

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

FREDERICO CASTRO COSTA PÓVOA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PELO TRATO
RESPIRATÓRIO NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À
VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**JUIZ DE FORA
2018**

FREDERICO CASTRO COSTA PÓVOA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PELO TRATO
RESPIRATÓRIO NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À
VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo

JUIZ DE FORA

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Póvoa, Frederico Castro Costa.

Efeito da administração de antibióticos pelo trato respiratório na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica: revisão sistemática e metanálise / Frederico Castro Costa Póvoa. -- 2018.

67 f. : il.

Orientador: Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Maycon de Moura Reboredo

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Antibióticos inalatórios. 2. Antibióticos nebulizados. 3. Prevenção. 4. Pneumonia associada à ventilação mecânica. 5. Metanálise. I. Pinheiro, Bruno do Valle, orient. II. Reboredo, Maycon de Moura, coorient. III. Título.

FREDERICO CASTRO COSTA PÓVOA

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS PELO TRATO
RESPIRATÓRIO NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À
VENTILAÇÃO MECÂNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Jaqueline Sonoe Ota Arakaki
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Marcelo Alcantara Holanda
Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Deodato e Juceni, pelo apoio incondicional em todas as etapas da minha vida e ao estímulo ao meu crescimento pessoal e profissional. Aos meus irmãos, Luciano, Patrícia e Vitória, pelo suporte nessa caminhada.

À minha esposa Bartira e minha filha Maria Eduarda, por todo amor a mim dispendido e por entenderem as minhas ausências nesse período. Sem essa compreensão e apoio eu não teria conseguido atingir esse objetivo.

Ao meu orientador, professor Dr. Bruno do Valle Pinheiro, por me ensinar o que é ser um pesquisador e me incentivar a sempre questionar e buscar respostas. Por me orientar nesse trabalho de maneira precisa, inteligente e elegante, além de ter paciência para corrigir as minhas falhas. Certamente, um exemplo de professor e de médico, além de exemplo de caráter em quem sempre vou me espelhar, exceto em assuntos futebolísticos.

Ao meu co-orientador, Professor Dr. Maycon de Moura Reboredo, pela orientação desse trabalho, com suas observações e sugestões cirúrgicas.

Aos professores Dr. Pablo Cardinal-Fernandez e Israel Silva Maia, cuja inestimável ajuda tornou possível a realização desse trabalho.

Ao professor Dr. Júlio Cesar Abreu de Oliveira, pelo importante papel que teve na minha formação, com valiosos ensinamentos que transcendem a Medicina.

Aos professores Erich Vidal de Carvalho e Edimar Gomes Pedrosa, pelo apoio e incentivo nessa jornada.

Aos integrantes do Núcleo de Pneumologia e Terapia intensiva, pelo acolhimento, companheirismo e constante aprendizado durante nossos encontros semanais.

“A resposta certa não importa nada: o essencial é que as perguntas estejam certas”

(Mário Quintana)

Resumo

Introdução: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) correlaciona-se com um aumento da mortalidade e dos custos na unidade de terapia intensiva (UTI). Muitas estratégias preventivas foram estudadas e, entre as mesmas, encontra-se a administração de antibióticos pelo trato respiratório. **Objetivo:** Avaliar o efeito de antibióticos administrados pelo trato respiratório na prevenção da PAV em pacientes em ventilação mecânica (VM). **Métodos:** Foram pesquisados estudos que avaliaram o impacto da administração profilática de antibióticos através do trato respiratório na ocorrência de PAV, em bases eletrônicas de dados (PubMed, Embase, *Web of Science*, Cochrane e Scielo), e em referências de artigos relevantes sobre o tema. Não houve restrição em relação a data de publicação e selecionamos artigos publicados em inglês, espanhol ou português. Três autores avaliaram independentemente os títulos, resumos e os textos completos e extraíram os dados utilizando formulários padronizados. Foi utilizado o modelo de efeitos randômicos para o agrupamento dos estudos individuais. O desfecho primário foi a ocorrência de PAV e o secundários, a mortalidade hospitalar e a ocorrência de PAV por patógenos resistentes. **Resultados:** Foram incluídos seis estudos envolvendo 1158 pacientes (632 receberam antibióticos profiláticos). Nesta metanálise foi demonstrado que antibióticos administrados de forma profilática, pelo trato respiratório, reduziram a incidência de PAV quando comparado ao placebo ou a nenhum tratamento (OR 0,53; 95% IC 0,34–0,84). Esse efeito foi identificado quando os antibióticos eram administrados por meio de nebulização (OR 0,46; 95% IC 0,22–0,97), mas não quando eles eram administrados por meio de instilação intra-traqueal (OR 0,57; 95% IC 0,28–1,15). Não houve diferença significativa, entre os grupos, na mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) (OR 0,89; 95% IC 0,64–1,25). A profilaxia com uso de antibiótico inalatório não alterou a incidência de PAV por bactérias resistentes (OR 0,67; 95% IC 0,17–2,62). **Conclusão:** Antibióticos administrados de maneira profilática pelo trato respiratório através de nebulização reduziram a incidência de PAV sem um efeito significativo na mortalidade em UTI ou na incidência de patógenos resistentes.

