha formação como pesquisadora e tornou possível a realização deste projeto no Hospital Clinic de Barcelona. Sua dedicação à ciência, inquietude pela busca de questões não respondidas e capacidade de liderança e organização tornam-no um exemplo a ser seguido. Não há como esquecer as longas tardes escrevendo, a quatro mãos, os meus primeiros *papers*.

Ao **Mestre Nelson Porto** cuja existência foi o principal motivo do início da minha relação com o Pavilhão Pereira Filho. Sua insólita soberba de conhecimento médico e cultura geral fascinam a todos que o circundam. Expresso minha gratidão pelo estímulo constante ao aprimoramento do saber.

Ao **Prof. Dr. José Moreira** que de forma pacienciosa e dedicada coordena este Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, estimulando constantemente os alunos.

Aos **Professores do Pavilhão Pereira Filho** que incansavelmente participam na formação dos mais novos. A unicidade do Pavilhão é fruto do trabalho contínuo e conjunto de todos vocês.

A todos os meus amigos de Barcelona, em especial a enfermeira **Ivet Aldabó**, por ter concluído a seleção e envio de amostras para a análise da resposta inflamatória após o meu retorno ao Brasil.

Aos **pacientes**, pela colaboração na participação deste estudo, principalmente no início, quando o idioma ainda representava um empecilho. Sem dúvida são os maiores colaboradores para realização do trabalho que espero, de alguma forma, beneficiar os demais pacientes que virão.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
1. BASE TEÓRICA.....	1
1.1 Conhecimento Atual do Fracasso Terapêutico.....	2
1.2 Papel da Resposta Inflamatória da Pneumonia	
Comunitária.....	3
1.3 Fisiopatologia da Resposta Inflamatória na Pneumonia	
Comunitária.....	4
1.3.1 Imunidade Inata.....	5
1.3.2 Imunidade Adquirida.....	7
1.3.3 Contra-Regulação e Compartimentalização da Resposta	
Inflamatória.....	8
1.4 Estudos Clínicos das Citocinas na Pneumonia.....	9
2. HIPÓTESE DO ESTUDO.....	10
3. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	11
4. ARTIGO 1.....	12
MARCADORES DE RISCO PARA FRACASSO TERAPÊUTICO	
NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE.....	12
Resumo.....	13
Abstract.....	14
Introdução.....	15
Métodos.....	15
Resultados.....	19
Discussão.....	27
Referências Bibliográficas.....	32

5. ARTIGO 2.....	36
INFLAMMATORY RESPONSE AND MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.....	37
Abstract	37
Introduction.....	38
Patients and Methods.....	39
Results.....	41
Discussion.....	48
References.....	51
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
7. TEMA LIVRE APRESENTADO NA ATS 2006.....	57
8. ESTUDO EM DESENVOLVIMENTO.....	58
9. APENDICE I: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.....	59
10. APENDICE II. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	63
11. APENDICE III. PUBLICAÇÕES CORRELATAS DO AUTOR.....	69
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA BASE TEÓRICA.....	71

ABREVIATURAS

PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
EUA	Estados Unidos da América
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>
UTI	Unidades de Tratamento Intensivo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IL	Interleucina
MA	Macrófagos alveolares
PMN	Polimorfonucleares neutrófilos
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
TLR	Receptores <i>Toll-like</i>
LPS	Complexo lipopolissacarídeo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
NF κ B	Fator nuclear kappa B
ICAM-1	molécula de adesão intercelular 1
APC	Células apresentadoras de antígenos
MHCII	Complexo de histocompatibilidade maior classe II
DC	Células dendríticas
Th	Células T <i>helper</i>
G-CSF	Fator estimulador das colônias de granulócitos
IFN γ	Interferon gama

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Características demográficas, co-morbidades e gravidade inicial da população geral e dos pacientes com e sem fracasso terapêutico.....	19
Tabela 2: Perfil microbiológico inicial dos pacientes com pneumonia comunitária.....	20
Tabela 3: Características laboratoriais e radiográficas dos pacientes com e sem fracasso terapêutico da pneumonia comunitária.....	23
Tabela 4: Causas de fracasso terapêutico.....	25
Tabela 5: Análise multivariada de fatores de risco para fracasso terapêutico.....	26
Tabela 6: Morbi-mortalidade dos pacientes com e sem fracasso terapêutico à pneumonia comunitária.....	27

ARTIGO 2

Table 1: Characteristics, comorbidity and initial severity in the group with treatment failure and the control group.....	42
Table 2: Treatment failure group. Causal microorganism and initial empirical treatment.....	43
Table 3: Results of cytokines and markers days 1 and 3 in the group with treatment failure and the control group.....	44
Table 4: Results of cytokine values stratified by initial severity, low (Fine I-III) and high (IV-V) and treatment failure.....	45
Table 5: Results of the area under the ROC curve for cytokines and markers in therapeutic failure.....	46
Table 6: Results of three regression logistic analyses to predict treatment failure.....	47

1. BASE TEÓRICA

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é definida por uma doença inflamatória aguda do parênquima pulmonar, de natureza infecciosa, caracterizada pelo aparecimento de sintomas respiratórios agudos associados ou isoladamente (tosse seca ou produtiva, dor torácica, dispnéia), podendo apresentar sinais sistêmicos (calafrios, febre, confusão mental, mialgia) e sinais de consolidação ao exame físico, e/ou aparecimento de uma opacidade radiológica nova ao exame radiológico do tórax. Acomete o paciente fora do ambiente hospitalar ou surge nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar (1).

Apesar de avanços na abordagem diagnóstica e terapêutica, a PAC continua sendo uma importante causa de morbi-mortalidade, mesmo em países desenvolvidos (1,2), com uma incidência mundial estimada de 12 casos/1.000 habitantes/ano, sendo a sexta causa mais freqüente de óbito nos Estados Unidos da América (EUA) (1,3,4). Nos EUA, 2 a 3 milhões de casos de PAC são registrados anualmente, gerando 10 milhões de consultas médicas, 500.000 hospitalizações e 45.000 mortes (4).

No cenário nacional, a importância da morbi-mortalidade da PAC acompanha os dados internacionais. Segundo o DATASUS, a PAC foi a causa mais freqüente de internação por doença respiratória em 1999, a primeira causa de morte entre as doenças respiratórias e a quarta na mortalidade geral em 1996 (5). Dados mais recentes mostram que em 2005 foram relatados 24.756 óbitos por pneumonia, com 70% dos casos em pacientes maiores de 65 anos e 7% nos menores de 4 anos (6).

Apesar da introdução de novas drogas, do melhor conhecimento da farmacocinética e dos mecanismos de ação dos antibióticos, não houve, nas últimas quatro décadas, uma repercussão significativa na redução da mortalidade desta doença.

A mortalidade dos pacientes com PAC que requerem internação hospitalar está entre 5 e 15% (1).

O estudo dos fatores prognósticos levou à criação de escores de avaliação de risco para PAC, como o *Pneumonia Severity Index* (PSI) (7) e o CURB-65 (8), capazes de prever a probabilidade individual de morte por PAC e, com isso, por inferência, melhor identificar aqueles pacientes candidatos a tratamento ambulatorial ou hospitalar. Entretanto, estes escores não foram criados para prever o padrão de resposta clínica ao tratamento inicial. Aproximadamente, um de cada cinco pacientes hospitalizados por PAC apresenta uma resposta clínica inadequada, sendo o fracasso terapêutico um importante fator prognóstico, com taxa de mortalidade em torno de 40% (9).

Apesar do extenso número de publicações em PAC, ao longo das últimas décadas, somente quatro estudos prospectivos foram realizados com o objetivo específico de avaliar os fatores clínicos relacionados ao fracasso terapêutico (9-12).

1.1 Conhecimento atual do Fracasso Terapêutico

As causas de falta de resposta podem ser relacionadas ao tratamento antibiótico inadequado, às complicações da pneumonia, à virulência do microorganismo, a fatores do hospedeiro, à presença de causas não infecciosas ou a infecção nosocomial (9). Um maior conhecimento sobre as principais causas de fracasso terapêutico e dos seus fatores de risco pode ser útil na realização de intervenções que possam diminuir a alta morbimortalidade deste grupo de pacientes.

Arancibia et al. foram os primeiros a estudar de forma prospectiva o fracasso terapêutico na PAC (9). Neste estudo foram descritos os resultados de 49 pacientes que apresentaram fracasso terapêutico após 72h do início do tratamento. As causas mais frequentes de fracasso terapêutico, como também, aquelas associadas à maior

mortalidade, foram: a presença de resistência bacteriana e a infecção nosocomial. Neste estudo, não foi realizada a avaliação de fatores de risco para fracasso.

Menendez et al. avaliaram, de forma sistemática, os fatores associados ao fracasso terapêutico precoce e tardio na PAC (10). A incidência de fracasso terapêutico na coorte de 1.424 pacientes foi de 15,1%. Os fatores de risco independentes para o fracasso terapêutico foram: cirrose hepática, classe do PSI, leucopenia, infiltrado multilobar, derrame pleural, cavitação. As variáveis relacionadas ao menor risco de fracasso foram: vacinação anti-influenza, tratamento inicial com fluoroquinolonas e a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Rosón et al. estudaram uma coorte de 1.383 pacientes com PAC, avaliando o fracasso precoce, porém valendo-se de uma definição diferente daquela utilizada por Menendez et al. (11). A incidência de fracasso precoce foi de 6%, enquanto os fatores de risco independentes para o fracasso foram: idade avançada, presença de infiltrado multilobar, PSI > 90, tratamento inadequado e infecção por Legionella e por outros Gram negativos.

Em um estudo recente, Genne et al. encontraram uma incidência de fracasso terapêutico de 24% em 228 pacientes hospitalizados por PAC (12). Os fatores associados, de forma independente, ao fracasso foram: diagnóstico de neoplasia, enfermidade neurológica e pneumonia aspirativa.

1.2 Papel da Resposta Inflamatória na Pneumonia Comunitária

A apresentação clínica da PAC é diversificada, podendo manifestar-se sob formas leves, passíveis de tratamento ambulatorial; até com quadros de choque séptico, que exigem internação em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). Diferenças na etiologia e nas co-morbidades podem influenciar as formas de apresentação. Indivíduos

com características clínicas e microbiológicas semelhantes podem apresentar-se e evoluir de formas distintas. Os fatores implicados nestas diferenças individuais são: a presença de comorbidades; o uso (agudo ou crônico) de fármacos imunomoduladores, como os glicocorticóides; o tipo de antibiótico administrado; além da predisposição genética individual.

Estudos demonstraram que a resposta inflamatória da PAC é compartimentalizada (13,14). Alguns indivíduos, por exemplo, respondem de uma forma exagerada, com superprodução de citocinas inflamatórias, capazes de agravar a infecção e resultar em maior mortalidade. No cenário da pneumonia nosocomial, estudos da resposta inflamatória foram realizados com o intuito de determinar os marcadores biológicos precoces de pior evolução clínica. Em pneumonia associada ao ventilador, níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina (IL) 6 estão associados à presença de fracasso terapêutico (15). Níveis séricos elevados de IL-6 também foram preditores independentes de fracasso terapêutico em pneumonias adquiridas em UTI (16). Entretanto, não foram publicados estudos com o objetivo específico de avaliar a resposta inflamatória em pacientes com fracasso ao tratamento empírico da PAC. Um maior conhecimento da resposta inflamatória na PAC que fracassa poderia abrir perspectivas para a identificação precoce destes pacientes.

1.3 Fisiopatologia da Resposta Inflamatória na Pneumonia Comunitária

Os mecanismos de defesa pulmonar às infecções são divididos em imunidade inata e adquirida. Os dois sistemas são claramente interdependentes quanto ao objetivo final de neutralização e eliminação do inoculo infeccioso. A defesa inata é responsável primeiramente pela eliminação de bactérias dos alvéolos, por meio de um sistema

fagocítico duplo, que envolve macrófagos alveolares (MA) e leucócitos polimorfonucleares (PMN), cujo recrutamento e ativação derivam de uma expressão coordenada dos leucócitos e moléculas de adesão vascular, assim como, do estabelecimento de um gradiente quimiotático pela via de produção de quimiocinas e citocinas. Os linfócitos B e T são os principais mediadores da imunidade adquirida, sendo esta, em grande parte, dependente da interação com as células dendríticas providas da capacidade de captar, processar e apresentar antígenos (17).

1.3.1 Imunidade inata

Os macrófagos alveolares, principais células residentes no parênquima pulmonar, têm o papel inicial de identificar a presença de bactérias patogênicas no pulmão. O reconhecimento de patógenos pelo sistema imune inato depende de um número limitado de receptores presentes nos MA. Entre os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), os receptores *Toll-like* (TLR) vêm se destacando pelo seu papel central na ligação de patógenos e iniciação da resposta inflamatória. Os TLR mais conhecidos são o TRL 2, TRL 4 e TRL 9. O TLR 2 liga-se ao peptídeoglicano expresso na parede celular de bactérias Gram positivas, o TLR 4 fixa-se ao complexo lipopolisacarídeo (LPS) das bactérias Gram negativas e o TLR 9 reconhece uma forma não metilada do ácido desoxirribonucleico (DNA), que é exclusiva de bactérias. Quando o patógeno é reconhecido pelo TLR das células imunes, ocorre a translocação nuclear do fator nuclear kappa B (NF κ B) do macrófago, dando início à resposta inflamatória do sistema inato. Os macrófagos ativados passam a secretar citocinas, especialmente TNF α e IL-1 β . Uma das principais funções do TNF α é aumentar o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular do tecido inflamado. Esta alteração no endotélio é acompanhada de aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície luminal de pequenos vasos, que leva ao influxo de PMN.

Os PMN são as células fagocíticas mais eficientes do sistema imune. A sua entrada na circulação pulmonar geralmente é lenta, em virtude do pequeno diâmetro dos capilares pulmonares e da necessidade de reconfiguração do neutrófilo em formas mais alongadas, capazes de penetrar nestes capilares, o que não seria possível no formato esférico original (18). Durante a inflamação aguda ocorre uma redução da deformidade dos PMN, levando ao seu seqüestro nos capilares pulmonares. Uma vez imobilizados, ocorre uma interação entre PMN e endotélio, por meio de moléculas de adesão chamadas de integrinas. Dois caminhos levam à migração dos PMN, na dependência do estímulo desencadeador do processo: migração CD11/CD18-dependente e a migração CD11/CD18-independente (19). A migração CD11/CD18-dependente ocorre na presença de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, complexos imunes IgG e IL-1. Este estímulo age pela indução da translocação do NF- κ B, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α) e da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) no endotélio pulmonar. Estímulos para a migração CD11/CD18-independente incluem: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus aureus*, hiperóxia, e complemento 5a. Neste caso, o interferon- γ parece ser o regulador principal do influxo.

