



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Marcelo Spegiorin Moreno

Proteína C-Reativa como Marcador de
Evolução da Pneumonia Nosocomial

São José do Rio Preto
2011

Marcelo Spegiorin Moreno

Proteína C-Reativa como Marcador de
Evolução da Pneumonia Nosocomial

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção de Título de Doutor
no Curso de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Eixo Temático:
Medicina Interna.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Margareth Ajeje
Lobo

São José do Rio Preto
2011

Moreno, Marcelo Spegiorin

Proteína C-Reativa como marcador de evolução da
pneumonia nosocomial / Marcelo Spegiorin Moreno
São José do Rio Preto, 2011
93 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto – FAMERP
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Margareth Ajeje Lobo

1. Proteína C-Reativa; 2. Pneumonia nosocomial; 3.
Marcadores inflamatórios; 4. Terapia antibiótica inadequada.

Marcelo Spegiorin Moreno

Proteína C-Reativa como Marcador de
Evolução da Pneumonia Nosocomial

BANCA EXAMINADORA

TESTE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR

Presidente e Orientador: Suzana Margareth Ajeje Lobo

2º Examinador: Flávia Ribeiro Machado

3º Examinador: Irineu Luiz Maia

4º Examinador: José Luís dos Santos Valiatti

5º Examinador: José Paulo Cipullo

Suplentes: Maurício Lacerda Nogueira

Eliézer Silva

São José do Rio Preto, 17/02/2011.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas e Quadros	vii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	viii
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1. Introdução	1
1.1 Pneumonia nosocomial	2
1.1.1 Definições.....	3
1.1.2 Fisiopatogenia	5
1.1.3 Diagnóstico.....	6
1.2 Biomarcadores prognósticos da evolução da pneumonia	8
1.3 História da Proteína C-Reativa	9
1.3.1 Fisiologia da PCR.....	9
1.3.2 Aplicações clínicas da PCR.....	11
2. Casuística e Método	14
2.1 Desenho do estudo.....	15

2.2 Critérios de inclusão	15
2.3 Critérios de exclusão	16
2.4 Pesquisa microbiológica	16
2.4.1 Lavado broncoalveolar	17
2.4.2 Aspirado traqueal	19
2.4.3 Processamento da amostra, cultura e antibiograma	20
2.4.4 Cultura quantitativa de AT	20
2.4.5 Cultura quantitativa de LBA	21
2.4.6 Antibiograma	21
2.5 Coleta de Dados	22
2.5.1 Ficha clínica.....	22
2.6 Adequacidade da antibioticoterapia	23
2.7 Cálculo da Taxa da PCR (TPCR)	24
2.8 Análise estatística	24
3. Resultados	26
4. Discussão.....	40
5. Conclusões	49
6. Referências bibliográficas	51
7. Apêndices	62
Apêndice 1. Modelo de Formulário usado para coleta de dados.....	63

Apêndice 2. Manuscrito do artigo publicado na revista Journal of Infection
(original em inglês)67

Dedicatória

À minha esposa Tatiana, pela imensa compreensão, dedicação e amor.

Aos meus pais, Salvador e Tida, pelo incentivo em todos os momentos, sendo importantíssimos para a conclusão deste trabalho.

Às minhas irmãs Jamila e Milena, companheiras e conselheiras de todas as horas.

Agradecimentos

A Deus, por me dar forças para vencer mais este desafio.

A minha Orientadora Dr^a Suzana M. A. Lobo, pela confiança e pelos ensinamentos realizados durante a execução deste trabalho e durante a minha formação como intensivista.

Aos colegas plantonistas e diaristas da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Base de São José do Rio Preto, que foram peças importantes durante minha formação.

Aos colegas de residência médica Francine, Gustavo, Patrícia, Renata, Ricardo, Rodrigo, e Vanessa, que fizeram parte de um pedaço da minha história e deixaram saudades.

Aos funcionários da UTI, dentre eles, aos fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, auxiliares de enfermagem e operacionais, pela grande ajuda prestada.

Aos médicos Celso Murilo Matias e Henrique Nietmann que colaboraram para a execução deste trabalho.

Muito obrigado.

Epígrafe

"Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."

Ana Lins dos Guimarães Peixoto Bretas

(Cora Coralina)

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo de preenchimento espacial da molécula de PCR.....	10
Figura 2. Variação da Taxa da PCR de pacientes com boa resposta e má resposta (bifásica e não-resposta), do dia 0 até o dia 10.....	29
Figura 3. Variação da Taxa da PCR comparando grupo boa resposta e má resposta (bifásica + não-resposta), do dia 0 até o dia 10.....	30
Figura 4. Variação da Taxa da PCR comparando grupo boa resposta e má resposta (somente pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente, n= 31).....	31
Figura 5. <i>Box plot</i> da PCR sérica do dia 0 até o dia 10 no grupo má resposta	35
Figura 6. <i>Box plot</i> da PCR sérica do dia 0 até o dia 10 no grupo boa resposta	36

Figura 7. Comparação da taxa de mortalidade geral e adequacidade da antibioticoterapia entre os grupos boa resposta e má resposta 37

Figura 8. Comparação das taxas de mortalidade entre pacientes com antibioticoterapia adequada e inadequada 38

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1. Características dos pacientes com pneumonia confirmada nos grupos boa e má resposta	32
Quadro 1. Características, escores de gravidade, marcadores biológicos e desfechos nos pacientes com pneumonia confirmada e pneumonia provável (sem confirmação microbiológica).....	33
Tabela 2. Patógenos isolados nas culturas e adequacidade da antibioticoterapia.....	39

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ANOVA	- Modelo estatístico de análise de variância
APACHE II	- <i>Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation</i>
AT	- Aspirado Traqueal
ATB	- Antibioticoterapia
CPIS	- <i>Clinical Pulmonary Infection Score</i>
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
D0,D1...	- Dia 0, Dia 1
EPIC I	- <i>European Prevalence of Infection in Intensive Care</i>
EPIC II	- <i>Extended Prevalence of Infection in Intensive Care</i>
FiO ₂	- Fração Inspirada de Oxigênio
IL-1 β	- Interleucina 1 β
IL-6	- Interleucina 6
IQ	- Interquartil

LBA	- Lavado Broncoalveolar
mg/dL	- Miligramas por Decilitro
mL	- Mililitro
mm Hg	- Milímetros de mercúrio
NNIS	- <i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
PAC	- Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAH	- Pneumonia Adquirida no Hospital
PaO ₂	- Pressão Parcial de Oxigênio arterial
PaO ₂ /FiO ₂	-Relação entre Pressão parcial de oxigênio arterial e Fração inspirada de oxigênio
PAVM	- Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PCR	- Proteína C-Reativa
PCT	- Procalcitonina
POP	- Procedimento Operacional Padrão
ROC	- <i>Receiver-Operating Characteristic</i>

- RR - Risco Relativo
- SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*
- sTREM-1 - *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1*
- TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α
- TPCR - Taxa da PCR
- UFC/mL - Unidades Formadoras de Colônia/mililitro
- UTI - Unidade de Terapia Intensiva
- VM - Ventilação Mecânica
- VS - *Versus*

RESUMO

Introdução: Pneumonias adquiridas no hospital (PAH) e pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVM) são complicações frequentes e importantes causas de aumento da morbidade, mortalidade e dos custos. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar o valor prognóstico da dosagem seriada da PCR nos pacientes com pneumonia nosocomial (PN). **Casuística e Método:** Estudo prospectivo e observacional, conduzido em uma UTI de 24 leitos em um hospital terciário. Pacientes com PN, incluindo pacientes não ventilados e pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica foram incluídos. Dosagens diárias da PCR e cálculo da Taxa da PCR (TPCR) eram realizadas do dia da prescrição do antibiótico (D0) até o décimo dia. Pacientes foram classificados de acordo com a TPCR em 2 grupos: “boa” resposta (TPCR < 0,67 no D10) e “má” resposta (não-resposta ou resposta bifásica - TPCR ≥ 0,67 no D10). **Resultados:** Cento e cinquenta e cinco pacientes com PN foram avaliados e 64 foram incluídos. O grupo “má” resposta (n= 34) teve uma taxa de mortalidade geral de 53% em comparação a 20% no grupo “boa” resposta (n= 30) (RR = 2,65; IC 95%, 1,21-5,79, p = 0,01). Diferenças significantes entre os

dois grupos foram encontradas a partir do Dia 4 ($p= 0,01$). A adequacidade da antibioticoterapia foi muito menor no grupo “má” resposta em comparação ao grupo “boa” resposta, 14,3% vs 66,7% ($p = 0,008$), respectivamente. **Conclusão:** Dosagens seriadas de PCR e a análise da cinética da TPCR são úteis no seguimento de pacientes com pneumonia nosocomial.

Palavras chaves: Proteína C-reativa; Pneumonia nosocomial; Pneumonia associada à ventilação mecânica; Marcadores inflamatórios; Terapia antibiótica inadequada.

ABSTRACT

Introduction: Hospital-acquired pneumonias (HAP) and ventilator-associated pneumonias (VAP) are common complications and important causes of increased morbidity and mortality rate and costs. **Objective:** The aim of this study was to examine the prognostic value of serial C-reactive protein (CRP) dosages in patients with nosocomial pneumonia (NP). **Design and Settings:** Prospective and observational study performed in a 24 beds ICU from a tertiary hospital. Patients with nosocomial pneumonia, including non-ventilated patients and those with ventilator associated-pneumonia were included. Daily measurements of CRP and CRP ratios were performed from the day of antibiotic prescription (D0) until day 10. Patients were then classified according to the CRP ratios in 2 groups; “good” response (CRP ratio lower than 0.67 at day 10) and “poor” response (non-response or bi-phasic response - CRP ratio higher than 0.67 at day 10). **Measurements and results:** One hundred and fifty five patients with nosocomial pneumonia were evaluated and 64 were included. The “poor” response group (n=34) had general mortality rate of 53% in comparison to 20% in the “good” response group (n=30) (RR =

2.65; IC 95%, 1.21-5.79, $p = 0.01$). Significant differences between the two groups were found on CRP ratios at Day 4 ($p = 0.01$). The adequacy of antibiotic therapy was much lower in the group “poor” response in comparison to the group “good” response, 14.3% vs 66.7% ($p = 0.008$), respectively. **Conclusion:** Serial measurements of CRP and CRP ratios are useful in the follow-up of patients with nosocomial pneumonia.

Keywords: C-reactive protein, Nosocomial Pneumonia, Ventilator-associated pneumonia, Inflammatory markers, Inadequate antibiotic treatment.

1- *INTRODUÇÃO*

1. INTRODUÇÃO

1.1 Pneumonia Nosocomial

A Pneumonia Adquirida no Hospital (PAH) e a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) são complicações frequentes em pacientes hospitalizados, especialmente naqueles internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).⁽¹⁻³⁾

No estudo EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*), que avaliou a prevalência de infecções em Unidades de Terapia Intensiva europeias, a pneumonia adquirida na UTI foi responsável por 47% de todas as infecções.⁽⁴⁾ Mais recentemente, o Estudo EPIC II (*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*), realizado em 1265 UTIs de 75 países, mostrou que 71% dos pacientes internados nas UTIs estavam recebendo antibioticoterapia para tratamento de infecção ou como profilaxia cirúrgica, e, em 64% dos pacientes com infecção, o pulmão era o sítio principal.⁽⁵⁾

De acordo com o Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais dos Estados Unidos (*National Nosocomial Infections Surveillance – NNIS*), a pneumonia é a segunda infecção mais

prevalente em UTI, responsável por 27% das infecções. Dentre estas, 86% correspondem a PAVM. ⁽⁶⁾

Além da alta prevalência, a pneumonia nosocomial é importante causa de aumento de morbidade, mortalidade e dos custos da internação, a despeito dos avanços na terapia antimicrobiana e nas medidas preventivas adotadas nos últimos anos. ^(3,7-9)

Estudo realizado em 99 hospitais brasileiros demonstrou que a pneumonia foi responsável por 28,9% de todas as infecções nosocomiais e, destas, 50% ocorreram em pacientes ventilados mecanicamente. ⁽¹⁰⁾ Outro estudo brasileiro que avaliou a mortalidade em PAVM, atribuiu a esta condição aumento de 25% da taxa de letalidade. ⁽¹¹⁾

1.1.1 Definições

De acordo com a *American Thoracic Society* ⁽¹⁾ e as Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das pneumonias associadas à ventilação mecânica, ⁽²⁾ podemos dividir as pneumonias nosocomiais em 3 subgrupos:

1- PAH

Definida como a pneumonia que ocorre após 48 horas da admissão hospitalar em pacientes não intubados, podendo ser tratada na unidade de internação (enfermaria) ou UTI, conforme gravidade.

2- PAVM

Surge 48-72 horas após a intubação endotraqueal e ventilação mecânica invasiva.

