

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Valor Prognóstico das Cinéticas da Procalcitonina e  
da Proteína-C Reativa na Pneumonia Associada à  
Ventilação Mecânica**

**Tese de Doutorado**

**Dr. Renato Seligman**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira**

**2006**

S465v **Seligman, Renato**

Valor prognóstico das cinéticas da procalcitonina e da proteína-C reativa na pneumonia associada à ventilação mecânica / Renato Seligman; orient. Paulo José Zimmermann Teixeira. – 2006.

100 f. : il. color.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Pneumonia 2. Respiração artificial 3. Proteína C-reativa 4. Calcitonina I. Teixeira, Paulo José Zimmermann II. Título.

NLM: WF 140

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**Aos meus queridos pais Nelson (in memoriam) e Jeni, pelo apoio recebido desde sempre, mesmo antes de entrar na Faculdade de Medicina, valorizando minhas conquistas e estimulando a progressão através do esforço, dedicação e estudo.**

## AGRADECIMENTOS

Ao longo deste trabalho tive a felicidade de contar com o inestimável auxílio de várias pessoas, a quem desejo neste momento agradecer.

Ao meu orientador Professor Paulo José Zimmermann Teixeira, pelo apoio e entusiasmo em todas as etapas deste projeto, desde o delineamento até a apresentação da tese.

Ao Professor José da Silva Moreira, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio irrestrito à concretização deste projeto.

Chefes do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Professores Cleovaldo Tadeu dos Santos Pinheiro e Sérgio Pinto Ribeiro, por abrirem as portas do CTI para a realização do estudo.

Aos Médicos Residentes do CTI do Hospital de Clínicas, Edino Parolo, Luis Felipe Mallmann, Erwin Enrique Othero Garces, Thiago Costa Lisboa e Rafael Barbarena Moraes pelo auxílio na identificação dos pacientes a serem incluídos no estudo, preenchimento dos instrumentos de pesquisa, coletas de sangue e preparo dos soros no Centro de Pesquisa.

Ao então Acadêmico, a agora Médico, Felipe Teixeira Hertz, pelo entusiasmo com o qual abraçou o projeto.

Às Enfermeiras do CTI, Mara Regina Onzi, Teresinha Scalon Fernandes, Débora Feijó Villas Boas Vieira pelo apoio no desenvolvimento do Procedimento Operacional Padrão da coleta do aspirado traqueal.

Ao Prof. Afonso Luis Barth e a Microbiologista Tânia Beatris Filippin pelo apoio no desenvolvimento da técnica para a realização da cultura quantitativa do aspirado traqueal.

Ao Biomédico Rodrigo Macedo pelo auxílio na execução das dosagens de procalcitonina no Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas.

Às Professoras Jandyra Maria Guimarães Fachel e Suzi Alves Camey do Departamento de Estatística do Instituto de Matemática da UFRGS pelo suporte estatístico.

Mas, sobretudo, à minha esposa, Beatriz e ao nosso filho Gustavo, por aceitarem com entusiasmo e bom humor todo o tempo subtraído ao nosso convívio.

## ÍNDICE

<b>SINOPSE .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>12</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>Diagnóstico Clínico e Microbiológico da Pneumonia Associada à</b>	
<b>Ventilação Mecânica.....</b>	<b>18</b>
<b>Marcadores de Resposta Inflamatória e Sepse - Procalcitonina e</b>	
<b>Proteína-C Reativa.....</b>	<b>22</b>
<b>JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>26</b>
<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>Objetivo principal .....</b>	<b>29</b>
<b>Objetivo secundário.....</b>	<b>29</b>
<b>Outros objetivos.....</b>	<b>29</b>
<b>PACIENTES E MÉTODOS DO PROJETO.....</b>	<b>30</b>
<b>Delineamento do estudo.....</b>	<b>31</b>
<b>Pacientes.....</b>	<b>32</b>
<b>Coleta de Dados.....</b>	<b>33</b>
<b>Definições .....</b>	<b>34</b>
<b>Coleta do Aspirado Traqueal.....</b>	<b>35</b>
<b>Processamento Microbiológico .....</b>	<b>36</b>
<b>Considerações Bioéticas.....</b>	<b>38</b>
<b>Análise Estatística .....</b>	<b>39</b>

<b>ARTIGO .....</b>	<b>40</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>41</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>43</b>
<b>Patients and Methods .....</b>	<b>45</b>
<b>Kinetics Definitions .....</b>	<b>48</b>
<b>Microbiological Processing .....</b>	<b>48</b>
<b>Statistical Analysis .....</b>	<b>49</b>
<b>Results .....</b>	<b>50</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>51</b>
<b>Reference List.....</b>	<b>56</b>
<b>Table 1.....</b>	<b>59</b>
<b>Table 2.....</b>	<b>60</b>
<b>Table 3.....</b>	<b>61</b>
<b>Table 4.....</b>	<b>62</b>
<b>Table 5.....</b>	<b>63</b>
<b>Table 6.....</b>	<b>64</b>
<b>Table 7.....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 1 .....</b>	<b>66</b>
<b>TEMA LIVRE 1 APRESENTAÇÃO NA ATS 2006 · San Diego</b>	
<b>International Conference .....</b>	<b>68</b>
<b>TEMA LIVRE 2 APRESENTAÇÃO NA ATS 2006 · San Diego</b>	
<b>International Conference .....</b>	<b>71</b>
<b>SIGNIFICÂNCIA E ESTUDOS FUTUROS.....</b>	<b>74</b>
<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE I ESCORE CLÍNICO DE INFECÇÃO PULMONAR .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE II ESCORE SOFA .....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE III VARIÁVEIS COLETADAS.....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE IV TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>79</b>

<b>APÊNDICE V</b>	<b>INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE VI</b>	<b>LOGÍSTICA DO ESTUDO .....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE VII</b>	<b>COLETA DO ASPIRADO TRAQUEAL .....</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICE VIII</b>	<b>TÉCNICA DA CULTURA QUANTITATIVA .....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE IX</b>	<b>DESENHO DO ESTUDO .....</b>	<b>89</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO PROJETO.....</b>	<b>90</b>

## SINOPSE

### Introdução

A pneumonia hospitalar é a principal causa de morte dentre as infecções hospitalares. A prevalência de pneumonia hospitalar em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) varia de 10 a 65%, com taxas de mortalidade que podem variar de 24 a 76%. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é um determinante de mortalidade independente em pacientes submetidos à ventilação mecânica. A adequação do tratamento empírico precoce parece ser fundamental no prognóstico.

Os critérios atualmente estabelecidos para avaliar adequação do tratamento empírico utilizam parâmetros clínicos, escores de gravidade e, principalmente, a sensibilidade do germe causador da infecção aos antibióticos administrados. Estes resultados balizam a necessidade de possíveis modificações no esquema antimicrobiano.

A possibilidade de utilizar a Procalcitonina (PCT), a Proteína-C Reativa (CRP) e o escore SOFA (Avaliação de Falência de Órgãos Relacionada a Sepsis), como indicadores de resposta do paciente, comparando seu status no dia do início do tratamento antimicrobiano (D0) com a evolução destes indicadores no quarto dia de tratamento (D4) abre a possibilidade de comparar o paciente com ele próprio, independente da exuberância da expressão da resposta inflamatória que ele possa desenvolver.

Os resultados desta cinética entre D0 e D4 podem ser preditivos de gravidade de infecção, de eficiência antimicrobiana, e possivelmente de sobrevivência ou mortalidade hospitalar nos pacientes com suspeita de PAV.



## **Objetivos**

Determinar e comparar o valor prognóstico de sobrevivência da cinética da PCT, da CRP, dos escores clínicos CPIS (Escore Clínico de Infecção Pulmonar) e SOFA, e do APACHE II (Avaliação da Fisiologia Aguda e da Saúde Crônica) na PAV entre o diagnóstico e o quarto dia de tratamento, quando a adequação do tratamento é avaliada.

## **Pacientes e Métodos**

Realizamos um estudo de coorte prospectivo observacional que avaliou 75 pacientes internados no Centro de Tratamento Intensivo clínico-cirúrgico de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que desenvolveram PAV no período de outubro de 2003 a agosto de 2005. Os pacientes com suspeita clínica de PAV que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão do estudo foram os candidatos a participar. Os familiares ou representantes dos pacientes receberam esclarecimentos por escrito acerca dos exames a serem realizados, bem como dos objetivos gerais da pesquisa. Os que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de Consentimento Informado. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

No dia do diagnóstico de PAV foram coletados aspirado traqueal quantitativo, hemoculturas e sangue para a realização de dosagens de PCT, CRP, hemograma, plaquetas, creatinina, bilirrubinas, gasometria arterial e radiografia de tórax, com o objetivo de calcular o CPIS e o escore SOFA. No terceiro dia de tratamento foram novamente coletados aspirados traqueais quantitativos e os demais exames para o cálculo do CPIS. No quarto dia foi coletado sangue para dosagens de PCT, CRP e para os demais exames necessários para o cálculo do SOFA. Os pacientes foram

acompanhados por 28 dias após o diagnóstico de PAV, quando foram considerados sobreviventes. Todos os pacientes que morreram antes do vigésimo oitavo dia foram considerados não-sobreviventes.

## Resultados

Os níveis de PCT foram mais baixos nos sobreviventes em D0 ( $p=0.003$ ) e em D4 ( $p=0.001$ ). Os níveis de CRP não foram diferentes em sobreviventes e não-sobreviventes em D0 ( $p=0.77$ ) e em D4 ( $p=0.14$ ). O CPIS não pode diferenciar sobreviventes de não-sobreviventes em D0 ( $p=0.32$ ) e em D3 ( $p=0.45$ ).  $\Delta$ CPIS decrescente não foi correlacionado a sobrevivência ( $p=0.59$ ), o mesmo ocorrendo com CPIS  $<6$  em D3 ( $p=0.79$ ). Pacientes que morreram antes de D4 não puderam ter sua cinética calculada e foram considerados casos perdidos. Variáveis incluídas no modelo de regressão logística univariável para sobrevivência foram idade, APACHE II,  $\Delta$ SOFA decrescente,  $\Delta$ PCT decrescente e  $\Delta$ CRP decrescente. Sobrevivência foi diretamente correlacionada a  $\Delta$ PCT decrescente com RC = 5.67 (1.78;18.03)  $p = 0.003$ ,  $\Delta$ CRP com RC = 3.78 (1.24;11.50)  $p = 0.02$ ,  $\Delta$ SOFA decrescente com RC = 3.08 (1.02;9.26)  $p = 0.05$  e escore APACHE II com RC = 0.92 (0.86;0.99)  $p = 0.02$ . O modelo de regressão logística multivariável para sobrevivência incluiu todas as variáveis participantes da análise univariável. Somente  $\Delta$ PCT decrescente com RC = 4.43 (1.08;18.18)  $p = 0.04$  e  $\Delta$ CRP com RC = 7.40 (1.58;34.73)  $p = 0.01$  permaneceram significativos.

A avaliação da cinética dos marcadores inflamatórios e a associação com sobrevida no estudo mostraram que:

- Em 95,1% dos sobreviventes houve queda dos níveis de PCT ou de CRP.
- Em 61% dos sobreviventes ambos os níveis de PCT e de CRP caíram.

- Apenas 4,9% dos sobreviventes tiveram níveis de PCT e CRP crescentes.

Com relação aos não-sobreviventes, 78.9% tiveram pelo menos um dos dois marcadores ou ambos com níveis crescentes.

### **Conclusão**

As cinéticas da PCT e da CRP, obtidas pelas dosagens de seus níveis no dia do diagnóstico e no 4º dia de tratamento, podem prever sobrevivência em pacientes com PAV. A queda dos níveis de pelo menos um destes marcadores ou de ambos indica maior chance de sobrevivência.

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Nosocomial pneumonia is the main cause of death among hospital acquired infections, with prevalence in Intensive Care Unit (ICU) patients ranging from 10 to 65%. The mortality rate for Ventilator-associated Pneumonia (PAV) ranges from 24 to 76%. PAV is an independent mortality risk factor for patients submitted to mechanical ventilation. Adequacy of early antimicrobial treatment is an important determinant of survival.

Adequacy of antimicrobial therapy is usually assessed in the third day of treatment, by microbiological identification and the evolution of clinical parameters or scores of severity. Results are used to guide changes on antimicrobial treatment.

Patients may express different serum levels of markers when exposed to bacterial toxins. Kinetics advantage is that, independently of an absolute value, modifications may be correlated to the outcome. Procalcitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP) and SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score kinetics from D0 to D4 may indicate infection severity, antimicrobial efficiency and possibly predict survival or mortality in PAV patients.

### **Objective:**

Study performed to assess the prognostic value of the kinetics of PCT, CRP and clinical scores CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), SOFA, and APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) in the outcome of ventilator-

associated pneumonia at an early time point, when adequacy of antimicrobial treatment is evaluated.

### **Patients and Methods:**

This prospective, observational cohort study was conducted in the clinical/surgical 26-bed intensive care unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary care-teaching hospital. The 75 patients who developed PAV from October 2003 to August 2005 were enrolled, observing inclusion and exclusion criteria. Research protocol was reviewed and approved by the Human Research Committee from the institution and informed written consent was obtained from patients representatives prior to enrollment. On the diagnosis day, Quantitative Endotracheal Aspirate (QEA), blood samples for PCT, CRP, cultures, complete blood count with platelets, creatinine, bilirrubines and blood gases were collected and chest x-ray was performed to determine CPIS and SOFA scores. In the third day QEA and tests necessary to calculate CPIS were collected. In the fourth day blood was collected for PCT, CRP and to calculate SOFA score. Patients were followed for 28 days after the diagnosis, when they were considered survivors. Patients who died before Day 28 were the non-survivors.

### **Results:**

PCT levels were lower in survivors in D0 ( $p=0.003$ ) and in D4 ( $p=0.001$ ). CRP levels showed no difference between survivors and non-survivors in D0 ( $p=0.77$ ) and in D4 ( $p=0.14$ ). CPIS did not discriminate survivors from non-survivors in D0 ( $p=0.32$ ) and in D3 ( $p=0.45$ ). Decreasing  $\Delta$ CPIS was not related to survival ( $p=0.59$ ), neither CPIS  $<6$  in D3 ( $p=0.79$ ). Patients who died before D4 could not

have kinetics determined and are missing cases. Variables included in the univariable logistic regression model for survival were age, APACHE II, decreasing  $\Delta$ SOFA, decreasing  $\Delta$ PCT and decreasing  $\Delta$ CRP. Survival was directly related to decreasing  $\Delta$ PCT with OR=5.67 (1.78;18.03), decreasing  $\Delta$ CRP with OR=3.78 (1.24;11.50), decreasing  $\Delta$ SOFA with OR=3.08 (1.02;9.26) and APACHE II score with OR=0.92 (0.86;0.99). In multivariable logistic regression model for survival only decreasing  $\Delta$ PCT with OR=4.43 (1.08;18.18) and decreasing  $\Delta$ CRP with OR=7.40 (1.58;34.73) remained significant. Decreasing  $\Delta$ CPIS was not related to survival ( $p=0.59$ ). Crosstabulation of PCT and CRP kinetics with survival in the 60 patients who had kinetics available showed:

- From the 41 survivors, 25 (61.0%) had both PCT and CRP decreasing levels and (95.1%) had either one or both with decreasing levels.

