

## PAPEL DA PROCALCITONINA NA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

SOUZA, Carolina Reis de <sup>1</sup>

JUNIOR, Fabian Luís Goulart<sup>2</sup>

PASSOS, Pette Segundo Queiroz Silva<sup>3</sup>

PASSOS, Petra Queiroz da Silva<sup>4</sup>

CARMO, Thaynara Henrique do<sup>5</sup>

BITTENCOURT, Vicente Praça de Siqueira<sup>6</sup>

NASCIMENTO, Ygor Barros Zacarias do<sup>7</sup>

JUNIOR, Eduardo Silva Áglio<sup>8</sup>

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

**RESUMO:** A pneumonia associada à ventilação mecânica ocorre mais de 48 horas após o início da ventilação mecânica, sendo considerada uma das complicações infecciosas mais diagnosticadas em unidades de terapia intensiva, impactando no morbimortalidade dos pacientes, no prolongamento do tempo em UTI e maiores gastos hospitalares. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da procalcitonina no diagnóstico precoce, prognóstico e tempo de antibioticoterapia em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica. Na análise das fontes selecionadas, a procalcitonina foi um biomarcador concernente para o diagnóstico de doença em estudo e pode ser uma ferramenta válida para a descontinuação dos antibióticos. No entanto, o papel desse biomarcador permanece inconcludente devido a existência de dados conflitantes, necessitando de evidências clínicas mais relevantes para avaliar melhor o uso deste biomarcador.

**Palavras-chave:** procalcitonina; pneumonia; ventilação mecânica.

**ABSTRACT:** Ventilator-associated pneumonia occurs more than 48 hours after starting mechanical ventilation, being considered one of the most diagnosed infectious complications in intensive care units, impacting patient morbidity and mortality, prolonged ICU time and higher hospital expenses. The aim of this study was to evaluate the role of procalcitonin in the early diagnosis, prognosis and duration of antibiotic therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. In the analysis of the selected sources, procalcitonin was a relevant biomarker for the diagnosis of the disease under study and may be a valid tool for the discontinuation of antibiotics. However, the role of this biomarker remains inconclusive due to the existence of conflicting data, requiring more relevant clinical evidence to better evaluate the use of this biomarker.

**Keywords:** procalcitonin; pneumonia; mechanical ventilation.

<sup>1</sup>Acadêmica do 10º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmico do 10º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>3</sup>Acadêmico do 11º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>4</sup>Acadêmica do 10º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>5</sup>Acadêmica do 10º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>6</sup>Acadêmico do 11º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>7</sup>Acadêmico do 11º período do curso de Medicina da Universidade Iguazu, *Campus V-Itaperuna-RJ*, Brasil.

<sup>8</sup>Médico, Especialização em Medicina Intensiva (Pemi-Amib), mestrando em ensino pela UFF/INFES, professora da disciplina de Farmacologia da Universidade Iguazu (UNIG), *Campus V*, Curso de Medicina, Itaperuna-RJ, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica é um método de intervenção eficaz para salvar a vida de pacientes críticos e é amplamente utilizada em unidades de terapia intensiva. No entanto, a ventilação mecânica prolongada pode levar ao aumento do risco de infecção e uma variedade de complicações. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma complicação comum da ventilação mecânica (VM). Ela ocorre mais de 48 horas após o início da ventilação mecânica sendo considerada um problema grave e uma das complicações infecciosas mais diagnosticadas em pacientes internados em unidades de terapia intensa (CHEN *et al.*, 2018). A via aérea artificial estabelecida pela ventilação mecânica altera a função de defesa da mucosa da via aérea normal, além de enfraquecer a capacidade de deglutição e de eliminação do muco pelas células ciliares. Dessa forma as bactérias entram diretamente no trato respiratório inferior ou passam pelo espaço entre a parede do tubo traqueal e as vias aéreas, levando à infecção (Ding *et al.*, 2017). A duração prolongada e o desmame tardio da VM favorece o desenvolvimento da PAV, que favorece ao aumento da mortalidade desses pacientes, assim como o aumento do uso de antibióticos e prolongamento da permanência em UTI, que acarreta também o aumento dos gastos do hospital em relação ao tratamento (RAHIMIBASHAR *et al.*, 2021). Além dos problemas de custo, um tempo maior de antibioticoterapia pode promover a seleção de microrganismos multirresistentes e, por sua vez, levar a infecções secundárias causadas por bactérias de difícil tratamento. A PAV na UTI está associada ao aumento da mortalidade e o prognóstico desses pacientes é ruim. Segundo Luo *et al.* (2021) as taxas de mortalidade em 90 e 180 dias foram maiores no grupo PAV do que no grupo controle. Os desafios atuais no manejo da PAV envolvem a falta de um padrão-ouro para o diagnóstico e a ausência de estratégias preventivas eficazes. A base para o diagnóstico de PAV deriva da suspeita e de alguns critérios clínicos, no entanto, não existe consenso diagnóstico e faltam dados de comparações diretas de algoritmos usados. Entre os recursos utilizados para avaliar a infecção, a medição seriada de biomarcadores tem sido sugerida, em especial a procalcitonina (PCT) (BEYE *et al.*, 2019). A