3- Pneumonia Relacionada a Cuidados de Saúde

Pneumonia que ocorre em pacientes asilados ou em internação domiciliar, que receberam antimicrobianos por via endovenosa ou quimioterapia nos últimos 30 dias ou em regime de hemodiálise e, naqueles que foram hospitalizados por dois ou mais dias, nos últimos 90 dias.

De acordo com o tempo de início da pneumonia após a hospitalização, podemos classificar a PAH e PAVM ^(1,2) em dois tipos:

- a) **Início precoce:** inicia dentro de quatro dias após hospitalização. Pacientes com pneumonia de início precoce têm possivelmente melhor prognóstico pela maior probabilidade da infecção ser causada por bactérias sensíveis.
- b) **Início tardio:** inicia 5 dias ou mais após hospitalização, sendo mais provável de ser causada por patógenos multirresistentes, com maior morbidade e mortalidade.

1.1.2 Fisiopatogenia

O mecanismo principal para a entrada de patógenos no trato respiratório inferior é a aspiração de secreções da orofaringe ou de secreções que se acumulam acima do balonete do tubo (em caso de pacientes intubados). Apesar de controverso, os seios da face e estômago também podem ser reservatórios para bactérias. Outras vias menos comuns são: inalação de aerossóis contaminados, corrente sanguínea (proveniente de outros focos de infecção como cateteres ou translocação bacteriana a partir do trato

gastrointestinal), ou inoculação durante procedimentos como aspiração traqueal ou realização de broncoscopias. ^(1,2)

Os equipamentos e materiais utilizados no hospital podem ser fontes dos patógenos, tais como: ar, água, sondas, tubos, filtros, além de transferência de bactérias carregadas pelos profissionais de saúde, e entre os próprios pacientes. ^(1,2)

Para a ocorrência da pneumonia, é necessário que os patógenos superem os mecanismos de defesa do sistema respiratório: mecânicos (reflexo de tosse, reflexo glótico, sistema mucociliar), humorais (anticorpos, sistema complemento) e celulares (leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos). ^(1-2, 12)

1.1.3 Diagnóstico

O primeiro passo para o diagnóstico é a suspeita clínica. O diagnóstico de pneumonia nosocomial é suspeitado se o paciente apresenta novo ou progressivo infiltrado radiográfico pulmonar, acompanhado de sinais clínicos de infecção (febre, leucocitose ou leucopenia, secreção traqueal purulenta). ^(1,2)

Wunderink ⁽¹³⁾ avaliou a acurácia dos critérios clínicos para diagnóstico de PAVM. Na presença de infiltrado novo ou progressivo no raio X de tórax e um dos três critérios clínicos (febre, leucocitose e secreção traqueal purulenta), a sensibilidade é alta, mas a especificidade é baixa. A única maneira de aumentar a especificidade é utilizar os três critérios clínicos e a presença do infiltrado radiológico novo ou progressivo, porém a sensibilidade se torna 48%, o que é inaceitável. A combinação com melhor relação sensibilidade/especificidade é a presença do infiltrado radiológico e a presença de dois dos três critérios. De acordo com Wunderink, devido à falta de especificidade deste método, culturas de secreção do trato respiratório inferior são recomendadas.

Segundo Rea-Neto ⁽¹⁴⁾, em revisão sistemática publicada recentemente, as técnicas de obtenção de culturas quantitativas, incluindo lavado broncoalveolar (LBA), escovado protegido, escovado protegido não-broncoscópico, mini-LBA e aspirado traqueal (AT) são equivalentes no diagnóstico de PAVM. Apesar dos dados bacteriológicos não melhorarem a acurácia do diagnóstico, são importantes para a prática do descalonamento. A rápida disponibilidade dos dados citológicos e bacterioscopia

(coloração por técnica de Gram) podem ser úteis na decisão terapêutica inicial.

Segundo o Fórum Internacional de Sepse para definições de infecções em UTI ⁽¹⁵⁾, a pneumonia pode ser classificada em três categorias:

1- Microbiologicamente confirmada: sinais clínicos presentes com radiografia de tórax anormal e o isolamento de provável patógeno pulmonar em altas concentrações em cultura quantitativa de amostras do trato respiratório inferior, ou sorologia positiva.

2- Provável: sinais clínicos com radiografia de tórax anormal, sem confirmação microbiológica ou sorológica.

3- Possível: radiografia de tórax anormal de causa incerta, baixa ou moderada suspeita clínica de pneumonia, com cultura ou sorologia positivas ou negativas.

1.2 Biomarcadores prognósticos da evolução da pneumonia

Alguns biomarcadores têm sido estudados no monitoramento da infecção após início do tratamento, especialmente em casos de

sepsis, pneumonia comunitária e pneumonia associada à ventilação mecânica. Em associação com a avaliação clínica, os biomarcadores parecem ser ferramentas promissoras na avaliação prognóstica destes pacientes. Dentre os biomarcadores mais utilizados, estão a Procalcitonina (PCT) e a Proteína C-Reativa (PCR), esta última, objeto de nosso estudo.

1.3 História da Proteína C-Reativa

Em 1930, Tillet e Francis ⁽¹⁶⁾ identificaram, em pacientes com pneumonia, a capacidade do soro de precipitar frações polissacárides, chamadas fração C, provenientes do *Streptococcus pneumoniae*. Esta propriedade desaparecia rapidamente quando os pacientes se recuperavam, além de não ser identificada nos voluntários saudáveis. Quando a causa desta reação foi identificada como uma proteína, foi chamada de Proteína C-Reativa.

1.3.1 Fisiologia da PCR

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado, em resposta às interleucinas IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Pertence à família das pentraxinas, com peso atômico

de 115.135 Daltons. É formada por cinco subunidades de polipeptídeos não glicosilados idênticos, cada uma contendo 206 aminoácidos e arranjadas no espaço com formação semelhante a um disco (Figura 1).⁽¹⁷⁾

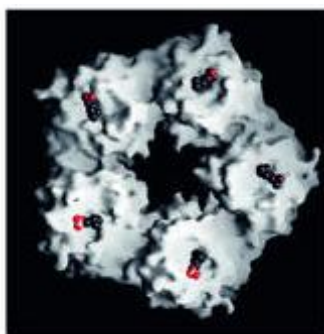


Figura 1. Modelo de preenchimento espacial da molécula de PCR.

Nos adultos saudáveis a concentração da PCR apresenta mediana de 0,08 mg/dL, sendo < 1,0 mg/dL em 99% dos indivíduos saudáveis.^(17,18)

A secreção de PCR inicia 4-6 horas após estímulo inflamatório, dobrando a cada 8 horas e com pico sérico após 36-50 horas. As elevadas concentrações persistem enquanto o estímulo estiver presente. Após a suspensão do estímulo, seus níveis diminuem rapidamente, com meia-vida plasmática de 19 horas.⁽¹⁸⁾

Com exceção da insuficiência hepática aguda grave, sua concentração não é influenciada pela doença de base, tampouco por técnicas de depuração renal. ^(17,18) Outra característica interessante é o não esgotamento, ou seja, não há diferenças entre os picos de concentração de PCR em episódios sépticos sucessivos no mesmo paciente. ⁽¹⁹⁾

1.3.2 Aplicações clínicas da PCR

A resposta da PCR é muito inespecífica, porém pode ser ferramenta útil em diversas enfermidades, como doenças cardiovasculares, reumatológicas, em transplantes, traumas, pancreatite aguda, grandes queimaduras, neoplasias, no diagnóstico e seguimento de infecções etc..

Em algumas doenças, apesar da inflamação e dano tecidual presente, as elevações da PCR são modestas, como no lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, retocolite ulcerativa, leucemia e doença enxerto versus hospedeiro. ^(17,18)

A dosagem sérica da PCR tem sido usada como ferramenta no diagnóstico de infecção ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, na orientação da duração da

terapia antimicrobiana⁽²¹⁾, no auxílio na decisão de alta da UTI^(22,23), além de seu papel no prognóstico e seguimento do tratamento.⁽²³⁻³²⁾

O valor de uma medida única de PCR no diagnóstico de sepse foi investigado em diferentes situações clínicas. O nível sérico que diagnosticaria infecção ainda não foi encontrado, e pode ser diferente em diversas infecções, no entanto, dados publicados apontam para valores entre 5 e 10 mg/dL.⁽¹⁸⁾ Em estudo prospectivo observacional, realizado com 1038 pacientes adultos admitidos na UTI, a presença de níveis elevados de PCR na admissão foi um fator de risco independente para evolução com insuficiência respiratória aguda durante a internação na UTI.⁽²⁴⁾

Em outro estudo prospectivo observacional, em pacientes gravemente enfermos, níveis elevados de PCR na admissão estavam correlacionados com maior mortalidade e maior chance de evolução com falências orgânicas, e níveis persistentemente elevados estavam associados a piores resultados.⁽²⁵⁾

Em análises seriadas das concentrações séricas de PCR durante episódios de sepse observou-se que a diminuição das concentrações séricas foi indicativa de resolução de sepse, e frequentemente precedia a resolução clínica.⁽²⁶⁾

Em estudo realizado recentemente em pacientes com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), a PCR utilizada em conjunto com escalas de gravidade da pneumonia, como instrumento de avaliação de prognóstico, melhorou a predição da mortalidade em 30 dias. ⁽²⁷⁾ Em estudos realizados em pacientes com PAVM e PAC, a manutenção de níveis séricos elevados de PCR após a prescrição de antimicrobianos foi indicativa de má evolução. ⁽²⁸⁻³²⁾

O objetivo deste estudo foi explorar o valor prognóstico da avaliação seriada das taxas de PCR em pacientes com pneumonia nosocomial.

2- CASUÍSTICA E METODO

2- CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Estudo prospectivo de coorte, observacional, conduzido entre dezembro de 2006 e dezembro de 2007, em uma UTI mista de um hospital terciário universitário (24 leitos - Hospital de Base de São José do Rio Preto). O comitê de ética do hospital aprovou o estudo e dispensou o termo de consentimento informado.

2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com suspeita de pneumonia nosocomial, segundo os seguintes critérios:

1- Hospitalizado há pelo menos 48 horas, ou readmissão em menos de 48 horas após a alta;

2- Novo infiltrado ou piora do infiltrado pulmonar ao Raio X de tórax;

3- Sinais clínicos de pneumonia (2 ou mais):

a) Temperatura axilar $\geq 38^{\circ}$ C ou $\leq 36^{\circ}$ C;

b) Leucocitose $> 11000/\text{mm}^3$ ou leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$;

c) Secreção traqueal purulenta.

2.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- ◆ Idade inferior a 16 anos;
- ◆ Expectativa de vida menor que quatro dias;
- ◆ Presença de infecção não controlada em outro sítio;
- ◆ Pneumonia aspirativa;
- ◆ Pneumonia pós-obstrutiva (associada à neoplasia);
- ◆ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA);
- ◆ Insuficiência hepática grave (Child C);
- ◆ Contra-indicações para a coleta de amostras para análise microbiológica (instabilidade hemodinâmica, hipoxemia grave, distúrbio grave da coagulação e hipertensão intracraniana não controlada);
- ◆ Pancreatite.

2.4 Pesquisa microbiológica

Na presença do diagnóstico clínico de pneumonia nosocomial, amostras de AT e/ou LBA eram coletadas para culturas bacteriológicas dos pacientes intubados e com ventilação mecânica,

coleta era realizada quando não houvesse contra-indicações para a realização do procedimento, e sempre que possível, antes da administração dos antibióticos.

O paciente era posicionado em decúbito dorsal a 180 graus, regulado os parâmetros ventilatórios para Fração Inspirada de Oxigênio (FiO_2) de 100%, no caso de pacientes em ventilação mecânica, e realizado sedação leve com benzodiazepínico (midazolam) e opióide (fentanil) quando necessário.

A broncoscopia era realizada com broncoscópio flexível, introduzido pelo tubo orotraqueal através de uma entrada auxiliar conectada entre o circuito do ventilador e o tubo em pacientes em ventilação mecânica, ou pela cavidade oral, em pacientes em respiração espontânea.

Após a localização do segmento a ser examinado, o aparelho era dirigido até o brônquio segmentar de 4ª ou 5ª ordem e realizada infusão de 20 mL de solução salina 0,9% não aquecida, utilizando uma seringa de 20 mL estéril. Após duas ventilações, a primeira amostra de líquido era aspirada com auxílio da seringa, imprimindo uma pressão negativa no sistema de cerca de 50 a 80 mmHg. A primeira amostra era desprezada, por possível contaminação do canal de trabalho durante a introdução do aparelho.

Em seguida, era realizada infusão de 50 a 100 mL solução salina 0,9% através do canal de trabalho utilizando-se uma nova seringa estéril. Após a infusão, utilizamos a mesma pressão negativa para a coleta do material descrito acima. O material era armazenado em frasco estéril e encaminhado ao laboratório de microbiologia do hospital.