Palavras-chave: pneumonia associada à ventilação mecânica, antibióticos, ventilação mecânica, meta-análise, revisão sistemática.

Abstract

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is correlated with increased mortality and costs in the intensive care unit (ICU). Several preventive strategies have been studied, and among them is the antibiotic administration via the respiratory tract.

Objective: We evaluated the effect of antibiotics administered via the respiratory tract to prevent the VAP in mechanically ventilated (MV) patients.

Methods: We searched PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane, Scielo and references of relevant articles for trials that evaluated the impact of prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract on the occurrence of VAP. No restrictions based on the date of publication were imposed, and we selected articles written in English, Spanish or Portuguese. Three authors independently screened titles, abstracts and full texts, and extracted data using standardized forms. The random effects model was used to pool individual study results. The primary end-point was the occurrence of VAP, and the secondary end-points were hospital mortality and occurrence of VAP due to multidrug resistant (MDR) pathogens.

Results: We included six comparative trials involving 1158 patients (632 received prophylactic antibiotic). Our metaanalysis revealed that prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract reduced the occurrence of VAP when compared to placebo or no treatment (OR 0.53; 95% CI 0.34–0.84). This effect was seen when the antibiotics were given by nebulization (OR 0.46; 95% CI 0.22–0.97), but not when they were administered by intratracheal instillation (OR 0.57; 95% CI 0.28–1.15). We did not find a significant difference between the compared groups in the ICU mortality (OR 0.89; 95% CI 0.64–1.25). Antibiotic prophylaxis did not impact occurrence of VAP due to MDR pathogens (OR 0.67; 95% CI 0.17–2.62).

Conclusions: Prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract by nebulization reduce the occurrence of VAP, without a significant effect on either the ICU mortality or occurrence of VAP due to MDR pathogens.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, antibiotics, mechanical ventilation, meta-analysis, systematic review.

Lista de tabelas

TABELA 1	<i>Clinical pulmonary infection score (CPIS)</i>	20
TABELA 2	Cr�terios diagn�sticos de pneumonia associada � ventila�o mec�nica segundo a <i>American Thoracic Society</i> e a <i>Infectious Disease Society of America</i>	21
TABELA 3	Classifica�o do risco de vi�s conforme a <i>Cochrane risk of bias tool</i>	33

Lista de abreviaturas e siglas

UTI	Unidade de terapia intensiva
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
VM	Ventilação mecânica
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
CPIS	<i>Clinical pulmonary infection index</i>
HME	<i>Heat and moisture exchanger</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
I ²	Inconsistência
MDR	<i>Multi-drug resistant</i>
µm	Micrômetro