Uma vez ligado ao endotélio, a migração dos PMN ocorre mediante junções das células endoteliais, e os PMN são direcionados para os espaços alveolares infectados e interstício circundante. Vários produtos inflamatórios são responsáveis pela quimioatração de PMN, incluindo o fator ativador de plaqueta, o leucotrieno B₄, o complemento 5a e as quimiocinas CXC, representadas principalmente pela IL-8. A expressão de IL-8 em MA, pneumócito tipo II, fibroblastos e células endoteliais é também estimulada pelo TNF α e IL-1 β .

1.3.2 Imunidade adquirida

A resposta imune adquirida inicia-se horas após o surgimento da infecção, por meio de uma complexa interação com o sistema imune inato. A chave para o início da resposta adquirida é o reconhecimento de antígenos. Os MA também são capazes de funcionar como células apresentadoras de antígenos (APC) por meio da internalização, processamento e expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade maior classe II (MHCII). Estes complexos são reconhecidos por receptores T em linfócitos, que são estimulados a proliferar e amplificar a resposta imune. Apesar de os MA também exercerem o papel de apresentadores de antígenos, as células dendríticas (DC), também residentes no pulmão, são as principais APC. As DC são atraídas para o local da infecção por meio de quimiocinas. Após a detecção com o antígeno, as DC perdem a capacidade de fagocitose e de reconhecimento de antígenos, e aumentam a capacidade de expressão de MHCII. Após a interação das MHCII com os receptores T, há uma proliferação das células T CD4+.

Há basicamente dois tipos de células T4 helper (Th), o que pode levar a dois tipos de resposta, apesar de ainda não se saber exatamente o que desencadeia um tipo ou o outro. A resposta Th1 caracteriza-se pela imunidade celular, enquanto a Th2 representa principalmente a resposta imune humoral. Na maioria das pneumonias o padrão de resposta Th1 tem sido identificado. Esta resposta é induzida pela IL-12, produto de MA e DC, que se caracteriza pela produção de TNF α , IL-2, IL-12, fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF), interferon gama (IFN γ). Há ativação dos macrófagos, da fagocitose, e dos mecanismos citotóxicos (linfócitos T), levando a extensa destruição das zonas infectadas.

1.3.3 Contra-regulação e compartimentalização da resposta inflamatória

Para manter a homeostase é importante que a resposta inflamatória seja restrita ao local de infecção. A falta de compartimentalização reduz a efetividade do sistema imune na resolução da infecção, e pode resultar em inflamação tecidual sistêmica.

A resposta desencadeada pela presença do inoculo infeccioso resulta na ativação de células inflamatórias, secreção de proteases e metabólitos do oxigênio tóxico, destinados a degradar proteínas e membranas fosfolipídeas, levando à morte celular das bactérias. O acúmulo destes produtos de degradação pode causar danos pulmonares (20). Se a infecção extrapolar as defesas locais ou se a resposta do hospedeiro for excessiva, as bactérias, os produtos bacterianos ou os mediadores inflamatórios podem entrar na corrente sanguínea causando inflamação sistêmica, levando à síndrome clínica da resposta inflamatória sistêmica.

A regulação da resposta inflamatória está fundamentada no balanço entre citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias. O papel da sinalização contra-regulatória é a prevenção de uma resposta inflamatória prolongada ou irregular, potencialmente prejudicial para o hospedeiro.

A principal citocina antiinflamatória na pneumonia bacteriana é a IL-10. Esta citocina é produzida por MA, células B, e células Th2, e é um potente regulador da resposta imune Th1, por meio da regulação para baixo de $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ e quimiocinas.

Os receptores solúveis de algumas citocinas também possuem um papel importante na modulação da inflamação, como o receptor solúvel da IL-1, IL-6, e TNF (21).

A apoptose, um mecanismo de morte celular programada, também está implicado no controle da resposta inflamatória local. Em casos de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, a apoptose que normalmente ocorre nos PMN é retardada por

ação do G-CSF, no intuito de prolongar a inflamação. O G-CSF também aumenta as propriedades funcionais dos PMN, incluindo a quimiotaxia, fagocitose e capacidade bactericida. A IL-10 é responsável pela restauração do ciclo regular da apoptose de PMN (22).

1.4 Estudos clínicos das citocinas na pneumonia

Vários mecanismos moleculares de inflamação e dano celular têm sido implicados na patogênese da infecção grave, incluindo a superprodução de citocinas. A relação do TNF α , IL-6 e IL-8 na patogênese da disfunção orgânica em infecções graves já foi descrita por diferentes autores (23-25). Uma produção excessiva de TNF α leva a manifestações metabólicas e/ou fisiológicas, tais como, hipotensão, disfunção miocárdica, hipoperfusão tecidual e acidose láctica (26,27). A presença de polimorfismos em genes reguladores da expressão do TNF α , responsáveis pelo aumento na sua produção, foi estudada em uma coorte de 272 pacientes com PAC. A presença de genótipo GA no locus TNF α -238 foi fator de risco independente para mortalidade, enquanto o genótipo AA no locus TNF α +250 foi fator de risco independente para o desenvolvimento de choque séptico (28). Em pacientes sépticos, Marchant et al demonstrou níveis séricos significativamente mais elevados de IL-10 em pacientes com choque séptico em comparação àqueles sem choque e a controles sem infecção (29)

Apesar de o padrão de resposta inflamatória em infecções como a pneumonia ser descrito como compartimentalizado (13,14), na pneumonia comunitária grave são encontrados níveis sistêmicos significativamente aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF α e IL-6 (30,31). Na PAC grave também foi observado um aumento na concentração de citocinas antiinflamatórias, como a IL-10 (32).

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

O fracasso no tratamento da PAC apresenta elevada incidência e já foram descritos diversos fatores relacionados a um maior risco de fracasso terapêutico, alguns deles sujeitos a intervenção médica, como o tratamento inadequado e a vacinação anti-influenza. A mortalidade dos pacientes que fracassam é significativamente maior em relação à mortalidade global dos pacientes com PAC.

As alterações da resposta inflamatória pulmonar e sistêmica têm um importante papel na pneumonia que fracassa, e este dado parece ser independente da ulterior adequação do tratamento antimicrobiano empírico.

O maior conhecimento dos marcadores da inflamação na PAC em que houve fracasso e dos fatores relacionados à mesma, podem ser úteis na identificação precoce, bem como, na predição de risco e mortalidade dos pacientes que fracassam ao tratamento empírico inicial. Até o momento, não existem estudos, com um desenho prospectivo, realizado com o objetivo de identificar e analisar os fatores biológicos (inflamatórios) associados ao fracasso no tratamento da PAC.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

A presente investigação está centrada no estudo prospectivo de pacientes hospitalizados com pneumonia comunitária que fracassaram ao tratamento empírico inicial, com o objetivo de:

1. Conhecer a epidemiologia (incidência, fatores de risco e fatores prognósticos) e as causas responsáveis pelo fracasso da antibioticoterapia empírica dirigida à pneumonia comunitária.
2. Determinar a resposta inflamatória do organismo à PAC que fracassa ao tratamento empírico e os fatores clínicos que a modulam.

Para alcançar estes objetivos foi necessário estudar todos os pacientes com PAC, que necessitaram de hospitalização, e comparar a coorte dos pacientes que fracassaram, com aqueles cujo tratamento foi bem-sucedido. Para a avaliação da resposta inflamatória, foi realizado um estudo de caso-controle derivado da coorte dos pacientes com PAC. O trabalho foi delineado com a perspectiva de ser realizado em um período de cinco anos, no Hospital Clínic de Barcelona, Espanha, sob a supervisão do Dr Antoni Torres, financiado pela Red Respira 03/11 e FIS PI 041136. Três meses mais tarde, um segundo centro foi incluído (Hospital Universitario La Fe, Valencia, Espanha) liderado pela Dra Rosario Menéndez, com o objetivo de reduzir o tempo de inclusão dos pacientes, mantendo-se a meta de inserir 450 indivíduos na coorte de pneumonia comunitária.

Os resultados do trabalho desta Tese de Doutorado serão apresentados sob a forma de dois artigos, denominados “MARCADORES DE RISCO PARA FRACASSO TERAPÊUTICO NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE” e “INFLAMMATORY RESPONSE AND MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA”.

4. ARTIGO 1

MARCADORES DE RISCO PARA FRACASSO TERAPÊUTICO NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

MARCADORES DE RISCO PARA FRACASSO TERAPÊUTICO NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

RESUMO

Racional: Aproximadamente um de cada cinco pacientes hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade (PAC) apresenta uma resposta clínica inadequada, sendo a mortalidade nestes pacientes de 40%. Os objetivos do estudo foram: determinar a incidência e as variáveis de associação independente com fracasso terapêutico da PAC, e os fatores prognósticos da PAC tratada em ambiente hospitalar.

Métodos: Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, com 425 pacientes hospitalizados por PAC. Os pacientes foram acompanhados de forma sistemática para identificação do fracasso terapêutico e seguidos até a alta hospitalar.

Resultados: A incidência de fracasso terapêutico foi de 14,6% (62/425). Os preditores independentes de risco para o fracasso foram: insuficiência renal aguda à admissão (OR 2,9; IC 95% 1,2-7,2; p=0,017), progressão radiológica (OR 29,8; IC 95 8,1-109,7%; p<0,001), derrame pleural (OR 3,4; IC 95% 1,3-8,6; p=0,010), relação PaO₂/FiO₂ inferior a 250 à admissão (OR 2,7; IC 95% 1,1-6,7; p=0,017) e PSI classe V (OR 2,7; IC 95% 1,1-7,0; p=0,042). A mortalidade geral foi de 7,5%, e de 40,3% nos pacientes com fracasso. O fracasso terapêutico foi o principal fator independente de mortalidade na PAC (OR 85,3, IC 95% 18,8-387,4, p<0,0001).

Conclusão: O fracasso terapêutico da PAC é freqüente, está associado a marcadores clínicos, radiológicos e laboratoriais identificáveis desde a admissão hospitalar (ou nos primeiros dias de acompanhamento), sendo o principal preditor independente de mortalidade.

Palavras chave: pneumonia, fracasso terapêutico, fatores de risco, fatores prognósticos

MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

ABSTRACT

Rational: One out of five patients hospitalized for community-acquired pneumonia (CAP) might have an inadequate response to empirical antimicrobial treatment, and the mortality among these patients may reach rates of up to 40%. The aims of the study were to: quantify the incidence of empirical treatment failure in CAP, identify risk factors for therapeutic failure and prognostic factors in CAP.

Methods: Prospective, multicenter cohort study of 425 hospitalized patients for CAP. The systematic identification of treatment failure required a daily follow-up until hospital discharge.

Results: The incidence of treatment failure was 14.6% (62/425). The independent risk factors associated with therapeutic failure in a logistic analysis were: acute renal failure (OR 2.9; 95% CI 1.2-7.2; $p=0.017$), radiological progression (OR 29.8; IC 95 8.1-109.7%; $p<0.001$), pleural effusion (OR 3.4; 95% CI 1.3-8.6; $p=0.010$), PaO₂/FiO₂ ratio < 250 (OR 2.7; 95% CI 1.1-6.7; $p=0.017$) e pneumonia severity index Class V (OR 2.7; 95% CI 1.1-7.0; $p=0.042$). Mortality was significantly higher in patients with therapeutic failure (40.3% vs. 7.5%). Treatment failure was the main prognostic factor associated with CAP (OR 85.3; 95% CI 18.8-387.4, $p<0.0001$).

Conclusion: The treatment failure is frequently found and it is associated with clinical, radiological and laboratorial markers. It is also an important independent predictor of mortality in CAP.

Key words: pneumonia, treatment failure, risk factor, prognostic factor

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é um importante problema de saúde pública, pela elevada incidência e mortalidade a ela associadas (1,2). A taxa de mortalidade da PAC tratada em ambiente hospitalar é de 10% a 30% (3,4), chegando a 40% nos pacientes com fracasso ao tratamento empírico (5,6). Cerca de 10% a 25% dos pacientes tratados para PAC apresentam fracasso terapêutico e, apesar do extenso número de publicações, somente quatro estudos prospectivos foram realizados, com o propósito de avaliar essa população específica (5-8).

O objetivo principal deste estudo é a identificação de variáveis de associação independente, com fracasso terapêutico da PAC. Os objetivos secundários consistem em determinar a incidência e as causas do fracasso terapêutico, bem como, os fatores prognósticos da PAC tratada em ambiente hospitalar.

MÉTODOS

Estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico (Hospital Clinic, Barcelona, Espanha; e Hospital La Fé, Valência, Espanha), realizado durante o período de dezembro de 2002 a março de 2004. Todos os pacientes hospitalizados por suspeita de PAC foram incluídos no estudo e prospectivamente avaliados. Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 ou superior a 90 anos, e portadores de imunodeficiência grave (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana com nível de CD4 inferior a 500, transplante de órgão sólido ou de medula óssea, tratamento com corticosteróide oral em doses superiores a 20mg/dia e/ou por período superior a 15 dias, qualquer outro tratamento imunossupressor). Também foram excluídos os pacientes com pneumonia de provável natureza aspirativa (alteração significativa do nível de consciência, da deglutição ou do reflexo glótico); aqueles que apresentaram choque

séptico ou necessidade de ventilação mecânica à admissão, ou antes das 24 horas de tratamento antimicrobiano. Os Comitês de Ética de ambos os hospitais aprovaram o protocolo de estudo e os pacientes, ou familiares, assinaram o termo de consentimento informado.

Protocolo de Estudo

A avaliação inicial no serviço de emergência incluiu a realização de história clínica, exame físico; avaliação laboratorial, microbiológica e radiografia de tórax. Os critérios utilizados para a internação hospitalar foram: pacientes nas classes III a V do *Pneumonia Severity Index* (PSI) (4), co-morbidades descompensadas, inadequação da ingestão oral e/ou a presença de fatores sociais relevantes. Pacientes com classe III do PSI eram candidatos à internação breve. O local de internação (enfermaria, unidade intermediária ou unidade de terapia intensiva) foi determinado pela equipe assistente. O tratamento antimicrobiano foi iniciado na Unidade de Emergência, com a maior brevidade possível, sendo baseado no guia para tratamento de pneumonia comunitária da *American Thoracic Society* (ATS) (3). Os seguintes escores foram calculados em todos os pacientes: PSI (4), CURB (9) e CURB-65 (10) e o escore ATS modificado (11).