2.4.2 Aspirado traqueal

A coleta do aspirado traqueal era realizada pela equipe de enfermagem ou fisioterapia conforme Procedimento Operacional Padrão (POP) n° 39 de 18/11/2009 do Hospital de Base de São José do Rio Preto, da seguinte maneira:

- 1- Lavagem das mãos;
- 2- Montagem do sistema de vácuo;
- 3- Conectar a extensão do vácuo na extremidade do frasco coletor, própria para este fim;
- 4- Conectar a sonda de aspiração na extensão de silicone presente no frasco coletor;
- 5- Com luvas estéreis, introduzir a sonda de aspiração com vácuo trancado;

- 6- Destrancar o vácuo e aspirar secreções, de modo que a secreção caia diretamente no frasco coletor;
- 7- Identificar e encaminhar imediatamente ao laboratório.

2.4.3 Processamento da amostra, cultura e antibiograma

Após envio ao laboratório da amostra coletada, o material era processado, realizado a cultura e antibiograma de acordo com a rotina do laboratório de microbiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, como abaixo descrito.

2.4.4 Cultura quantitativa de AT

A cultura quantitativa de AT era realizada pelo método de diluição seriada. O material era homogeneizado e 0,01 mL da amostra (capturada com alça de 0,01 mL) eram diluídos em 10 mL de solução salina 0,9%. Após diluição e homogeneização, era imerso alça calibrada de 0,01 mL na amostra, de forma vertical, e realizado a semeadura nas placas de ágar sangue, ágar MacConkey e ágar chocolate.

As placas de ágar sangue e chocolate eram incubadas em estufa de CO₂ a 35 ± 1°C, a placa de ágar MacConkey em estufa aeróbia a 35 ± 1°C por 24 a 48 horas, com leituras diárias.

Cada colônia era considerada 100000 ou 1x10⁵ UFC/mL. A cultura era considerada positiva quando havia crescimento > 10⁶ UFC/mL, ou seja, mais de 10 colônias.

2.4.5 Cultura quantitativa de LBA

A cultura quantitativa de LBA era realizada pelo método de diluição seriada, onde 0,1 mL da amostra eram diluídos em 0,9 mL de solução salina 0,9% estéril (diluição 1:10). Eram semeados 0,01 mL da amostra nas placas de ágar sangue, ágar MacConkey e ágar chocolate, semelhante ao AT. As placas eram incubadas da mesma forma como eram encubadas na cultura de aspirado traqueal.

Cada colônia era considerada 1000 ou 1x10³ UFC/mL. A cultura era considerada positiva quando havia crescimento > 10⁴ UFC/mL, ou seja, mais de 10 colônias.

2.4.6 Antibiograma

O antibiograma era realizado de acordo com a rotina do laboratório de microbiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, em placas de ágar Mueller-Hinton e com discos de susceptibilidade da marca Cecon.

2.5 Coleta de dados

2.5.1 Ficha Clínica

Os dados eram registrados em formulário específico (Apêndice 1), da seguinte maneira:

Identificação do paciente: Iniciais do nome, idade, datas da admissão hospitalar, da admissão na UTI, do início da ventilação mecânica (se ocorreu) e da suspeita da pneumonia.

Diagnóstico de admissão: Diagnóstico relevante que levou à internação na UTI.

Comorbidades: Doenças crônicas pre-existentes, tais como: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidente vascular encefálico prévio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência coronária, insuficiência arterial

periférica, insuficiência renal crônica, doença neuromuscular, presença de neoplasia e outras.

Escores de gravidade: Eram registrados escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)⁽³³⁾ e escore APACHE II (*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*)⁽³⁴⁾ durante as primeiras 24 horas de admissão na UTI.

Valores laboratoriais e sinais registrados no dia da inclusão (dia do diagnóstico da pneumonia): Contagem de leucócitos, dosagem sérica da PCR, relação PaO₂/FiO₂, menor e maior temperatura axilar.

Dados coletados diariamente até o 10º dia após a inclusão no estudo: Dosagem sérica da PCR (método imunoenensaio turbidimétrico – Aparelho Adrya-Bayer) era obtida no período da manhã diariamente, além do registro do antibiótico em uso.

Dados microbiológicos: Resultados da cultura e antibiograma.

Drogas Vasopressoras: Era registrado o uso ou não de drogas vasopressoras em decorrência da pneumonia.

Desfecho final: Mortalidade hospitalar e adequacidade da antibioticoterapia foram avaliadas.

2.6 Adequacidade da antibioticoterapia

Antibioticoterapia foi considerada adequada quando o patógeno isolado apresentava, ao antibiograma, sensibilidade a pelo menos um antimicrobiano administrado no início da pneumonia. Caso não fosse sensível, o antimicrobiano era trocado por outro cujo patógeno apresentava sensibilidade.

2.7 Cálculo da Taxa da PCR (TPCR)

Para análises da PCR, o dia 0 (D0) foi definido como o dia do diagnóstico clínico da pneumonia e da prescrição do antimicrobiano. Os dias subsequentes eram definidos como D1, D2, etc.

A taxa da PCR era calculada diariamente em relação à concentração sérica da PCR no D0 (a taxa da PCR era igual ao valor da dosagem sérica do dia da coleta dividido pelo valor da dosagem sérica da PCR no D0). Exemplo: A TPCR de D2 era a dosagem sérica de PCR de D2 dividida pela dosagem sérica de PCR de D0. A TPCR no D0 era considerada igual a 1.

2.8 Análise Estatística

Os resultados estão expressos como média e desvio padrão ou mediana e interquartis (IQ) 25%-75%. Variáveis contínuas foram comparadas com teste t de Student's ou Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas. O teste de Bonferroni foi usado para múltiplas comparações.

Curvas ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) foram construídas com as Taxas da PCR do dia 1 ao dia 10 considerando-se o desfecho óbito. O melhor ponto de corte foi 0,67 no dia 10, com a maior área sob a curva (0,70).

As taxas de mortalidade hospitalar e adequacidade da antibioticoterapia foram avaliadas com o cálculo do risco relativo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3- RESULTADOS

3- RESULTADOS

Um total de 155 pacientes com suspeita clínica de pneumonia nosocomial foram avaliados, e destes, 68 foram incluídos no estudo. Oitenta e sete (87) foram excluídos: idade inferior a 16 anos (n=1); neoplasia pulmonar (n=1); insuficiência hepática grave (n=2), problemas logísticos para realizar LBA e AT (n=4); pneumonia aspirativa (n=9), contra-indicações relativas para realização de LBA (n=12); sobrevida estimada < 4 dias (n=14); infecção não controlada em outro sítio (n=44). Dos 68 pacientes incluídos, dois pacientes que apresentaram posteriormente diagnóstico de infecção concomitante em outro sítio e dois pacientes que sobreviveram menos de quatro dias também foram excluídos da análise. Um total de 64 pacientes foi incluído no estudo (52 pacientes com PAVM e 12 com PAH, 33 com pneumonia confirmada e 31 com pneumonia provável, ou seja, sem confirmação microbiológica). Os pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente e pneumonia provável foram incluídos na análise final.

Padrões de resposta da TPCR

Os pacientes foram retrospectivamente divididos em dois grupos de acordo com seus padrões de resposta da TPCR após a prescrição de antimicrobianos.

Pacientes que apresentaram queda contínua da PCR durante o tratamento e uma TPCR menor que 0,67 no décimo dia, foram considerados bons respondedores e incluídos no grupo “boa resposta”.

O segundo grupo, “má resposta”, incluiu pacientes cujas TPCR permaneciam sempre $\geq 0,67$ (não-resposta) ou quando após diminuição para níveis $< 0,67$ ocorria um aumento secundário persistente para valores maiores ou iguais a 0,67 (resposta bifásica) (Figura 2).

O ponto de corte da TPCR usado (0,67) foi encontrado como o melhor valor para discriminar os sobreviventes dos não sobreviventes usando o maior valor das áreas sob as curvas (ROC) construídas para os dez dias.

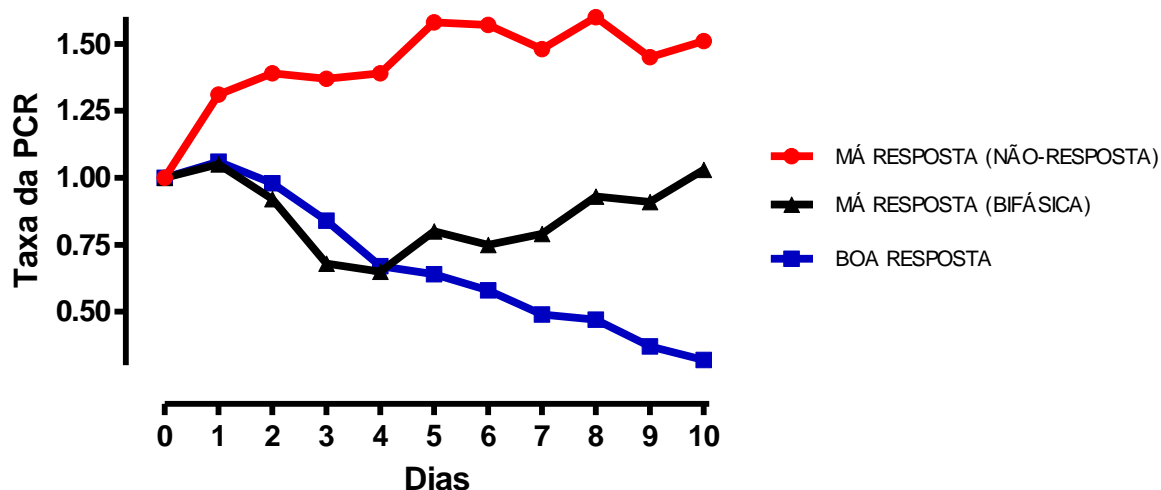


Figura 2. Variação da Taxa da PCR de pacientes com boa resposta e má resposta (bifásica e não-resposta), do dia 0 até o dia 10.

Comparando as variações da TPCR do grupo má resposta (bifásico + não-resposta) com a do grupo boa resposta, obtivemos uma diferença significativa entre as curvas ($p < 0,001$) que se inicia a partir do D4 ($p = 0,01$) (Figura 3).

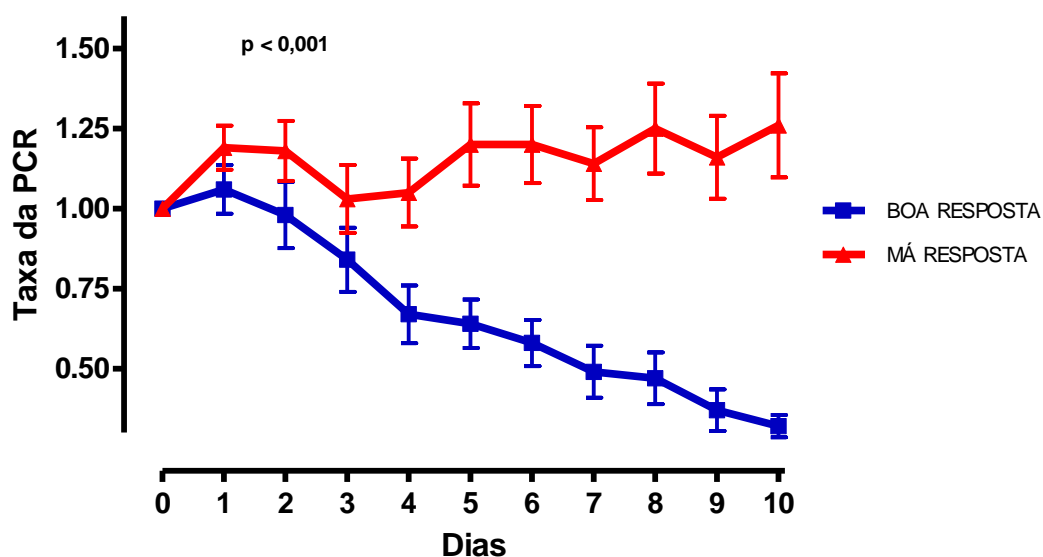


Figura 3. Variação da TPCR comparando grupo boa resposta e má resposta (bifásica + não-resposta), do dia 0 até o dia 10.

O mesmo padrão de curvas foi observado quando somente pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente (33 pacientes) foram considerados (TPCR em D4, $0,75 \pm 0,45$ versus (vs.) $1,17 \pm 0,55$, $p = 0,04$, grupo boa resposta e má resposta, respectivamente) (Figura 4).