procalcitonina é um pró- hormônio, precursor da calcitonina, sintetizada em praticamente todos os órgãos e nos macrófagos em resposta à inflamação. No caso específico da infecção pulmonar, os níveis circulantes de PCT aumentam rapidamente em resposta à liberação de citocinas das células neuroendócrinas do epitélio brônquico e das células mononucleares. Em pacientes com afecções agudas, principalmente em infecções de caráter bacteriano, este pró-hormônio geralmente está elevado, e pode servir como instrumento para estratificação de risco do diagnóstico precoce de PAV em pacientes em terapia intensiva (CÓRTEZ *et al.*, 2021).

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma busca bibliográfica para aferir os artigos sobre o tema proposto nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. As palavras-chave utilizadas foram “procalcitonina”, “pneumonia” e “ventilação mecânica”. Foram critérios de exclusão os artigos publicados antes de 2017. Dessa forma, foram incluídos artigos originais, estudos prospectivos e retrospectivos, artigos de revisão e relatos de casos. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 18 artigos para leitura na íntegra e para compor os dados da pesquisa.

## **DESENVOLVIMENTO**

O pró-hormônio da calcitonina é uma proteína que estimula vasodilatação e tem papel no metabolismo do cálcio. É normalmente produzido nas células C tireoidianas também, pelas células neuroendócrinas presentes nos pulmões e no intestino delgado. O aumento de endotoxinas e mediadores inflamatórios na presença de infecções bacterianas resulta em um aumento da PCT. Isso ocorre através do recrutamento de leucócitos no local da infecção em resposta aos antígenos microbianos. Em contrapartida, nas infecções virais a PCT é abrandada por um aumento no interferon gama. Em resposta à agressão bacteriana, o valor de PCT tende a aumentar rapidamente, tendo seu pico plasmático máximo após 12 horas, com meia-vida de 36 horas após o fim do estímulo (CORBACHO *et al.*, 2019). Os resultados do estudo de Tang *et al.* (2018) mostraram que a concentração sérica de PCT foi significativamente maior em pacientes com pneumonia bacteriana do que em pacientes sem pneumonia. O nível foi mais alto em pacientes infectados por bactérias gram negativas, enquanto a concentração na infecção por bactérias gram positivas foi tão alta quanto na infecção por fungos. Todos esses resultados sugeriram que os níveis de PCT podem ser úteis na discriminação entre essas condições e podem ajudar na decisão dos médicos sobre o uso ou não de antibióticos (ATB). Essas características o tornam um biomarcador precoce e confiável para o diagnóstico, controle evolutivo e prognóstico de doenças infecciosas bacterianas.