Fracasso terapêutico foi definido pela presença de choque séptico (12) ou insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica invasiva após 24 horas de tratamento, ou persistência de febre por mais de 72 horas do início da antibioticoterapia associada a, pelo menos, um sinal/sintoma clínico (tosse, dispnéia, dor torácica, taquipnéia, hipoxemia). Os pacientes com fracasso terapêutico foram submetidos a uma re-investigação radiológica e microbiológica.

O fracasso terapêutico foi classificado em precoce, quando ocorreu no período entre 24 a 72 horas de tratamento antimicrobiano e, tardio, quando surgiu depois de

completadas as 72 horas de tratamento. As causas de fracasso terapêutico foram classificadas em infecciosas, não infecciosas ou indeterminadas, conforme previamente descrito por Arancibia e cols (5).

Avaliação Microbiológica

A investigação microbiológica inicial incluiu a obtenção de uma amostra de escarro válido para Gram e cultivo; duas amostras de sangue para cultivo; realização de antígeno urinário para *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*; sorologias para bactérias atípicas (*Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) e vírus respiratórios (vírus influenza A e B, vírus parainfluenza 1 a 3, vírus sincicial respiratório e adenovírus). O soro do período de convalescença foi coletado após quatro semanas. A etiologia da infecção foi classificada em definitiva ou provável (5). Na presença de fracasso terapêutico, foram repetidos os culturais de escarro, sangue e líquido pleural, quando identificado ao exame radiológico.

A adequação terapêutica foi avaliada em todos os pacientes com diagnóstico microbiológico, de acordo com a susceptibilidade *in vitro* do microorganismo isolado (13).

O perfil de resistência foi avaliado nos pacientes com isolamento bacteriano. A análise da resistência ao *Streptococcus pneumoniae* baseou-se na concentração inibitória mínima (CIM) > 4µg/mL para penicilina, CIM > 1µg/mL para eritromicina e CIM > 2µg/mL para cefotaxima (14).

Análise estatística

Para a avaliação dos fatores de risco e prognósticos, associados ao fracasso terapêutico, inicialmente realizou-se uma análise univariada, utilizando o fracasso

terapêutico ou mortalidade como variáveis dependentes, e as demais como variáveis independentes. As variáveis contínuas foram comparadas, utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes, ou o teste Mann-Witney e, por meio da utilização da curva ROC, foram encontrados os pontos de corte com melhor sensibilidade e especificidade para a predição de desfechos. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste de χ^2 ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. A análise multivariada para identificação dos fatores de risco independentes para fracasso terapêutico foi realizada por regressão logística, incluindo as variáveis que foram significativas na análise univariada e as consideradas clinicamente relevantes. Os resultados foram expressos por meio da razão de chances (odds ratio, OR), com intervalo de confiança de 95%, de Cornfield. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

RESULTADOS

Foram incluídos 425 pacientes e as principais características estão detalhadas na tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas, co-morbidades e gravidade inicial da população geral e dos pacientes com e sem fracasso terapêutico.

Variáveis	GERAL (n=425)	FRACASSO		p
		SIM (n=62)	NÃO (n=363)	
Sexo masculino	262 (61,6%)	36 (58,1%)	225 (62%)	NS
Média de idade	67±17	67±18	66±17	NS
Residentes de casas geriátricas	23 (5,4%)	6 (9,7%)	17 (4,7%)	NS
Tabagismo	91 (21,4%)	14 (22,6%)	77 (21,2%)	NS
Etilismo	47 (11,1%)	6 (9,7%)	41 (11,3%)	NS
Co-morbidades				
DPOC	139 (32,7%)	18 (29%)	121 (33,3%)	NS
Asma brônquica	28 (6,6%)	4 (6,5%)	24 (6,6%)	NS
Enfermidade neurológica	89 (20,9%)	17 (27,4%)	71 (19,6%)	NS
Insuficiência cardíaca	68 (16%)	10 (16,1%)	58 (16%)	NS
Insuficiência renal crônica	24 (5,7%)	2 (3,2%)	22 (6,1%)	NS
Diabetes mellitus	83 (19,5%)	8 (12,9%)	75 (20,7%)	NS
Cirrose hepática	12 (2,8%)	3 (4,8%)	9 (2,5%)	NS
Uso ambulatorial de antibióticos	130 (30,6%)	22 (35,5%)	108 (29,8%)	NS
Tempo médio de sintomas	5,1±3,5	5,4±3,9	5,1±3,5	NS
Classes do PSI				
I	49 (11,5)	41 (11,3%)	8 (12,9%)	NS
II	72 (16,9%)	64 (17,7%)	8 (12,9%)	NS
III	92 (21,6%)	8 (12,9%)	84 (23,1%)	NS
IV	156 (36,7%)	138 (38,1%)	18 (29,0%)	NS
V	56 (13,2%)	35 (9,7%)	21 (33,9%)	<0,001
Local de internação				
Enfermaria	380 (89,4%)	42 (67,7%)	337 (92,8%)	<0,001
Unidade Intermediária	19 (4,5%)	3 (4,8%)	16 (4,4%)	NS
UTI	26 (6,1%)	17 (27,4%)	9 (2,5%)	<0,001

Abreviaturas: DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica, PSI=*pneumonia severity index*, UTI=unidade de terapia intensiva, NS=não significativo.

Microbiologia

A etiologia da pneumonia foi determinada em 177 (41,6%) pacientes; o diagnóstico etiológico foi considerado definitivo em 135 (76,3%) e provável em 42 (23,7%) (tabela 2). Foram encontrados 42 (23,7%) patógenos atípicos em 42 (9,8%)

pacientes. Vinte e três (12,9%) pacientes apresentaram infecção polimicrobiana, sendo que em 10 (5,6%) um patógeno atípico foi isolado em associação com uma bactéria piogênica. Trinta e sete pacientes (8,7%) apresentaram bacteremia, sendo o *S. pneumoniae* isolado em 28 casos (75,7%). O *S. pneumoniae* foi o patógeno mais freqüentemente encontrado, sendo diagnosticado exclusivamente por meio do antígeno urinário em 54 (24,8%) pacientes.

Tabela 2: Perfil microbiológico inicial dos pacientes com pneumonia comunitária.

Microorganismo	n	%
Gram positivos	105	59,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	90	50,8
<i>Staphylococcus aureus</i> *	14	7,9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,6
Gram negativos	49	27,7
<i>Haemophilus influenzae</i> *	17	9,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	14	7,9
<i>Escherichia coli</i> *	5	2,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	3	1,7
<i>Acinetobacter spp</i> *	3	1,7
<i>Enterococos spp</i> *	2	1,1
Outras enterobactérias	5	2,8
Atípicos	42	23,7
<i>Legionella pneumophila</i> *	17	9,6
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	9	5,1
<i>Coxiella burnetii</i> *	3	1,7
Vírus *	13	7,3
Outros	6	3,4

* patógenos implicados em infecções polimicrobianas

O perfil de resistência foi avaliado nos pacientes com isolamento bacteriano. Das 46 cepas de *Streptococcus pneumoniae* cultivadas, 27 (58,7%) eram sensíveis. Foram encontrados quatro (8,7%) pneumococos resistentes apenas a penicilina, três (6,5%) resistentes somente a eritromicina, quatro (8,7%) resistentes a penicilina e eritromicina, cinco (10,8%) resistentes a penicilina e cefotaxima, e um (2,2%) resistente aos três antibióticos. Não foi disponibilizado o antibiograma de dois pacientes com pneumococo identificado em cultivo. Foram isolados dois (14,3%) *Staphylococcus aureus* resistentes

a oxacilina, quatro (23,5%) *Haemophilus influenzae* produtores de beta-lactamases e uma (20%) *Escherichia coli* produtora de beta-lactamase de espectro expandido.

Tratamento antimicrobiano

Cento e trinta (30,6%) pacientes fizeram uso de antibióticos nas quatro semanas que antecederam à internação. As classes e os tipos de antibióticos mais frequentemente utilizados foram: quinolona (n=30), amoxicilina-clavulanato (n=29), macrolídeo (n=27) e cefalosporina de segunda geração (n=13).

O tratamento antimicrobiano empírico hospitalar correspondeu às recomendações da ATS em 392 (92,2%) pacientes. A maioria dos pacientes foi tratada com esquema antimicrobiano combinado (n=302, 71,1%). Os tratamentos antimicrobianos empíricos mais frequentemente utilizados foram: cefalosporina de terceira geração associada a macrolídeo (n=229, 53,9%), monoterapia com fluoroquinolona (n=100, 23,5%), cefalosporina de terceira geração associada a quinolona (n=20, 4,7%) e beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamases associado a macrolídeo (n=19, 4,5%).

O tratamento empírico inicial foi considerado adequado ao perfil de resistência do microorganismo isolado em 139 (78,5%) pacientes. A adesão às recomendações da ATS associou-se a um menor risco de antibioticoterapia inadequada (p=0,042).

Fracasso terapêutico

O fracasso terapêutico ocorreu em 62 (14,6%) pacientes. As características demográficas dos pacientes com ou sem fracasso terapêutico estão dispostas na tabela 1. Não foram encontradas diferenças nas características iniciais, entre aqueles que apresentaram fracasso terapêutico, à exceção de uma maior proporção de pacientes nas classes V de Fine e que se internaram em UTI.

A avaliação laboratorial demonstrou que nos pacientes com fracasso terapêutico a contagem total de leucócitos e os valores da proteína C-reativa, no momento da admissão hospitalar e no controle do terceiro dia também, encontravam-se mais elevados, em relação àqueles pacientes cujo tratamento foi bem-sucedido (Tabela 3). Os pacientes com fracasso terapêutico também se caracterizaram por níveis séricos de uréia significativamente mais elevados, à admissão, e de bilirrubina total, no 3º dia; assim como, níveis mais baixos da relação PaO₂/FiO₂ à admissão, e de proteína total e hematócrito no 3º dia.

Os achados radiográficos de infiltrado multilobar, derrame pleural e o desenvolvimento de progressão radiológica foram significativamente mais comuns entre aqueles com fracasso.

Fracasso precoce ocorreu em 16 (3,8%) pacientes e foi definido pela necessidade de ventilação mecânica em cinco pacientes, choque séptico em seis e ambos em cinco. O patógeno associado ao fracasso precoce foi definido em nove (56%) destes pacientes (tabela 4). Quanto às características radiológicas no momento do fracasso, sete (43,7%) apresentaram progressão radiológica, e dois (12,5%) desenvolveram derrame pleural (um empiema e um derrame parapneumônico não-complicado). Todos os pacientes apresentavam PaO₂/FiO₂ inferior a 300 (média 139±50) e a média da PCR foi de 58,2±94,2.

Tabela 3: Características laboratoriais e radiográficas dos pacientes com e sem fracasso terapêutico da pneumonia comunitária.

Variáveis	FRACASSO		P
	SIM (n=62)	NÃO (n=363)	
Laboratoriais			
Creatinina D1	1,4±0,8	1,2±0,6	NS
Creatinina D3	1,2±0,7	1,2±0,9	NS
Proteína C reativa D1	118,7±138,1	76,7±103,4	0,020
Proteína C reativa D3	86,9±112,0	21,2±32,5	0,002
Glicemia D1	156,3±73,4	152,1±87,6	NS
Glicemia D3	131,1±79,9	122,1±55,7	NS
BUN D1	33,9±25,1	20,4±10,7	0,018
BUN D3	31,2±21,6	25,8±15,6	NS
Sódio D1	135,5±5,3	135,6±4,7	NS
Sódio D3	138,7±4,5	139,6±4,9	NS
Potássio D1	4,0±0,8	4,1±0,6	NS
Potássio D3	4,2±0,6	4,2±0,6	NS
Bilirrubina D1	1,3±0,6	1,3±0,9	NS
Bilirrubina D3	0,7±0,5	0,6±0,5	0,043
TGO D1	63,6±88,4	48,1±167,9	NS
TGO D3	50,5±56,4	42,4±90,4	NS
TGP D1	64,1±146,5	37,8±50,5	NS
TGP D3	42,1±61,6	40,8±53,8	NS
Proteína total D1	7,2±0,5	7,5±1,3	NS
Proteína total D3	5,9±1,0	6,3±0,7	0,015
Leucócitos D1	19,1±22,7	13,9±6,3	NS
Leucócitos D3	15,9±7,4	10,9±5,2	<0,001
Hematócrito D1	38,9±5,3	39,2±5,7	NS
Hematócrito D3	34,9±5,7	37,0±5,3	0,007
pH D1	7,4±0,1	7,5±0,0	NS
PCO2 D1	37,9±15,5	36,1±6,9	NS
PaO2/FiO2 D1	246,3±65,2	285,9±53,5	<0,001
Radiográficas			
Cavitação	0 (0%)	5 (1,4%)	NS
Atelectasia	1 (1,6%)	8 (2,2%)	NS
Derrame pleural	19 (30,6%)	39 (10,7%)	<0,001
Infiltrado multilobar	26 (41,9%)	59 (16,3%)	<0,001
Progressão radiológica	16 (25,8%)	4 (1,1%)	<0,001

Abreviaturas: D1=dia 1, D3=dia 3, BUN=nitrogênio uréico, TGO=aspartate aminotransferase, TGP=alanine aminotransferase, PaCO2=pressão parcial de dióxido de carbono, PaO2/FiO2= relação pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio, NS=não significativo.

Fracasso terapêutico tardio ocorreu em 46 (10,8%) pacientes, sendo caracterizado pela necessidade de ventilação mecânica e/ou choque séptico em sete (15%) pacientes e pela persistência/reaparição da febre em 39 (85%) indivíduos. O diagnóstico microbiológico do fracasso tardio foi confirmado em 28 (61%) destes pacientes (tabela 4). Quanto às características no momento do fracasso, 18 (39%) apresentavam progressão radiológica e em nove (19,6%) havia derrame pleural (seis empiemas). Quarenta e cinco (98%) dos pacientes apresentavam PaO₂/FiO₂ inferior a 300 (média 174±71) e a média da PCR foi de 113,6±115,4.