- Only 2 (4.9%) survivors had both PCT and CRP increasing levels.

From the 19 non-survivors, 4 (21.1%) had both PCT and CRP decreasing levels and 15 (78.9%) had either one or both with increasing levels.

### **Conclusions:**

Kinetics of PCT and CRP, measured at onset and the fourth day of treatment, can predict survival of PAV patients. The decrease of either one of these markers values or both indicates higher odds for survival.

## **ABREVIATURAS**

ATB – Antibioticoterapia

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ARDS - Síndrome da Distrição Respiratória do Adulto

BAL – Lavado Broncoalveolar

CI 95% - Intervalo de Confiança de 95%

CPIS - Escore Clínico de Infecção Pulmonar

CRP - Proteína-C Reativa

CTI – Centro de Terapia Intensiva

D0 - Dia do Diagnóstico da PAV

D3 – Terceiro Dia após o Diagnóstico da PAV

D4 – Quarto Dia após o Diagnóstico da PAV

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

MODS – Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos

PAM - Pressão Arterial Média

PAV - Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - Relação Pressão Arterial de O<sub>2</sub>/Fração Inspirada de O<sub>2</sub>.

PCT - Procalcitonona

PEEP – Pressão Positiva no Final da Expiração

PSB – Escovado Protegido

QEA – Aspirado Traqueal Quantitativo

RC - Razão de Chances

ROC – Receiver Operating Characteristic

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SOFA - Escore Sepsis-related Organ Failure Assessment

UFC – Unidades Formadoras de Colônias

UTI – Unidade de Terapia Intensiva



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características Clínicas dos 75 Pacientes com PAV.....	página 42
Tabela 2. Identificação Microbiológica dos Aspirados Traqueais Quantitativos e Sobrevida.....	página 43
Tabela 3. Evolução dos Escores Clínicos e Parâmetros Laboratoriais dos Pacientes com PAV <i>versus</i> Sobrevida.....	página 44
Tabela 4. Razão de Chances para Sobrevida nos 75 pacientes com PAV.....	página 45
Tabela 5. Cinética da PCT e da CRP nos pacientes com PAV.....	página 46
Tabela 6. Adequação do Tratamento <i>versus</i> Sobrevida.....	página 47
Tabela 7. Status Séptico, PCT e CRP.....	página 48
Figura 1. Diagramas de Caixas A e B – Cinética da PCT e da CRP entre D0 e D4 <i>versus</i> Sobrevida.....	página 49

## **Introdução:**

### **Diagnóstico Clínico e Microbiológico da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica**

A pneumonia que se desenvolve em paciente submetido à ventilação mecânica após 48 horas de entubação é chamada de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV).

A mortalidade da PAV varia de 24 a 50%, podendo atingir 76% em situações específicas ou quando for causada por patógenos de alto risco. (1)

O diagnóstico clínico de PAV é sugestivo quando ocorre o desenvolvimento de infiltrado pulmonar novo ou progressivo acompanhado de febre, leucocitose e secreção traqueobrônquica purulenta. (2)

Estudos demonstraram as limitações de utilizar apenas parâmetros clínicos para estabelecer o diagnóstico de PAV.(3;4) A Análise de autópsias em uma série de pacientes com lesão pulmonar aguda demonstrou que parâmetros clínicos isoladamente levaram a um diagnóstico incorreto de PAV em 29% dos casos com suspeita clínica.(3)

Escores clínicos têm sido utilizados para diagnóstico de PAV e melhor manejar a terapia antimicrobiana. O Escore Clínico de Infecção Pulmonar (CPIS) é um sistema de escore clínico, um critério operacional para a tomada de decisão de antibioticoterapia em PAV, que avalia temperatura, contagem de leucócitos do sangue, secreções traqueais, oxigenação e infiltrados pulmonares.(5)

As limitações e imprecisões na tomada de decisões baseadas apenas na clínica motivaram o uso de outras técnicas para o diagnóstico de PAV. Estas incluem uma

variedade de métodos para a coleta de material das vias aéreas e alvéolos, incluindo técnicas broncoscópicas e não-broncoscópicas.

A tendência ao surgimento de resistência bacteriana nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) motivou o surgimento de políticas para o manejo de infecções, como restrição de prescrições, rotação de antibióticos e o uso de técnicas diagnósticas específicas.(6)

Singh e colaboradores(7) empregaram o CPIS modificado visando limitar a duração da antibioticoterapia em pacientes com baixo risco para PAV. Esta estratégia parece permitir um melhor uso da terapia antimicrobiana empírica em pacientes com suspeita de PAV.

Pacientes submetidos à ventilação mecânica prolongada frequentemente apresentam mais de um episódio suspeito de PAV, sendo necessário um diagnóstico seguro e custo-efetivo. A'Court e colaboradores(8) sugerem avaliações seriadas através de métodos não-broncoscópicos em pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada para permitir um diagnóstico precoce e específico de PAV. Isto resultou, em seu estudo, em suspensão de antibioticoterapia em pacientes com suspeita de PAV que tiveram mini-BAL negativo e na detecção de diagnósticos alternativos. Sendo validadas, estas técnicas não-broncoscópicas tornam mais fáceis e custo-efetivas a avaliação e o acompanhamento de infiltrados pulmonares novos ou persistentes, além de reduzir o consumo desnecessário de antimicrobianos e a indução de resistência bacteriana.

Atualmente se aceita a coleta de material das vias aéreas inferiores por via broncoscópica, seja por escovado protegido (PSB) ou lavado broncoalveolar (BAL), como o método mais preciso para diagnóstico de PAV, salvo o exame tecidual direto. Estas técnicas foram validadas em modelos animais e estudos clínicos.(1) Culturas

quantitativas ou semi-quantitativas são realizadas nos espécimes broncoscópicos. O diagnóstico de PAV é feito quando determinado limiar é excedido.(9) Entretanto, não há consenso de que espécimes obtidos por métodos diagnósticos invasivos significativamente influenciem o resultado final do tratamento.(10-16) Como exemplo, Luna e colaboradores(12), em um estudo de 132 pacientes com PAV submetidos a broncoscopia não demonstraram redução na mortalidade quando a broncoscopia foi bem sucedida na identificação do patógeno responsável (o que ocorreu em 50% dos pacientes). A terapia antimicrobiana empírica adequada e precoce parece ter sido o fator determinante mais importante de mortalidade.

Vários estudos tem sido realizados para comparar a acurácia dos procedimentos broncoscópicos e não-broncoscópicos no diagnóstico de PAV.(17-19) A coleta não-broncoscópica de secreção das vias aéreas inferiores para a realização de culturas quantitativas, seja por aspirado brônquico ou por mini-BAL (mini-BAL), tem sido extensamente examinada como método diagnóstico alternativo.(19-22) Pham e colaboradores encontraram sensibilidade de 100% e especificidade de 82% nas culturas quantitativas realizadas em amostras coletadas por um destes métodos, valores comparáveis, ou até melhores, do que os obtidos com PSB por via broncoscópica.(21) Rouby e colaboradores(22) avaliaram a mini-BAL, que apresentou sensibilidade de 70% e especificidade de 69% nas culturas quantitativas comparadas com análises histológicas e bacteriológicas de tecido pulmonar. Papazian e colaboradores(19) estudaram a acurácia diagnóstica do aspirado brônquico e do mini-BAL realizando culturas quantitativas, comparando com os dois métodos broncoscópicos (PSB ou BAL) e utilizando a histologia e a cultura de tecido pulmonar post-mortem como padrão-ouro. Baseando-se em limiar para positividade de cultura de 1.000 UFC/mL para PSB ou mini-BAL e 10.000 UFC/mL para aspirado

brônquico e BAL, as áreas sob as curvas ROC das amostras foram diretamente comparadas. O aspirado brônquico foi a técnica mais acurada (sensibilidade 83%; ROC 0,94), seguida pelo BAL (sensibilidade 58%; ROC 0,83), mini-BAL (sensibilidade 67%; ROC 0,80) e PSB (sensibilidade 42%; ROC 0,73). Assim, uma vez que ambas as técnicas não-broncoscópicas se mostraram tão sensíveis quanto as broncoscópicas, Papazian e colaboradores sugerem que as não-broncoscópicas parecem ser os métodos preferenciais para o diagnóstico de PAV.

As técnicas não-broncoscópicas têm como vantagem a facilidade técnica e a segurança com que podem ser realizadas.(23) Desta forma, não é necessária a presença do médico para realizar ou supervisionar estes procedimentos, reduzindo custos e tempo, e propiciando o início mais precoce da terapia antimicrobiana.

O aspirado traqueal é um método de fácil realização. No entanto, resultados falso-positivos das culturas qualitativas são comuns em pacientes criticamente doentes devido à colonização traqueobrônquica. A introdução da cultura quantitativa aumentou a especificidade diagnóstica do aspirado traqueal.(18;24)

Ruiz e colaboradores(14), comparando técnicas invasivas e não-invasivas, relatam performances comparáveis na avaliação da suspeita de PAV. Não encontraram diferenças de mortalidade e uso de antibióticos quando compararam a coleta broncoscópica com o aspirado traqueobrônquico.

Sanchez-Nieto e colaboradores(15), em ensaio clínico aberto, prospectivo, randomizado, avaliaram o impacto da utilização de BAL e PSB por via broncoscópica ou QEA na mortalidade e na morbidade por PAV em 51 pacientes. Mudanças no tratamento empírico foram baseadas nos resultados dos exames culturais, que utilizaram como limiares  $=10^5$ ,  $=10^3$  e  $=10^4$  UFC/ml para QEA, PSB, e BAL, respectivamente. Não houve diferença significativa em mortalidade, duração da

internação em UTI ou duração de ventilação mecânica entre os grupos. Nesse estudo piloto, o impacto da broncoscopia foi aumentar o número de trocas de antibióticos sem alterar a mortalidade.

Rello e colaboradores(25) visando avaliar o desescalamento de terapia antimicrobiana em 115 pacientes com PAV, comparou os resultados baseados no QEA (limiar de  $10^5$ ) com as técnicas broncoscópicas (BAL e PSB,  $10^4$  e  $10^3$  respectivamente). O impacto foi comparável em termos de mortalidade e as diferenças de taxas de desescalamento entre as técnicas broncoscópica e não-broncoscópica foram mínimas.

Esses resultados são corroborados por outros estudos, que relatam correlação entre os resultados dos métodos invasivos e não-invasivos.(26-28)

Em recente meta-análise, Shorr e colaboradores(29) analisaram os resultados de ensaios controlados randomizados que utilizaram estratégias diagnósticas invasivas em pacientes com suspeita de PAV, e o efeito dos resultados das culturas sobre a antibioticoterapia. A abordagem invasiva não alterou a mortalidade, mas afetou a utilização de antibióticos, com RC = 2,85 (IC 95% 1,45-5,59) para troca do esquema.

### **Marcadores de Resposta Inflamatória e Sepses – Procalcitonina e Proteína-C Reativa**

A infecção acompanhada de resposta inflamatória sistêmica pode ser vista como um estágio de gravidade, que pode evoluir de sepse para sepse grave e choque séptico. A presença da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a sua gravidade freqüentemente determinam prognóstico. A inflamação resultante de dano tecidual é acompanhada de produção de citocinas e proteínas de fase aguda, como

interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), proteína C reativa (CRP) e procalcitonina (PCT).(30)

Estudos têm proposto a PCT como um marcador específico de infecção bacteriana e do estado inflamatório geral do paciente.(31-33) A PCT consiste de uma proteína composta por 116 aminoácidos com uma seqüência idêntica ao pró-hormônio da calcitonina. A calcitonina compõe-se de 32 aminoácidos.(34) Sob condições metabólicas normais, o hormônio calcitonina ativo é produzido e secretado pelas células-C da Tireóide após um processamento proteolítico intracelular específico (clivagem) do pró-hormônio procalcitonina. Entretanto, a PCT intacta é encontrada no sangue em infecções bacterianas graves e sepse e seus níveis se elevam sem a correspondente elevação da calcitonina.(35) Pesquisas têm mostrado que a origem da PCT nestas condições é extra-tireoidea. Macrófagos e monócitos de vários órgãos parecem estar envolvidos na síntese e liberação da PCT em resposta a infecções bacterianas. Estudos tem demonstrado a síntese do precursor da calcitonina no fígado(36), pulmões(37), intestinos(38) e leucócitos.(39;40) A PCT plasmática apresenta estabilidade e não há evidências de clivagem no plasma. A PCT não apresenta atividade hormonal conhecida. Níveis séricos de PCT são baixos ou indetectáveis em indivíduos saudáveis. A administração endovenosa de pequenas quantidades de endotoxina bacteriana provoca um aumento em 6 a 12 horas, com subsequente queda aos níveis basais em 2 dias(41). Não há correlação entre perda de função renal e picos de PCT nos quadros de sepse. A via urinária não contribui significativamente para a eliminação da PCT(42). A rota de eliminação não está estabelecida.

A PCT tem sido descrita como tendo valor preditivo de gravidade de infecção e de eficiência antimicrobiana(31;43), além de ser preditiva de mortalidade hospitalar

nos pacientes com suspeita de sepse.(44) Infecções bacterianas graves com manifestações sistêmicas estão associadas a aumentos nos níveis séricos de PCT. Em contraste, infecções virais, infecções bacterianas localizadas ou reações inflamatórias de origem não-infecciosa elevam apenas levemente, ou mesmo não alteram, os níveis de PCT.(33;38)

Duflo e colaboradores(45) avaliaram PCT sérica e alveolar em 96 pacientes com suspeita de PAV, encontrando diferença significativa nos níveis séricos, mas não alveolares, de PCT entre os pacientes com PAV [11,5 ng/ml (5,9-17,0)] e os não-PAV [1,5 ng/ml (1,1-1,9)]. Nos pacientes com PAV, os que evoluíram para o óbito tiveram PCT superior [16,5 ng/ml (8,1-24,9)] à dos que sobreviveram [2,9 ng/ml (1,2-4,7)].