No entanto, segundo Alessandri *et al.* (2020), o papel da PCT no diagnóstico da PAV permanece uma questão em aberto, pois os dados disponíveis são conflitantes, em especial no que diz respeito à capacidade da PCT isoladamente predizer o diagnóstico de PAV. Song *et al.* (2020) em um estudo retrospectivo envolvendo 80 pacientes, sendo 40 com o diagnóstico de PAV e 40 em ventilação mecânica que não desenvolveram pneumonia internados após procedimento cirúrgico. Foram estudadas as alterações da PCT sérica, além das alterações na contagem de leucócitos e de proteína C reativa (PCR) nos dois grupos. Os resultados mostraram que no grupo com PAV, o nível sérico de PCT aumentou significativamente no primeiro, segundo e terceiro dia de internação, e foi significativamente maior que o do grupo controle. Nos dois grupos, a contagem de leucócitos e a PCR foram significativamente maiores após a admissão, mas as diferenças entre os dois grupos não tiveram significância estatística. Dessa forma, concluíram que a PCT sérica é mais sensível do que a contagem de leucócitos e PCR, sugerindo que monitoramento dinâmico desse biomarcador é útil para o diagnóstico precoce de PAV. Isso é consistente com os resultados de outro estudo, no qual participaram 49 pacientes, 24 foram confirmados com PAV e 25 indivíduos não foram confirmados de acordo com a cultura de escarro. Os níveis séricos de PCT também estavam aumentados em pacientes com PAV o que foi de acordo com o escore de infecção pulmonar clínica desenvolvido na instituição na qual os pacientes foram admitidos. No entanto, a PCR sérica não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, indicando que seu valor diagnóstico é limitado (CHEN *et al.*, 2018). Apesar de resultados positivos em relação ao uso do biomarcador em questão, estes estudos apresentaram algumas limitações, como o pequeno número das amostras e o fato de terem sido realizados em um único hospital e localidade. Dessa forma, o poder estatístico é limitado. Em outro estudo prospectivo, um total de 124 indivíduos foram incluídos na análise final, eles foram divididos em grupos PAV (48 indivíduos) e não PAV (76 indivíduos) de acordo com os resultados da tomografia computadorizada e de culturas de secreções do trato respiratório. Neste estudo a PCT isoladamente não conseguiu diagnosticar a PAV com precisão suficiente, seja usando um limiar de 0,25 ou 0,5 ng/mL do biomarcador no soro, com sensibilidade e especificidade, utilizando um intervalo de confiança de 95%, da PCT  $\geq$  0,25 ng/mL de 85,4% e 46,1% respectivamente, enquanto a sensibilidade e a especificidade da PCT  $\geq$  0,5 ng/mL foram 58,3% e 71,1%, respectivamente. Porém ao utilizar a PCT associada a ultrassonografia pulmonar, a sensibilidade e especificidade foram bem melhores. No entanto, na presença de um padrão de consolidação típico à ultrassonografia pulmonar, a sensibilidade para o diagnóstico não foi influenciada significativamente pela adição de PCT, mas com base nos resultados, a combinação de

ultrassonografia e PCT teve um valor diagnóstico melhor do que biomarcadores inflamatórios mais utilizados como o PCR (ZHOU *et al.*, 2019). Outro estudo que mede o papel da ultrassonografia pulmonar na PAV e o uso de biomarcadores também obteve resultados semelhantes ao anterior (PODDAR *et al.*, 2021). No estudo transversal realizado por Shokri *et al.* (2018), 50 pacientes intubados em unidade de terapia intensiva, conectados ao ventilador, foram divididos em dois grupos: suspeita de PAV e PAV confirmada. Nessa investigação, diferente dos outros estudos, além da coleta da PCT sérica, foram coletados os níveis de PCT alveolar, usando a técnica de ensaio de fluorescência ligada a enzima. Os resultados demonstraram que o nível de procalcitonina sérica e alveolar em pacientes com PAV confirmada (especificidade diagnóstica de 73% e 80%, respectivamente) foi maior do que em pacientes com suspeita de PAV. Em uma revisão sistemática de Salluh *et al.* (2017), chegou-se à conclusão de que não existem claras evidências a favor do uso de biomarcadores para diagnosticar pneumonia nosocomial como ferramenta autônoma, apesar do grande emprego de alguns deles na prática clínica. Dentre os biomarcadores, destaca-se a PCT, porém o melhor desempenho diagnóstico ocorre em associação com características clínicas ou sistemas de pontuação. Em oposição aos trabalhos citados anteriormente, Corbacho *et al.* (2019) em um estudo prospectivo e observacional, a PCT sérica não demonstrou utilidade para a diagnóstico de PAV em pacientes em VM em UTI.