A causa do fracasso terapêutico foi infecciosa em 44 (70,9%) casos, não infecciosa em quatro (6,4%) e não elucidada em 20 (32,2%), não havendo diferenças na comparação de pacientes com fracasso precoce ou tardio. Em alguns indivíduos, houve mais de uma causa para o fracasso terapêutico. As principais causas por tempo de ocorrência do fracasso estão descritas na tabela 4.

Marcadores de risco para fracasso terapêutico

A análise multivariada dos fatores de risco para o fracasso terapêutico determinou como preditores independentes a presença de insuficiência renal aguda à admissão (p=0,017), progressão radiológica (p<0,001), derrame pleural (p=0,010), relação PaO₂/FiO₂ inferior a 250 à admissão (p=0,025), e PSI classe V (p=0,042). A presença de infiltrado multilobar (p=0,029), bacteremia (p=0,022), insuficiência renal aguda à admissão (p=0,016) e relação PaO₂/FiO₂ inferior a 250 à admissão (p=0,019) foram os preditores independentes de desenvolvimento de fracasso terapêutico precoce. Os preditores independentes de desenvolvimento de fracasso terapêutico tardio foram: progressão radiológica (p<0,0001), presença de derrame pleural (p=0,001), relação

PaO₂/FiO₂ menor que 250 à admissão (p=0,032), infecção por *Staphylococcus aureus* (p=0,001) e PSI classe V (p=0,009) (tabela 5).

Tabela 4: Causas de fracasso terapêutico.

	Precoce	Tardio
Infecção primária	n=1	n=3
<i>Micobacterium tuberculosis</i>	-	2
<i>Candida tropicalis</i>	1	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	1 #
Infecção definitiva persistente	n=3	n=10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	6 (2*)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1*	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	2 (1* 1#)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-
<i>Enterococcus sp.</i>	-	1
Infecção provável persistente	n=5	n=10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3 (2*)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2 (1#)
<i>Legionella pneumophila</i>	2	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2 #
<i>Enterococcus sp.</i>	-	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1
<i>Escherichia coli</i>	1	-
Anaeróbios	-	1
Infecção nosocomial	n=0	n=7
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2
<i>Escherichia coli</i>	-	2
<i>Candida albicans</i>	-	1
Foco concomitante	n=0	n=5
Encefalite herpética	-	1 #
Endocardite infecciosa	-	1 #
Sepse abdominal	-	1
Colecistite aguda	-	1
Empiema sem patógeno isolado	-	1
Etiologia não infecciosa	n=1	n=3
Tromboembolismo pulmonar	-	1
Infarto agudo do miocárdio	1	-
Sarcoma de Kaposi	-	1 #
Neoplasia de pulmão	-	1 #
Não caracterizada	n=6	n=14
Sem diagnóstico definitivo ou provável	6	14

* Patógeno associado com empiema; # Mais de uma causa de fracasso terapêutico.

Tabela 5: Análise multivariada de fatores de risco para fracasso terapêutico.

	Fracasso precoce		Fracasso tardio		Qualquer fracasso	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	5,3 (1,3-21,0)	0,019	2,4 (1,1-5,2)	0,032	2,7 (1,1-6,7)	0,025
IRA à admissão	5,5 (1,4-21,9)	0,016	-	-	2,9 (1,2-7,2)	0,017
Derrame pleural	-	-	4,1 (1,8-9,4)	0,001	3,4 (1,3-8,6)	0,010
Progressão radiológica	-	-	21,2 (5,6-79,1)	0,000	29,8 (8,1-109,7)	0,000
PSI classe V	-	-	2,9 (1,3-6,8)	0,009	2,7 (1,1-7,0)	0,042
Infiltrado multilobar	4,4 (1,2-16,7)	0,029	-	-	-	-
Bacteremia	6,2 (1,3-29,6)	0,022	-	-	-	-
Pneumonia <i>S. aureus</i>	-	-	7,9 (2,2-28,4)	0,001	-	-

Abreviaturas: PaO₂/FiO₂=relação pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio, IRA=insuficiência renal aguda, PSI=*pneumonia severity index*, OR=razão de chances, IC 95%=intervalo de confiança de 95%.

Fracasso terapêutico e mortalidade

A mortalidade geral da população estudada foi de 7,5% (32/425). Os pacientes com fracasso terapêutico apresentaram maior mortalidade, maior tempo de permanência hospitalar e complicações (tabela 6). Não houve diferença na mortalidade entre os pacientes com fracasso precoce (6/16, 37,5%) e tardio (19/46, 41,3%). Os preditores independentes de mortalidade na pneumonia comunitária foram: a presença de fracasso terapêutico (OR 85,3, IC 95% 18,8-387,4, p<0,0001), diminuição do nível de consciência (OR 12,6, IC 95% 2,5-62,4, p=0,002), relação PaO₂/FiO₂ menor que 250 à admissão (OR 6,0, IC 95% 1,7-21,3, p=0,005), e presença de CURB maior que 2 (OR 6,2, IC 95% 1,3-29,2, p=0,021).

Tabela 6: Morbi-mortalidade dos pacientes com e sem fracasso terapêutico a pneumonia comunitária.

	Sem Fracasso	Com Fracasso	P	OR (IC 95%)
Tempo de estabilidade	1,6±0,1	5,8±1,5	<0,001	-
Tempo de internação	7,4±4,9	19,8±15,3	<0,001	-
IRA	79/363 (21,8%)	24/62 (38,7%)	0,004	1,3 (1,3-4,0)
Empiema	5/363 (1,4%)	8/62 (12,9%)	<0,001	9,4 (3,2-27,7)
VMNI	3/363 (0,8%)	12/62 (19,4%)	<0,001	28,8 (7,8-105,6)
VMI	0/363 (0%)	14/62 (22,6%)	<0,001	-
Choque séptico	0/363 (0%)	20/62 (32,3%)	<0,001	-
Mortalidade	4/363 (1,1%)	25/62 (40,3%)	<0,001	60,6 (20-183,7)

Abreviaturas: IRA=insuficiência renal aguda, VMNI=ventilação mecânica não invasiva, VMI=ventilação mecânica invasiva, OR=razão de chances, IC 95%=intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo demonstraram que a incidência de fracasso terapêutico foi de 14,5%; os fatores de risco independentes para fracasso terapêutico foram: insuficiência renal aguda à admissão, progressão radiológica, derrame pleural, relação PaO₂/FiO₂ inferior a 250 à admissão e PSI classe V; o fracasso terapêutico foi o principal fator de risco independente para o aumento da mortalidade e se associou à presença de complicações e a um maior tempo de permanência hospitalar.

A incidência geral de fracasso terapêutico em nosso estudo foi de 14,5%, sendo a comparação com os demais estudos publicados imprecisa, devido à falta de uniformidade na definição do fracasso. As últimas Diretrizes da ATS não definem especificamente o termo fracasso terapêutico, no entanto, discriminam três tipos de resposta terapêutica da PAC: resposta clínica favorável precoce, deterioração clínica entre 24-48 horas, e ausência de resposta clínica após 72 horas, todas elas na vigência

de tratamento clínico (3). A evolução desfavorável nas primeiras 24 horas não foi claramente incluída nesta classificação, provavelmente porque se trata de um curto intervalo de tempo para avaliar de forma adequada a resposta ao tratamento antimicrobiano. Nós concordamos que a ocorrência de choque séptico ou insuficiência respiratória neste período não pode ser classificada como fracasso, já que tem maior relação com fatores do hospedeiro e da resposta inflamatória sistêmica associada à PAC, do que com a inadequação do tratamento. Sendo assim, neste estudo de fatores de risco e prognóstico, não incluímos este grupo de pacientes na análise do fracasso terapêutico. Estes aspectos devem ser devidamente avaliados pois, no estudo de Menendez et al, a taxa de fracasso terapêutico precoce foi de 9,4%, quando comparada com 3,7% em nosso estudo, provavelmente por definir fracasso dentro das primeiras 72 horas e utilizar piora radiológica isolada como critério de falta de resposta (6).

Cinco variáveis se relacionaram, de forma independente, com o fracasso terapêutico, quatro delas facilmente avaliáveis no momento de admissão hospitalar: insuficiência renal aguda, hipoxemia, PSI classe V e derrame pleural. A presença de hipoxemia e insuficiência renal aguda denotam a maior gravidade da apresentação clínica da pneumonia e do quadro séptico desde o momento da admissão hospitalar (3,11,15). Apesar da conhecida relação com o prognóstico da PAC, estas variáveis ainda não haviam sido descritas como fatores de risco para fracasso terapêutico. O achado de escore PSI elevado, como fator de risco para fracasso terapêutico, vem se mantendo constante em diversos estudos (6,8), apesar da sua atribuição inicial de estratificador de risco (4). Em nosso estudo, o derrame pleural e a progressão radiológica também se relacionaram, de forma independente, com o fracasso terapêutico. Na literatura mundial, estima-se que 10% dos derrames pleurais na PAC podem evoluir para derrame complicado ou empiema (16). A investigação sistemática dos derrames pleurais permite

a identificação precoce desta complicação. Valores de desidrogenase láctica > 1.000 U/l, glicose < 40 mg% e pH $< 7,2$ são sinais de intenso processo inflamatório, que podem levar a maior deposição de fibrina, com risco de loculações e espessamento pleural, além da evolução para empiema. A drenagem pleural deve ser o tratamento de escolha para os derrames pleurais que se apresentem com Gram ou cultura positivos ou pH $< 7,2$, e no empiema franco. A ultra-sonografia pode ser importante nos casos de derrames pequenos ou suspeitos de loculação, permitindo localizar com segurança o derrame, facilitando a coleta de amostra do líquido por toracocentese dirigida. A tomografia computadorizada de tórax com contraste pode auxiliar na avaliação do espessamento pleural e da configuração das loculações, além de detalhes do parênquima pulmonar e das estruturas mediastinais (17). Apesar de ser comumente encontrada nas primeiras 48-72 horas do início do tratamento antibiótico, a progressão radiológica não deve ser valorizada na presença de estabilidade clínica (3). Entretanto, após este período ou frente à evidência clínica de infecção não controlada impõe-se à valorização deste achado. Neste estudo, a progressão radiográfica foi um fator de risco independente para fracasso terapêutico com uma razão de chance superior a 20. O achado de um intervalo de confiança tão largo, apesar de significativo, reflete pequeno número de pacientes incluídos nessa categoria.

As causas de fracasso terapêutico são habitualmente divididas em infecciosas, não infecciosas e indeterminadas (3). A causa infecciosa é geralmente a mais comum e, em nosso estudo, foi responsável por 70,9% dos fracassos. A causa infecciosa decorre da presença de patógenos não habituais, resistência ao tratamento empírico, ou desenvolvimento de complicações infecciosas pulmonares e extra-pulmonares. Em nosso estudo, quatro pacientes (6,5%) apresentaram fracasso por patógenos não habituais. Apesar de estes patógenos comumente causarem infecções crônicas, não é

raro que tenham as suas apresentações clínicas e radiológicas confundidas com as da PAC (18-22). A resistência bacteriana é outro ponto a ser sempre considerado, frente ao fracasso terapêutico. Apesar de a resistência do pneumococo ser a mais comumente lembrada, as infecções por *S. aureus* oxacilino-resistente, *P. aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos, em pacientes provenientes da comunidade, são cada vez mais freqüentes. A investigação sistemática dos fatores de risco para infecção por pneumococo resistente e *Pseudomonas aeruginosa* recomendados pela ATS pode aumentar a chance de adequação do tratamento antibiótico. De fato, em nosso estudo, a elevada (92%) taxa de adesão às recomendações para antibioticoterapia empírica da ATS correlacionou-se significativamente com a adequação da cobertura antimicrobiana. Esta situação difere da encontrada nas pneumonias adquiridas em UTI; um estudo recente demonstrou que o tratamento inicial guiado pelas orientações da ATS para pneumonia hospitalar foi inadequado em 66% dos pacientes, reforçando a necessidade de caracterização do perfil de sensibilidade de cada UTI (23). Curiosamente, em nosso estudo, a adesão às recomendações da ATS, ou uso de quaisquer classes ou esquemas específicos de antibióticos não foram protetores para o desenvolvimento do fracasso terapêutico precoce ou tardio. Este dado reforça o papel de outras causas de fracasso, não relacionadas aos patógenos causais habituais, a exemplo das infecções seqüestradas (empiema), infecção nosocomial, e causas não infecciosas.

A infecção nosocomial e os infiltrados pulmonares de etiologia não infecciosa foram menos freqüentes (11,3% e 6,4%, respectivamente) do que previamente descritos (5). A exclusão dos pacientes com PAC grave que permanecem internados por um maior período, principalmente em UTI, pode ter influenciado o menor risco de infecção nosocomial. Por outro lado, a avaliação criteriosa à admissão, principalmente diante de quadros clínico-radiológicos atípicos, possivelmente reduziu a inclusão de pacientes que

não apresentavam “verdadeiras pneumonias”. Apesar da extensa investigação microbiológica realizada em dois momentos, uma elevada proporção de pacientes (32%) permaneceu sem diagnóstico da causa do fracasso terapêutico. Fato semelhante foi encontrado por Arancibia et al. (25%) (5) e não surpreende, já que a média da confirmação microbiológica das pneumonias comunitárias nos diferentes estudos é de 40% (3).

Apesar de a mortalidade do paciente com PAC, tratado ambulatorialmente, ser inferior a 1% pelo PSI, torna-se mais relevante, em média 10%-30%, entre aqueles hospitalizados (3,4). Nosso estudo demonstrou uma mortalidade geral de 7,5%. O achado de uma média inferior à mundial também pode ser explicado pela exclusão dos pacientes com PAC rapidamente progressiva, condição clínica associada à alta letalidade. A mortalidade dos pacientes que apresentaram fracasso terapêutico foi de 40,3%, sendo o fracasso o principal fator de risco independente para mortalidade, com uma razão de chance de 85,3. Assim, uma vida poderia ser salva, se cada 1,5 fracasso terapêutico fosse evitado. O incremento da mortalidade associado ao fracasso já havia sido relatado por Menendez et al (6). Outros preditores independentes de mortalidade, como alteração do nível de consciência e hipoxemia à admissão já estão devidamente sedimentados na literatura (19,24-26) e são variáveis integrantes de ambos escores, CURB e PSI. Estes escores vêm sendo amplamente utilizados na predição de mortalidade de pacientes com PAC e, conseqüentemente, na decisão de internação hospitalar (10,27-30). Em nosso estudo, apesar dos três escores (PSI, CURB e CURB-65) se associarem ao aumento da mortalidade na análise univariada, apenas o CURB se manteve significativo na análise multivariada, com uma razão de chances de 6,2.