Oppert e colaboradores estudaram medições seriadas de PCT e CRP séricas em 28 pacientes recuperados de parada cardio-respiratória fora do ambiente hospitalar, com o objetivo de identificar possível complicação infecciosa sobreposta ao quadro de SIRS. Houve aumento significativo de PCT nos pacientes que desenvolveram PAV comparado com os não-PAV. Este aumento apareceu após o primeiro dia de internação e antecedeu em aproximadamente dois dias o diagnóstico clínico de PAV. A CRP elevou-se nos casos de SIRS com PAV ou sem PAV, sem diferença significativa em seus níveis.(46)

A CRP é um reagente de fase aguda produzido em resposta a lesão tecidual ou infecção.(47) Atinge níveis séricos proporcionais à quantidade de dano ocorrido. A CRP tem sido utilizada como parâmetro para reforçar o diagnóstico de infecção, e sua acurácia diagnóstica tem sido estudada em comparação com a da PCT. Ugarte e colaboradores(48), estudando pacientes com sepse, relatam níveis de PCT mais elevados em não-sobreviventes do que em sobreviventes, e isto não foi encontrado com as dosagens de CRP. Relatam que a combinação de PCT e CRP tem maior



especificidade que ambos isoladamente para o diagnóstico de infecção. Sugerem uma abordagem com uso combinado de ambos os marcadores para o diagnóstico de infecção. Yentis e colaboradores(49) relatam que uma diminuição de 25% ou mais dos níveis de CRP em relação aos níveis dia anterior era um bom indicador de resolução da sepse, com sensibilidade de 97%, especificidade de 95%. O decréscimo dos níveis de CRP precedeu a resolução da sepse e ocorreu com maior frequência nos quadros sépticos menos graves do que nos casos de sepse grave e choque séptico.

Recentemente, Luyt e cols.(50) estudaram o valor da cinética da PCT como marcador prognóstico para desfechos em sepse em 63 pacientes com PAV. Foram considerados desfechos desfavoráveis morte, recorrência de PAV ou ocorrência de infecção extrapulmonar demandando tratamento antimicrobiano antes do 28º dia de PAV. Os níveis de PCT decresceram durante o curso clínico da PAV, entre os dias 1 e 7, sendo significativamente mais elevados do dia 1 ao dia 7 nos casos com desfecho desfavorável.

## **Justificativa**

Pneumonia associada à ventilação (PAV) é uma complicação freqüente em pacientes sob ventilação mecânica (VM). Apesar dos avanços das terapias empregadas em medicina intensiva, as taxas de mortalidade de PAV são elevadas. Assim, são necessários esforços direcionados para aumentar as taxas de sobrevivência. Um corpo de evidências mostra que o tratamento antimicrobiano precoce e adequado é um importante fator determinante de mortalidade.(12;51-53) Entretanto inúmeras outras condições obviamente contribuem para a mortalidade em pacientes com PAV. Se essas condições forem identificadas e os pacientes não responsivos forem precocemente identificados, o tratamento deve ser intensificado. Devem ser iniciados regimes terapêuticos mais específicos e recursos dirigidos a cuidados máximos para melhorar o desfecho.

Atualmente, sinais clínicos e sistemas de escores são utilizados para avaliar o curso da PAV e amostras microbiológicas são coletadas para avaliar a adequação do tratamento antimicrobiano. Sistemas de escores clínicos sumarizam uma variedade de dados clínicos, mas não medem especificamente a resposta inflamatória à infecção e tampouco estão validados para avaliar prognóstico e desfechos durante o curso da doença. Eles também não explicam a fisiopatologia da mortalidade nos pacientes com PAV.

Em pacientes com infecção, a complicação por resposta inflamatória sistêmica e a progressão de sepse para sepse grave (sua complicação por disfunção orgânica) contribuem significativamente para o desfecho(54;55). Dados recentes reforçam a validade destes resultados também em pacientes com pneumonia: tanto os níveis de PCT sérica – marcador de gravidade de sepse e de resposta inflamatória sistêmica – e

sistemas de escore que calculam a gravidade da doença, como, por exemplo, o escore APACHE II(56) e o índice de oxigenação, tem sido recentemente identificados como preditores de desfecho em pneumonia.(50;57) Em varios tipos de infecção e em pacientes com sepse, os níveis séricos de PCT estão relacionados à gravidade da resposta inflamatória sistêmica, indicando a progressão da infecção para sepse e da sepse para a sepse grave ou choque séptico.(58-60) Níveis séricos elevados ou persistentemente elevados de PCT são mais freqüentemente encontrados em pacientes com um prognóstico mais desfavorável, enquanto que níveis baixos ou decrescentes de PCT habitualmente indicam um desfecho favorável. Entretanto, a relação mútua de infecção, inflamação e indução desses marcadores em relação ao prognóstico da doença permanece especulativa.

Neste estudo, testamos a hipótese de que o curso dos níveis séricos da PCT ou da CRP em pacientes com PAV (do diagnóstico ao dia 4) está relacionado ao prognóstico do desfecho. Também coletamos amostras microbiológicas para definir a adequação do tratamento antimicrobiano e avaliar o seu valor preditivo de desfecho, comparado aos indicadores clínicos e laboratoriais, medidos pelo escore SOFA (escore que avalia a gravidade da disfunção orgânica) e o curso da PCT e da CRP como marcadores de infecção e inflamação.

## **Hipóteses**

- A cinética dos níveis séricos da Procalcitonina em pacientes com PAV (do diagnóstico ao dia 4) está relacionada ao prognóstico de sobrevivência.
- A cinética dos níveis séricos da Proteína-C Reativa em pacientes com PAV (do diagnóstico ao dia 4) está relacionada ao prognóstico de sobrevivência.

## **Objetivos**

### **I. Objetivo principal**

- Avaliar o valor Prognóstico das Cinéticas da Procalcitonina e da Proteína-C Reativa na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

### **II. Objetivo secundário**

- Comparar o valor prognóstico de sobrevivência das cinéticas da Procalcitonina, da Proteína-C Reativa e do escore SOFA na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

### **III. Outros Objetivos**

- Avaliar o impacto da terapia antimicrobiana prévia ao diagnóstico de PAV nesta série:

A) Sensibilidade do Aspirado Traqueal Quantitativo.

B) Desenvolvimento de PAV causada por germes multiresistentes.

## **Pacientes e Métodos**

### **Delineamento do estudo**

Estudo de coorte prospectivo, observacional, avaliou pacientes internados nos 26 leitos do Centro de Terapia Intensiva (CTI) clínico/cirúrgico de adultos de hospital terciário universitário de 744 leitos (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - CTI áreas I e II) no período de outubro de 2003 a agosto de 2005.

Os pacientes com suspeita clínica de PAV e que se adequaram aos critérios de inclusão receberam tratamento antimicrobiano inicialmente empírico, iniciado após a coleta dos exames culturais. As modificações de esquema antimicrobiano foram baseadas nos resultados dos exames culturais de aspirado endotraqueal quantitativo, de hemoculturas ou cultural de líquido pleural coletados antes do início da antibioticoterapia, no dia da suspeita de PAV. Foram repetidos os exames culturais quantitativos dos aspirados endotraqueais no 3º dia desde o início do tratamento antimicrobiano (D3) e, a partir de então, a cada 7 dias ou quando houve demanda da equipe assistente. Foram realizadas radiografias de tórax, gasometrias arteriais, hemogramas e recalculado o CPIS nos mesmos dias em que forem coletados os aspirados traqueais. Foram coletadas amostras de sangue para a realização de dosagem de PCT e PRC no momento do diagnóstico clínico de PAV (D0) e no 4º dia após o diagnóstico (D4).

A secreção traqueal foi coletada de modo estéril por meio de cateter de sucção e coletor de muco.

Foram coletadas duas amostras de sangue para a realização de hemoculturas antes do início da terapia antimicrobiana.

Foram considerados portadores de PAV os pacientes que apresentaram CPIS de 7 ou superior em D0 ou D3.

As culturas quantitativas foram consideradas positivas quando atingiram valores iguais ou superiores a 100.000 UFC/ml.

Os pacientes foram acompanhados até o 28º dia após o diagnóstico de PAV. Neste dia foram classificados como sobreviventes. Os pacientes que faleceram antes desse período foram classificados como não-sobreviventes. Os pacientes que tiveram alta do CTI antes do 28º dia foram considerados sobreviventes. Todos os pacientes com PAV foram revisados por um dos investigadores para a confirmação do diagnóstico baseada nos critérios pré-determinados.

## **Pacientes**

O estudo avaliou pacientes internados no CTI clínico/cirúrgico de adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - CTI áreas I e II), de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos. Os pacientes e/ou familiares receberam esclarecimentos acerca dos exames a serem realizados, bem como dos objetivos gerais da pesquisa, e assinaram o termo de Consentimento Informado (ver Apêndice IV).

### **Critérios de inclusão**

- Pacientes internados no CTI de adultos do HCPA (áreas I e II) que desenvolveram pneumonia após 48 horas de ventilação mecânica.
- Maiores de 18 anos

### **Critérios de exclusão**

- Neutropenia  $< 500 \text{ mm}^{-3}$
- Síndrome da imunodepressão adquirida (AIDS)



## **Coleta de dados**

As seguintes variáveis foram registradas: idade, sexo, motivo da internação no CTI, relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, APACHE II, CPIS, presença de co-morbidades, albumina sérica, uso de antagonista H<sub>2</sub> ou de inibidor da bomba de prótons, posição supina, cabeceira elevada, realização de diálise, presença de cateter venoso central, presença de cateter urinário, presença de sonda nasogástrica, presença de sonda nasoenteral, duração da ventilação mecânica, dia de internação no CTI em que foi feito o diagnóstico de PAV, ATB nos últimos 10 dias antes da PAV, ATB profilática pré-operatória, aplicação de PEEP, realização de procedimentos de emergência (ressuscitação cardiopulmonar), presença de infecção extra-pulmonar nos últimos 10 dias antes da PAV, tabagismo, tipo de entubação (orotraqueal x nasotraqueal), traqueostomia.

## Definições

- APACHE II realizado nas primeiras 24 horas de internação no CTI.
- Escore SOFA calculado em D0 e D4.
- Imunossupressão: quimioterapia nos últimos 45 dias, neutropenia  $< 1000 \text{ mm}^{-3}$  em consequência de quimioterapia, uso de imunossupressores.
- Diagnóstico de pneumonia - Infiltrado pulmonar radiográfico novo, persistente ou progressivo associado a pelo menos dois dos seguintes: febre, leucocitose, desvio à esquerda, leucopenia, aspirado traqueal purulento, com CPIS =7.
- A temperatura utilizada para o cálculo do CPIS inicial é a maior temperatura axilar medida nas últimas 24 horas anteriores ao diagnóstico de PAV.
- Febre: Temperatura axilar =  $37,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Leucocitose: leucócitos circulantes  $> 11.000 \text{ mm}^{-3}$ .
- Leucopenia: leucócitos circulantes  $< 4.000 \text{ mm}^{-3}$
- Desvio à esquerda: = 500 bastonados e/ou presença de metamielócitos
- Aspirado traqueal purulento: definido por inspeção feita pela equipe assistente
- Realização de coleta do aspirado endotraqueal antes do início do tratamento antimicrobiano
- Tratamento antimicrobiano inadequado foi definido pela utilização de antimicrobiano empírico inicial que não apresentava atividade bactericida ou bacteriostática *in vitro* contra a espécie bacteriana identificada no exame cultural do aspirado endotraqueal, nas hemoculturas ou no líquido pleural
- Quando não foi identificado nos culturais o microorganismo patogênico, o tratamento antimicrobiano foi considerado adequado

## **Coleta do Aspirado Traqueal**

No paciente submetido a entubação ou a traqueostomia, foi introduzido, às cegas, cateter de aspiração através do tubo ou da cânula, quando então foi feita a sucção da secreção traqueal. A secreção traqueal foi coletada de modo estéril. Foi aspirado 1 mL de soro fisiológico estéril para remover a secreção de dentro do cateter para dentro do coletor de muco. Ver em Apêndice VIII o *Procedimento Operacional Padrão de coleta de Aspirado Traqueal Quantitativo dos Centros de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, desenvolvido por este projeto de pesquisa e implementado como procedimento de rotina assistencial no 2º semestre de 2003.

Foram coletadas de modo estéril duas hemoculturas em veias diferentes com intervalo de 15 minutos.

## **Processamento microbiológico**

As amostras do aspirado traqueal foram inicialmente analisadas por esfregaço com coloração de Gram. Estas foram rejeitadas quando apresentaram mais de 10 células epiteliais escamosas com a utilização de aumento de 100 vezes, assim demandando nova coleta.(61) Amostras consideradas aceitáveis foram homogeneizadas com N-acetilcisteína solução na proporção 1:1, mecanicamente liquefeitas e passadas em vórtex por 2 min. Após incubação de 30 min a 2 h, até não apresentarem grumos, as amostras passaram por mais um vórtex de 30 segundos. As alíquotas foram diluídas em série em cloreto de sódio 0,9% estéril até obter concentrações finais de 1:100 e 1:10.000. Alíquotas de 0.1 mL foram semeadas em placas de agar chocolate. Dependendo do resultado do Gram, também foram semeadas alíquotas em agar sangue, agar sangue azida e agar McConkey. As placas foram incubadas em estufa a 35°C com 5% de atmosfera de CO<sub>2</sub>, exceto as placas de agar McConkey, que foram incubadas a 35 °C em atmosfera convencional. Após 24 horas de incubação, as placas foram examinadas para evidenciar o crescimento ou não de bactérias ou de leveduras. Quando não ocorreu crescimento, as placas permaneceram incubadas por mais 24 horas. Havendo crescimento nas placas, procedeu-se a quantificação das colônias, descrevendo-se também a morfologia colonial. Procederam-se as provas de identificação e testes de sensibilidade através de métodos laboratoriais padronizados. Para as placas semeadas com diluição 1:100, a presença de 5 colônias foi considerada 10<sup>4</sup>, de 50 colônias 10<sup>5</sup> e de 500 colônias 10<sup>6</sup> UFC/mL. Para as placas que receberam diluição 1:10.000, a presença de 5 colônias indicou 10<sup>6</sup> UFC/mL Ver em Apêndice VII a *Instrução de Trabalho do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, desenvolvida por este

projeto de pesquisa e implementada como procedimento de rotina assistencial no 2º semestre de 2003.

## **Considerações Bioéticas**

Este estudo não acarretou risco aos pacientes envolvidos. Os responsáveis pelos pacientes a serem incluídos foram convidados a participar no sentido de permitirem a realização de exame cultural quantitativo do aspirado traqueal, ao invés do tradicional exame qualitativo, e a coleta de exames de sangue. A forma de realizar cultura do material, e a coleta de sangue não agregaram riscos. Não houve requerimentos especiais para a realização da coleta desta amostra. Os responsáveis foram esclarecidos em relação ao estudo e assinaram o Termo de Consentimento Informado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG).

O protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas do GPPG e do CONEP.

Este projeto foi registrado no CNPq e aprovado pelo CONEP.