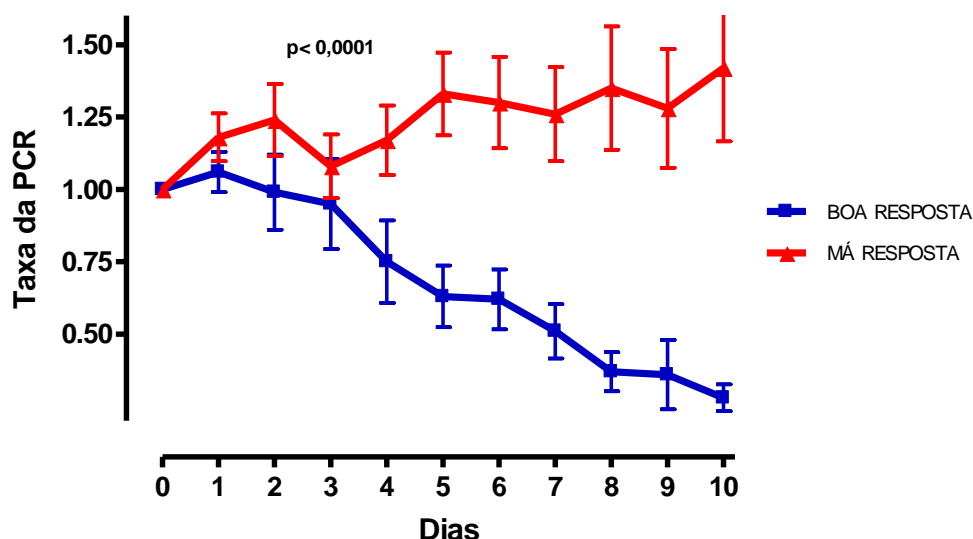


Figura 4. Variação da TPCR comparando grupo boa resposta e má resposta (bifásica + não-resposta), do dia 0 até o dia 10, em pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente.

As características, principais comorbidades e diagnósticos de admissão dos pacientes com pneumonia confirmada estão demonstrados na Tabela 1. Características, escores de gravidade, marcadores biológicos e resultados dos pacientes com e sem confirmação microbiológica estão demonstrados no Quadro 1.

Um total de 33 pacientes (51,5%) apresentou pneumonia confirmada, 12 no grupo com boa resposta (36,4%) e 21 (63,6%) no grupo com má resposta (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes com pneumonia confirmada nos grupos boa e má resposta.

	Boa Resposta	Má resposta
Número de pacientes	12	21
Sexo masculino, n (%)	9 (75)	17 (81)
Tempo de início da pneumonia, n (%)		
Início precoce (\leq 4 dias)	2 (16,7)	4 (19,0)
Início tardio ($>$ 4 dias)	10 (83,3)	17 (81,0)
Principais comorbidades, n (%)		
Hipertensão arterial	4 (33,3)	5 (23,8)
Diabetes	1(8,3)	2 (9,5)
Insuficiência renal crônica	1(8,3)	1 (4,8)
Insuficiência cardíaca congestiva	1(8,3)	0 (0)
Insuficiência coronariana	1(8,3)	0 (0)
DPOC	0	1 (4,8)
Doença neuromuscular	0	1 (4,8)
Diagnósticos de admissão, n (%)		
Politraumatismo	6 (50)	5 (23,8)
Acidente vascular encefálico	1 (8,3)	4 (19)
Pneumonia comunitária	1 (8,3)	1 (4,8)
Infarto agudo do miocárdio	1 (8,3)	1 (4,8)
Insuficiência cardíaca descompensada	1 (8,3)	0 (0)
Edema agudo de pulmão	0 (0)	2 (9,5)
Trauma raquimedular	0 (0)	1 (4,8)
Insuficiência respiratória aguda	0 (0)	2 (9,5)
Outras	2 (16,8)	5 (23,8)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Quadro 1. Características, escores de gravidade, marcadores biológicos e desfechos dos pacientes com pneumonia confirmada e pneumonia provável (sem confirmação microbiológica).

	Total (pneumonia confirmada + provável)		Pneumonia confirmada		Pneumonia provável	
	Boa resposta (n= 30)	Má resposta (n=34)	Boa resposta (n=12)	Má resposta (n=21)	Boa resposta (n=18)	Má resposta (n=13)
Idade	44,8 ± 16	51,2 ± 22	44,3 ± 18	43,6 ± 19	45,2 ± 16	63,6 ± 22*§
PAH, n (%)	5 (16,6)	7 (20,5)	1 (8,3)	2 (9,5)	4 (27,7)	5 (38,4)
Ventilação mecânica antes da pneumonia, dias	6,6 ± 5,5	5,6 ± 4,0	6,5 ± 3,6	6,4 ± 4,2	6,6 ± 6,6	4,4 ± 3,7
Escores de gravidade						
SOFA	6,3 ± 3,3	9,2 ± 4,1*	7,7 ± 3,5	10,1 ± 4,2	5,4 ± 2,9	7,7 ± 3,8
APACHE II	16,2 ± 6,6	20,4 ± 6,9*	17,9 ± 6,9	19,9 ± 6,6	15,1 ± 6,3	21,2 ± 7,6*
Marcadores biológicos						
Relação PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	256 ± 78	220,9 ± 61	268 ± 46	227 ± 47*	249 ± 93	216 ± 81
PCR no D0 (mg/dL)	16,5 ± 7,0	14,7 ± 5,8	15 ± 5,9	16,4 ± 6,1	17,5 ± 7,7	12 ± 4,3*#
Leucócitos no D0 (x 10 ³ /mm ³)	13471 ± 6436	13620 ± 6227	15690 ± 6548	14420 ± 7031	12035 ± 6126	12020 ± 3364
Maior temperatura no D0	37,7 ± 0,5	37,7 ± 0,7	37,6 ± 0,5	37,9 ± 0,6	37,8 ± 0,5	37,4 ± 0,8
Menor temperatura no D0	36,4 ± 0,5	36,3 ± 0,6	36,6 ± 0,5	36,5 ± 0,5	36,3 ± 0,4	36,0 ± 0,6
Desfechos						
Ventilação mecânica, dias, mediana [IQ]	12[9- 21]	15[12- 28]	11[9-13]	15[12-29]	12[10-24]	21[12-28]
Permanência em UTI, dias, mediana [IQ]	18[12-28]	19[14-32]	14[12-19]	18[14-28]	20[16-28]	26[14-34]#
Permanência hospitalar, dias, mediana [IQ]	29[21-39]	27[21-39]	28 [21-34]	26[20-31]	28[20-40]	31[23-45]
Necessidade de vasopressores, n (%)	8 (26,6)	14 (41,1)	5 (41,6)	10 (47,6)	3 (16,6)	4 (30,7)
Taxa de mortalidade geral, n (%)	6 (20,0)	18 (52,9)*	2 (16,7)	11 (52,4)	4 (22,2)	7 (53,8)

Números são mostrados como média ± desvio padrão, exceto quando indicado
*: p < 0,05 vs. grupo Boa resposta
#: p < 0,05 vs. Pneumonia confirmada
§: p<0,001 vs. Pneumonia confirmada
PAH: Pneumonia Adquirida no Hospital
SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*; APACHE II: *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*; IQ: interquartil (25% - 75%)

No geral, o grupo má resposta apresentou maiores escores SOFA e APACHE II e maiores taxas de mortalidade do que o grupo boa resposta (Quadro 1).

Dentre os pacientes com pneumonia confirmada, o grupo má resposta teve significativamente menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ do que o grupo boa resposta (227 ± 47 vs. 268 ± 46 , $p = 0,021$).

Dentre os pacientes com pneumonia provável, o grupo má resposta apresentou maior idade com relação ao grupo boa resposta ($63,6 \pm 22$ vs. $43,6 \pm 19$ anos, $p = 0,008$) e menor PCR sérica no D0 ($12 \pm 4,3$ vs. $17,5 \pm 7,7$, $p = 0,02$).

Quando avaliamos os dois grupos juntos (pneumonias confirmadas e pneumonias prováveis), os pacientes do grupo má resposta apresentaram maiores escores SOFA ($9,2 \pm 4,1$ vs. $6,3 \pm 3,3$, $p = 0,03$) e APACHE II ($20,4 \pm 6,9$ vs. $16,2 \pm 6,6$, $p = 0,01$) do que o grupo boa resposta, respectivamente. No dia da inclusão no estudo (D0), a concentração sérica de PCR foi $14,7 \pm 5,8$ mg/dL no grupo má resposta e $16,5 \pm 7,0$ mg/dL no grupo boa resposta ($p = 0,26$). No dia 4 (D4), a concentração sérica da PCR foi $14,1 \pm 7,4$ mg/dL e $9,8 \pm 5,8$ mg/dL ($p = 0,01$), respectivamente, nos grupos má resposta e boa resposta. Os diagramas de caixa (*box plot*) das

dosagens séricas de PCR estão apresentados com valor mínimo, valor máximo, mediana e intervalo interquartil nas figuras 5 e 6.

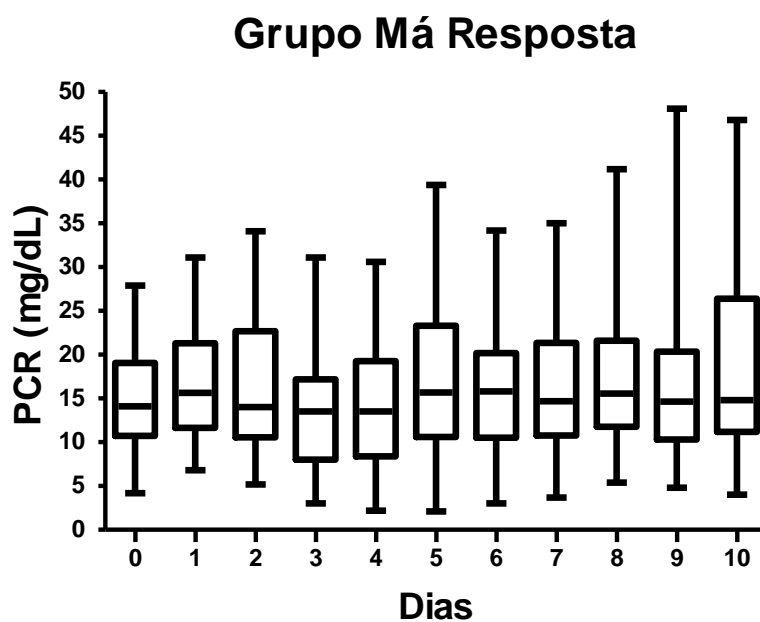


Figura 5. *Box plot* da PCR sérica no grupo má resposta.

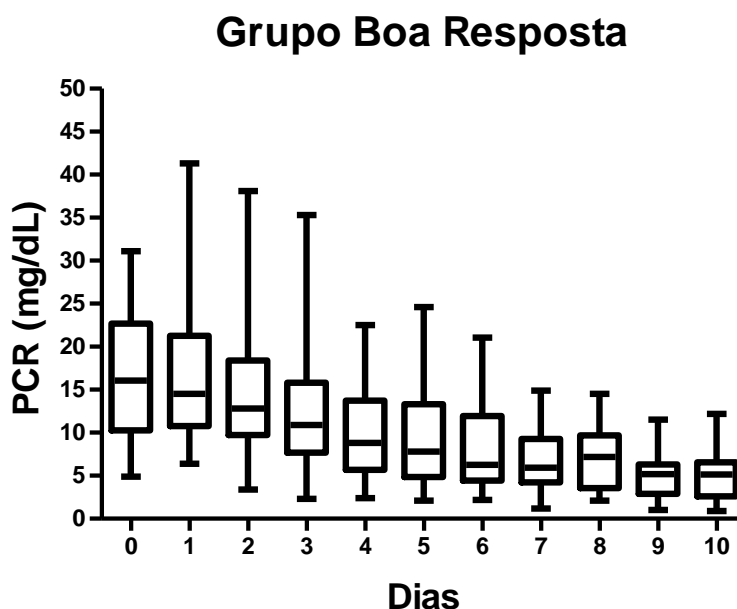


Figura 6. *Box plot* da PCR sérica no grupo boa resposta.

O grupo má resposta (n=34) apresentou 53% de taxa de mortalidade geral em comparação a 20% do grupo boa resposta (n=30) (Risco Relativo (RR) = 2,65; IC 95%, 1,21-5,79, $p = 0,01$). (Quadro 1 e Figura 7). Considerando o subgrupo de pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente, o grupo má resposta apresentou taxa de mortalidade de 52,4% comparada a 16,7% no grupo boa resposta (RR 3,14; IC 95%, 0,83-11,8, $p = 0,09$).

A adequacidade da antibioticoterapia foi muito menor no grupo má resposta em comparação ao grupo boa resposta, 14,3% versus 66,7%, respectivamente ($p = 0,008$) (Figura 7).