Ao analisar a taxa de mortalidade da PAC no decorrer dos últimos anos, observa-se que não sofreu variações significativas e se mantém elevada, apesar da

aparição de novos antibióticos com cobertura antimicrobiana mais ampla (31). Uma das possibilidades é de que a resposta inflamatória pulmonar seja mais importante em algumas PAC, tornando-se sistêmica e influenciando na evolução do quadro infeccioso (32). Contudo, até o momento, não dispomos de estudos que avaliaram esta hipótese neste grupo de pacientes. Concluindo, o fracasso terapêutico da PAC, além de freqüente, se associa a uma elevada mortalidade; no entanto, marcadores clínicos e laboratoriais podem ajudar a identificar esse subgrupo de pacientes, desde o momento da admissão hospitalar, na tentativa de modificar as elevadas taxas atuais da morbimortalidade da PAC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20(4):820-837.
2. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1618-1624.
3. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1730-1754.
4. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4):243-250.
5. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer TT, Marcos MA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):154-160.

6. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11):960-965.
7. Genne D, Sommer R, Kaiser L, Saaidia A, Pasche A, Unger PF et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(3):159-166.
8. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164(5):502-508.
9. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55(3):219-223.
10. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5):377-382.
11. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F et al. Severe community-acquired pneumonia: Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1102-1108.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
13. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, Valencia M, Agusti C, Puig de la Bellacasa J et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* 2003; 22:876-882.
14. Gums JG. NCCLS perspectives in changing susceptibility breakpoints for antimicrobial drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 1:S3-13.

15. Ewig S, Schafer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16(6):1193-1201.
16. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69(4):507-512.
17. Chapman SJ, Davies RJ. Recent advances in parapneumonic effusion and empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(4):299-304.
18. Alves Dos Santos JW, Torres A, Michel GT, de Figueiredo CW, Mileto JN, Foletto VG, Jr. et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2004; 98(6):488-494.
19. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118(5):1344-1354.
20. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; i:671-674.
21. Mundy L.M., Auwaerter PG, Oldach D, Waner ML, Burton A, Vance E et al. Community-acquired pneumonia. Impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309-1315.
22. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341(8844):511-514.
23. Ioanas M., Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X et al. Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:938-945.
24. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(8):910-914.

25. Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003; 21(2):294-302.
26. Clemente MG, Budino TG, Seco GA, Santiago M, Gutierrez M, Romero P. [Community-acquired pneumonia in the elderly: prognostic factors]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(2):67-71.
27. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27(1):151-157.
28. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118(4):384-392.
29. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. The CURB (confusion, urea, respiratory rate and blood pressure) criteria in community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalised elderly patients aged 65 years and over: a prospective observational cohort study. *Age Ageing* 2005; 34(1):75-77.
30. Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59(5):421-427.
31. Agusti C, Torres A. [Inflammatory response in pneumonia: are glucocorticosteroids useful?]. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(4):143-145.
32. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Wilson LA, Thompson JJ, Summer WR. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* 1989; 159(2):189-194.

5. ARTIGO 2

INFLAMMATORY RESPONSE AND MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.

INFLAMMATORY RESPONSE AND MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.

ABSTRACT

Rationale: The lack of response to antimicrobial treatment in community-acquired pneumonia (CAP) worsens outcome. The objective of our study was to evaluate the systemic cytokine profile –TNF α , IL6, IL8 e IL10- and biological markers of infection C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in treatment failure in CAP.

Methods: We designed a case-control study in a prospective cohort of patients with hospitalized CAP. Patients with treatment failure were matched for age, gender and initial severity with a similar control group. Systemic cytokines, PCT and CRP were obtained on day 1 and after 72 hours of treatment.

Results: 84 patients with treatment failure and 168 matched controls were included. The median levels of IL6, and CRP on days 1 and 3, and the median of PCT on day 3 were higher in patients with treatment failure compared with those without. Inadequate treatment was detected in 13/47 patients in the failure group versus 10/63 in the control group. The diagnostic value of the markers and cytokines measured by the area under the ROC curve was greater at day 3: CRP= 0.701, IL-6 =0.72 and PCT= 0.63. Logistic regression analysis demonstrated that values above the median of IL-6 (≥ 92 pg/ml), CRP (≥ 12 pg/ml) and IL-10 on day 3 had independent predictive value for therapeutic failure after adjustment for initial severity.

Conclusion: The increased serum levels of CRP and IL-6 on day 3 are independent predictive factors of treatment failure in CAP. CRP could be a useful marker because of its correlation with IL-6.

Key words: pneumonia, treatment failure, procalcitonin, C reactive protein, cytokine

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) continues to be a health problem around the world. The incidence of CAP ranges from 3 to 5 cases per 1,000 inhabitants among adults and the mortality of hospitalized patients is around 5% to 15%, being the number one cause of death from infectious diseases (1,2). Most patients hospitalized for CAP satisfactorily respond to treatment but approximately 10%-15% present with treatment failure and almost 6% may develop a rapidly progressive and life-threatening pneumonia (3-5). It has been shown that the mortality caused by CAP mainly occurs in those patients with therapeutic failure, reaching rates of up to 40% (3-5).

The factors associated with a lack of response to empiric antibiotic treatment are not completely known. An adequate response to infection is complex and requires appropriate and timely therapy along with the development of an appropriate initial inflammatory response to contain the proliferation and dissemination of the microorganisms, followed by a compensatory phase to restore the initial homeostasis. It has been recently recognized that an excessive proinflammatory systemic response in patients with sepsis and severe CAP is associated with deleterious effects and a worse prognosis (6-8). The excess of proinflammatory cytokines has mainly been associated with initial severity and possibly the genetic susceptibility of each individual (9). It has also been suggested that an exaggerated antiinflammatory response with an increase in IL-10 may have a negative effect on the resolution of infection. Nonetheless, the profile of proinflammatory/antiinflammatory cytokines in patients with treatment failure has not been carefully investigated. Previous studies have been performed on some biological markers of infection (10,11), such as C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), as markers of treatment failure with promising initial results

(12,13). In ventilator-associated pneumonia (VAP), Luyt et al (13) have found that serial measurements of PCT were able to predict poor outcome. In CAP, the persistence of high CRP levels was also associated with poor response (14). These markers might adopt a pattern of evolution similar to that of proinflammatory cytokines since their production probably depends on these proteins, mainly IL-6, although data for this possibility are lacking. We hypothesized that the study of systemic inflammatory response, during the first 72 hours of treatment, would be useful to early identify patients who will develop treatment failure and that biological markers, such as CRP and PCT, might be also correlated with the kinetics of proinflammatory cytokines.

The aim of the present study was to investigate the systemic inflammatory response of TNF α , IL-6, IL-8 and IL-10 and biological markers of infection such as CRP and PCT in patients with treatment failure and compare these with a control group showing a good response. A case-control study with patients matched for age, sex and initial severity was designed. Determinations of profile of cytokines and markers were performed the first day and after 72 hours of antibiotic treatment. A secondary aim was to correlate the systemic response of proinflammatory cytokines with markers of infection, using both CRP and PCT. A part of this work has been published as an abstract (15).

PATIENTS AND METHODS

A prospective longitudinal study was performed in patients with CAP consecutively hospitalized in two hospitals. The inclusion criteria were a new radiographic infiltrate and at least two compatible clinical symptoms. Exclusion criteria were admission in the prior 15 days, immunosuppressive treatment and/ or steroids (> 15 mg/day), leukopenia < 1,000/mm or neutropenia < 500/mm (except if attributable to

CAP), and HIV + with CD4 < 500. The study was approved by the Ethics Committee and the patients signed the informed consent.

The following data were collected: age, gender, smoking and alcohol habits (>80 g/day), comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiac, liver, renal diseases, central nervous system or deglutition disorders). The initial risk class or pneumonia severity index (PSI) (16) was also recorded. Empiric antimicrobial treatment was considered adequate when it was active against the causal microorganism.

Cases and controls

Patients with treatment failure were considered as cases, and two control patients, matched for age (\pm 5 years), gender and initial severity, were selected for each patient with failure.

The endpoint variable was treatment failure, as defined elsewhere (3). Early treatment failure was considered when a patient developed clinical deterioration within 72 hours of treatment, with hemodynamic instability, appearance or impairment of respiratory failure, need for mechanical ventilation. Late treatment failure was defined as persistence/reappearance of fever and any of the above circumstances.

Cytokines, PCT and CRP determinations

Blood samples were drawn on the first day and after 72 hours of treatment. The blood was centrifuged and frozen at -80°C . The determination of IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF α was performed with a commercial enzymeimmunoassay technique (Biosource, Nivelles, Belgium). The limits of detections were: IL-1: 1 pg/ml, IL-6: 2 pg/ml, TNF α : 3 pg/ml, IL-8: 0.7 pg/ml and IL-10: 1 pg/ml.

An immunoluminometric technique was used to measure PCT (Liaison Bham PCT, DiaSorin, Saluggia, Italia) with a detection limit of 0,3 ng/ml. CRP was measured

using an immunoturbidimetric method using a commercially available test (Bayer Diagnostics) with an Advia 2400.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 12.0 software program. The Chi-square test was used for qualitative variables, and the Student's t or Mann-Whitney U tests were used for quantitative variables. The correlation between systemic cytokine, CRP and PCT levels was analyzed using the Spearman correlation analysis. Their diagnostic value was assessed calculating the area under the ROC curves.

Multivariate logistic regression was performed to predict treatment failure; independent variables were those found significant in the univariate analysis and those considered to be clinically relevant. CRP, PCT and cytokines were categorized using the median as the threshold. Initial severity was categorized as high (Fine rik classes IV-V) or low severity (I-III). The Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test was performed for each model (17).

RESULTS

During the study period 456 patients were prospectively followed with a total of 252 patients (mean age: 67.5 ± 17.4 years, males 65.9%) being included in the case-control study: 84 with treatment failure and 168 without, matched for age, gender and initial severity measured by Fine. The main demographic characteristics, comorbidity and PSI score are shown in Table 1. No statistical differences were found between the two groups.

Table 1: Characteristics, comorbidity and initial severity in the group with treatment failure and the control group.

	FAILURE		P
	YES n (%)	NO n (%)	
Age	68,29±16,9	67,15±17,64	NS
Gender (male/female)	51/33 (60.7/39.3)	115/53 (68.5/31.6)	NS
Long-term care facility	6 (7.1)	15 (8.9)	NS
Smoking	21 (25)	31 (18.4)	NS
Alcohol	9 (10.7)	17 (10.1)	NS
Cardiac Insufficiency	15 (17.8)	33 (19.6)	NS
Renal Insufficiency	2 (2.4)	14 (8.3)	NS
Diabetes	14 (16.6)	39 (23.2)	NS
Liver disease	3 (3.6)	5 (2.9)	NS
COPD	13 (15.5)	31 (18.4)	NS
Neurologic disease (%)	23 (27.3)	45 (26.7)	NS
Neoplasm	4 (4.7)	13 (7.7)	NS
FINE			
I	7 (8.3)	18 (10.7)	NS
II	9 (10.7)	20 (11.9)	NS
III	11 (13.1)	23 (13.6)	NS
IV	30 (35.7)	69 (41.1)	NS
V	27 (32.1)	38 (22.6)	NS

Definition of abbreviations: COPD=chronic obstructive pulmonary disease; NS=not significant.

The causal microorganism was found in 106 patients (42%): 37 *S pneumoniae* (34.9%), 12 *Legionella pneumophila* (11.3%), 8 *S. aureus*, 6 *H. influenzae*, 5 *Pseudomonas aeruginosa*, 4 *E. coli*, 3 *Mycoplasma pneumoniae* and others in 15. In the group of treatment failure the microorganisms recovered are depicted in Table 2.

Initial antimicrobial treatments prescribed in the whole group were: 134 beta-lactam (ceftriaxone/cefotaxime/cefepime or co-amoxiclavulanate) plus macrolide (clarithromycin or azithromycin) of whom 43 presented with treatment failure (32.1%); 58 fluorquinolone (levofloxacin), of whom 9 presented with treatment failure (15,5%); 25 beta-lactam plus quinolone, of whom 19 had failure (76%); 19 beta-lactam as monotherapy, of whom 4 had failure (21.1%); and 16 other regimens of whom 9 had failure (56.3%). In Table 2 , there is a summary of the initial antibiotic treatment and etiology in the treatment failure group.

Table 2: Treatment failure group. Causal microorganism and initial empirical treatment.

Microorganism	Treatment		Comment
	Antibiotic (cases)	Adequacy	Resistance
<i>S. pneumoniae</i>	Cef3+Mcl (8)	8 Adequate	1 R to peniciline, sensible to Cef3
<i>S. pneumoniae</i>	Cef3+Levofl (5)	5 Adequate	1R to Mcl
<i>S. pyogenes</i>	Cef3+Mcl(1)	1 Adequate	-
<i>Legionella</i>	Betalactam+Mcl (2)	5 Adequate	-
<i>S. aureus</i>	Betalactam+Levofl (3)		
	Cef3+Mcl (3)	5 Adequate	-
<i>S. aureus MRSA</i>	Levofl (1)		
	Piper+cefepime (1)		
	Cef3+Mcl(1)	1 Inadequate	-
<i>Pseudomonas</i>	Cef3+Mcl (2)	2 Inadequate	-
	Cefepime+Mcl (1)	1 Adequate	
<i>Pseudomonas+MRSA</i>	Levofl (1)	1 Inadequate	
	Cefepime+ciprofl (1)	1 Inadequate for MRSA	-
		3 Adequate	
<i>H. influenza</i>	Cef3+Levofl (2)	3 Adequate	-
<i>E. coli</i>	Cef3+Mcl(1)		
	Betalactam+Mcl (4)	1 Inadequate	1 R to Cef3
<i>E. coli+ S. aureus</i>	Cef3+Mcl(1)	3 Adequate	
<i>Enterococcus</i>	Levofl (1)	1 Adequate	-
	Betalactam+Mcl (1)	2 Inadequate	-
<i>Anaerobios</i>	Cef3+Mcl (1)	1 Inadequate	-
<i>Nocardia</i>	Cef3+Levofl (1)	1 Inadequate	-
Fungi	Cef3+ Mcl (2)	2 Inadequate	-
Tuberculosis	Cef3+ Mcl(1)	2 Inadequate	-
	Levofl (1)		
<i>Acinetobacter</i>	Cef3+Mcl (1)	1 Inadequate	-
<i>Morganella</i>	Imipenem (1)	1 Adequate	-

Definition of abbreviations: R=resistance; Cef3=3rd generation cephalosporin; Mcl=macrolide (claritromicin or azitromicin); Betalactam=Coamoxiclav or cephalosporin 3rd or 4th generation; Levofl=Levofloxacin.