## **Análise estatística**

Variáveis contínuas descritas como características dos pacientes na inclusão do estudo estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Variáveis categóricas foram comparadas usando o teste Chi-quadrado. As cinéticas das variáveis contínuas estão apresentadas em medianas (mínimos;máximos).  $\Delta$ PCT,  $\Delta$ CRP,  $\Delta$ SOFA e  $\Delta$ CPIS foram categorizados como crescentes, inalterados ou decrescentes. Para a comparação de variáveis contínuas entre grupos foi realizada regressão logística univariável com teste de Kruskal-Wallis. Para essas análises os testes foram bicaudais e um valor de  $p = 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo. Regressão logística multivariável foi utilizada para determinar relações dos fatores de risco com o desfecho clínico. Variáveis com  $p < 0.20$  na análise de regressão logística univariável entraram no modelo multivariável. No modelo multivariável foram consideradas variáveis com importância biológica significativa. Neste modelo foram consideradas significativas variáveis com  $p < 0.05$ . Para análises estatísticas foi utilizado o software SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA)

**ARTIGO ORIGINAL**

**NÍVEIS DECRESCENTES DE PROCALCITONINA E PROTEÍNA-C REATIVA ENTRE O DIAGNÓSTICO E O QUARTO DIA DE TRATAMENTO SÃO FORTES PREDITORES DE SOBREVIVÊNCIA EM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA**

**DECREASES IN PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN FROM DIAGNOSIS TO THE FOURTH DAY OF TREATMENT ARE STRONG PREDICTORS OF SURVIVAL IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA**



**DECREASES IN PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN FROM DIAGNOSIS TO THE FOURTH DAY OF TREATMENT ARE STRONG PREDICTORS OF SURVIVAL IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA**

Renato Seligman, M.D. Ph.D. <sup>1,2</sup>

Michael Meisner, M.D., Ph.D. <sup>3</sup>

Thiago C. Lisboa, M.D. <sup>2</sup>

Felipe T. Hertz, M.D. <sup>2</sup>

Tania B. Filippin, B.Sc. <sup>2</sup>

Jandyra M. G. Fachel, Ph.D. <sup>4</sup>

Paulo J. Z. Teixeira, M.D.,Ph.D. <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Hospital of Dresden-Neustadt, Dresden, Germany

<sup>4</sup> Department of Statistics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>5</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Centro Universitário Feevale, Brazil

Study performed in Centro de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence and reprint requests should be addressed to Renato Seligman M.D., Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350/700, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-003. [reseligman@hcpa.ufrgs.br](mailto:reseligman@hcpa.ufrgs.br)

Supported by grants from Fundo de Incentivo a Pesquisa – FIPEHCPA, Porto Alegre, Brasil.

Dr. Michael Meisner has received remuneration for holding lectures on the topic of inflammation marker by BRAHMS-AG, Germany. There are no further affiliations.

Key Words: ventilator-associated pneumonia, prognosis, survival, procalcitonin, C-reactive protein, SOFA score.

**Abstract:**

Objective: To assess the prognostic value of the kinetics of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and clinical scores (CPIS, SOFA, APACHE II) in the outcome of ventilator-associated pneumonia (VAP) at an early time point, when adequacy of antimicrobial treatment is evaluated.

Design: Prospective observational cohort study.

Setting: Teaching hospital.

Subjects: Seventy five patients consecutively admitted to the intensive care unit from October 2003 to August 2005 who developed VAP. Patients were followed for 28 days after the diagnosis, when they were considered survivors. Patients who died before the 28<sup>th</sup> day were the non-survivors.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: PCT, CRP and SOFA score were determined on Day 0 and Day 4 of VAP treatment. Variables included in the univariable logistic regression model for survival were age, APACHE II, decreasing  $\Delta$ SOFA, decreasing  $\Delta$ PCT and decreasing  $\Delta$ CRP. Survival was directly related to decreasing  $\Delta$ PCT with Odds Ratio (OR)=5.67(1.78;18.03), decreasing  $\Delta$ CRP with OR=3.78(1.24;11.50), decreasing  $\Delta$ SOFA with OR=3.08(1.02;9.26) and APACHE II score with OR=0.92(0.86;0.99). In multivariable logistic regression model for survival only decreasing  $\Delta$ PCT with OR=4.43(1.08;18.18) and decreasing  $\Delta$ CRP with OR=7.40(1.58;34.73) remained significant. Decreasing  $\Delta$ CPIS was not related to survival ( $p=0.59$ ). There was a trend to correlate adequacy to survival. Fifty percent of the 20 patients treated with inadequate antibiotics and 65.5% of the 55 patients on adequate antibiotics survived ( $p=0.29$ ).

Conclusions: Decreasing levels of either PCT or CRP from onset to the fourth day of VAP treatment are independent predictors of survival.

## **INTRODUCTION**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is defined as pneumonia occurring more than 48 hours after endotracheal intubation and initiation of mechanical ventilation (MV). When clinical diagnosis of VAP is suggested by a new or progressive pulmonary infiltrate associated to fever, increased white blood cell count and purulent tracheobronchial secretion(1;2), efforts directed towards the achievement of a microbial diagnosis of VAP by invasive or non-invasive techniques are justified(3).

The mortality rate for VAP ranges from 24 to 50% and can reach 76% in some specific settings or when lung infection is caused by high-risk pathogens(4). A body of evidence shows that inadequate antimicrobial treatment is an important determinant of mortality(5-8). Adequacy of antimicrobial therapy is usually assessed on the third day of treatment, by clinical parameters and microbiological identification.

Markers of the inflammatory response and their kinetics have been studied in the prediction of outcomes in sepsis(9;10) and VAP(11). Particularly PCT has been evaluated as a marker of sepsis and infection. Severe generalized bacterial infections with systemic manifestations are associated with increased PCT serum levels. In contrast, viral infections, localized bacterial infections, or inflammatory reactions of non-infectious origin do not, or only moderately, increase PCT levels(12;13). Some studies describe PCT as a predictor of severity in sepsis, antimicrobial efficiency and hospital mortality(14-17). Differential diagnosis and antibiotic treatment (ATB) as well can be improved using this marker(18;19).

Considering the variability of PCT levels, it is possible to theorize that increasing levels, more than a high one at onset, may indicate persistent infection activity, while decreasing values suggest resolution. We undertook a study to assess the prognostic value of the kinetics of PCT, CRP and clinical scores, CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)(20), SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)(21), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)(22), in the outcome of VAP at an early time point, when adequacy of antimicrobial treatment is evaluated.

## **PATIENTS AND METHODS**

The study was conducted in the clinical/surgical 26-bed intensive care unit (ICU) of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary care-teaching institution with 744 hospital beds.

All patients consecutively admitted to the intensive care unit suspected of VAP were eligible for this prospective observational cohort study. Patients at least 18 years old were recruited. Exclusion criteria were previous diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) or neutropenia below 500 cells/mL. Pneumonia was considered ventilator-associated when it occurred after 48 h of mechanical ventilation and was judged to not have been incubating before starting MV. VAP was considered early-onset when it occurred during the first 4 days of MV and late-onset when it developed five or more days after initiation of MV(23). APACHE II was calculated on admission to ICU. Patients were considered immunosuppressed when they had received chemotherapy within the preceding 45 days, or had neutropenia < 1000 mm<sup>3</sup>.

Diagnosis of pneumonia was suspected when a patient developed a new and persistent radiographic infiltrate plus two of the following: a) body temperature >38°C or <36°C; b) white blood cells >11,000 or <4,000; c) macroscopically purulent tracheal aspirate.(24) Purulent endotracheal aspirate was defined on inspection by the assistant team. Axillary temperature used was the highest in the last 24 hours before the inclusion on the study.

Chest x-ray, arterial blood gases, complete blood count, creatinine, total bilirubin, albumin, PCT and CRP were obtained by the time VAP was suspected (D0) and repeated on the fourth day (D4). Quantitative endotracheal aspirate (QEA) was obtained on D0, repeated on the third day after the diagnosis (D3) and then weekly. Sterile endotracheal aspirates were obtained by a suction catheter adapted to a mucus collector without saline instillation and two samples of hemocultures were collected from different veins with 15 minutes interval before starting antimicrobial treatment.

CPIS score(25), modified as described by Singh and colleagues(20), was calculated on D0 and on the third day of VAP (D3). Patients were assumed to have VAP when the CPIS score was equal or greater than 7 points. CPIS was calculated on suspicion day data, adding points of microbiological results and progression of pulmonary infiltrate on new chest x-ray 3 days later, whenever it occurred. To calculate D3 CPIS, D3 data were utilized and completed with culture and new chest x-ray results 3 days later. There should not be evidence of another medical condition to which the presenting symptoms, signs or radiological findings could be attributed. SOFA score was calculated on D0 and D4. QEA was considered positive when values were equal or superior to  $10^5$  CFU/mL (Colony Forming Units/mL)

Patients with the clinical diagnosis of VAP, with CPIS equal or greater than 7, fulfilling inclusion criteria received empirical antimicrobial therapy. The decision to initiate and modify antibiotics rested solely with the critical care team or primary service caring for the patient. Modifications on empiric therapy were based on the results of QEA and hemocultures.

Patients were followed until the twenty-eighth day (D28) after the diagnosis of VAP, when they were considered survivors. Patients who died before D28 were the

non-survivors. Patients discharged from ICU before D28 were also considered survivors. All patients with VAP were reviewed by one of the investigators to confirm the diagnosis based on predetermined criteria.

Seventy five patients were enrolled from October 2003 to August 2005 and constituted the study population. The research protocol was reviewed and approved by the Human Research Committee from the institution and informed written consent was obtained from patients representatives prior to enrollment. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

Trained investigators collected data on D0, D3, D4, and weekly until D28. Recorded data included age, gender, cause of ICU admission, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, APACHE II, SOFA, CPIS, co-morbidities including Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), active smoker, congestive heart failure, malignancy, immunosuppression, albumin, histamine type-2 receptor (H<sub>2</sub>) antagonist use, proton pump inhibitor use, corticosteroid use, dialysis, central vein catheterization, urinary tract catheterization, duration of MV, duration of stay in ICU before VAP, cardiopulmonary resuscitation, intubation (oro-tracheal x naso-tracheal) and tracheotomy.

Adequacy of antimicrobial treatment was recorded based on microbiological results. Inadequate antimicrobial treatment included the absence of antimicrobial agents directed at a specific class of microorganisms or the administration of an antimicrobial agent to which the microorganism responsible for the infection was resistant(26). Treatment was considered adequate when cultures were negative.

PCT was determined with the commercially available immunoluminometric assay (BRAHMS PCT LIA; BRAHMS AG, Berlin, Germany) with analytical sensibility of 0.1 ng/mL and analyzed with a Lumat LB 9507 Luminometer (Berthold Technology, Germany), Blood was drawn when VAP diagnosis was clinically

suspected, before empiric ATB treatment was started. Samples of serum were prepared and frozen immediately after blood was drawn, and stored at minus 80°C in the research laboratory of HCPA. Assays were performed in batches at the end of the study period.

CRP was measured by nephelometry (Bade Behring, Marburg, Germany), routinely determined at the HCPA laboratory.

### **Kinetics Definitions**

Dichotomized  $\Delta$  was calculated by the formula  $\Delta = D4-D0$ . Therefore,  $\Delta PCT = PCT D4 - PCT D0$ ;  $\Delta CRP = CRP D4 - CRP D0$ ;  $\Delta SOFA = SOFA D4 - SOFA D0$ .

CPIS score was calculated in D0 and D3. Consequently,  $\Delta CPIS = CPIS D3 - CPIS D0$ .

$\Delta > 0$  means increasing values and  $\Delta \leq 0$  means decreasing values.

### **Microbiological processing**

Endotracheal samples were initially analyzed with Gram stain. They were rejected if there were more than 10 squamous epithelial cells per low-power field (magnification x100), demanding a new sample(27). Samples considered acceptable were mixed in a 1:1 proportion with N-acetylcysteine, mechanically liquefied and homogenized by vortex for 2 min. After an incubation of 2 h, samples were submitted to a new vortex of 30 s and serially diluted in sterile 0.9% saline solution to obtain final concentrations of 1:100 and 1:10,000. Aliquots of 0.1 mL were plated on chocolate agar. Depending on Gram stain results, they also were plated on sheep



blood agar, azide blood agar or McConkey agar. All plates were incubated overnight in a 5% carbon dioxide incubator at 35°C, except in McConkey agar, which were incubated in usual atmosphere without carbon dioxide. Isolates were assessed within 24 and 48 h and were characterized by colony morphology and Gram stain. Microorganisms were identified by standardized laboratorial methods. For plates inoculated with 1:100 dilution, presence of 5 colonies was considered  $10^4$ , 50 colonies  $10^5$  and 500 colonies  $10^6$  CFU/mL. In plates inoculated with 1:10,000 dilution, presence of 5 colonies was considered  $10^6$ .

### **Statistical analysis**

Continuous baseline data are expressed as mean ( $\pm$  standard deviation). Categorical variables were compared with the Chi-square test. Continuous kinetics data are expressed as median (minimum;maximum).  $\Delta$ PCT,  $\Delta$ CRP and  $\Delta$ SOFA were categorized as increasing and unchanged or decreasing. The Kruskal-Wallis test was used to compare groups for continuous variables. For these analyses two-tailed tests and a  $p$ -value = 0.05 were considered statistically significant. Logistic regression analysis was used to determine the relation of risk factors to clinical outcome. In the multivariable model we considered significant variables with biologic importance. Variables with  $p < 0.20$  in univariable logistic regression were entered into the multivariable model. In the multivariable model we considered significant variables with  $p < 0.05$ . SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) was used for statistical analysis.

## RESULTS

Baseline characteristics at the inclusion of the 75 VAP patients, stratified as survivors or non-survivors, are described in Table 1. Microbiological identification in quantitative endotracheal aspirates is shown in Table 2.

Kinetics of PCT and CRP from D0 to D4 are shown in Figure 1. PCT levels were lower in survivors on D0 ( $p=0.003$ ) and on D4 ( $p=0.001$ ). PCT levels increased in non-survivors and that did not occur in survivors (Table 3). CRP levels showed no difference between survivors and non-survivors on D0 ( $p=0.77$ ) and on D4 ( $p=0.14$ ). CPIS did not discriminate survivors from non-survivors on D0 ( $p=0.32$ ) and on D3 ( $p=0.45$ ). Decreasing  $\Delta$ CPIS was not related to survival ( $p=0.59$ ), neither CPIS  $<6$  on D3 ( $p=0.79$ ). Patients who died before D4 could not have kinetics determined and are missing cases. The evolution of clinical scores and laboratory parameters are presented in Table 3.

Variables included in the univariable logistic regression model for survival were age, APACHE II, decreasing  $\Delta$ SOFA, decreasing  $\Delta$ PCT and decreasing  $\Delta$ CRP. The results are shown in Table 4. Survival was directly related to decreasing  $\Delta$ PCT with OR=5.67 (1.78;18.03)  $p=0.003$ , decreasing  $\Delta$ CRP with OR=3.78 (1.24;11.50)  $p=0.02$ , decreasing  $\Delta$ SOFA with OR=3.08 (1.02;9.26)  $p=0.05$  and APACHE II score with OR=0.92 (0.86;0.99)  $p=0.02$ . Age was not significant, but  $p=0.10$  was a reason to include in the multivariable model.

Multivariable logistic regression model for survival included the variables from univariable analysis. Only decreasing  $\Delta$ PCT with OR=4.43 (1.08;18.18)  $p=0.04$

and decreasing  $\Delta$ CRP with OR=7.40 (1.58;34.73)  $p=0.01$  remained significant (Table 4).