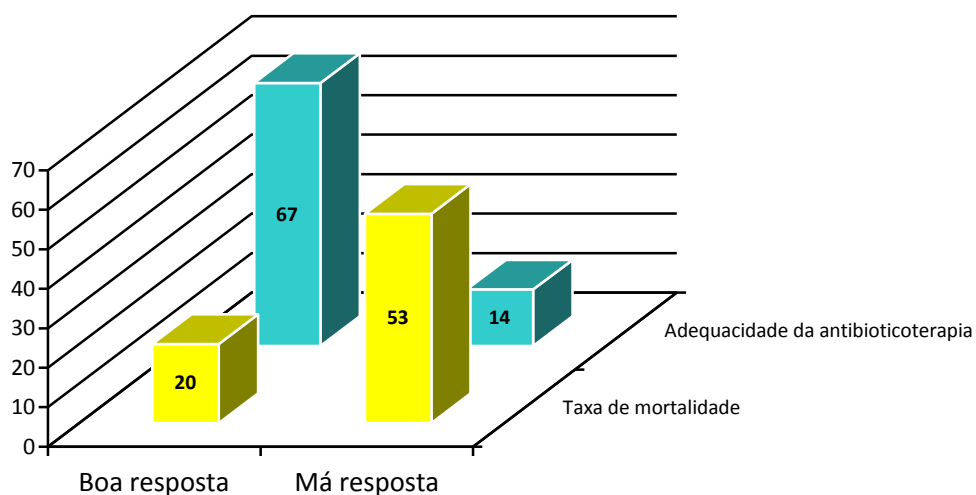


Figura 7. Comparação da taxa de mortalidade geral e adequação da antibioticoterapia entre os grupos boa resposta e má resposta.

Não houve diferenças estatísticas com relação à necessidade de drogas vasopressoras, número de dias em ventilação mecânica, permanência em UTI e permanência hospitalar, conforme observamos no Quadro 1.

Quando comparamos os pacientes com antibioticoterapia adequada e inadequada, observamos que a mortalidade nos pacientes com antibioticoterapia inadequada foi 54,5%, contra 9% dos pacientes com antibioticoterapia adequada (RR = 5,82 IC 95% 0,80-0,78, $p = 0,04$) (Figura 8).

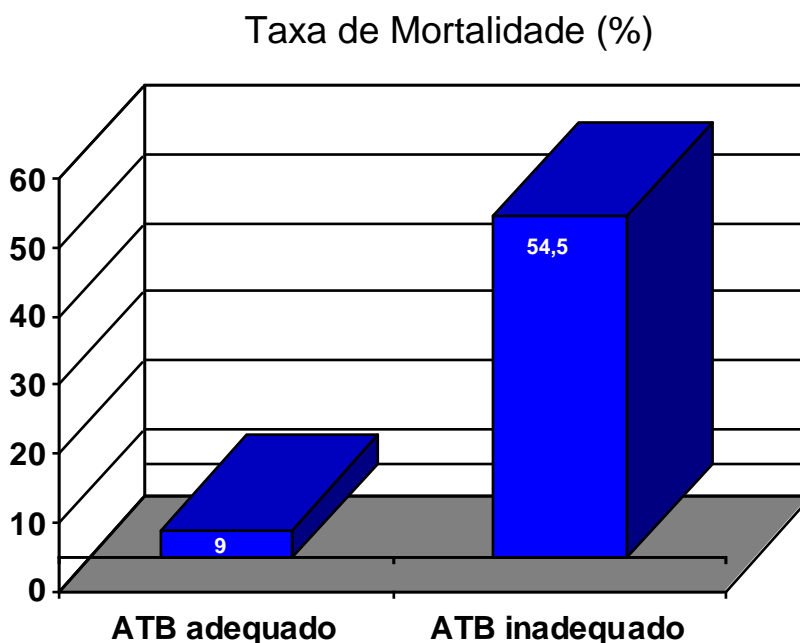


Figura 8. Comparação das taxas de mortalidade entre pacientes com antibioticoterapia (ATB) adequada e inadequada.

Os patógenos isolados nas culturas e a adequacidade dos antibióticos administrados com relação ao patógeno isolado são mostrados na Tabela 2.

Patógenos multirresistentes foram encontrados em 95% dos pacientes com terapia antibiótica inadequada, principalmente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.

Tabela 2. Patógenos isolados nas culturas e adequacidade da antibioticoterapia.

Patógenos isolados	Número	Antibioticoterapia adequada (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	15,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	58,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	20,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	75,0
<i>Providencia sp</i>	3	33,3
<i>Haemophilus influenza</i>	2	100
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	100
<i>Enterobacter sp</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	0

4- DISCUSSÃO

4- DISCUSSÃO

Neste estudo exploramos a cinética das dosagens séricas de PCR nos primeiros dez dias após a prescrição de antimicrobianos em pacientes com pneumonia nosocomial (PAH e PAVM). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o padrão de variação das taxas de PCR. O grupo “má resposta”, que incluiu pacientes com “não-resposta” e pacientes com “resposta bifásica”, tiveram uma taxa de mortalidade em torno de três vezes maior do que o grupo “boa resposta”. Houve também uma tendência a maior mortalidade quando somente pacientes com pneumonia confirmada foram considerados. Diferenças significantes entre os dois grupos foram encontradas a partir do quarto dia. Neste contexto, a diminuição da TPCR indicaria controle do processo inflamatório, enquanto níveis persistentemente elevados ou redução inicial com posterior aumento sugerem inflamação persistente e pior prognóstico. A presença de antibioticoterapia inadequada foi mais frequente no grupo “má resposta”. Microorganismos multirresistentes estavam comumente associados com terapia antimicrobiana inadequada.

Pacientes com pneumonia confirmada microbiologicamente do grupo má resposta tinham uma relação PaO_2/FiO_2 significativamente pior do que pacientes do grupo boa resposta. Um estudo que avaliou os componentes do *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) em pacientes sobreviventes e não sobreviventes, também relacionaram a presença de piores valores de relação PO_2/FiO_2 com piores desfechos. ⁽³⁵⁾

A cinética da PCR em pacientes com PAC, PAVM e sepse foi estudada por diversos autores. ⁽²⁸⁻³²⁾ A dosagem seriada da PCR em pacientes com PAC após o início do tratamento foi útil em identificar pacientes com mau prognóstico no terceiro dia. ⁽²⁸⁾ Em outro estudo, a queda da dosagem sérica de PCR em mais de 60% no terceiro dia em relação à taxa inicial e a queda de mais de 90% no sétimo dia, associavam-se a menor possibilidade de terapia antimicrobiana empírica inadequada enquanto prazos mais longos para a normalização da PCR associavam-se a piores resultados. ⁽²⁹⁾ Em ambos os estudos em pacientes com PAC, o terceiro dia parecia definir melhor uma boa ou má evolução.

Em pacientes com PAVM e PAH, outros autores também sugeriram ser o quarto dia de antibioticoterapia o momento mais

adequado para observar diferenças entre respondedores e não respondedores ao tratamento antibiótico.

Povoa et al ⁽³⁰⁾ identificaram o quarto dia como o melhor momento para diferenciar pacientes com boa e má respostas em um estudo piloto realizado em pacientes com PAVM. Neste estudo piloto o conceito de queda contínua da taxa de PCR para níveis inferiores a 0,8 ao final de 7 dias foi usado para diferenciar boa e má resposta. Não houve óbitos no grupo com boa resposta enquanto 75% dos pacientes do grupo com padrão de má resposta morreram. Em nosso estudo utilizamos com o mesmo propósito o valor de 0,67 no décimo dia, o qual foi obtido pela análise das áreas sob as curvas ROC.

Outro estudo que incluiu pacientes com PAVM ⁽³¹⁾ relatou resultados similares estando a manutenção de níveis elevados de PCR e PCT no quarto dia após o início da terapia antimicrobiana associada à pior sobrevida. Em nosso estudo, um padrão de má resposta aumentou o risco de morte em quase 3 vezes, além disso, esse grupo apresentou uma maior prevalência de antibioticoterapia inadequada.

Observamos taxas de antibioticoterapia apropriada de 14,3% nos pacientes com má resposta em comparação a 66,7% nos

pacientes com boa resposta. Associações semelhantes entre a cinética das concentrações séricas de PCR e adequacidade da antibioticoterapia foi constatada por diversos autores em pacientes com PAVM e sepse. ^(30, 32, 36) Lisboa et al ⁽³²⁾ correlacionaram também a dosagem sérica de PCR com a carga bacteriana do aspirado traqueal e adequacidade da antibioticoterapia. A queda da taxa de PCR inferior a 0,8 no quarto dia e a queda da carga bacteriana foram bons indicadores da adequacidade da antibioticoterapia e maior sobrevida neste estudo. Estes dados em conjunto sugerem ser o quarto dia de antibioticoterapia um momento oportuno para reavaliar a adequacidade da antibioticoterapia, procedendo neste momento o escalonamento de antibióticos nos casos em que resultados de culturas ainda não dirigiram a decisão de troca.

O efeito da antibioticoterapia inicial inapropriada sobre a taxa de mortalidade foi avaliada em vários estudos realizados em pacientes gravemente enfermos com infecção. ⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ Schmit e Vincent relataram que aumentos na concentração da PCR de cerca de 2,2 mg/dL nas primeiras 48 horas ou níveis de decréscimos menores e mais lentos associavam-se à maior probabilidade de terapia antimicrobiana inefetiva. ⁽³⁶⁾ Póvoa et al ⁽³⁰⁾ observaram

mortalidade de 18,4% nos pacientes com antibioticoterapia adequada e 66,7% nos pacientes com antibioticoterapia inadequada, resultados semelhantes aos nossos, enquanto Seligman et al, ⁽³¹⁾ não identificaram alteração na mortalidade de acordo com a adequacidade do antimicrobiano.

Em nosso trabalho, não houve diferença entre os grupos boa e má resposta com relação a dias de ventilação mecânica, dias de permanência em UTI e permanência hospitalar, provavelmente porque mais pacientes com má resposta morreram, somando menos dias de internação.

Algumas diferenças foram notadas quando comparados pacientes com pneumonia confirmada e pneumonia provável (sem confirmação microbiológica). Dentre o grupo com pneumonia provável, pacientes do grupo má resposta eram mais velhos e tinham níveis séricos mais baixos de PCR no dia da admissão em comparação com os pacientes do grupo boa resposta e com os pacientes do grupo má resposta com pneumonia confirmada. Os pacientes com má resposta com pneumonia provável, apresentaram maior tempo de permanência em UTI do que os pacientes com má resposta com pneumonia confirmada. Esses achados sugerem a possibilidade de que alguns pacientes

diagnosticados como pneumonia provável podem, na verdade, não ter pneumonia. Alterações radiológicas causadas por edema pulmonar ou atelectasia podem ser facilmente confundidas com infiltrados pulmonares e muitas outras condições em pacientes críticos podem causar febre e leucocitose.

Os dois agentes mais frequentemente isolados como causadores de pneumonia em nosso estudo foram *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter baumannii* é um patógeno de alta prevalência em unidades de terapia intensiva e alta resistência aos antimicrobianos. A antibioticoterapia foi adequada em apenas 15,3% dos casos quando a pneumonia foi causada por esta bactéria. Isto se explica pelo fato de que a polimixina não era utilizada em nosso serviço como antibioticoterapia empírica, sendo seu uso, até então, permitido somente na presença de resultados de culturas.

As altas taxas de mortalidade observadas no grupo má resposta sugerem que as mudanças na terapia antimicrobiana induzidas tanto pelo padrão má resposta como pelos resultados das culturas, os quais usualmente estão disponíveis em torno do terceiro ou quarto dia, não são suficientes para melhorar os

resultados, e que marcadores de prognósticos mais precoces são urgentemente necessários.

Algumas limitações podem ser notadas em nosso estudo. Primeiro, foi um estudo observacional realizado em um único centro, um hospital universitário terciário com alta prevalência de patógenos multirresistentes. Estes resultados podem não necessariamente aplicar-se a outras UTIs. Segundo, procalcitonina e *soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1* (sTREM-1), promissores biomarcadores de diagnóstico e seguimento de infecção, não foram considerados no presente estudo por não estarem disponíveis na prática clínica diária em nosso país na época da realização do estudo. Terceiro, fatores como a presença concomitante de infecções em outros sítios ou a administração de transfusões de hemácias enquanto recebiam tratamento para pneumonia nosocomial não podem ser controladas nesta coorte de pacientes gravemente enfermos, o que pode ter influenciado na cinética da PCR. Finalmente, como a grande maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou pneumonia nosocomial de início tardio, as conclusões talvez não possam ser extrapoladas para pneumonia de início precoce.

Nossos resultados somados aos da literatura atual, sugerem que, à luz do conhecimento atual, a PCR pode ser usada para guiar decisões clínicas e direcionar mudanças na terapia antimicrobiana da pneumonia nosocomial. Estudos intervencionais com novos e mais precoces marcadores inflamatórios são necessários, para que a terapia antimicrobiana apropriada seja iniciada mais precocemente nos pacientes com pneumonia nosocomial e outros tipos de infecções graves.

5- CONCLUSÕES

5- CONCLUSÕES

Concluimos que dosagens seriadas de PCR e a análise da cinética da TPCR são úteis no seguimento de pacientes com pneumonia nosocomial. A partir do quarto dia de evolução, níveis persistentemente elevados podem auxiliar na identificação de pacientes com maior probabilidade de antibioticoterapia inadequada e de desfecho desfavorável.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. *J Bras Pneumol* 2007; 33(Supl 1):S1-S30.
3. Alp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:17.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European

Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995; 274(8):639-44.

5. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 2009; 302(21):2323-9.
6. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial Infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27(5):887-92.
7. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and morbidity and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3):281-8.
8. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108(6):1655-62.

9. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31(5):1312-7.
10. Prade SS, Oliveira ST, Rodrigues R, Nunes FA, Netto EM, Felix JQ, et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Rev Contr Infec Hosp* 1995; 2(2):11-24.
11. Far FE, Marino CG, Medeiros EA. The organization of hospital infection control committees and their importance in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2001; 5(6):290-3.
12. Johanson WG, Dever LL. Nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29(1):23-9.
13. Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2):191S-192S.

14. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008; 12(2):R56.
15. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1538-48.
16. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-71 apud Pepys⁽¹⁷⁾.
17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12):1805-12.
18. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(3):235-43.

19. Póvoa P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Apr; 21(2):157-62.
20. Lobo SM, Lobo FR. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; 19(2):210-5.
21. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(2):240-5.
22. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: A nested case-control study. *J of Crit Care* 2006; 21(3):259-66.
23. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU

discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):481-7.

24. Lobo, SM, Lobo, FR, Lopes-Ferreira F, Bota, DP, Mélot C, Vicent JL. Initial and delayed onset of acute respiratory failure: factors associated with development and outcome. *Anesth Analg* 2006; 103(5):1219-23.
25. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123(6):2043-9.
26. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21(7):602-5.
27. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 587-591.

28. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11:R92.
29. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32:726-32.
30. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25:804-12.
31. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R125.

32. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Jan; 36(1):166-171.

33. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.

34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.

35. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3):676-82.

36. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008; 36: 213-19.
37. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:463-74.
38. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2001; 118:146-55.
39. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10:R78.

40. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27(1):158-164.

7- APÊNDICES

7- APÊNDICES

Apêndice 1. Modelo de formulário utilizado para coleta de dados.

Iniciais: _____

Idade: _____

Data de admissão hospitalar: _____

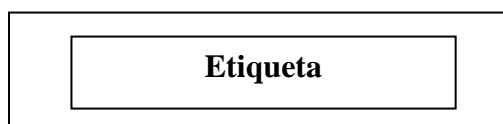
Data da admissão na UTI: _____

Data do início da VM: _____

Data da suspeita da pneumonia: _____

Diagnóstico de Admissão: _____

Comorbidades: _____



1- Critérios de Inclusão: (é necessário preencher os três critérios)

1. Hospitalizado há pelo menos 48 horas ou readmissão hospitalar em menos de 48 horas após a alta

() sim () não

2. Novo infiltrado ou piora do infiltrado pulmonar ao raio X de tórax

() sim () não

3. Sinais clínico-laboratoriais de pneumonia (2 ou mais): () sim () não

- temperatura maior ou igual a 38° C ou menor ou igual a 36° C ()
- leucocitose (>11000) ou leucopenia (<4000) ()
- secreção traqueal purulenta ()

2- Critérios de Exclusão: (1 sim exclui o paciente do estudo)

- Idade inferior a 16 anos ()sim ()não
- Expectativa de vida < 4 dias ()sim ()não
- Pneumonia aspirativa com aspiração testemunhada ()sim ()não
- Pneumonia pós-obstrutiva (associada à neoplasia) ()sim ()não
- Presença de infecção não controlada em outro sítio ()sim ()não
- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ()sim ()não
- Insuficiência hepática grave (Child C) ()sim ()não
- Pancreatite ()sim ()não
- Contra-indicações para realização de coleta de aspirado traqueal (paciente extubado) e broncoscopia: (presença de instabilidade hemodinâmica, hipoxemia grave, distúrbio grave da coagulação e hipertensão intracraniana não controlada) ()sim ()não

SOFA score dia 1: _____

APACHE II no dia 1: _____

INFILTRADO PULMONAR RADIOLÓGICO: Difuso () Localizado ()
Local:
SECREÇÃO TRAQUEAL: Abundante ou amarelada ()
Pouca quantidade ou clara ()
ASPIRADO TRAQUEAL
CULTURA:
ANTIBIOGRAMA:
LAVADO BRONCOALVEOLAR
CULTURA:
ANTIBIOGRAMA:

VARIÁVEIS:

Anotar valores no dia da suspeita da pneumonia nosocomial e inclusão do estudo (D0):

Leucócitos	
Relação PaO₂/FiO₂	
PCR	
Temperatura menor e maior	

Dia	0	1	2	3	4
PCR					
ATB					
ATB					
ATB					

Dia	5	6	7	8	9	10
PCR						
ATB						
ATB						
ATB						

EVOLUÇÃO:

Alta () Óbito ()

Data da Alta ou Óbito:**Dias de Ventilação Mecânica:****Dias de UTI:****Dias de internação hospitalar:****Uso de drogas vasoativas: Sim () Não ()**

Apêndice 2. Manuscrito do artigo publicado na revista Journal of Infection (original em inglês).

C-reactive protein: A tool in the follow-up of nosocomial pneumonia.

Journal of Infection, Volume 61, Issue 3, September 2010, Pages 205-21.

Marcelo Spegiorin Moreno, Henrique Nietmann, Celso Murilo Matias and Suzana Margareth Lobo

doi:10.1016/j.jinf.2010.06.005

SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to examine the clinical usefulness of serial C-reactive protein (CRP) dosages in patients with nosocomial pneumonia (NP).

Methods: Prospective and observational study performed in a 24-beds Intensive Care Unit. Sixty four patients with NP, including non-ventilated patients and those with ventilator associated-pneumonia were included. Daily measurements of CRP were performed and CRP ratios were calculated from the day of antibiotic prescription (D0) until day 10. Patients were then classified according to the CRP ratios in 2 groups: ‘good’ response (CRP ratios lower than 0.67 at day 10) and ‘poor’ response (non-response or bi-phasic response).

Results: The poor response group (n=34) had a mortality rate of 53% in comparison to 20% in the good response group (n=30) (RR = 2.65; 95% CI, 1.21-5.79,

$p = 0.01$). Significant differences between the two groups were found on CRP ratios at Day 4 ($p = 0.01$). The adequacy of antibiotic therapy was much lower in the group poor response in comparison to the group good response, 14% vs. 67%, ($p = 0.008$), respectively.

Conclusions: Daily CRP measurements in patients with nosocomial pneumonia may be useful in the identification of patients with poor outcome, as early as day 4, and detect patients with inappropriate antimicrobial therapy.

Keywords: C-reactive protein; nosocomial pneumonia; inflammatory markers; ventilator-associated pneumonia.

C-REACTIVE PROTEIN: A TOOL IN THE FOLLOW-UP OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA

Marcelo Spegiorin Moreno, MD¹; Henrique Nietmann, MD¹; Celso Murilo Matias, MD¹; Suzana Margareth Lobo, MD Ph.D¹.

1. São José do Rio Preto Medical School - Hospital de Base - Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544 CEP 15090-000 São Jose do Rio Preto – SP – Brazil

Address for correspondence: Suzana Margareth Lobo, MD Ph.D

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Base Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544 CEP 15090-000 São Jose do Rio Preto – SP – Brazil

Phone: 551732015083 FAX: 5517 32277589

e-mail: suzana-lobo@uol.com.br

INTRODUCTION

Hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) are common complications in intensive care unit (ICU) patients and are important causes of increased morbidity and mortality; they are also related to increased lengths of hospital and ICU stay and increased costs.¹⁻³ The EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) study showed that ICU-acquired pneumonia accounted for as many as 47% of all infections.⁴ The more recent EPIC II (Extended Prevalence of Infections of Infection in Intensive Care) study done in 75 countries shows 71% of all patients in the ICU receiving antibiotics as prophylaxis or treatment and an even greater prevalence of infections with the lungs accounting for 64% of the infections.⁵ More than 50% of all antibiotics prescribed in the ICU are prescribed for HAP and mortality rates in patients with HAP range from 20% to 70%.^{6,7}

C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein synthesized by the liver. Serum levels of CRP increase approximately 4-6 hours after the start of the inflammatory process.^{8, 9} CRP serum concentrations have been used to help diagnose infection,¹⁰⁻¹⁶ identify patients with higher risk of organ failure and death⁹ and in the follow-up of treatment.¹⁷⁻²² High serum CRP concentrations have been reported to be predictive of ICU readmission and in-hospital mortality after ICU discharge in heterogeneous populations of critically ill patients.^{23, 24}

Serum CRP concentrations often decrease prior to the clinical resolution of sepsis.²¹ Persistently increased serum CRP concentrations after antimicrobial therapy were indicative of poor outcome and inadequate prescription of antibiotics in critically ill patients with community-acquired pneumonia (CAP).^{20,22} In patients with

microbiologically confirmed VAP, high CRP levels were associated with a poor outcome.¹⁷ As none of the currently available tests to diagnosis and follow patients with nosocomial pneumonia can, when performed alone, provide an accurate prognosis, complementary diagnostic procedures should be used to guide therapeutic decisions.²⁵ Further investigation in this area is, therefore, critical. The aim of this study was to examine the clinical usefulness of serial CRP measurements in patients with nosocomial pneumonia (NP).

MATERIAL AND METHODS

This prospective, observational study was conducted from December 2006 to December 2007 in a mixed ICU of a tertiary university hospital (24-bed ICU; Hospital de Base de São José do Rio Preto). The study was approved by the Local Research and Ethics Committee, and the need for informed consent was waived in view of the observational nature.

The study population included patients with nosocomial pneumonia, defined as the presence of a new or progressive infiltrate on chest X-ray more than 48 hours after hospital admission, and at least two of the following signs: axillary temperature greater than 38°C or less than 36°C; leukocytosis $> 11000/\text{mm}^3$ or leukopenia $< 4000/\text{mm}^3$; and purulent tracheal secretion.^{1,2} VAP was defined by the same signs in patients who had been treated with mechanical ventilation for more than 48 hours.^{1,2} Exclusion criteria were age < 16 yrs, life expectancy less than 4 days, the presence of uncontrolled infection in another site, aspiration pneumonia, post-obstructive pneumonia, known human immunodeficiency virus (HIV), severe liver failure (Child C), and the presence

of contraindications for respiratory secretion sampling, such as hemodynamic instability, severe hypoxemia, risk of bleeding, and uncontrolled intracranial hypertension.

In the presence of a clinical diagnosis of nosocomial pneumonia, samples of bronchoalveolar lavage (BAL) and/or tracheal aspirate (TA) were harvested for bacterioscopy (Gram-stain technique) and bacteriological culture. In patients not requiring mechanical ventilation, samples were harvested by BAL. In addition, blood samples were taken for culture according to routine ICU practice; these samples were harvested before administration of empiric antibiotic therapy whenever possible.

Data recorded prospectively included age, gender, diagnosis on ICU admission, duration of mechanical ventilation before the current pneumonia episode, white blood cell count, platelet count, PaO₂/FiO₂ ratio, maximal and minimal axillary temperatures, pathogens isolated, total duration on mechanical ventilation, and need for vasopressors. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)²⁶ and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) II²⁷ scores were calculated from data obtained during the first 24 hours of ICU admission. Serum CRP measurements (turbidimetric immunoassay - Adrya-Bayer) were obtained daily in the morning until day 10 after inclusion in the study.

Microbiologically documented pneumonia was considered when likely pulmonary pathogens were found in high concentrations in quantitative culture of samples harvested from the lower respiratory tract.²⁸ A diagnosis of probable pneumonia was made in the presence of clinical signs of pneumonia with abnormal chest radiography but without microbiologically documented pneumonia.²⁸ Quantitative culture of samples from the lower respiratory tract was considered positive

if growth was more than 10^4 colony-forming units (CFU/ml) for BAL, and more than 10^6 CFU/ml for TA.¹ Patients with probable pneumonia and those with microbiologically documented pneumonia were included in the final analysis.

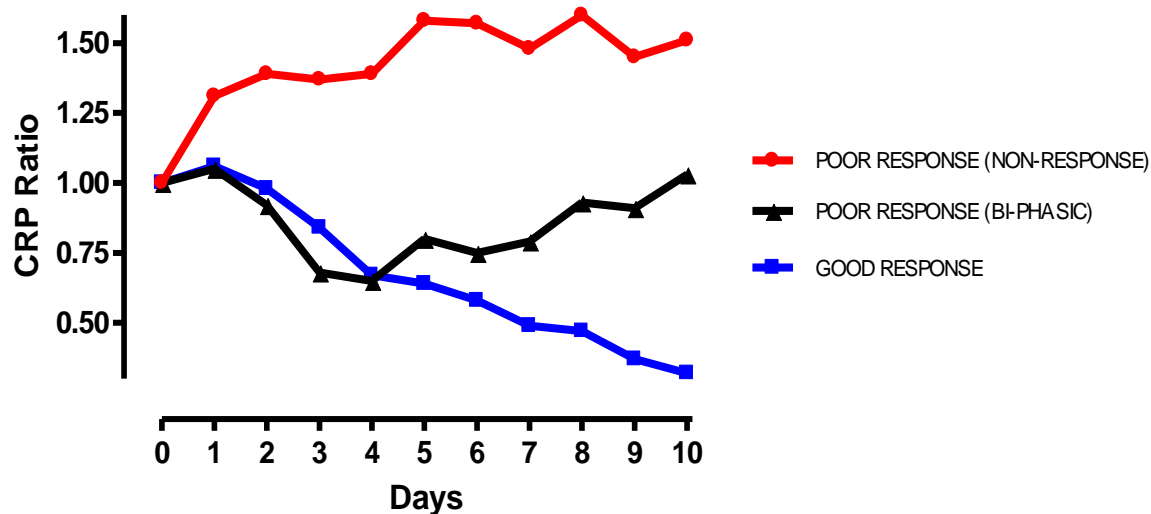
Antibiotic therapy was considered adequate when the isolated pathogen was sensitive to at least one of the antimicrobials administered at the onset of pneumonia.