Em relação ao tratamento da PAV, o início imediato da antibioticoterapia é a base do tratamento. No entanto, a duração terapêutica permanece controversa, apesar da duração do tratamento ser um aspecto importante para minimizar as seleções de microrganismos resistentes, diminuir os custos associados aos antibióticos e melhorar os resultados gerais. Para isso, o uso da procalcitonina pode ser um importante marcador de suspensão antibiótica nesses indivíduos. Wongsurakiat e Tulatamakit (2018), estudaram se um nível sérico de PCT em conjunto com a avaliação clínica é eficaz para reduzir com segurança a duração do tratamento com antibióticos em pacientes com PAV diagnosticada em unidades de terapia intensiva. Para isso, foi realizado um estudo prospectivo controlado não randomizado, no qual os pacientes foram divididos em dois grupos e acompanhados por 28 dias, um grupo teve a terapia suspensa quando os níveis de PCT sérica foram menores que 0,5ng/ml e no outro grupo a terapia foi suspensa somente pelo julgamento clínico dos médicos assistentes. 24 pacientes foram alocados no primeiro grupo e 26 no grupo controle. Em relação aos resultados desse estudo, a maioria dos pacientes do grupo controle foram tratados com 14 ou mais dias, enquanto que no outro grupo, a maioria dos pacientes tiveram os níveis de PCT abaixo

do estipulado para descontinuação do antibiótico no oitavo dia tratamento e destes a retirada do fármaco não aumentou o risco de recidiva ou piorou o prognóstico. Dessa forma, os autores acreditam que pode ser definido como o curso padrão para a maioria dos pacientes com PAV 8 dias de tratamento antibiótico. Porém, alguns vieses estão presentes nesse estudo como espaço amostral pequeno e não randomização dos pacientes. Um outro estudo observacional prospectivo em pacientes com PAV verificou a descontinuação de antibióticos guiado por PCT.

Durante a antibioticoterapia, a concentração de PCT foi medida a cada dois dias e também foram realizados exames de imagem do tórax como TC ou radiografia a cada 3-5 dias. Os antibióticos foram descontinuados quando os pacientes preencheram os seguintes critérios, como temperatura mais alta  $<38,5^{\circ}\text{C}$ , contagem de leucócitos  $>4,0 \times 10^9/\text{L}$  e  $<15 \times 10^9/\text{L}$  e  $\text{PCT} < 0,5 \mu\text{g}/\text{L}$ .

Quanto aos resultados obtidos, a análise estatística do ensaio mostrou que quando o escore clínico utilizado pela instituição era alto havia maior recorrência da infecção. Portanto, mesmo que a PCT possa ter atingido os critérios para descontinuação, a retirada do antibiótico pode apresentar um alto risco de recorrência da infecção. Assim, segundo os autores, ao aplicar a descontinuação de antibiótico guiado por PCT na PAV, os médicos devem considerar o perfil clínico dos pacientes em conjunto.

Quanto ao prognóstico desses pacientes, nenhuma mortalidade ocorreu em 28 dias em nenhum dos grupos (Wang *et al.*, 2019). Seguindo essa mesma linha, Z. Mazlan *et al.*, (2021), separou 85 pacientes em dois grupos, o primeiro grupo foi monitorado com dosagem de PCT juntamente com os parâmetros de sepse, por outro lado, o segundo grupo foi monitorado com nível de proteína C reativa, contagem de leucócitos, temperatura e cultura. O grupo número 1 teve uma duração média de tratamento antibiótico significativamente menor do que o grupo controle, como também teve um número maior de dias livres de antibióticos durante os 28 dias após o início da PAV, corroborando com os estudos anteriores, porém os resultados obtidos não tiveram significância estatística. Em estudo mais abrangente de Beye *et al.* (2019), no qual foi realizada uma coorte prospectiva de 5 anos, concluiu-se que o monitoramento da PCT é viável na vidareal e pode ser usado em pacientes com PAV como forma de reduzir a duração do ATB. Os pacientes nos quais a retirada do ATB foi guiada por PCT receberam antibióticos por um período de tempo mais curto do que os outros. Além disso, a terapêutica foi significativamente reduzida sem alterar as taxas de morte ou recidiva. Por outro lado, na revisão sistemática de Dianti e Luna (2018), os estudos mostram resultados contraditórios, o que pode ser explicado por vários fatores, como o uso de diferentes pontos de