Crosstabulation of PCT and CRP kinetics with outcome in the 60 patients who had kinetics available are shown in Table 5. Of the 41 survivors, 25 (61.0%) had decreasing levels of both PCT and CRP and (95.1%) had decreasing levels of either. Only 2 (4.9%) survivors had increasing levels of both PCT and CRP. Of the 19 non-survivors, 15 (78.9%) had increasing levels of either PCT or CRP and only 4 (21.1%) had decreasing levels of both. Fifteen patients were not included in kinetics analysis. Eight patients died and 1 patient left ICU before D4. Six patients were missing as a consequence of logistic flaw.

Adequacy of antimicrobial treatment based on microbiologic data did not discriminate survivors from non-survivors ( $p=0.29$ ) (Table 6).

The influence of the septic status on the kinetics of PCT, CRP and SOFA is shown in Table 7. Increasing  $\Delta$ PCT was more frequent in septic shock, compared to sepsis and severe sepsis, and decreasing  $\Delta$ PCT occurred more frequently in sepsis and severe sepsis, but these results were not statistically significant ( $p=0.12$ ). There was no difference in the performance of  $\Delta$ CRP ( $p=0.96$ ) and  $\Delta$ SOFA ( $p=0.97$ ) in all three status.

## **DISCUSSION**

Our results showed that decreasing values of CRP and decreasing values of PCT were able to predict, respectively, a seven and a four fold greater chance of survival for patients with VAP.

CRP is used as a parameter to support the diagnosis of infection(9). Yentis and colleagues demonstrated that a decrease in CRP by 25% or more from the previous day's level was a good indicator of resolution of sepsis, with a sensitivity of 97%, specificity of 95% and predictive value of 97%. The decrease in CRP preceded clinical resolution of sepsis and was more likely to occur in patients with less severe sepsis than in those with severe sepsis or septic shock(10). In our results, absolute CRP levels could not differentiate survivors from non-survivors in D0 and D4 ( $p=0.77$  and  $0.14$ , respectively). Nevertheless, similar to the results of Yentis in patients with sepsis, in our VAP patients the decrease of CRP levels was significantly predictive of survival, with OR = 7.40.

We assessed the correlation of CPIS changes from D0 to D3 to survival. Luna and Colleagues(28) studied 63 patients with clinical evidence of VAP and bacteriologic confirmation by bronchoalveolar lavage (BAL) or blood cultures. In their sample, CPIS fell progressively in the population as a whole, and the fall in CPIS was significant in survivors, but not in non-survivors. When CPIS was  $<6$  at 3 or 5 days after VAP onset, mortality was lower than in the remaining patients. They attributed these differences to be related to the finding that those receiving adequate therapy had a slight fall in CPIS, whereas those getting inadequate therapy did not. However, their mortality rate was not statistically significant: 69.2% for patients treated with inadequate ATB and 46.0% for patients on adequate ATB ( $p=0.238$ ). Their mortality rate in all patients was 50.8%. Those results partially contrast to ours. In our sample, serial measurements of modified CPIS score in D0 and D3 could not differentiate between survivors and non-survivors (D0  $p=0.44$  and D3  $p=0.43$ ). We could not correlate decreasing  $\Delta$ CPIS to survival ( $p=0.79$ ) and also CPIS  $<6$  on D3 was not correlated to survival ( $p=0.59$ ).

Possible correlation of CPIS changes from D0 to D3 to adequacy of ATB based on microbiological results was assessed. We could not correlate decreasing  $\Delta$ CPIS to adequacy of antibiotic treatment ( $p=1.00$ ) and CPIS  $<6$  in D3 to adequacy of treatment ( $p=0.55$ ). We also could not correlate survival to adequacy of antibiotic treatment in our sample: 50.0% of the 20 patients treated with inadequate antibiotics survived and 65.5% of the 55 patients on adequate antibiotics survived ( $p=0.29$ ). There was a trend to correlate adequacy to survival, but the lack of statistical significance may represent a type 2 error.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is associated with mortality. Vincent and colleagues(21) demonstrated that multiple organ dysfunction and high SOFA scores for any individual organ were associated with increased mortality. In their sample, the SOFA score increased in 44% of the non-survivors but in only 20% of the survivors ( $p<0.001$ ) in patients who stayed at least 1 week in the ICU. Our results with SOFA score were similar to those. SOFA score was higher in non-survivors on D0 ( $p=0.002$ ) and D4 ( $p=0.002$ ) (Table 3) and decreasing values of SOFA score were predictive of survival with OR=3.08 ( $p=0.05$ ) in the univariable, but not in multivariable logistic regression ( $p=0.54$ ).

In our results, PCT levels were significantly higher in non-survivors compared to survivors on D0 ( $p=0.003$ ) and on D4 ( $p=<0.001$ ). Furthermore, the decrease of PCT levels was significantly predictive of survival, with OR = 4.43. Other studies report higher PCT levels in non-survivors compared to survivors in patients with VAP(29;30). In a study with children with severe bacterial infection, Assicot and colleagues(12) reported serum procalcitonin values decreased rapidly during antibiotic therapy.

We analyzed the influence of the septic status on the kinetics of PCT, CRP and SOFA. Increasing  $\Delta$ PCT was more frequent in septic shock, compared to sepsis and severe sepsis. There was a trend of more frequent decreasing  $\Delta$ PCT in septic and severely septic than in septic shock patients, but these results were not statistically significant ( $p=0.12$ ). This may be attributed to the sample size. There was no difference in the performance of  $\Delta$ CRP and  $\Delta$ SOFA in all three status ( $p=0.96$  and  $p=0.97$ , respectively) in our sample.

An absolute peak of initial PCT levels is not always associated with poor prognosis. While high PCT levels at the onset of disease are reported to be associated with lethal outcome(31), this observation was not corroborated by Meisner and colleagues(14). They compared PCT and CRP at different values SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Measurement of PCT during multiple organ dysfunction syndrome provided more information about the severity and the course of disease than that of CRP in their study. Higher SOFA score values were associated with significantly higher PCT plasma concentrations, whereas CRP was elevated irrespective of the scores observed. Similar to our results, they found an increase in PCT levels after day 4 in non-survivors ( $p<0.01$ ). In that study, a rapid decline of PCT levels in patients who recovered and survived was also observed, whereas CRP increased for several days even after recovery and discharge of the patient from the intensive care unit.

Changes in biological markers levels may indicate a modification in clinical status. In a recent study Luyt and colleagues(11), assessed the value of PCT kinetics as a prognostic marker during VAP in 63 patients, with measures in days 1, 3 and 7. Unfavorable outcomes were death, VAP recurrence or occurrence of extrapulmonary infection requiring ATB during the first 28 days of VAP. PCT levels generally

decreased from D1 to D7, but increased in patients with unfavorable outcome in their sample. For PCT analysis, Luyt study used the time-resolved amplified cryptate emission technology, an expensive apparatus not available worldwide. We analyzed PCT with a luminometry assay, which is less expensive and commercially available. This strategy has the inconvenience of being less sensitive than the research technology, but may offer a cost effective option. Our study design also had some distinctions: our main outcome was survival and we assessed change in PCT over 4 days, which may be clinically more relevant because this is the time frame during which VAP treatment is frequently reassessed.(32)

Considering the mortality rate of VAP, it is highly desirable to have early laboratorial markers to predict survival or the necessity to reassess initial empirical antimicrobial therapy. In our sample, decreasing  $\Delta$ SOFA,  $\Delta$ PCT and  $\Delta$ CRP were significantly predictive of survival in univariable analysis, but multivariable regression model maintained only  $\Delta$ PCT and  $\Delta$ CRP as independent predictors for survival, as early as in D4. Patients may express different serum levels of markers when exposed to bacterial toxins, and this stimulation may be multifactorial. Kinetics advantage was that, independently of an absolute value, decreasing ones was related to survival, and this outcome is suggestive of a reduction of stimulus to inflammation and reduction of exposure to bacterial toxins.

In conclusion, kinetics of PCT and CRP, measured at onset and the fourth day of treatment, can predict survival of VAP patients. The decrease of either one of these markers values predicts survival. The identification of those with good outcome as early as on day 4 could possibly help to assure the adequacy of antimicrobial therapy. Further studies with a larger sample are necessary to establish if a combination of

markers kinetics can be used to guide antimicrobial therapy, especially in cases where microorganisms are not identified.

#### Reference List

- (1) Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16(1):61-93.
- (2) Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120(3):955-970.
- (3) Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):371-376.
- (4) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
- (5) Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):355-362.
- (6) 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.
- (7) Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111(3):676-685.
- (8) Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):196-200.
- (9) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De MA, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(3):498-504.
- (10) 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.



- (11) Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1):48-53.
- (12) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844):515-518.
- (13) Nylen ES, Snider RH, Jr., Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312(1):12-18.
- (14) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care (Lond)* 1999; 3(1):45-50.
- (15) Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(4):977-983.
- (16) Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1220-1225.
- (17) Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28(4):950-957.
- (18) Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9409):600-607.
- (19) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):396-402.
- (20) Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1):505-511.
- (21) Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1793-1800.

- (22) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
- (23) Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13(5):342-346.
- (24) Fabregas N, Ewig S, Torres A, El Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54(10):867-873.
- (25) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1):1121-1129.
- (26) Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 4:S131-S138.
- (27) Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993; 31(5):1027-1029.
- (28) 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 infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3):676-682.
- (29) Brunkhorst FM, Al Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(2):93-100.
- (30) Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96(1):74-79.
- (31) Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3):363-368.
- (32) 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.



TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF 75 PATIENTS WHO DEVELOPED VAP

Parameter	Survivors n = 46	Non-survivors n = 29	Total n = 75	<i>p</i>
Age, yr <sup>a</sup>	58 (14)	64 (16)	61 (15)	0.09
APACHE II <sup>a</sup>	18 (6)	22 (9)	19 (7)	0.02
Albumine <sup>a</sup>	2.8 (0.6)	2.5 (0.5)	2.7 (0.6)	0.02
Sex, male, (%)	67.4	44.8	58.7	0.06
Origin, (%)				0.23
Medical	52.2	69.0	58.7	
Surgical	47.8	31.0	41.3	
Onset, (%) <sup>b</sup>				0.59
Early onset	39.1	27.6	24.0	
Late onset	78.3	72.4	76.0	
COPD, (%)	17.4	27.6	21.3	0.39
Congestive heart failure, (%)	17.4	27.6	21.3	0.39
Malignancy, (%)	13.1	13.8	13.3	1.00
H2 antagonist, (%)	67.4	55.2	62.7	0.33
Proton pump inhibitor, (%)	21.7	37.9	28.0	0.19
Corticosteroids, (%)	13.1	24.1	17.3	0.23
Dialysis, (%)	10.9	17.3	13.3	0.50
Smoker, (%)	37.8	44.8	40.5	0.63
Intubation, (%)				0.39
Orotracheal	84.8	89.7	87.8	
Nasotracheal	2.2	3.5	2.7	
Tracheotomy	13.1	3.5	9.5	
Septic Status, (%)				0.04
Sepsis	67.4	13.8	46.7	
Severe Sepsis	28.3	34.5	30.7	
Septic Shock	4.4	51.7	22.7	

<sup>a</sup> mean (SD)

<sup>b</sup> Early onset, occurs during the first 4 days of mechanical ventilation (MV); late onset, occurs five or more days after MV.

Definition of abbreviations: ATB, antimicrobial treatment; VAP, ventilator-associated pneumonia.

TABLE 2. MICROBIOLOGICAL IDENTIFICATION IN QUANTITATIVE ENDOTRACHEAL ASPIRATE IN 75 VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA PATIENTS AND SURVIVAL <sup>a</sup>

Microorganisms	Survivors <sup>b</sup> n=58	Non-survivors n=34	Total n=92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (15.5)	6 (17.7)	15(16.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> OR	8(13.8)	6(17.7)	14(15.2)
<i>Staphylococcus aureus</i> OS	7(12.1)	1(3.0)	8(8.7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (5.2)	3 (8.8)	6 (6.5)
<i>Acinetobacter</i> sp	4 (6.9)	1 (3.0)	5 (5.4)
<i>Enterobacter</i> sp	4 (6.9)	1 (3.0)	5 (5.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (3.5)	3 (8.8)	5 (5.4)
<i>Haemophilus</i> sp	4 (6.9)	0	4 (4.4)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.7)	2 (5.9)	3 (3.3)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (3.5)	0	2 (2.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (3.5)	0	2 (2.2)
Gram negative nonfermenting bacilli	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Acinetobacter junii</i>	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Serratia</i> sp	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Moraxella</i> sp	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1.7)	0	1 (1.1)
<i>Burkholderia cepacea</i>	0	1 (3.0)	1 (1.1)
Non-identified	6 (10.4)	10 (29.4)	16 (17.4)

<sup>a</sup> Positive Quantitative Endotracheal Aspirate when =  $10^5$  CFU/mL. Seventeen patients had more than one microorganism identified. Not all percentages add up to 100 because of rounding.

<sup>b</sup> Frequency (%).

Definition of abbreviations: OR, oxacillin resistant; OS, oxacillin sensitive.

TABLE 3. EVOLUTION OF CLINICAL SCORES AND LABORATORIAL PARAMETERS IN VAP PATIENTS

Parameter	Survivors <sup>a</sup> n = 45	Non-survivors n = 23	<i>p</i>
Procalcitonin D0	0.58 (0.08;19.60)	2.18 (0.19;21.33)	0.003
Procalcitonin D4	0.30 (0.08;36.19)	3.44 (0.39;17.00)	<0.001
C-Reactive Protein D0	160.0 (11.6;388.0)	167.5 (5.6;349.0)	0.77
C-Reactive Protein D4	108.0 (6.8;282.0)	148.0 (9.0;384.0)	0.14
SOFA D0	5 (0;12)	7 (2;20)	0,002
SOFA D4	4 (0;13)	7 (0;18)	0.002
CPIS D0 <sup>b</sup>	8 (5;13)	8 (7;12)	0.32
CPIS D3	6 (2;12)	7 (3;10)	0.45

<sup>a</sup> median (minimum;maximum)

<sup>b</sup> CPIS calculated as described by Singh and colleagues.

Definition of abbreviations: CPIS, modified Clinical Pulmonary Infection Score; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; D0, day of VAP diagnosis; D3, 3 days after VAP; D4, four days after VAP diagnosis.

TABLE 4. ODDS RATIOS FOR SURVIVAL IN 75 VAP PATIENTS – UNIVARIABLE AND MULTIVARIABLE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF PARAMETERS KINETICS

Parameter	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	OR (95%CI)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
Age	0.97 (0.84;1.01)	0.10	0.96 (0.91;1.01)	0.11
APACHE II	0.92 (0.86;0.99)	0.02	0.91 (0.81;1.02)	0.09
Δ SOFA decreasing values	3.08 (1.02;9.26)	0.05	2.25 (0.48;10.46)	0.30
Δ CRP decreasing levels	3.78 (1.24;11.50)	0.02	7.40 (1.58;34.73)	0.01
Δ PCT decreasing levels	5.67 (1.78;18.03)	0.003	4.43 (1.08;18.18)	0.04

Abbreviations: PCT, procalcitonin; CRP, C-reactive protein.