For the purpose of CRP kinetics analyses, day 0 (D0) was defined as the day of clinical diagnosis of nosocomial pneumonia and antibiotic prescription; subsequent days were defined as D1, D2, and so forth. CRP ratios were calculated daily in relation to the CRP concentration on D0. The CRP ratio on D0 was considered as equal to 1.

Patients were retrospectively divided into two groups according to the pattern of response of the CRP ratio after antimicrobial prescription.¹⁷ Patients in whom the CRP decreased during the treatment and who had a CRP ratio less than 0.67 on day 10 were considered good responders and included in the “good” response group.

The second group, the “poor” response group, included patients whose CRP ratios remained more than 0.67 (no response) and those in whom the CRP ratio decreased to less than 0.67 but then increased persistently to ≥ 0.67 (bi-phasic response) (Figure 1). The cutoff of the CRP ratio used was found as the best value in discriminating between hospital survivors and non-survivors using the highest area under the receiver operating curve (AUC) from the curves constructed for the ten days.

Figure 1: CRP ratios in patients with good and poor response (bi-phasic and non-response), from day 0 to day 10.



Statistics.

Standard descriptive statistics were used to describe the study population. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median [25-75% interquartile range] (IQ) and categorical variables as number and percentage, unless otherwise indicated. Continuous variables were compared with Student's t test or analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements. Bonferroni adjustment was used for multiple comparisons.

Receiver-operating characteristic (ROC) curves were plotted for CRP ratios from day 1 to day 10. The best area under the ROC curve was 0.67 on day 10. Hospital mortality rate was evaluated with the relative risk. All statistics were two-tailed, and $P < 0.05$ was considered to be significant.

RESULTS

A total of 155 patients with nosocomial pneumonia were screened; of these, 68 patients were included in the study. A total of 87 patients were excluded (1 because of age < 16 years; 1 with pulmonary cancer; 2 with severe liver failure; 12 with contraindications to BAL and/or TA sampling; 9 with aspiration pneumonia; 14 with an estimated survival < 4 days; 44 with uncontrolled infection in another site; and 4 because of logistic problems in performing fiber bronchoscopy). Of the 68 patients included in the study, 2 patients with a later diagnosis of concurrent infection in another site, and 2 patients who survived less than 4 days were also excluded. A total of 64 patients were thus included in the analysis (52 patients with VAP and 12 with HAP, 33 with documented NP and 31 without documented NP).

Characteristics, demographic data, admission diagnosis of patients with documented NP are shown in Table 1. Characteristics, severity scores, biological markers and outcomes in patients with and without microbiologically documented NP in the good and poor response groups are shown in Table 2.

A total of 33 patients (51.5%) had documented NP, 12 (36.4%) in the good response group and 21 (63.6%) in the poor response group (Table 1).

Overall, the poor response group had significantly higher SOFA and APACHE II scores and hospital mortality rates than the good response group (Table 2).

Table 1. Characteristics of the patients with documented infection in good and poor response groups.

	Good response group	Poor Response group
Number of patients	12	21
Male, n (%)	9 (75)	17 (81)
Time of onset (%)		
Early onset (\leq 4 days)	2 (16.7)	4 (19)
Late onset ($>$ 4 days)	10 (83.3)	17 (81)
Main co-morbidities (%)		
Arterial hypertension	4 (33.3)	5 (23.8)
Diabetes	1(8.3)	2 (9.5)
Chronic renal failure	1(8.3)	1 (4.8)
Congestive heart failure	1(8.3)	0
Coronary artery disease	1(8.3)	0
COPD	0	1 (4.8)
Neuromuscular disease	0	1 (4.8)
Admission diagnosis (%)		
Polytrauma	6 (50)	5 (23.8)
Cerebral vascular accident	1 (8.3)	4 (19)
Community-acquired pneumonia	1 (8.3)	1 (4.8)
Acute myocardial infarction	1 (8.3)	1 (4.8)
Decompensated heart failure	1 (8.3)	0 (0)
Acute pulmonary edema	0 (0)	2 (9.5)
Rachimedular trauma	0 (0)	1 (4.8)
Acute respiratory failure	0 (0)	2 (9.5)
Other	2 (16.6)	5 (23.8)

HAP: Hospital-acquired pneumonia. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Table 2. Characteristics, severity scores, biological markers and outcomes in patients with and without microbiologically documented NP in both groups.

	Total (documented NP + not documented NP)		Documented NP		Not documented NP	
	Good response (n= 30)	Poor response (n=34)	Good Response (n=12)	Poor response (n=21)	Good Response (n=18)	Poor response (n=13)
Age	44.8 ± 16	51.2 ± 22	44.3 ± 18	43.6 ± 19	45.2 ± 16	63.6 ± 22*§
HAP, n (%)	5 (16.6)	7 (20.5)	1 (8.3)	2 (9.5)	4 (27.7)	5 (38.4)
Mechanical ventilation before current pneumonia, days	6.6 ± 5.5	5.6 ± 4.0	6.5 ± 3.6	6.4 ± 4.2	6.6 ± 6.6	4.4 ± 3.7
Severity scores on admission						
SOFA	6.3 ± 3.3	9.2 ± 4.1*	7.7 ± 3.5	10.1 ± 4.2	5.4 ± 2.9	7.7 ± 3.8
APACHE II	16.2 ± 6.6	20.4 ± 6.9*	17.9 ± 6.9	19.9 ± 6.6	15.1 ± 6.3	21.2 ± 7.6*
Biological markers						
PaO ₂ /FiO ₂ ratio (mm Hg)	256 ± 78	220.9 ± 61	268 ± 46	227 ± 47*	249 ± 93	216 ± 81
CRP on D0 (mg/dL)	16.5 ± 7.0	14.7 ± 5.8	15 ± 5.9	16.4 ± 6.1	17.5 ± 7.7	12 ± 4.3*#
Leukocyte on D0 (x10 ³ /mm ³)	13471 ± 6436	13620 ± 6227	15690 ± 6548	14420 ± 7031	12035 ± 6126	12020 ± 3364
Highest temperature on D0	37.7 ± 0.5	37.7 ± 0.7	37.6 ± 0.5	37.9 ± 0.6	37.8 ± 0.5	37.4 ± 0.8
Lowest temperature on D0	36.4 ± 0.5	36.3 ± 0.6	36.6 ± 0.5	36.5 ± 0.5	36.3 ± 0.4	36.0 ± 0.6
Outcomes						
Mechanical ventilation, days, median [IQ]	12[9- 21]	15[12- 28]	11[9-13]	15[12-29]	12[10-24]	21[12-28]
ICU length of stay, days, median [IQ]	18[12-28]	19[14-32]	14[12-19]	18[14-28]	20[16-28]	26[14-34]#
Hospital length of stay, days, median [IQ]	29[21-39]	27[21-39]	28 [21-34]	26[20-31]	28[20-40]	31[23-45]
Need for vasopressor n(%)	8 (26.6)	14 (41.1)	5 (41.6)	10 (47.6)	3 (16.6)	4 (30.7)
Overall mortality rate n(%)	6 (20.0)	18 (52.9)*	2 (16.7)	11 (52.4)	4 (22.2)	7 (53.8)

Numbers are shown as mean ± SD unless otherwise indicated. *: p<0.05 vs. good response group. #: p<0.05 vs. documented NP. §: p<0.001 vs. documented NP. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; APACHE II: Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation.

In patients with microbiologically documented NP, the poor response group had significantly lower PaO₂/FiO₂ ratio (227 ± 47 vs. 268 ± 46 , $p=0.021$) than the group good response. In the poor response group, patients without microbiologically documented NP were older (63.6 ± 22 vs. 43.6 ± 19 years, $p=0.008$) and, had lower serum CRP (12.0 ± 4.3 vs. 16.4 ± 6.1 mg/dL, $p=0.03$) than patients with documented NP (Table 2).

The poor response group ($n=34$) had an overall mortality rate of 53% compared to 20% in the good response group ($n=30$) (RR = 2.65; 95% CI, 1.21-5.79, $p = 0.01$). Considering the subgroup of patients with microbiologically documented NP, the poor response group had an overall mortality rate of 52.4% compared to 16.7% in the good response group (RR = 3.14; 95% CI, , 0.83-11.8, $p = 0.09$) (Table 2).

On admission, the serum CRP level was 14.7 ± 5.8 mg/dL in the poor response group and 16.5 ± 7.0 mg/dL in the good response group ($p = 0.26$). On day 4, the serum CRP concentrations were 14.1 ± 7.4 mg/dL and 9.8 ± 5.8 mg/dL ($p=0.01$), respectively. The CRP ratio curves (all patients) were significantly different in the two groups ($p=0.001$) from the fourth day ($p=0.01$) (Figure 2). A similar pattern was seen when only patients with microbiologically documented pneumonia (33 patients) were considered (Day 4, 0.75 ± 0.45 vs. 1.17 ± 0.55 , $p=0.04$, good and poor response groups, respectively). The box plots of CRP serum levels are presented with the median and interquartile ranges in figures 3 and 4.

Figure 2: CRP ratios in good and poor response groups (bi-phasic plus non-response) from day 0 to day 10.

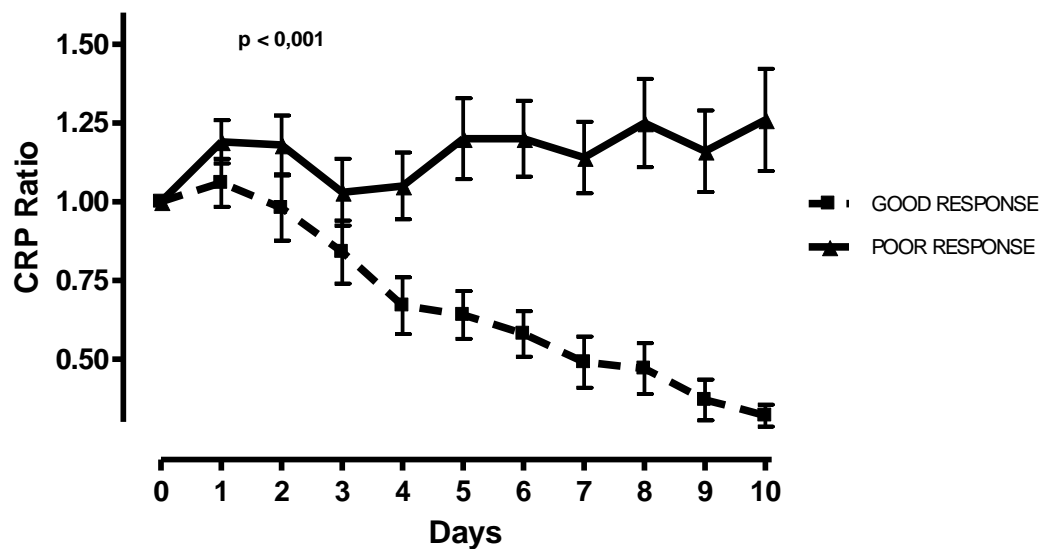


Figure 3. Box plot (median and interquartile ranges) of CRP serum levels in the poor response group.