Initial severity and systemic cytokines and markers.

The results of cytokines, CRP and PCT days 1 and 3 in the two groups are depicted in Table 3. Globally, the concentrations of all these determinations decreased from days 1 to 3. On day 1 the medians were significantly higher in more severe patients (Fine risk classes IV-V) compared with lower risk classes (I-III) for PCT (1.6 ng/ml vs 0.4, p<0.001) and almost significant for TNF α (Table 4). However, no

statistical differences were found for IL- 6 (21 vs 23 pg/ml), IL- 8 (10 vs 8 pg/ml) and CRP. On day 3, only a significant elevation in PCT was found in severe CAP.

Table 3: Results of cytokines and markers days 1 and 3 in the group with treatment failure and the control group.

	FAILURE				p
	YES		NO		
	mean±sd	median	mean±sd	median	
DAY 1					
CRP	22.7±11	23	16.3±10	15.9	<0.001
PCT	12.8±44.8	1.47	3.7±7.9	0.59	0.06
TNF α	62.5±112.6	32	31±21.4	26	0.08
IL-1	43.8±76.4	17	79.9±201.3	24	NS
IL-6	939.9±2228.38	186	156±290.4	54	<0.001
IL-10	88±396.1	8	13±25.2	4	NS
IL-8	366±1899.8	23	11.9±16.65	7	0.006
DAY 3					
CRP	12.5±9.2	11.6	6.3±5.5	4.1	<0.001
PCT	1.3±3.6	0.5	0.7±1.3	0.29	0.01
TNF α	31.5±23.7	27	23.2±15.5	18	0.057
IL-1	36.3±55.3	19	51.5±115.3	16	NS
IL-6	188.1±341.6	75	54.6±77.6	19	<0.001
IL-10	30±109.5	4	22.8±99.1	3	NS
IL-8	13.9±16.4	9	15±29.1	9	NS

Definition of abbreviations: CRP=C reactive protein; PCT= procalcitonin; NS=not significant.

Treatment failure

Higher medians of CRP and IL-6 were found on days 1 and 3 in patients with therapeutic failure. Also, on day 1 the levels of IL-8, and on day 3 the levels of PCT were higher in the treatment failures. Statistical analyses were performed in patients stratified by PSI and the results are depicted in Table 4. No differences were found in levels of PCR, PCT and cytokines, at day 1 and 3, between patients with treatment failure with an infectious or unknown etiology.

Table 4: Results of cytokine values stratified by initial severity, low (Fine I-III) and high (IV-V) and treatment failure.

	Global		Failure		
	Median (P ₂₅ -P ₇₅)	p	YES	NO	p
			Median (P ₂₅ -P ₇₅)	Median (P ₂₅ -P ₇₅)	
CRP					
Day 1					
Low Fine	18.5 (11.4-28.3)	ns	18.6 (15.5-29.6)	18.2 (10.5-26.5)	NS
High Fine	17.7 (8.7-28.2)		24.2 (17.3-31.6)	13.8 (7.4-26.4)	<0.001
Day 3					
Low Fine	6.4 (2.3-11.7)	ns	11.8 (3.3-20.0)	5.5 (2.3-9.3)	0.009
High Fine	6.8 (3-12.9)		11.4 (4.3-20.0)	4.8 (2.4-9.6)	<0.001
PCT					
Day 1					
Low Fine	0.44 (0.24-1.6)	0.001	0.60 (0.30-1.83)	0.41 (0.23-1.61)	NS
High Fine	1.6 (0.4-4.4)		2.50 (0.92-15.75)	1.33 (0.35-2.93)	0.013
Day 3					
Low Fine	0.3 (0.15-0.5)	0.01	0.32 (0.15-0.49)	0.27 (0.14-0.51)	NS
High Fine	0.5 (0.2-1.3)		0.92 (0.40-1.97)	0.37 (0.16-1)	<0.001
TNF α					
Day 1					
Low Fine	28 (17-44)	0.06	26 (16-34)	29 (17-45)	NS
High Fine	35 (19-56)		45 (22-67)	32 (19-52)	NS
Day 3					
Low Fine	3 (12-42)	ns	25 (12-39)	22 (12-47)	NS
High Fine	26 (14-41)		28 (14-45)	25 (13-37)	NS
IL-1					
Day 1					
Low Fine	23 (12-44)	ns	14 (0-40)	26 (14-46)	NS
High Fine	18 (5-44)		16 (3-51)	22 (8-43)	NS
Day 3					
Low Fine	19 (9-39)	ns	21 (2-44)	18 (9-38)	NS
High Fine	14 (2-36)		12 (0-36)	14 (5-36)	NS
IL-6					
Day 1					
Low Fine	79 (37-225)	ns	162 (79-607)	63 (25-182)	0.001
High Fine	107 (36-318)		219 (70-1007)	82 (30-243)	<0.001
Day 3					
Low Fine	27 (3-105)	ns	102 (27-140)	12 (1-68)	0.001
High Fine	35 (13-93)		82 (26-219)	23 (9-53)	<0.001
IL-10					
Day 1					
Low Fine	4 (0-16)	ns	6 (0-35)	3 (0-12)	NS
High Fine	9 (0-28)		12 (0-50)	7 (0-19)	NS
Day 3					
Low fine	2 (0-9)	ns	3 (0-19)	2 (0-7)	NS
High Fine	5 (0-15)		6 (0-15)	3 (0-15)	0.086
IL-8					
Day 1					
Low Fine	8 (2-16)	ns	8 (2-21)	9 (2-16)	NS
High Fine	11 (3-25)		24 (6-63)	8 (2-18)	<0.001
Day 3					
Low Fine	8 (2-14)	ns	5 (0-14)	8 (2-14)	NS
High Fine	10 (3-19)		11 (3-30)	10 (3-17)	NS

Definition of abbreviations: CRP=C reactive protein; PCT= procalcitonin; NS=not significant.

The diagnostic value of therapeutic failure for each of the cytokines, CRP and PCT was determined by the calculation of the area under the curve (ROC) for both days 1 and 3 (Table 5), with a greater area being found for IL-6 on days 1 and 3 with the area of CRP being greater than that of PCT (respect to null hypothesis, that is an area of 0.5).

Table 5: Results of the area under the roc curve for cytokines and markers in therapeutic failure

	Area under the ROC curve	
	Value (CI 95%)	P*
DAY-1		
CRP	0.616 (0.53-0.70)	0.01
PCT	0.595 (0.5-0.68)	0.03
TNF α	0.493 (0.40-0.58)	NS
IL-1	0.394 (0.30-0.48)	0.018
IL-6	0.689 (0.60-0.77)	<0.001
IL-10	0.548 (0.45-0.64)	NS
IL-8	0.556 (0.46-0.64)	NS
DAY 3		
CRP	0.701 (0.61-0.78)	<0.001
PCT	0.628 (0.54-0.70)	0.004
TNF α	0.557 (0.46-0.64)	NS
IL-1	0.455 (0.36-0.54)	NS
IL-6	0.725 (0.64-0.8)	<0.001
IL-10	0.574 (0.48-0.66)	NS
IL-8	0.501 (0.40-0.59)	NS

* respect to null hypothesis; that is, an area of 0.5

The correlation of the cytokines versus CRP and PCT days 1 and 3 was studied. On day 1, a significant positive correlation was found between IL-6 and CRP (ρ : 0.52, $p < 0.0001$), PCT (ρ : 0.42, $p < 0.0001$), TNF α (ρ : 0.34, $p < 0.001$), IL-10 (ρ : 0.28, $p < 0.0001$) and IL-8 (ρ : 0.32, $p < 0.0001$). On day 3 there was also a significant positive correlation between IL-6 and CRP (ρ : 0.58, $p < 0.0001$), PCT (ρ : 0.31, $p < 0.0001$) and TNF α (ρ : 0.22, $p < 0.001$), but not with either IL-8 or IL-10. The correlation between CRP and PCT was significant for both days 1 (ρ : 0.38, $p < 0.0001$) and 3 (ρ : 0.42, $p < 0.0001$). The highest correlation was found between CRP and IL-6 on day 3 and day 1, respectively.

Multivariate analysis. Predictive model of therapeutic failure

Three logistic regression analyses were performed to predict treatment failure (Table 6). In the first model only measurements of cytokines, CRP and PCT obtained day 1 were employed. In the second model only those obtained on day 3 were used. In the third model, both of them were employed as independent variables. Systemic cytokines, CRP and PCT were dicotomized using the median as the threshold: CRP day 1 ≥ 23 mg/l and day 3 ≥ 12 mg/l, PCT day 1 ≥ 1.5 ng/dl and day 3 ≥ 0.5 ng/dl, IL-6 day 1 ≥ 190 pg/ml and day 3 ≥ 92 pg/ml, IL-8 day 1 ≥ 13 pg/ml and day 3 ≥ 9 pg/ml, IL-10 day 1 ≥ 9 pg/ml and day 3 ≥ 6 pg/ml. Initial severity (high or low) and comorbid diseases were also introduced in the models as independent variables. The results are depicted in Table 6. The elevation in IL-6 was found to be an independent variable and a predictor of treatment failure in the three models. When all determination were included, the model selected as strongest predictors of failure measurement of cytokines at 3 day, including IL-6 (OR: 3.6), CRP (OR: 3.3), and IL-10(OR: 2.2). The Chi-square goodness-of-fit analysis demonstrated the adequacy of the three models ($p > 0.05$).

Table 6: Results of three regression logistic analyses to predict treatment failure

	TREATMENT FAILURE		
	B	OR (95% CI)	P
Markers day 1*			
IL-6	1.03	2.8 (1.6-4.9)	<0.001
Markers day 3†			
IL-6	1.2	3.3 (1.6-7.1)	0.002
CRP	0.9	2.6 (1.2-5.5)	0.013
Markers day 1 and 3‡			
IL-6 day 3	1.2	3.6 (1.6-7.4)	0.002
CRP day 3	1.1	3.3 (1.3-6.2)	0.007
IL-10 day 3	0.8	2.2 (1.4-8.5)	0.03

*Independent variables: Fine risk class categorized as high or low, TNF α , PCT, IL-8 IL-10 on day 1. † Independent variables: Fine risk class categorized as high or low TNF α , PCT, IL-8 IL-10 on day 3. ‡Independent variables: Fine risk class categorized as high or low TNF α , PCT, IL-8 IL-10 on days 1 and 3. Adjusted for age, gender, comorbidity: COPD, cardiac insufficiency, diabetes and CNS disorder.

DISCUSSION

The most important findings of this study are: 1) The median levels of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 were significantly higher in patients with treatment failure than those without at the first day and the levels of IL-6 were higher after 72 hours of treatment; 2) PCT and CRP were also significantly higher on day 3 and CRP was higher on day 1 in the treatment failure group; 3) The increases in proinflammatory IL-6 and CRP on day 3 were the strongest independent predictors of treatment failure after adjusting for age, gender and initial severity; 4) There was a significant positive correlation between elevated levels of IL-6 and CRP days 1 and 3.

Treatment failure is observed in 15 % of the patients hospitalized for CAP and it plays an important role in determining the final prognosis of this infection since mortality is high in these patients (4). The knowledge of the profile of cytokines associated with a lack of response would provide additional information to prognostic scales and would allow more in depth understanding of the inflammatory response of the host related to a worse outcome.

This study confirms, in the setting of CAP, the systemic increase in proinflammatory cytokines such as TNF α , IL-6 and IL-8 and anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and the biological markers CRP and PCT on the first day, with a reduction after 72 hours of treatment. However, those with treatment failure had less of a reduction at day 3 than those with a good clinical response (Table 4). Furthermore, the systemic increase in the proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 was significantly higher in the group with therapeutic failure compared to the control group. While some authors (18, 19) have found higher cytokine levels in more severe patients, we found a greater increase in therapeutic failure. For example: IL-6 and CRP (day 1 and 3) were higher in patients with a low severity CAP (Fine risk class I-III) but with treatment

failure compared to those with a high severity (IV-V), albeit with good therapeutic response. However, since the more severe patients have higher percentages of therapeutic failure, this would explain the findings of prior reports showing higher levels of cytokines in those groups (18). The CRP also shows a similar behavior, presenting higher levels in treatment failure. Nonetheless, the elevation in PCT demonstrates a relationship both with initial severity and therapeutic response: higher values with greater severity and lack of response. Masía *et al.* (20) also found that PCT values correlated with initial severity, measured with Fine class; and Prat *et al* (21) with bacteremic pneumonia.

After 72 hours of antibiotic treatment a systemic reduction in cytokines and biological markers was observed in the whole group of patients. However, significantly higher values of IL-6, CRP and PCT were found in patients with therapeutic failure than in controls. In fact, the area under the ROC curve demonstrated that the determinations of IL-6 and CRP on the third day had greater predictive value than the values of the first day. The reduction in CRP values in the first 4 days in CAP have been related to adequate therapeutic response (14, 22). Luyt *et al* (13) also found that the value of PCT as a predictor of failure in VAP with bad evolution was greater on the 3rd and 7th day of treatment

Since treatment failure may be related to different factors (4), we matched our patients for age, gender and initial severity and confirmed our results with multivariate analysis. Thus, after adjusting for severity and comorbidity, we corroborated the independent predictive value for treatment failure of the elevation of CRP (≥ 12 mg/l) and IL-6 (≥ 92 pg/ml) the third day and, curiously, another cytokine appeared: IL-10. The distribution of antimicrobial regimens were similar between the treatment failure and control groups. When initial antimicrobial therapy was evaluated with respect to

microbiological results, we found that treatment was adequate in about 80% of patients. In those with treatment failure and a known etiology, inadequate treatment was detected if there was an unusual microorganism, but rarely for antimicrobial resistance. An interesting finding is that even patients with adequate antimicrobial treatment, most of them with *S pneumoniae* CAP, could develop treatment failure, highlighting the importance of the response of the host .