TABLE 5. CROSSTABULATION OF PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN KINETICS WITH OUTCOME IN 60 VAP PATIENTS

Outcome		$\Delta$ PCT =0	$\Delta$ PCT >0	Total
Non-survival	$\Delta$ CRP =0	4	5	9
	$\Delta$ CRP >0	4	6	10
	Total	8	11	19
Survival	$\Delta$ CRP =0	25	7	32
	$\Delta$ CRP >0	7	2	9
	Total	32	9	41

Abbreviations:  $\Delta$ PCT = PCT D4 - PCT D0;  $\Delta$ CRP = CRP D4 - CRP D0



TABLE 6. CROSSTABULATION OF ADEQUACY OF TREATMENT WITH SURVIVAL IN 75 VAP PATIENTS

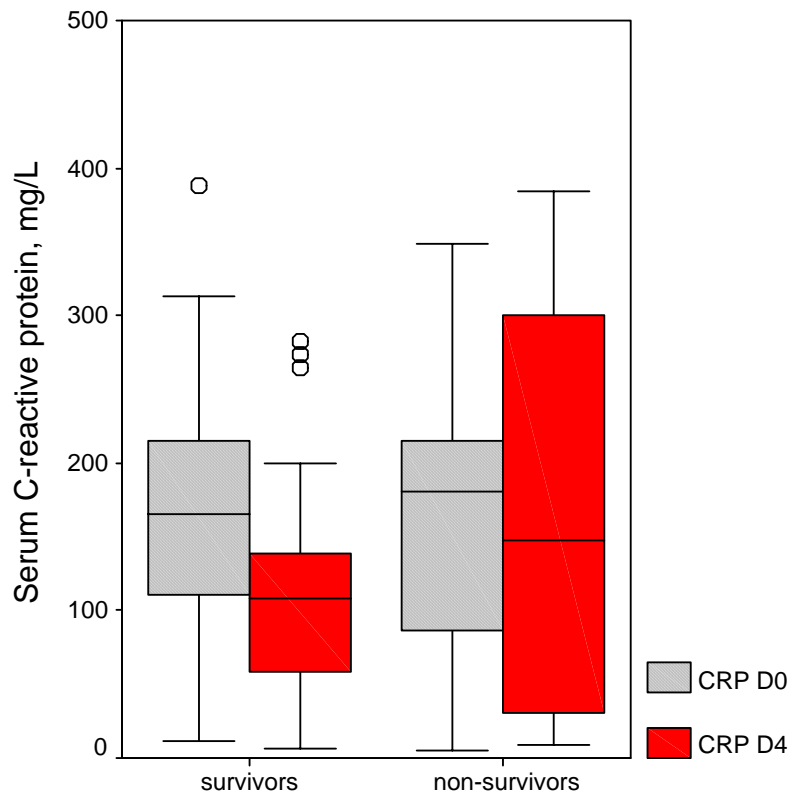
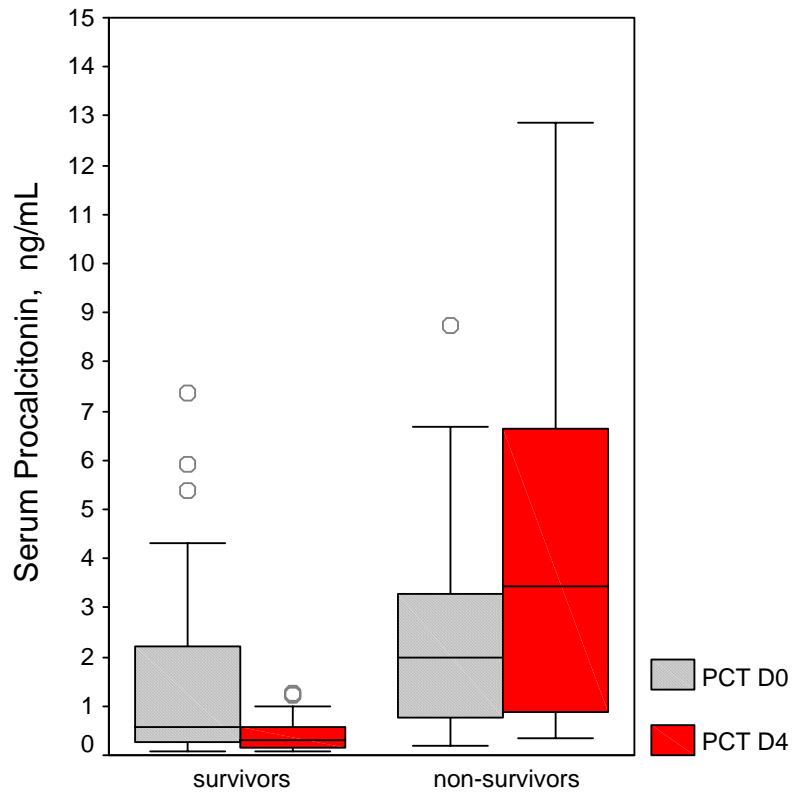
Adequacy of treatment	Survivors n (%)	Non-survivors n (%)	Total n (%)	<i>p</i> = 0.29
Adequate	36 (78.3)	19 (62.1)	55 (72)	
Inadequate	10 (21.7)	10 (37.9)	20 (28)	
Total	46	29	75	

TABLE 7. CROSSTABULATION OF PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN AND SOFA KINETICS WITH SEPTIC STATUS IN VAP PATIENTS

Kinetics	Sepsis n (%)	Severe sepsis n (%)	Septic shock n (%)	Total n (%)	<i>p</i>
$\Delta$ PCT =0	23 (74.2)	14 (70.0)	5 (41.7)	42	
$\Delta$ PCT >0	8 (25.8)	6 (30.0)	7 (58.3)	21	
Total	31	20	12	63	0.12
$\Delta$ CRP =0	22 (71.0)	15 (68.2)	8 (66.7)	45	
$\Delta$ CRP >0	9 (29.0)	7 (31.8)	4 (33.3)	20	
Total	31	22	12	65	0.96
$\Delta$ SOFA =0	24 (72.7)	16 (72.7)	9 (69.2)	49	
$\Delta$ SOFA >0	9 (27.3)	6 (27.3)	4 (30.8)	19	
Total	33	22	13	68	0.97

Abbreviations:  $\Delta$ PCT = PCT D4 - PCT D0;  $\Delta$ CRP = CRP D4 - CRP D0

Figure 1



**Figure 1.** Kinetics of serum procalcitonin (top) and C-reactive protein (bottom) in survivors and non-survivors from Day 0 to Day 4. Boxplots represent the percentiles 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup>, the internal horizontal line shows the median and T bars the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentiles. Circles represent outliers.

Comparing between groups,  $p=0.003$  in D0 and  $p<0.001$  in D4 for PCT;  $p=0.77$  in D0 and  $p=0.14$  in D4 for CRP.



**TEMA LIVRE APRESENTADO NA INTERNATIONAL CONFERENCE OF  
THE AMERICAN THORACIC SOCIETY ATS 2006 • SAN DIEGO**

**ANTIBIOTICOTERAPIA PRÉVIA E ASPIRADO TRAQUEAL  
QUANTITATIVO NA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO  
MECÂNICA**

**PREVIOUS ANTIMICROBIAL THERAPY AND QUANTITATIVE  
ENDOTRACHEAL ASPIRATE IN VENTILATOR-ASSOCIATED  
PNEUMONIA**

**1. Title: Previous Antimicrobial Therapy and Quantitative Endotracheal Aspirate in Ventilator Associated Pneumonia**

R. Seligman, Dr<sup>1</sup>, P.J.Z. Teixeira, Dr<sup>2</sup>, T. Lisboa, Dr<sup>1</sup>, R. Moraes, Dr<sup>1</sup>, E. Parollo, Dr<sup>1</sup>, L. Mallmann, Dr<sup>1</sup>, E. Garcez, Dr<sup>1</sup>, F. Hertz<sup>1</sup> and T. Filippin. <sup>1</sup>Hospital de Clinicas de Porto Alegre, RS and <sup>2</sup>Pneumology Post-Graduation, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>1</sup> Hospital de Clinicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Pneumology Post-Graduation, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

*Rationale:* Quantitative endotracheal aspirate (QEA) is effective in etiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP). Concerns regarding false-negative rates in patients with previous antimicrobial therapy (ABT) have been raised.

*Objective:* To compare the frequency of false negative results in (a) patients who received ABT for more than 24 hours in the last 10 days prior to the diagnosis of VAP, and in (b) patients with ABT in the last 48 hours prior to VAP to (c) patients without previous ABT. *Methods:* QEA was obtained in patients with diagnosis of VAP established by Clinical Pulmonary Infection Score = 7. Results  $\geq 10^5$  cfu/mL were considered positive. *Results:* 72 patients with VAP were observed. Fifty seven received ABT in the last 10 days prior to VAP, with 41 positive QEA (71.9%). The group of 15 free of ABT had 14 positive QEA (93.3%). The difference between groups was not statistically significant ( $p=0.10$ ). In forty patients receiving ATB in the last 48 hours prior to VAP 26 (65.0%) had positive QEA, while the group free of ATB ( $n=32$ ) during that period had 29 positive QEA (90.6%),  $p=0.01$ . *Discussion:* There is a tendency to reduct frequency of positive QEA in patients who received

ABT for more than 24 hours in the last 10 days, although not significant for this sample size. The significant difference found in patients with prior 48 hours ATB does not reject the importance of QEA. The 65% percent positive results for germ identification may have an impact on the diagnosis of VAP. *Conclusion:* QEA is useful in the bacteriological diagnosis of VAP, even when patients were submitted to prior antimicrobial therapy.

VAP - Microbiological Identification	
Microorganisms	%
S. aureus	28.6
P. aeruginosa	19.5
S. maltophilia	7.8
Acinetobacter sp	6.5
Enterobacter sp	6.5
K. pneumoniae	6.5
Others	24.6

**Funded By:** FIPE HCPA

**Off-Label Use Disclosure:** No

**Financial Disclosure:** No



**TEMA LIVRE APRESENTADO NA INTERNATIONAL CONFERENCE OF  
THE AMERICAN THORACIC SOCIETY ATS 2006 • SAN DIEGO**

**EFEITOS DE ANTIBIOTICOTERAPIA PRÉVIA E TEMPO DE  
PERMANÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO  
DESENVOLVIMENTO DE MULTIRESISTÊNCIA EM PNEUMONIA  
ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA**

**EFFECTS OF PREVIOUS ANTIMICROBIAL THERAPY AND LENGTH OF  
STAY IN INTENSIVE CARE UNIT ON THE DEVELOPMENT OF  
MULTIRESISTANCE IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA**



**2. Title: Effects of Previous Antimicrobial Therapy and Length of Stay in Intensive Care Unit on the Development of Multiresistance in Ventilator-Associated Pneumonia**

R. Seligman<sup>1</sup>, P. J. Z. Teixeira<sup>2</sup>, T. Lisboa<sup>1</sup>, R. Moraes<sup>1</sup>, E. Parolo<sup>1</sup>, L. F. Mallmann<sup>1</sup>, E. O. Garces<sup>1</sup>, F. T. Hertz<sup>1</sup>, T. B. Filippin<sup>1</sup> and B. G. S. Seligman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Clinicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Pneumology Post-Graduation, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

*Rationale:* Infection with multiresistant bacteria is a risk factor for unfavorable outcome in ventilator-associated pneumonia (VAP). Previous exposure to antimicrobial therapy (ATB) may promote the development of bacterial resistance. Prolonged permanency in intensive care units may expose the patient to nosocomial germs. *Objective:* To compare the impact of previous ATB for at least 24 hours in the last 10 days prior to VAP (ATB10), and prolonged ICU stay as risk factors for development of multiresistant etiology of VAP. *Methods:* Quantitative endotracheal aspirate (QEA) sensibility tests were performed in 52 VAP with clinical diagnosis established by Clinical Pulmonary Infection Score = 7. Results of QEA =  $10^5$  were considered positive. *Results:* Multiresistant bacteria were present in 65.8% of patients ATB10 and in 28.6% of patients not exposed to ABT ( $p=0.03$ ). Patients with multiresistant bacteria had a mean of 14.52 (SD 9.74) days in ICU, while the non-multiresistant had a mean of 7.61 (SD 6.55) days in ICU ( $p= 0.005$ ). Logistic regression comparing both variables showed OR=7.31 (CI95% 1.31; 40.9) for

development of multiresistance in ATB10 patients compared to OR=0.86 (CI95% 0.77; 0.96) for the length of stay in ICU. *Conclusion:* Previous ATB was a stronger predictor of multiresistance than the length of stay in ICU in our sample.

#### VAP – Microbiological Identification

Microorganisms	%
P. aeruginosa	28.9
MRSA	26.9
Others	44.2

Quantitative Endotracheal Aspirate

**Funded By:** FIPE HCPA

**Off-Label Use Disclosure:** No

**Financial Disclosure:** No

## **Significância e estudos futuros**

A colonização das vias aéreas por germes hospitalares é precoce, criando um fator de confusão na interpretação dos exames culturais qualitativos, o que pode levar a tratamentos com antimicrobianos desnecessários. Estudos demonstram que introdução da cultura quantitativa das secreções das vias aéreas inferiores por aspirado traqueal tem apresentado resultados acurados, comparáveis com o PSB ou o BAL, porém com custo significativamente menor.

O desenvolvimento e a introdução na rotina assistencial da técnica de cultura quantitativa de secreções das vias aéreas incluiu em nosso arsenal diagnóstico um método simples e de baixo custo, aumentando a especificidade do diagnóstico bacteriológico das PAVs. Esta vantagem pode ser estendida aos demais setores assistenciais deste hospital, como CTI pediátrico e neonatal.

Nossos achados relativos à cinética dos marcadores são relevantes porque, se confirmados em outras séries, permitem identificar marcadores de pior evolução, indicando a necessidade de mudança precoce de conduta a ponto de poder alterar a sobrevida.

A implantação destas metodologias relativamente simples e de baixo custo tem como possíveis impactos favoráveis, além do prognóstico do desfecho, a possibilidade de reduzir custos de internação, através do encurtamento do tempo de tratamento. Abre-se a perspectiva, em nosso plano futuro, de estabelecer uma linha de pesquisa que instrumente novos estudos relativos à prevenção, tratamento e prognóstico desta patologia.

## **Limitações**

Nossos resultados mostram uma associação entre a cinética da PCT e da CRP e a sobrevida em pacientes com PAV. Entretanto, o impacto desses achados só será efetivo se os resultados forem confirmados em estudos intervencionais multicêntricos com maior número de pacientes.