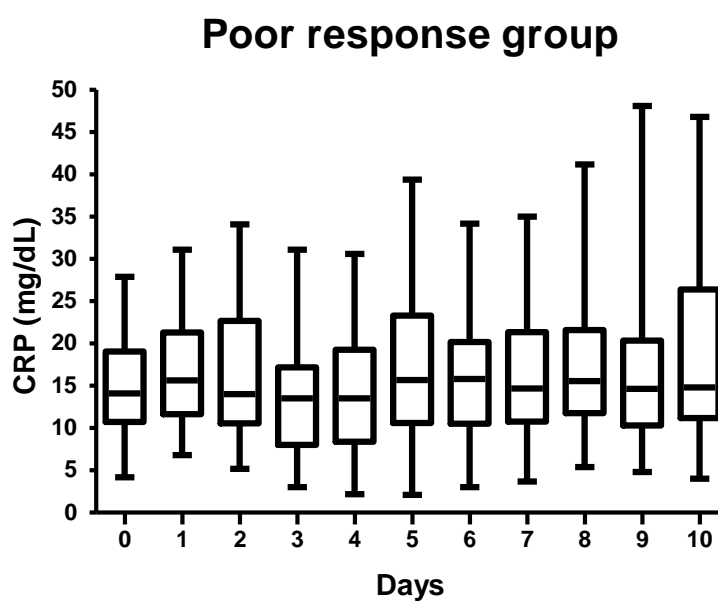
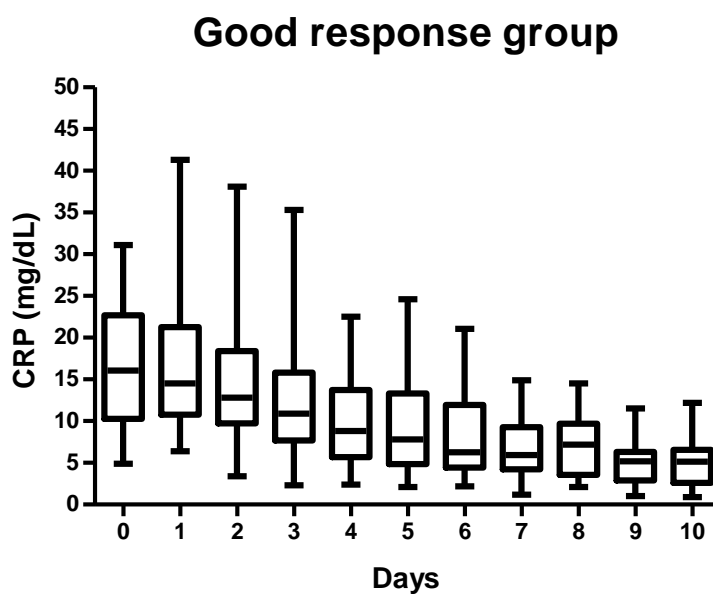


Figure 4. Box plot (median and interquartile ranges) of CRP serum levels in the good response group.



Microbiological data and the adequacy of the administered antibiotics in relation to the pathogen are shown in Table 3. Fewer patients in the poor response group received adequate initial antibiotic treatment compared to patients in the good response group (14.3% vs. 66.7%, $p = 0.008$).

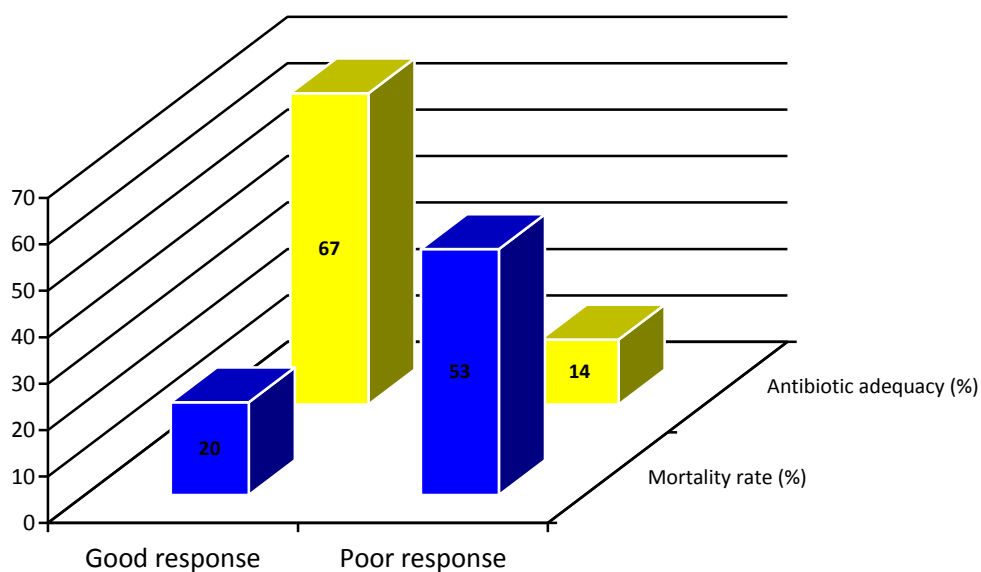
Table 3: Isolated pathogens and adequacy of antibiotic therapy.

Pathogens	Number of isolates	Adequate therapy (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	15.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	58.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	20.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	75.0
<i>Providencia sp</i>	3	33.3
<i>Haemophilus influenza</i>	2	100
<i>Proteus mirabilis</i>	2	100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	100
<i>Enterobacter sp</i>	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	0

Multiresistant pathogens were found in 95% of the patients with inappropriate therapy antibiotic, mostly *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*.

Rates of antibiotic adequacy and mortality rates are shown in Figure 5.

Figure 5. Antibiotic adequacy and mortality rate in 'good' and 'poor' response groups.



DISCUSSION

In this study, we explored the evolution of serum CRP levels in the ten days following prescription of antibiotics to patients with nosocomial pneumonia (VAP and HAP). Patients with a "poor" response, including those with no-response and with a bi-phasic response, had a significant higher mortality rate than patients with a "good" response. There was also a trend toward higher mortality rate when only patients with documented NP were considered. There were significant differences in the CRP ratios between the two groups from the fourth day. In this context, a decrease in CRP ratio may indicate a decrease in the inflammatory process, while persistently elevated levels or an initial reduction followed by a further increase may indicate persistent

inflammation and worse prognosis. Antibiotic-resistant organisms were associated with inappropriate antimicrobial therapy in these patients.

Considering only patients with microbiologically documented NP, the poor response group had a significantly lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ on day 0. Likewise, in a study designed to prospectively evaluate the performance of the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) and its components to identify which patients are responding to therapy early in the course of VAP, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and the infiltrate score components of the CPIS were significantly different for survivors in comparison to non survivors.²⁹

The evolution of CRP levels in patients with CAP, VAP and sepsis has been studied by several authors.¹⁷⁻²² In patients with CAP, CRP levels were useful in identifying patients with a poor prognosis on the third day after prescription of antibiotics.²⁰ In another study, decreases in serum CRP levels lower than 60% on the third day and 90% on the seventh day were associated with a significantly increased probability of inadequate empirical antimicrobial therapy;²² however, delays in the decline of CRP levels were associated with worse outcomes. In both studies in patients with CAP, distinct patterns of CRP kinetics were related to specific differences in outcomes, which could be observed as early as day 3, similar to our findings.

The results of our study in patients with VAP and HAP confirm the findings reported by Póvoa et al in a pilot study in patients with VAP in which the fourth day was identified as the best point to differentiate patients with good and poor responses.¹⁷ However, different cut-off points were used to define the type of response with CRP ratios less than 0.8 on the seventh day being used in that study compared to the 0.67 in the 10th day used in the present study. The authors reported considerable differences in mortality rates between groups with no deaths in the good response group and a 75%

mortality rate in patients with a poor response.⁵ In our study, a poor response pattern increased the risk of death due to NP by almost 3-fold. Moreover, these poor-response patients had a higher prevalence of inappropriate antibiotic therapy and problematic pathogens such as *Acinetobacter baumannii*.

The effect of appropriate initial antimicrobial therapy on mortality has been assessed in various studies in critically ill patients with infections.³⁰⁻³² The association between inadequate antimicrobial treatment and CRP kinetics has also been reported in patients with VAP^{17, 19} and with sepsis.²⁹ Patients with VAP who initially received adequate antibiotics showed a marked decrease in CRP ratio compared to those with initially inadequate therapy; the CRP ratio on day 4 in patients with adequate antibiotics was 0.6, whereas it remained well above 1.0 in patients on inadequate therapy.¹⁷ A CRP ratio of 0.8 at 96 hrs was a useful indicator of the appropriateness of antibiotic therapy in patients with suspected VAP.¹⁹ In septic patients, an increase in CRP concentrations in the first 48 hours was associated with ineffective antimicrobial therapy.³⁰

Some differences were noticed when comparing patients with and without documented NP. In the poor response group, patients without documented NP were older, had lower serum CRP on admission in the study and had longer ICU lengths of stay. These findings may be indicative that in fact, some patients diagnosed as non documented NP may actually do not have NP. For instance, some radiological alterations caused by pulmonary edema or atelectasis can be easily undistinguished from pulmonary infiltrates and many other conditions in the critically ill patient can cause fever and leukocytosis. Nevertheless, differently from other authors¹⁷, we decided to keep patients without microbiologically documented NP in the study, what

could be a limitation, but also strength as in the daily basis we are treating patients with probable NP in the ICU.

The agents most frequently isolated as the causative organisms of VAP in our cohort were *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter baumannii* is an increasingly problematic, healthcare-associated, multi-drug resistant pathogen, especially in the ICU setting. In our study, antibiotic therapy was appropriate in only 15.3% of the cases of NP caused by *Acinetobacter baumannii*. The high mortality rate observed in the poor response group suggests that changes in antibiotic therapy induced by either a poor response pattern or by the results of cultures, which are usually available between the third and fourth day, are not sufficient to improve outcomes, and early markers of prognosis are urgently needed.

Our study has some limitations. First, this was a single-center observational cohort study in a tertiary university hospital with a high prevalence of multidrug resistant pathogens and these results may not necessarily apply to other ICUs. Second, procalcitonin and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM), promising biomarkers for diagnosing VAP, may be more valuable to evaluate the course of the disease than CRP; however they are not yet available in our country to guide daily practice and were therefore not considered in this observational study. Third, in this cohort of critically ill patients, factors such as the presence of concomitant infections in other sites or administration of blood transfusions could not be controlled and may have influenced CRP serum levels. Finally, since the majority of the patients included in the study presented late onset pneumonia, the conclusions might not be extrapolated to early onset NP.

Our results add to the current literature, suggesting that, at the moment and in the absence of earlier and more accurate inflammatory or infectious markers, CRP may be used at the bedside to guide clinical decisions and changes in the direction of antimicrobial therapy in the treatment of NP.

Other studies using new and earlier inflammatory markers are needed so that appropriate therapies can be started earlier in patients with nosocomial pneumonia and other types of severe infection.

ACKNOWLEDGMENTS

Marcelo S. Moreno made substantial contributions in design of the study, acquisition of the data, analysis and interpretation of the data, and in the process of writing of the manuscript.

Henrique Nietmann made substantial contributions in acquisition of data.

Celso Murilo Matias made substantial contributions in acquisition of data.

Suzana M. Lobo made substantial contributions in design of the study, analysis and interpretation of the data, and in the process of writing of the manuscript.

REFERENCES

1. Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):388-416, doi: 10.1164/rccm.200405-644ST.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. *J Bras Pneumol* 2007; 33(Suppl 1):S1-S30, doi: 10.1590/S1806-37132007000700001.
3. Alp E, Güven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in Intensive Care Units: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:17, doi: 10.1186/1476-0711-3-17.
4. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer MC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274(8):639-644.

5. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21):2323-2329, doi: 10.1001/jama.2009.1754.
6. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117(4 Suppl 2):186S-187S, doi: 10.1378/chest.117.4_suppl_2.186S.
7. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005; 50(6):714-721.
8. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34:141-212.
9. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Mélot C, Vicent JL. C-Reactive Protein Levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123(6):2043-2049, doi: 10.1378/chest.123.6.2043.
10. Lobo SM, Lobo FR. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *RBTI* 2007; 19(2):211-215, doi: 10.1590/S0103-507X2007000200012.

11. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2):101-108, doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x.
12. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(3):235-243, doi: 10.1007/s00134-002-1209-6.
13. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10(2):R63, doi: 10.1186/cc4892.
14. Kerttula Y, Leinonen M, Koskela M, Makela PH. The aetiology of pneumonia. Application of bacterial serology and basic laboratory methods. *Journal of Infection* 1987; 14(1):21-30.
15. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53(490):358-364.
16. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: Value of C-reactive protein

- compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30(3):529-535.
17. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25(5):804-812, doi: 10.1183/09031936.05.00071704.
18. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10(5):R125, doi: 10.1186/cc5036.
19. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):166-171, doi: 10.1097/01.CCM.0000297886.32564.CF.
20. Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Usefulness of C-reactive protein in monitoring severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11(4):R92, doi: 10.1186/cc6105.
21. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21(7):602-605.

22. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32(3):726-732, doi: 10.1183/09031936.00003608.
23. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: A nested case-control study. *J Crit Care* 2006; 21(3):259-266, doi: 10.1016/j.jcrc.2006.01.005.
24. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):481-487, doi: 10.1007/s00134-007-0928-0.
25. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, Sakr Y. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008; 12(2):R56, doi: 10.1186/cc6877.
26. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-710.

27. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
28. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33(7):1538-1548, doi: 10.1097/01.CCM.0000168253.91200.83.
29. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3):676-682, doi
30. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008; 36(3):213-219, doi: 10.1007/s15010-007-7077-9.
31. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115(2):462-474, doi: 10.1378/chest.115.2.462.
32. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-155, doi: 10.1378/chest.118.1.146.

33. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, Ríos F, Baquero S, Gando S. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27(1):158-164, doi: 10.1183/09031936.06.00049105.