Few studies have analyzed local and systemic response of cytokines in nonresponding pneumonia (12, 23). In patients empirically treated for ICU-acquired pneumonia, Ioanas *et al* (12) found that high serum levels of IL-6 and IL-8 days 1 and 3 were an independent predictive factor of risk of nonresponding pneumonia and death.

Studies on the profile of response of proinflammatory cytokines in the lung are not possible in clinical practice and thus the study of the kinetics of serum levels of biological markers of infection are becoming relevant to evaluate therapeutic response (24) and, eventually, to design treatment strategies aimed at modulating response. We have confirmed the positive correlation between serum levels of IL-6 and CRP levels on days 1 and 3 and also between IL-6 and PCT levels on the same days. This correlation is logical since CRP is synthesized in the liver particularly in response to stimuli by proinflammatory cytokines and although less known, it is plausible that the increase in PCT is also modulated by cytokines.

The identification of biological markers which are able to recognize therapeutic failure constitutes another step towards better knowledge of host response against infection. Furthermore these markers may be of great aid in identifying patients who are susceptible to specific treatments capable of modulating inflammatory response to benefit the prognosis (7,25,26). Montón *et al* (27) found that the use of glucocorticoids in the treatment of severe pneumonia reduced inflammatory response with a decrease in

IL-6 and TNF α and a lower associated mortality. More recently, in a randomized study in severe CAP, Confalonieri *et al* (28) reported a lower mortality, a lesser organ dysfunction syndrome and also lower CRP values in patients who had received treatment with intravenous hydrocortisone.

In conclusion, in patients with treatment failure we found an increase in systemic proinflammatory response on the first day and after 72 hours of treatment compared to control patients. A good correlation was detected between IL-6 and CRP values. Serum levels of CRP and IL-6 measured on day 1 and CRP, PCT and IL-6 on day 3 may be useful as indicators of treatment failure in CAP.

REFERENCES

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *Jama* 1999;281:61-66.
2. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-772.
3. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:154-160.
4. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960-965.
5. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:502-508.

6. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001;119:419S-425S.
7. Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001;16:76-84.
8. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1105-1113.
9. Waterer GW, Wunderink RG. Genetic susceptibility to pneumonia. *Clin Chest Med* 2005;26:29-38.
10. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
11. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939-943.
12. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:938-945.
13. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
14. 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.
15. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, Aldabo I, Mensa J, Martinez R, et al. Markers of treatment failure in community-acquired pneumonia. A case-control study [abstract]. *Proc Am Thoracic Soc* 2006;3:A836.

16. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-250.
17. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons, Inc ed. New York, 1989.
18. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20:990-995.
19. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-472.
20. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128:2223-2229.
21. Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect* 2006;52(3):169-77.
22. Pova 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;25:804-812.
23. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-1753.
24. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.

25. Nelson S, Bagby GJ, Dale D. Cytokine treatment of bacterial pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001;16:38-46.
26. Moore TA, Standiford TJ. Cytokine immunotherapy during bacterial pneumonia: from benchtop to bedside. *Semin Respir Infect* 2001;16:27-37.
27. Monton C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rano A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:218-220.
28. 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;171:242-248.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dois artigos apresentados nesta tese foram escritos em momentos diferentes e são necessários alguns comentários para explicar as diferenças que podem ser encontradas.

O primeiro estudo foi redigido ao final da coleta de dados, quando a resposta inflamatória ainda não havia sido avaliada. Os conceitos de pneumonia comunitária grave e fracasso terapêutico (entre 24 e 72 horas), utilizados para a redação do artigo, foram aqueles estabelecidos na literatura. Este ponto extensamente abordado na discussão do primeiro artigo. Sendo assim, foram excluídos do primeiro estudo os pacientes que apresentavam choque séptico ou necessidade de ventilação mecânica à admissão, ou antes das 24 horas de tratamento antimicrobiano.

Quando foram disponibilizados os resultados da resposta inflamatória, analisou-se primeiramente o padrão da resposta inflamatória nos pacientes com evolução inadequada à admissão ou antes das 24 horas de tratamento antimicrobiano, em comparação com aqueles que fracassavam entre 24 e 72 horas. Um achado importante verificado após esta análise foi a ausência de diferenças no padrão de resposta inflamatória entre estes dois grupos. Com base nestes resultados, optamos por redigir o artigo da resposta inflamatória, definindo como fracasso terapêutico precoce os pacientes que evoluíam desfavoravelmente nas primeiras 72 horas de tratamento.

Até o momento, a única medida comprovada para o tratamento efetivo da PAC é o uso de antimicrobianos. Ainda não há evidência científica adequada para a recomendação de outras medidas, como o uso de imunomoduladores (corticosteróides sistêmicos) no tratamento adjuvante da PAC, apesar de o tema ser cada vez mais discutido. Desta forma, quando nos deparamos com o termo fracasso terapêutico ainda estamos pensando em fracasso ao tratamento antimicrobiano.

Alguns achados deste trabalho como o número de pacientes com evolução inadequada, a despeito de antibioticoterapia correta, e o percentual de pacientes que fracassam sem causa conhecida, sugere que o termo fracasso terapêutico deva ser avaliado de forma mais abrangente, considerando não somente a resposta ao tratamento antimicrobiano, como também, a resposta inflamatória do paciente à pneumonia.

7. TEMA LIVRE APRESENTADO NA ATS 2006 . SAN DIEGO

MARKERS OF TREATMENT FAILURE IN COMMUNITY-ACQUIRED

PNEUMONIA. A CASE-CONTROL STUDY. [Publication Page: A836]

R. Menendez, MD, M. Cavalcanti, MD, S. Reyes, MD, I. Aldabo, J. Mensa, MD, R. Martinez, MD, X. Filella, MD, A. Torres, MD, Valencia, Barcelona, Spain

Rationale. The lack of response to antimicrobial treatment in community-acquired pneumonia (CAP) worsens outcome. The objective of our study was to evaluate the diagnostic value of serum procalcitonin and C reactive protein (CRP) as markers of treatment failure in CAP.

Methods. We designed a case control study in a prospective cohort of patients hospitalized in two tertiary care hospitals with CAP. All patients with treatment failure were identified and were matched by age, gender and initial severity with a similar group as control. Serum procalcitonin and C reactive protein were obtained at day 1 and after 72 hours of treatment. Treatment failure was the evaluated endpoint.

Results. 79 patient with treatment failure and 79 matched controls were included. The median levels of CRP and procalcitonin on day 1 and 3 was higher in patients with treatment failure with respect to those without failure (Table 1). Diagnostic value for treatment failure was calculated with COR curves and results are depicted in Table 1.

Conclusions. Procalcitonin and PCR on day 1 and 3 are useful as predictors of treatment failure in CAP.

	Failure/Response*	Area under ROC curve (95%CI)	p
CRP day 1	23 / 15.9	0.66 (0.57-0.75)	0.001
CRP day 3	11.6 / 4.1	0.69 (0.6-0.79)	0.001
Procalcitonin day 1	1.5 / 0.6	0.59 (0.5-0.68)	0.053
Procalcitonin day 3	0.5 / 0.3	0.63 (0.53-0.73)	0.01

* p<0.05

8. ESTUDO EM DESENVOLVIMENTO

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO FRACASSO DO TRATAMENTO EMPÍRICO NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE.

Este estudo é um dos braços do projeto intitulado “FRACASO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”, assim como os dois artigos previamente apresentados. O projeto tem financiamento do FIS PI 041136.

Foram obtidas amostras de sangue periférico dos 456 pacientes incluídos no estudo, e o sangue total foi conservado em criotubos congelados a -70°C .

Em parceria com o Dr. Grant W. Waterer, da University of Western Australia, está sendo extraído o DNA destas amostras para avaliação de polimorfismos genéticos e estudo da sua correlação com o fracasso terapêutico.

Serão estudados os seguintes polimorfismos genéticos: TNF alpha -238, -308, -376, -856. Linfotóxina +250. Interleukina 6, -174, -373, -572, -597, Interleukina 10, -1082, 819, -592, Heat shock protein 70-1, -326, -28, 70-2, +1267, -178, FcyRIIA H131R, antagonista del R α de Interleukina 1, -2016, Interleukina -1beta +3953, -511.

9. APENDICE I: TERMO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Impreso de consentimiento válido para la participación en un estudio genético

Título del estudio:

Fracaso del tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

Iniciales de la persona _____ Número Caso _____

1. Antecedentes y propósito del estudio

Los científicos han aprendido muchas cosas sobre la forma en que nuestros genes determinan nuestros rasgos físicos y nuestra salud. Por ejemplo, hay genes que determinan el color del pelo o de los ojos de una persona, mientras que otros tienen que ver con la aparición de ciertas enfermedades.

Le pedimos que participe en este estudio porque usted padece una neumonía. El propósito de este estudio es averiguar qué genes influyen en la aparición de esta enfermedad. Igualmente, se van a buscar en su sangre productos que permitan diagnosticar y conocer mejor cómo se desarrolla su enfermedad.

Los estudios genéticos que se realizarán serán la determinación de los siguientes polimorfismos de nucleótidos: TNF alpha -238, -308, -376, -856. Linfotóxina +250. Interleukina 6, -174, -373, -572, -597, Interleukina 10, -1082, 819, -592, Heat shock protein 70-1, -326, -28, 70-2, +1267, -178, FcγRIIA H 131R, antagonista del R_c de Interleukina 1, -2016, Interleukina -1β +3953, -511.

El estudio de inflamación determinará: Interleukinas 6, 8, 10, 2, 18, 1b, TNF-alfa y procalcitonina.

2. ¿Qué ocurrirá si decido participar en este estudio?

Le harán preguntas relativas a sus antecedentes médicos y a los de otros miembros de su familia. También le pediremos que permita que se le extraigan dos muestras de sangre (aproximadamente 38 ml.). Se hará todo lo posible para que estas dos muestras coincidan con extracciones que se realizan habitualmente en la planta, evitando así extracciones de sangre extraordinarias.

En total van a participar 450 pacientes.

3. ¿Existe algún riesgo?

Habitualmente, las muestras de sangre se extraen de una vena del antebrazo o del dorso de una mano. Puede que sienta una leve molestia cuando se introduce la aguja en la vena, pero, si lo desea, se le puede aplicar un poco de crema anestésica, que insensibiliza la zona. Algunas veces pueden producirse hematomas, pero desaparecen al cabo de unos días. Podría suceder que sufriera un desmayo; de cualquier forma, el

personal médico que se hallará presente tomará las medidas oportunas para atenderle en el improbable caso que se sienta mal cuando se le extraiga la muestra de sangre.

4. ¿Qué beneficios me reportará el hecho que participe en el estudio?

Su participación en este estudio no le reportará ningún beneficio inmediato. Se tardará varios años en evaluar los resultados que se obtengan en este estudio. No obstante, con su participación usted puede ayudarnos a conocer mejor los genes que influyen en la neumonía adquirida en la comunidad y a avanzar en su tratamiento. De esta forma, es posible que, en el futuro, podamos saber qué personas están predispuestas a padecer neumonía y, así administrarles antes un tratamiento eficaz e, incluso, evitar totalmente la progresión de la enfermedad. También es posible que en el futuro, y como resultado de este estudio, tal vez, se podrán producir dispositivos diagnósticos y medicamentos para esta enfermedad.

Aunque a usted no le facilitaremos ningún dato concreto que se haya obtenido en el estudio, sí le informaremos de los resultados generales del estudio, si es que son importantes.

5. ¿Está garantizada la confidencialidad de los datos personales?

El estudio ha sido diseñado de tal forma que sus datos personales – por ejemplo, su nombre y su dirección – se mantengan siempre separados de su expediente médico y de los resultados de la investigación genética. Además, toda la información clínica y los datos genéticos sobre usted serán codificados antes de ser enviados para que se proceda a su análisis científico. Esto significa que, en los cuestionarios, en la muestra de sangre y en los resultados genéticos, únicamente figurarán unos números de identificación. Además, nos aseguraremos que ninguna de las personas que intervengan en la evaluación científica puede conocer sus detalles personales. Todos los cuestionarios y las muestras de sangre; se enviarán codificados a centros de investigación donde extraerán y conservarán el material genético llamado ADN a partir de sus células de la sangre.

Insistimos en que todos los participantes en el estudio tratarán con carácter confidencial la información personal sobre usted. Es posible que el personal que intervenga en el estudio, así como las autoridades gubernamentales y los Comités de Ética o los Consejos Institucionales de Revisión tengan que examinar su expediente médico para comprobar que el trabajo de investigación genética se está realizando correctamente; de cualquier forma, sus datos personales seguirán siendo confidenciales.

En su expediente médico no figurará la información de índole genética. Si, como resultado de la realización de pruebas médicas indicadas en el protocolo de este estudio, el médico realiza un hallazgo sanitario importante, ese quien tiene la obligación de informarle al respecto.

6. La participación en el estudio ¿es totalmente voluntaria? ¿Qué sucedería si decidiese dejar de participar en él?

La participación en este estudio es enteramente voluntaria y, además, usted podrá optar abandonararlo cuando lo desee. Si decide dejar de participar antes que se hayan enviado al

centro de investigación genética la muestra de sangre que se le haya extraído, y desea que ésta sea destruida, el médico del estudio tendrá la obligación de hacerlo en el mismo lugar donde esté guardada. En el caso de que se haya enviado al centro de investigación genética, la obligación de asegurarse de que sea destruida recaerá en el médico del estudio y en la compañía farmacéutica que lo patrocina. Además, el médico podrá pedirle en cualquier momento que deje de participar en el estudio si lo considera oportuno.

7. *¿Qué puede suceder si surge algún problema médico durante el estudio?*

Si usted sufre alguna lesión como consecuencia de su participación en este estudio, se le proporcionará el tratamiento médico necesario.

8. *¿Puedo ser excluido del estudio?*

Sí, si el médico cree que es lo más conveniente para usted o para los objetivos del estudio.

9. *¿Recibiré alguna compensación económica por participar en el estudio?*

No. Es posible que los resultados que se obtengan como consecuencia de la investigación que se realice tengan valor a efectos de propiedad comercial o intelectual (por ejemplo, como una patente). Al otorgar su consentimiento para participar en el estudio, usted acepta que los resultados de la investigación y cualquier invento posterior son propiedad del investigador.