## APÊNDICE I

## ESCORE CLÍNICO DE INFECÇÃO PULMONAR (CPIS)\*§

---

Temperatura (°C)	> ou igual a 36,6 e < ou igual a 38,4 = 0 ponto
	> ou igual a 38,5 e < ou igual a 38,9 = 1 ponto
	> ou igual a 39,0 e < ou igual a 36,0 = 2 pontos
Leucócitos no sangue periférico (mm <sup>-3</sup> )	> ou igual a 4.000 e < ou igual a 11.000 = 0 ponto
	< 4.000 ou > 11.000 = 1 ponto + bastonados > ou igual a 500 = acrescenta 1 ponto
Secreção traqueal	Ausência de secreção traqueal = 0 ponto
	Presença de secreção traqueal não-purulenta = 1 ponto
	Presença de secreção traqueal purulenta = 2 pontos
Oxigenação: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>240 ou ARDS = 0 ponto
	(ARDS definida como PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < ou igual a 200, pressão capilar pulmonar < ou igual a 18 mmHg e infiltrados bilaterais agudos)
	< ou igual a 240 e sem ARDS = 2 pontos
Radiografia de tórax	Ausência de infiltrado = 0 ponto
	Infiltrado difuso ou focos ( <i>patchy</i> ) = 1 ponto
	Infiltrado localizado = 2 pontos
Progressão do infiltrado pulmonar	Ausência de progressão radiográfica = 0 ponto
	Progressão radiográfica (afastadas ICC e ARDS) = 2 pontos
Cultura do aspirado traqueal	Bactérias patogênicas¶ cultivadas em rara ou pequena quantidade ou ausência de crescimento = 0 ponto
	Bactérias patogênicas cultivadas em moderada ou grande quantidade = 1 ponto
	As mesmas bactérias identificadas no Gram = acrescenta um ponto

---

Definição das abreviaturas: ARDS = síndrome do distress respiratório do adulto; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = relação pressão arterial de O<sub>2</sub>/fração inspirada de O<sub>2</sub>.

\* modificado de Pugin e colaboradores (5) por Singh e colaboradores (7).

§ CPIS inicialmente calculado com base nas primeiras 5 variáveis, i.e., temperatura, leucócitos no sangue periférico, secreções traqueais, oxigenação e caráter do infiltrado pulmonar. CPIS da 72ª hora calculado com base em todas as sete variáveis e leva em consideração a progressão do infiltrado e os resultados das culturas do aspirado traqueal. Um escore > 6 basal ou na 72ª hora é considerado sugestivo de pneumonia.

¶ Bactéria predominante na cultura.

## APÊNDICE II

**Escore SOFA**

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. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs L. . Intensive-Care-Med. 1996 Jul; 22(7): 707-10.(62)

<b>Parâmetros/Pontuação</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	≥400	<400	<300	<200	<100
<b>Plaquetas</b>	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
<b>Bilirrubina total</b>	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
<b>PAM ou vasopressores (mcg/kg/min)</b>	PAM≥70	PAM<70	Dp < 5 ou Db < 5	Dp > 5 ou A ou NA=<0,1	Dp > 15 ou A ou NA > 0,1
<b>Escala de Glasgow</b>	15	14-13	12-10	9-6	< 6
<b>Creatinina ou diurese</b>	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500 ml	≥5,0 ou <200 ml

Vasopressores: administrados por pelo menos 1 hora.  
Dp, dopamina; Db, dobutamina; A, adrenalina; NA, Noradrenalina.

## APÊNDICE III

## CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES\*\*

- 
- Idade
  - Sexo
  - Motivo da internação no CTI
  - Relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>
  - APACHE II - SOFA
  - Escore clínico de infecção pulmonar (CPIS)
  - Presença de DPOC (requerendo tratamento com broncodilatadores ou corticosteróide sistêmico)
  - Insuficiência cardíaca congestiva (requerendo tratamento com redutores da pós carga ou inotrópicos)
  - Neoplasia maligna
  - Imunossupressão
  - Albumina sérica
  - Uso de antagonista H<sub>2</sub>
  - Uso de inibidor da bomba de prótons
  - Traqueostomia
  - Posição supina
  - Cabeceira elevada
  - Diálise
  - Presença de cateter venoso central
  - Presença de cateter urinário
  - Presença de sonda nasogástrica
  - Presença de sonda nasoenteral
  - Duração da ventilação mecânica
  - Dia de internação no CTI em que foi feito o diagnóstico de PAV
  - Uso de ATB nos últimos 10 dias antes da PAV
  - Uso de ATB profilática pré-operatória
  - Aplicação de PEEP
  - Procedimentos de emergência – ressucitação cardiopulmonar
  - Tabagismo
  - Tipo de entubação – orotraqueal x nasotraqueal
  - Presença de infecção extrapulmonar nos últimos 10 dias antes da PAV

---

\*\* variáveis coletadas.

## APÊNDICE IV

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Prezado Sr/a.:

Estamos conduzindo um estudo que procura acrescentar novos métodos de diagnóstico para os pacientes com suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica. Estes métodos são a cultura quantitativa das secreções das vias aéreas e a dosagem de procalcitonina sérica. A coleta de secreção da via aérea já é feita atualmente, mas neste estudo o processamento no laboratório será mais completo. A possível melhora da qualidade deste teste poderá facilitar a escolha do antibiótico mais adequado para o tratamento de seu familiar/dependente. A coleta de sangue para a realização de exames também já é realizada rotineiramente. Neste caso acrescentaremos um exame nas amostras coletadas.

O Sr/a. é livre para escolher participar ou não deste estudo, e a sua recusa não implicará em nenhum prejuízo do tratamento de seu familiar/dependente neste hospital. As informações obtidas nas culturas estarão à sua disposição ou ao seu médico se assim o desejar. Os resultados obtidos poderão utilizados pela equipe médica que presta a assistência a seu familiar. Será resguardada sua total confidencialidade.

Se estiver de acordo em autorizar a participação de seu familiar/dependente, por favor assine na linha abaixo.

\_\_\_\_\_  
Familiar ou responsável

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Dr. Renato Seligman  
Fone: 91142265

\_\_\_\_\_  
Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira  
Fone: 99678585



## APÊNDICE V

**Valor Diagnóstico e Prognóstico da Procalcitonina na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica**

Nome				
Nº do prontuário				
Data de internação no CTI	/ /			
Idade				
Sexo	masc ( )	fem ( )		
APACHE II	intern. ( )	D0 ( )	D4 ( )	
SOFA	D0 ( )	D4 ( )		
Escore clínico de infecção pulmonar (CPIS)	D0 ( )	D3 ( )	D10 ( )	D17 ( )
Tipo de internação	clínica ( )	cirúrgica ( )		
Diagnóstico: .....	.....	.....	.....	.....
Presença de DPOC	sim ( )	não ( )		
Insuficiência cardíaca congestiva	sim ( )	não ( )		
Neoplasia maligna	sim ( )	não ( )		
Qual: .....	.....	.....		
Imunossupressão	sim ( )	não ( )		
Qual: .....	.....	.....	.....	.....
Outras co-morbidades: .....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....
Albumina sérica (no diagnóstico de PAV)	.....mg/dL			
Uso de Antagonista H2	sim ( )	não ( )		
Uso de inibidor da bomba de prótons	sim ( )	não ( )		
Traqueostomia	sim ( )	não ( )		
Posição supina	sim ( )	não ( )		
Cabeceira elevada	sim ( )	não ( )		
Diálise	sim ( )	não ( )		
Presença de cateter venoso central	sim ( )	não ( )		
Presença de cateter urinário	sim ( )	não ( )		
Presença de sonda nasogástrica	sim ( )	não ( )		
Presença de sonda nasoenteral	sim ( )	não ( )		
Duração da ventilação mecânica:	início: / /	término: / /		
Dia em que foi feito o diagnóstico de PAV	/ /			
Uso de ATB nos últimos 10 dias antes da PAV	sim ( )	não ( )	Término: / /	
Qual esquema: .....	.....	.....	.....	.....
Uso de ATB profilática pré-operatória	sim ( )	não ( )	Data: / /	
Qual esquema: .....	.....	.....	.....	.....
Aplicação de PEEP	sim ( )	não ( )	Máximo:	
Ressuscitação cardiopulmonar	sim ( )	não ( )	Data: / /	
Tabagismo	sim ( )	não ( )		
Tipo de entubação	orotraqueal ( )	nasotraqueal ( )		
Reentubação	sim ( )	não ( )	Data: / /	
Presença de infecção extra-pulmonar	sim ( )	não ( )		

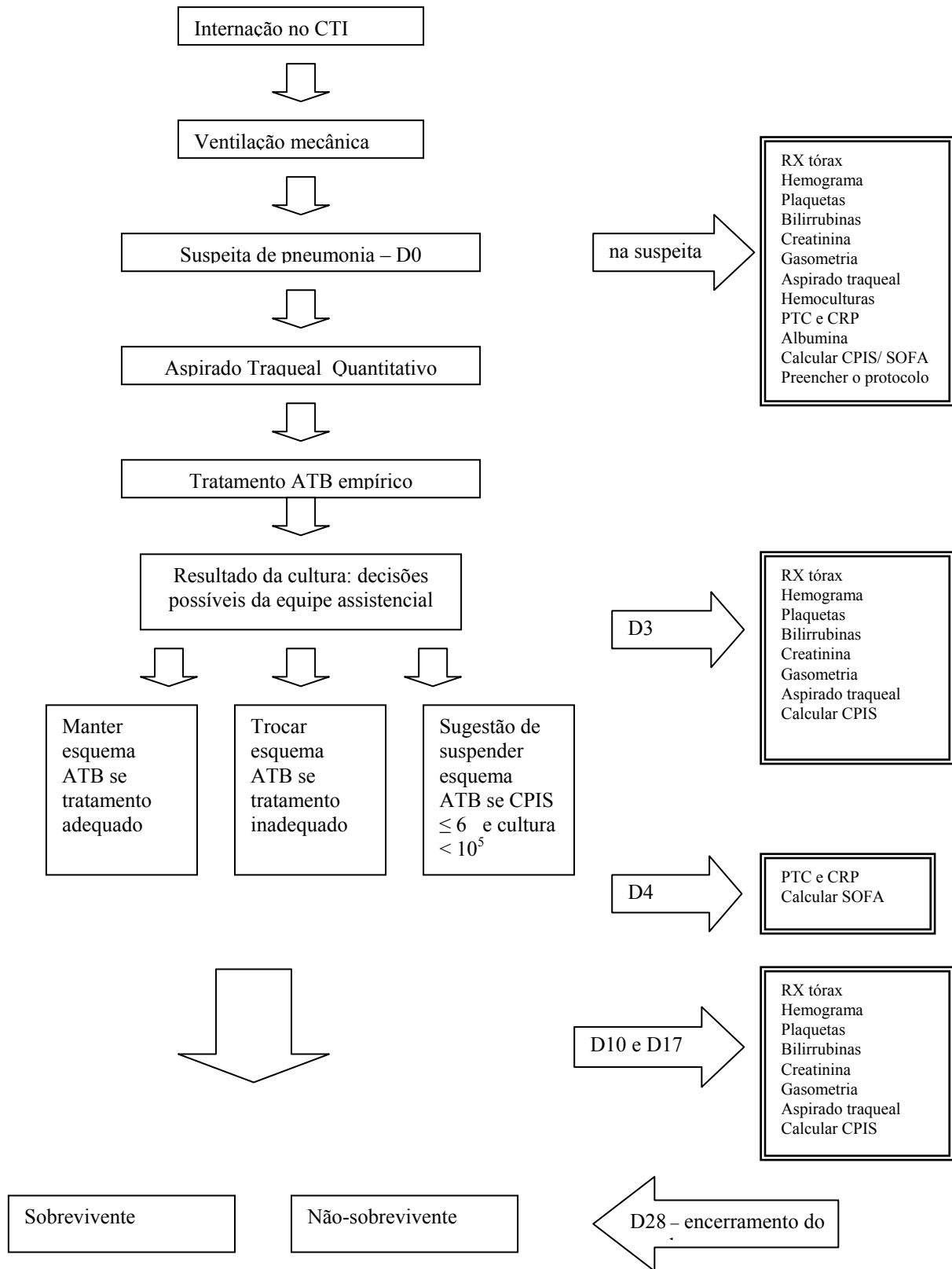
Qual(is):.....	.....	.....	.....	.....
Qual(is) germe(s):.....	.....	.....	.....	.....
Tratamento antimicrobiano empírico	início: / /	término: / /		
Qual esquema: .....	.....	.....	.....	.....
Germe identificado no 1º aspirado traqueal	.....	.....	.....	.....
Antibiograma: S:.....	.....	.....	.....	.....
R:.....	.....	.....	.....	.....
Modificação no tratamento empírico após cultura	sim ( )	não ( )		
Qual esquema: .....	.....	.....	início: / /	término: / /
Germe identificado em aspirado subsequente	.....	.....	.....	.....
Antibiograma: S:.....	.....	.....	.....	.....
R:.....	.....	.....	.....	.....
2ª modificação no tratamento ATB após nova cultura	sim ( )	não ( )	início: / /	término: / /
Qual esquema: .....	.....	.....	.....	.....
2º episódio de PAV	sim ( )	não ( )	Data: / /	
Germe identificado no aspirado traqueal	.....	.....	.....	.....
Antibiograma: S:.....	.....	.....	.....	.....
R:.....	.....	.....	.....	.....
Nova modificação no tratamento ATB após cultura	sim ( )	não ( )	início: / /	término: / /
Qual esquema: .....	.....	.....	.....	.....
SIRS( ) Sepse ( ) Sepse grave ( ) Choque séptico ( )				
Alta do CTI ( ) Óbito no CTI ( ) Sobrevivente D28 ( )			Data: / /	

**Observações:**

- 1 – anexar cópia das culturas de secreção traqueal e antibiograma
- 2 – anexar cópia das hemoculturas e antibiograma
- 3 – anexar cópia da cultura de líquido pleural e antibiograma (se houver)

APÊNDICE VI

Logística do Estudo




**COMISSÃO DE NORMAS E ROTINAS DO  
 GENF**

O QUE:

- **COLETA DE ASPIRADO TRAQUEAL PARA CULTURA QUANTITATIVA EM PACIENTES ADULTOS EM VENTILAÇÃO MECÂNICA**

PORQUE:

- Para cultura quantitativa de aspirado traqueal

QUEM:

- Enfermeira(o) e Técnico de enfermagem

COMO:

**Material:**

- Cateter de aspiração nº 12 ou 14
- 1 seringa de 3 ml – 1 agulha 25x7
- Soro fisiológico 0,9% = 1 ml
- 1 cuba redonda esterilizada
- 1 silicone de aspiração estéril
- 1 par de luvas esterilizado
- 1 frasco coletor de amostra esterilizado
- Aspirador de parede ou torpedão (válvula 1012) montados.

**Procedimento:**

1. Orientar o paciente quanto ao procedimento a ser realizado.
2. Lavar as mãos (antes e após o procedimento)
3. Manter a privacidade do paciente.
4. Posicionar o paciente.
5. Manter precaução padrão.