corde, diferentes métodos de medição, diferentes desfechos e populações de estudo pequenas. No entanto, até o momento, entre todos os biomarcadores disponíveis, a PCT foi considerada a mais fidedigna para prever a resposta ao tratamento e tem se mostrado uma ferramenta útil para orientação de descontinuação de antibióticos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A procalcitonina parece ser um biomarcador pertinente para o diagnóstico de PAV e pode ser uma ferramenta útil para a descontinuação dos antibióticos. No entanto, o papel desse biomarcador no diagnóstico da PAV permanece inconclusivo, devido a existência de dados conflitantes, especialmente em relação à capacidade da PCT isoladamente apontar o diagnóstico da doença em análise. No contexto da antibioticoterapia, a maioria dos estudos mostrou que a monitorização do tratamento com a dosagem de PCT pode reduzir os dias de exposição antibiótica, podendo ser eficaz na tomada de decisão clínica. Porém, não há recomendação para sua utilização, com base nas evidências atuais, no entanto em algumas situações podem trazer informações relevantes na prática médica no ambiente de terapia intensiva. Portanto, são necessários estudos prospectivos multicêntricos com evidências clínicas mais relevantes para avaliar melhor o uso da procalcitonina.

## REFERÊNCIAS

ALESSANDRI, Francesco *et al.* Procalcitonin in the Assessment of Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 103-114, 2020.

BEYE, Florence *et al.* Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. **Journal of Critical Care** v. 53, p. 125-131, 2019.

CORBACHO RE, María Florencia *et al.* Valor diagnóstico de la procalcitonina en la neumonía asociada a ventilación mecánica. **Medicina Clínica**, v. 152, n. 6, p. 216-221, 2019.

CÔRTEZ, Marina *et al.* Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool?. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 101, n. 2, p. 115344, 2021.

CHEN, Changqin *et al.* Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein

concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. **médecine/sciences**, v. 34, p. 26-32, 2018.

DIANTI, Milagros; LUNA, Carlos M. Do we need biomarkers for the follow-up and shortening of antibiotic treatment duration?. **Current Opinion in Critical Care** v. 24, n. 5, p. 361-369, 2018.

DING, Chengyi *et al.* Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 2017.

LUO, Wenjuan; XING, Rui; WANG, Canmin. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.

PODDAR, Banani *et al.* Incorporating Lung Ultrasound in Clinical Pulmonary Infection Score as an Added Tool for Diagnosing Ventilator-associated Pneumonia: A Prospective Observational Study from a Tertiary Care Center. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 25, n. 3, p. 284-291, 2021.

RAHIMIBASHAR, Farshid *et al.* A comparison of diagnostic algorithms and clinical parameters to diagnose ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, 2021.

SALLUH, Jorge; SOUZA-DANTAS, Vicente; PÓVOA, Pedro. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. **Current Opinion in Critical Care**, v. 23, n. 5, p. 391-397, 2017.

SHOKRI, Mehran *et al.* Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score  $\geq 6$ . **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 56, n. 1, p. 9-14, 2018.

SONG, Yan-Yan *et al.* The predictive value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia after cardiac valve replacement. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 80, n. 5, p. 423-426, 2020.

TANG, Jun-Hua; GAO, Dong-Ping; ZOU, Peng-Fei. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 7, 2018.

WANG, Qiushi *et al.* Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation in ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 12, p. 815-824, 2019.

WONGSURAKIAT, Phunsup; TULATAMAKIT, Sirapat. Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 12, p. 175346661876013, 2018.

ZHOU, Juandi *et al.* Lung Ultrasound Combined With Procalcitonin for a Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. **Respiratory Care**, v. 64, n. 5, p. 519-527, 2019.

Z. MAZLAN, Mohd *et al.* Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. **Anaesthesiology Intensive Therapy**,