10. *¿Qué implica que otorgue mi consentimiento para participar en el estudio?*

Si usted decide participar en el estudio, se le pedirá que firme un informe de consentimiento, que es un documento que ha sido redactado en colaboración con el Comité de Ética o con el Consejo Institucional de Revisión. El hecho de que lo firme no significa que renuncie a ninguno de los derechos legales que usted tiene.

Su disposición a participar en este estudio de investigación genética constituye una valiosa contribución al avance de los conocimientos médicos. Gracias de antemano por considerar tomar parte en este estudio. Si desea hacer alguna pregunta más, el personal médico del estudio estará encantado de contestársela. Para ponerse en contacto con ellos, sus datos son:

Nombre: _____

Dirección: _____

Número de teléfono: _____

Título del estudio:

Fracaso del tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

- Acepto voluntariamente, participar en este estudio.
- He leído y entendido el folleto de información para el paciente, y se me ha dado la ocasión de hacer preguntas sobre los aspectos que no entendía.
- Comprendo que puedo abandonar el estudio cuando lo desee y que ello no condicionará el tratamiento médico que recibe posteriormente.
- Comprendo que, con motivo de mi participación en el estudio, se necesita información que figura en mi expediente médico y que, al firmar y fechar este impreso de consentimiento, doy mi conformidad para que las autoridades sanitarias y el comité de ética puedan examinar mi expediente médico.
- Mi muestra de sangre será utilizada para buscar productos de genes que puedan estar relacionadas con el desarrollo de neumonías, pero no para investigaciones de ninguna otra enfermedad.
- Acepto participar en el estudio y que se me extraiga sangre para los análisis del ADN y de estudios de inflamación.

SI

NO

He recibido una copia del impreso de información para el paciente y del impreso de otorgamiento del consentimiento.

Nombre del paciente
(por favor, en letra de imprenta)

Fecha
(escrita por el paciente)

Firma del paciente o de su representante legal

Yo, _____ atestigo que he explicado la naturaleza de este estudio al paciente y he respondido detalladamente a todas las preguntas que éste me ha formulado.

Cargo

Firma

Fecha

10. APENDICE II. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS



HOJA DE RECOGIDA DE DATOS - NEUMONIA COMUNITARIA

FILIACIÓN		
Fecha ingreso: __/__/__ Fecha inclusión __/__/__ Fecha alta __/__/__ N° Caso _____		
Edad _____	Sexo __ 0. Hombre 1. Mujer	Ingreso Hospitalario __ 0. No 1. Sí
Días de Estancia _____		

ANTECEDENTES			FINE (0-5) _____
Neumonia Previa __ 0. No 1. Sí	Ingreso Previo __ 0. No 1. Sí		ECOG (0-5) _____
Asilo __ 0. No 1. Sí 2. Desc	Aspiración __ 0. No 1. Sí 2. Desc	Tabaco __ 0. No 1. Sí Paq/año _____ 2. Ex (tiempo: _____)	
Alcohol __ 0. No 1. Sí Gr/día _____ 2. Ex	Cortis inh _____ 0. No 1. Sí 2. Desc	Insuf. Card _____ 0.No 1. Sí	
Insuf. Renal Crónica _____ 0. No 1. Sí	Diabetes Mellitus _____ 0. No 1. Insulina	Cirrosis _____ 0. No 1. Sí 2. H.O	
Fármacos __ 0. Anti H2 1. AAS 2. Cortis vo (dosis _____)	EPOC __ 0.No 1. Sí	ADVP __ 0. No 1. Sí	
VIH __ 0. No 1. Sí N° CD4 _____	Días ATB último mes 0.No 1. Sí	Tipo _____	
Immunodeprimido _____ 0. No 1. Sí	Enf. Neurológica _____ 0. No 1. Sí Tipo _____		
Neo Activa __ 0. No 1. Sí	Remisión __ 0. No 1. Sí	Protocolo __ 0.No 1. Sí Tipo _____	

ANTECEDENTES DE INFECCION			
Neumonía previa: 0.No 1.Si	Hospitalización 0. No 1. Si	UCI: 0.No 1.Si	
D.pleur. asociado: 0.No 1.Si	0.Drenaje pleural 0. No 1.Si	V. Mecánica: 0.No 1.Si	Bacteriemia: 0.No 1.Si
Infecciones imp. Sepsis 0.No 1.Si	Meningitis: 0.No 1.Si	Infecç.repetición: 0.No (sinusitis) 1.Si	Fiebre 0.No 1.Si
Cirug. Senos: 0.No 1.Si			
Adoptado 0.No 1.Si	Padres/abuelos exit por NAC: 0.No Edad _____ 1.Si	Padres infecç graves: 0.No 1.Si Mening.	
Hijos: 0. NO 1.Si	inf. graves: 0.No 1. Si	Familiares inf. graves: 0.No 1.Si	Exitus 0. No 1.Si

EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Día final
Estabilidad clínica											
Temp $\leq 37.2^\circ$											
IrpA											
TAS ≥ 90											
FC ≤ 100											
FR ≤ 24											

MICROBIOLOGIA

	Gram esputo	Cultivo esputo	Ziehl	Hemocultivos	Líquido pleural	Frotis nasal y faringeo
Realizado (sí/no)						
Fecha						
Resultado						
	Punción transtorácica	Cateter Telescopado	L.B.A	BAS	Ag. Pneumococo	Ag. Legionella
Realizado (sí/no)						
Fecha						
Resultado						

ANTIBIOGRAMA

Muestra				
Fecha:				
Microorganismo				
Penicilina				
Ampicilina				
Amox/Ac.Clav.				
Cefuroxima				
Cefotaxima				
Ceftazidima				
Eritromicina				
Vancomicina				
Ciprofloxacino				
Amikacina				
Imipenem				
Otros				

SEROLOGIAS

	1er Control (fecha)		2º Control (Fecha)	
	IgM	IgG	IgM	IgG
Chlamydia pneumoniae				
Coxiella burnetti				
Chlamydia psittaci				
Legionella pneumophila				
Mycoplasma pneumoniae				
Virus (especificar)				

Fracaso al tto empírico 0. No
1. Si

Fecha: _____

Tipo de fracaso : 0. Neumonía no responde (fiebre + leucocitosis, tos, secreciones, disnea)
1. Neumonía progresiva (desarrollo de insuf. resp. aguda y/o shock séptico)

Causa de NAC no responde: 1. Fiebre
2. Persistencia de síntomas
3. Persistencia de leucocitosis
4. Persistencia PCR elevada
5. Empeoramiento Rx

Causa de neumonía progresiva: 0. VM
1. Shock

Tipo de fracaso: 1. Infección primaria (patógeno no detectado en las investigaciones iniciales)
2. Infección definitiva persistente (presencia del mismo patógeno en investig. iniciales y sucesivas)
3. Infección probable persistente (patógeno inicialmente pero no en las sucesivas investigaciones)
4. Infección nosocomial (patógeno que no presente inicialmente y habitualmente asociado con la HAP)
5. Etiología no infecciosa (diagnóstico alternativo definitivo)
6. No diagnóstica (no se demuestra una causa infecciosa o no infecciosa de forma definitiva)

Reevaluación a las 72h o posteriormente		
FR	_____	Tipo de infiltrado radiológico
FC	_____	
TAS/TAD	_____	
Confusión	0. no 1. si	
Leucocitos	_____	1. Sin cambios 2. Empeoramiento 3. Bilateral 4. Derrame pleural
PCR	_____	
PaO2/FiO2	_____	

Gérmens asociado al fracaso: _____

Horas desde el inicio del tratamiento intrahospitalario hasta el diagnóstico del fallo del tratamiento: _____

OBSERVACIONES

Fecha ingreso UCI _____ Fecha alta UCI _____
 APACHE II admisión _____ SOFA admisión _____
 Motivo de admisión: _____

			Fecha inicial	Fecha final
Ventilación non-invasiva	0. No	1. Si	_____	_____
Ventilación invasiva	0. No	1. Si	_____	_____
Shock séptico	0. No	1. Si		
Distress	0. No	1. Si		
Insuficiència renal	0. No	1. Si		
Vasopresor	0. No	1. Si		
Fallo orgánico	0. No	1. Si	1. renal 2. cardiaco 3. respirat 4. hepàtico 5. coagulació 6. neuro	
Neumonía nosocomial	0. No	1. Si	Fecha	_____

Muestra	Fecha	Resultado	

11. APENDICE III. OUTRAS PUBLICAÇÕES CORRELATAS DO AUTOR

Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. Crit Care Med 2006;34:1067-1072.

OBJECTIVE: To assess the risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients, with an emphasis on the inflammatory response. DESIGN: Case-control study. SETTING: Trauma intensive care unit. PATIENTS: Of 190 consecutive mechanically ventilated patients, those with microbiologically confirmed pneumonia (n = 62) were matched with 62 controls without pneumonia. INTERVENTIONS: None. MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Clinical, microbiological, and outcome variables were recorded. Cytokines were measured in serum and blind bronchoalveolar lavage specimens at onset of pneumonia. Multivariate analyses of risk and prognostic factors for ventilator-associated pneumonia were done. Increased severity of head and neck injury (odds ratio, 11.9; p < .001) was the only independent predictor of pneumonia. Among patients with pneumonia, serum levels of interleukin-6 (p = .019) and interleukin-8 (p = .036) at onset of pneumonia were higher in nonresponders to treatment. Moreover, serum levels of tumor necrosis factor-alpha (p = .028) and interleukin-6 (p = .007) at onset of pneumonia were higher in nonsurvivors. Mortality in the intensive care unit was 23% in cases and controls. Nonresponse to antimicrobial treatment (odds ratio, 22.2; p = .001) and the use of hyperventilation (p = .021) were independent predictors of mortality in the intensive care unit for patients with pneumonia. CONCLUSIONS: Severe head and neck trauma is strongly associated with ventilator-associated pneumonia. A higher inflammatory response is associated with nonresponse to treatment and mortality among patients with pneumonia. Although pneumonia did not influence mortality, nonresponse to treatment independently predicted mortality among these patients.

PMID: 16484918 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, de la Bellacasa JP, Torres A. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care Med 2004;32(4):938-45.

OBJECTIVE: To prospectively evaluate the predictive factors for the nonresponse to empirical antibiotic treatment and mortality in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. DESIGN: A 1-yr prospective cohort of patients with suspicion of intensive care unit-acquired pneumonia. SETTING: Five medical and surgical intensive care units of Hospital Clinic in Barcelona. PATIENTS: A total of 71 patients with intensive care unit-acquired pneumonia were studied. The definition of nonresponse included at least one of the following: failure to improve the Pao₂/Fio₂ ratio or need of intubation because of pneumonia, persistence of fever or hypothermia and purulent respiratory secretions, worsening of pulmonary infiltrates, or occurrence of septic shock or multiple organ dysfunction not present at onset of pneumonia. INTERVENTIONS: Clinical assessment, including severity scores, blood and quantitative cultures of respiratory secretions, and cytokine measurements in serum and bronchoalveolar lavage at onset of pneumonia and 72 hrs after antimicrobial treatment. MEASUREMENTS AND RESULTS: A total of 44 patients (62%) fulfilled criteria of nonresponse, and at least one cause of nonresponse could be determined in 28 cases (64%): inappropriate treatment in ten (23%), superinfection in six (14%), concomitant foci of infection in 12 (27%), and noninfectious causes in seven cases (16%). The remaining 16 patients with no definite cause of nonresponse presented with septic shock, multiple organ dysfunction, or acute respiratory distress syndrome. Increased levels of interleukin-6 at onset of pneumonia (odds ratio, 9.7; p =.014) was an independent predictor of nonresponse to treatment. Likewise, increased level of interleukin-6 at follow-up (odds ratio, 27; p =.001) was the only independent predictor for hospital mortality. CONCLUSION: Increased systemic inflammatory response was the main predictor of nonresponse to treatment and mortality.

PMID: 15071382 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Editorial: Wunderink RG. A long and winding road. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):1077-9.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA BASE TEÓRICA

1. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1730-1754.
2. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Jr., Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11):1405-1433.
3. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):383-421.
4. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):347-382.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes. *J Pneumol* 27, S1-S40. 2001.
6. DATASUS [página da Internet]. Brasil. Ministério da Saúde [Última atualização em: 26-11-2006 22:09:03]. Disponível em: [http:// www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4):243-250.
8. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5):377-382.

9. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer TT, Marcos MA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):154-160.
10. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin Villasclaras JJ, Borderias L et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59(11):960-965.
11. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164(5):502-508.
12. Genne D, Sommer R, Kaiser L, Saaidia A, Pasche A, Unger PF et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(3):159-166.
13. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Wilson LA, Thompson JJ, Summer WR. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* 1989; 159(2):189-194.
14. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:710-716.
15. Cavalcanti M, Ferrer M., Ferrer R., Morforte R., Garnacho A., Torres A. Risk and Prognostic Factors of Ventilator Associated Pneumonia in Trauma Patients. *Crit Care Med*. In press.
16. Ioanas M., Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X et al. Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:938-945.
17. Happel KI, Bagby GJ, Nelson S. Host defense and bacterial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(1):43-52.

18. Doerschuk CM, Beyers N, Coxson HO, Wiggs B, Hogg JC. Comparison of neutrophil and capillary diameters and their relation to neutrophil sequestration in the lung. *J Appl Physiol* 1993; 74(6):3040-3045.
19. Doerschuk CM. Leukocyte trafficking in alveoli and airway passages. *Respir Res* 2000; 1(3):136-140.
20. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320(6):365-376.
21. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2):316-321.
22. Fanning NF, Kell MR, Shorten GD, Kirwan WO, Bouchier-Hayes D, Cotter TG et al. Circulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor in plasma of patients with the systemic inflammatory response syndrome delays neutrophil apoptosis through inhibition of spontaneous reactive oxygen species generation. *Shock* 1999; 11(3):167-174.
23. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103(2):565-575.
24. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119(8):771-778.
25. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994; 22(4):673-679.
26. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JWM, de Leeuw PW, Drent M et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1105-1113.
27. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119(2 Suppl):419S-425S.

28. Wunderink RG, Waterer GW, Cantor RM, Quasney MW. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and the variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 121(3 Suppl):87S.
29. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groot D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 1994; 343(8899):707-708.
30. Monton C, Torres A, El Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999; 27:1745-1753.
31. Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax* 1999; 54:51-55.
32. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002; 20(4):990-995.