6. Abrir o pacote da cuba redonda, colocando 1 ml de SF na cuba.
7. Usar a cobertura da cuba como campo para colocar o resto do material.
8. Calçar as luvas estéreis.
9. Com ajuda de um colega que vai abrir o material, colocar sobre o campo: silicone de aspiração, cateter de aspiração e o frasco coletor de amostra.
10. Montar o frasco coletor de amostra - conectando o cateter de aspiração no intermediário de silicone que fica na tampa do frasco coletor e o silicone de aspiração no dispositivo de plástico branco que também fica na tampa.
11. Entregar para o colega a extremidade do silicone de aspiração para ser ligado a válvula de aspiração.
12. Aspirar a secreção traqueal (para TET ou traqueostomia) e após aspirar 1ml de SF estéril da cuba redonda.  
Obs.: o colega é quem vai desconectar e conectar o TET ou a traqueostomia do ventilador.
13. Fechar a aspiração.
14. Desconectar o cateter de aspiração e o silicone de aspiração do sistema, conectando o intermediário de silicone da tampa no dispositivo de plástico branco.
15. Identificar o material coletado como: “ Cultura Quantitativa de Aspirado Traqueal” + identificação do paciente.
16. Registrar a coleta na folha específica para controle de coletas.

13. Encaminhar o material para a Microbiologia – até 15 min após a coleta.

14. Manter a unidade em ordem, observando as rotinas do Serviço de Higienização.

QUANDO:

- Sempre que for solicitado material para cultura quantitativa de aspirado traqueal em pacientes em ventilação mecânica.

ONDE:

- Na unidade do paciente.

RESULTADOS ESPERADOS:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coletar secreção traqueal para cultura quantitativa de modo estéril.</li> </ul>			
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- American Association of Critical care nurses. Cuidados intensivos em el adulto. Editorial Interamericana.</li> <li>- Técnica de aspiración de secreciones. Begoña Linares Gutiérrez. Protocolos del hospital Covadonga. Oviedo.</li> <li>- Técnicas de Enfermería. A Esteban de la Torre. 666. Rol. S.A</li> <li>- V Curso de Cuidados Intensivos Respiratórios. Serviço de Neumologia. U.V.I.R Del Hospital Clínico.Barcelona, 97.</li> </ul>			
Relator:	Data:	Revisor:	Data:
CNR	Dezembro/2003	CNR	Janeiro/2004

## APÊNDICE VIII

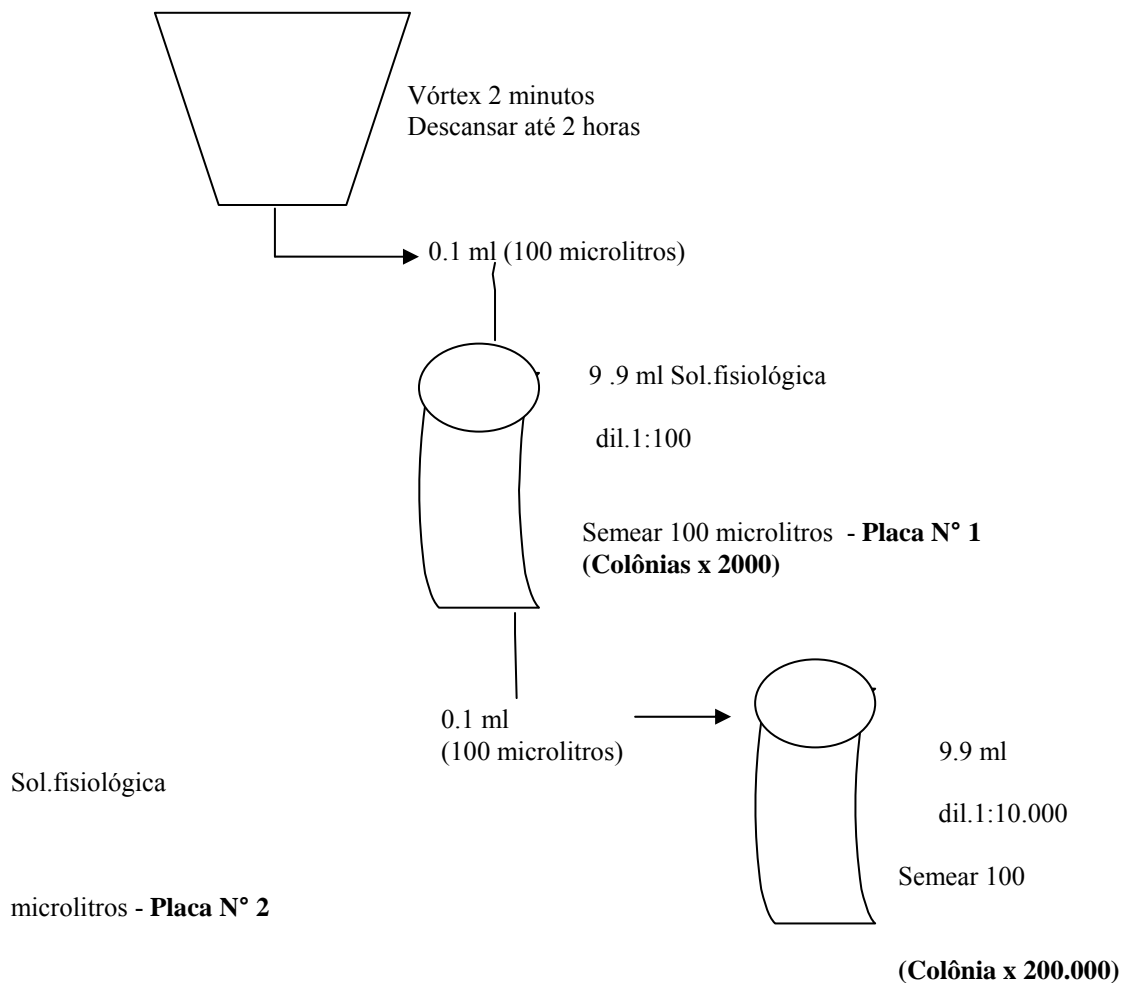


## HCPA - SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA - INSTRUÇÃO DE TRABALHO

**Procedimento: *TÉCNICA ASPIRADO TRAQUEAL QUANTITATIVO***

**Vinculado ao POP:** Exame Bacterioscópico e Bacteriológico de Aspirado Traqueal Quantitativo com Antibiograma

1. Lâmina de Gram e Giemsa
2. Amostra + N-Acetil (1:1)



Retirar 100 microlitros do material previamente homogeneizado e colocar na salina 1.  
Homogeneizar (tendo o cuidado do não encostar no algodão) e semear na placa 1.  
Retirar 100 microlitros desta salina (1) e colocar na salina 2.  
Homogeneizar e semear na placa 2.

OBS: Quando o bioquímico pedir AS, Mac e ACHO o AS será semeado somente da salina 1. (1 placa).

**Visto:**

<b>Técnico responsável</b>		<b>Data:</b>
----------------------------	--	--------------

<b>Chefe de Unidade</b>		<b>Data:</b>
-------------------------	--	--------------

Técnica de Semeadura e Isolamento:

1. Observar o volume e acrescentar o mesmo volume de mucolítico \*
2. Colocar no homogeneizador por 2 minutos
3. Deixar descansar entre 30 minutos e 2 horas (até não ter mais grumos)
4. Semear nos meios solicitados pelos bioquímicos da seguinte forma:
5. Com o auxílio de uma pipeta colocar 100 µL do material previamente homogeneizado em 9.9 mL de salina (1).
6. Homogeneizar (tendo o cuidado de não encostar no algodão) e semear 100 µL na placa 1.
7. Trocar a ponteira.
8. Retirar 100 µL desta salina (1) e colocar em 9.9 mL de salina (2).
9. Homogeneizar e semear 100 µL na placa 2.

- Incubar as placas de Agar Sangue, Agar Sangue Azida e Agar Chocolate a 35° C em estufa com 5% de atmosfera de CO<sub>2</sub>. As placas de Mac, são incubadas em estufa a 35 °C em atmosfera convencional.

- Após 24 horas de incubação, examinar as placas para evidenciar o crescimento ou não de bactérias ou de leveduras.

- Se não houver crescimento, as placas permanecerão incubadas por mais 24 horas.

- Se houver crescimento nas placas, fazer a quantificação das colônias descrevendo também a morfologia colonial. Proceder as provas de identificação e teste de sensibilidade (ver POP específico de identificação bacteriana e POP de teste de sensibilidade aos antimicrobianos).



**Quantificação:****Placas 1:**

5 colônias =  $10^4$

50 colônias =  $10^5$

500 colônias =  $10^6$

**Placa 2:**

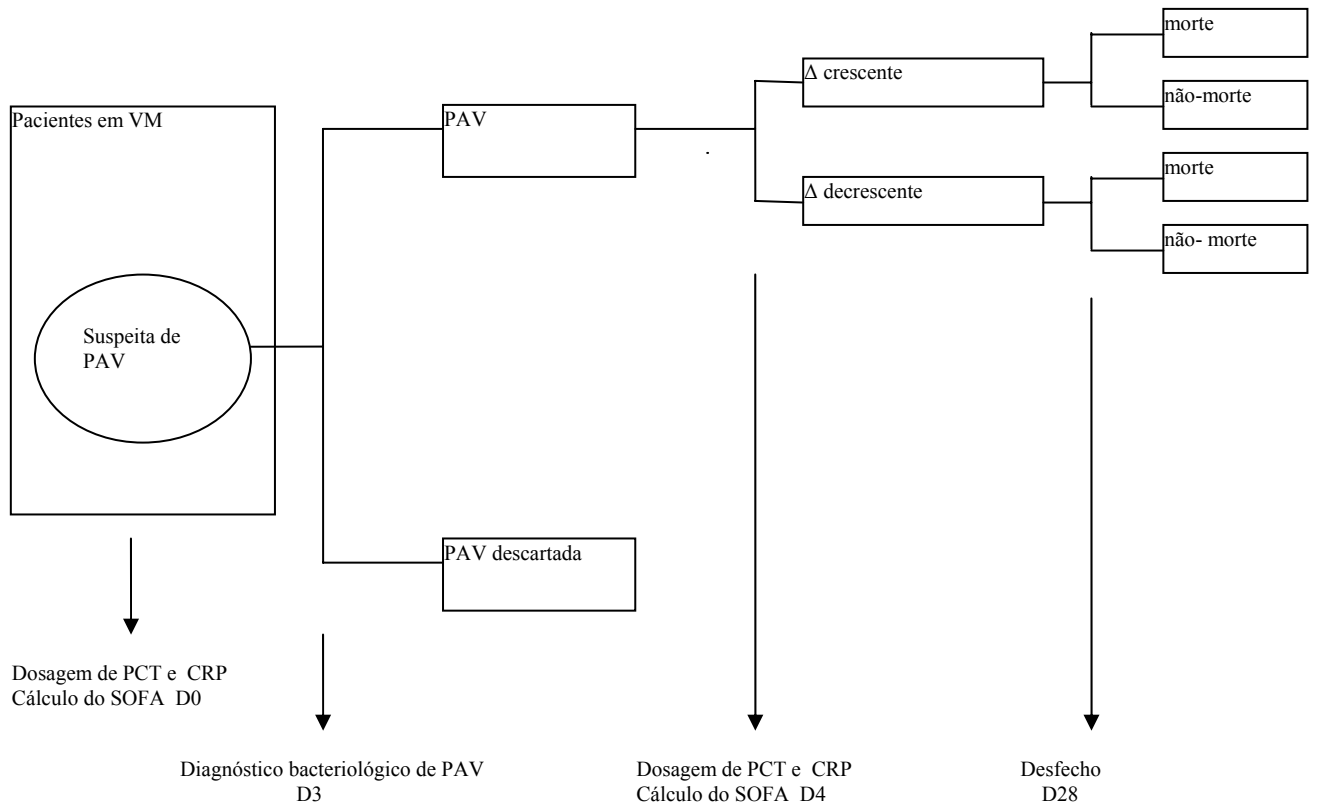
5 colônias =  $10^6$

OBS: para quantificação de 10.000 UFC/mL, fazer só identificação da bactéria e guardar as placas.

## APÊNDICE IX

## Desenho do Estudo

## Valor Prognóstico da Procalcitonina na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica



PAV, Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica; PCT, procalcitonina; CRP, proteína-C reativa; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment score;  $\Delta = D4-D0$ .

## Referências Bibliográficas da Tese

- (1) Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
- (2) Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16(1):61-93.
- (3) Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG, Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981; 80(3):254-258.
- (4) Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(1):110-116.
- (5) Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1):1121-1129.
- (6) Brun-Buisson C. Antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonia: in search of the magic bullet. *Chest* 2003; 123(3):670-673.

- (7) Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1):505-511.
- (8) A'Court CH, Garrard CS, Crook D, Bowler I, Conlon C, Peto T et al. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993; 86(10):635-648.
- (9) Baselski VS, el Torky M, Coalson JJ, Griffin JP. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102(5 Suppl 1):571S-579S.
- (10) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(8):621-630.
- (11) Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999; 115(4):1076-1084.

- (12) Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111(3):676-685.
- (13) Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(2):565-569.
- (14) Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):119-125.
- (15) Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):371-376.
- (16) Sole VJ, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez DC. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28(8):2737-2741.
- (17) Fabregas N, Ewig S, Torres A, El Ebiary M, Ramirez J, de la Bellacasa JP et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54(10):867-873.

- (18) Marquette CH, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1):138-144.
- (19) Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1982-1991.
- (20) Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995; 108(1):203-207.
- (21) Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1):1055-1061.
- (22) Rouby JJ, Martin DL, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4):1059-1066.
- (23) Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122(10):743-748.

- (24) Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1):241-246.
- (25) Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32(11):2183-2190.
- (26) Wu CL, Yang DI, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002; 122(2):662-668.
- (27) el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Garcia C, Jimenez de Anta MT et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(6 Pt 1):1552-1557.
- (28) Bregeon F, Papazian L, Visconti A, Gregoire R, Thirion X, Gouin F. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1997; 277(8):655-662.
- (29) Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33(1):46-53.

- (30) Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 5):483-493.
- (31) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care (Lond)* 1999; 3(1):45-50.
- (32) Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(2):190-195.
- (33) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844):515-518.
- (34) Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167(1):93-97.
- (35) Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Müller B et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000; 14(1):73-78.



- (36) Bracq S, Machairas M, Clement B, Pidoux E, Andreoletti M, Moukhtar MS et al. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS Lett* 1993; 331(1-2):15-18.
- (37) Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH, Jr., Nysten ES, Moore CF, Jeng J et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993; 236(1):136-3.
- (38) Nysten ES, Snider RH, Jr., Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312(1):12-18.
- (39) Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134(1):49-55.
- (40) Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999; 14(1):29-33.
- (41) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1605-1608.

- (42) Meisner M, Schmidt J, Huettner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 25[S.2], 212-216. 2000.
- (43) Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28(4):950-957.
- (44) Pettila V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(9):1220-1225.
- (45) Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96(1):74-79.
- (46) Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53(2):167-170.
- (47) Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34:141-212.

- (48) Ugarte H, Silva E, Mercan D, De MA, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(3):498-504.
- (49) 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.
- (50) Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1):48-53.
- (51) Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27(2):355-362.
- (52) 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.
- (53) Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):196-200.
- (54) Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic

shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21(4):302-309.

- (55) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
- (56) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
- (57) Brunkhorst FM, Al Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(2):93-100.
- (58) Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(4):977-983.
- (59) Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):396-402.
- (60) Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8(4):R234-R242.

- (61) Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993; 31(5):1027-1029.
- (62) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonca 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(7):707-710.