Anexos

- Anexo 1 Artigo “*Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis*”, *Journal of Critical Care*, (43), 240–245, 2018.
- Anexo 2 Lista dos artigos excluídos
- Anexo 3 Meta-proporção de pneumonia associada à ventilação mecânica
- Anexo 4 Efeito da via de administração de antibiótico sobre a pneumonia associada à ventilação mecânica
- Anexo 5 Efeito do uso de antibiótico inalatório na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica por bactéria MDR
- Anexo 6 Meta-proporção de mortalidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	EPIDEMIOLOGIA	15
2.2	PATOGÊNESE	16
2.3	DIAGNÓSTICO	19
2.4	PREVENÇÃO	21
2.4.1	MEDIDAS PARA REDUÇÃO DA COLONIZAÇÃO.....	22
2.4.1.1	HIGIENIZAÇÃO ORAL.....	22
2.4.1.2	DESCONTAMINAÇÃO DIGESTIVA SELETIVA.....	23
2.4.1.3	DESCONTAMINAÇÃO ORAL SELETIVA.....	24
2.4.1.4	PROBIÓTICOS.....	25
2.4.1.5	PROFILAXIA DE ÚLCERA DE ESTRESSE.....	25
2.4.2	MEDIDAS PARA REDUÇÃO DA ASPIRAÇÃO.....	26
2.4.2.1	ASPIRAÇÃO SUBGLÓTICA.....	26
2.4.2.2	POSICIONAMENTO CORPORAL.....	26
2.4.3	MEDIDAS PARA REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DE BIOFILME NO TUBO TRAQUEAL.....	27
2.4.3.1	CÂNULAS REVESTIDAS COM POLÍMERO DE PRATA.....	27
2.4.3.2	ANTIBIÓTICOS APLICADOS NO TRATO RESPIRATÓRIO.....	28
3	OBJETIVOS	31
4	MÉTODOS	32
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	32
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	32
4.3	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	32
4.4	RISCO DE VIÉS.....	33
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.5.1	AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE DOS ESTUDOS.....	34
4.5.2	AVALIAÇÃO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO.....	35
4.5.3	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	35
4.5.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	35
5	RESULTADOS	37

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
7	CONCLUSÃO.....	40
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
	ANEXOS	55

1. Introdução

Com o advento das unidades de terapia intensiva (UTIs), a implementação de várias medidas terapêuticas e de suporte melhorou a sobrevivência de pacientes com quadros clínicos críticos. Entretanto, muitas dessas medidas, como o uso de cateteres uretrais e venosos bem como de cânulas traqueais, favorecem a ocorrência de infecções (BOEV; KISS, 2017; MAGILL et al., 2014; ROSENTHAL et al., 2016), provavelmente, em função do impacto que têm sobre a flora e sobre as defesas dos pacientes. Uma dessas infecções, comum em terapia intensiva, é a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Trata-se de uma infecção do parênquima pulmonar em pacientes sob ventilação mecânica (VM), ocasionada pela inoculação de patógenos nosocomiais no trato respiratório inferior. Essa seria facilitada pela presença do tubo orotraqueal e outras características de pacientes submetidos a suporte ventilatório invasivo (MAGILL et al., 2014; VINCENT et al., 1995), (CHASTRE; FAGON, 2002; KLAINER et al., 1975).

Além de comum, a PAV possui efeitos deletérios para o paciente, como aumento do tempo de VM, prolongamento da internação (CHASTRE; FAGON, 2002; COOK et al., 1998b; FAGON et al., 1993) e aumento da mortalidade (BEKAERT et al., 2011; MELSEN et al., 2013).

Diante disso, na tentativa de reduzir a incidência dessa infecção, diversas medidas profiláticas vêm sendo sugeridas (KLOMPAS, 2017; LI BASSI; SENUSSI; XIOL, 2017), algumas com efeitos contestados (HUA et al., 2016; KLOMPAS et al., 2016). Dentre as medidas sugeridas para a prevenção de PAV encontra-se o uso de antimicrobiano administrado diretamente no trato respiratório, que permitiria maior concentração do fármaco nas vias aéreas inferiores, com consequente erradicação dos patógenos ali presentes. Ao mesmo tempo, a pequena concentração sérica obtida com o emprego dessa via resulta em pouco ou nenhum efeito sistêmico dos antibióticos (LUYT et al., 2009; PALMER, 2009; WOOD; SWANSON, 2007).

Apesar dessas considerações, poucos estudos clínicos foram realizados para avaliar a eficácia desse método de prevenção, sendo os mesmos com amostragem limitada e a maioria realizada antes da década de 2000, apresentando limitações metodológicas relevantes (CLARIDGE et al., 2007; FEELEY et al., 1975; KLASTERSKY et al., 1974, 1975; LODE et al., 1992; ROUBY et al., 1994; WOOD et

al., 2002). Mais recentemente, o uso de antibióticos inalatórios voltou a ser considerado em estudos clínicos, incluindo como medida preventiva na PAV, sendo necessária a atualização das evidências disponíveis até a presente data (KARVOUNIARIS et al., 2015).

Portanto, o presente trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos que investigaram o efeito do uso de antibióticos administrados pelo trato respiratório de adultos críticos, sob VM, na incidência de PAV.

2. Revisão da literatura

2.1 Epidemiologia

A pneumonia é uma das principais infecções nosocomiais, sobretudo nas UTIs, onde é a mais frequente, chegando a corresponder a metade de todos os quadros de infecção nesse ambiente (MAGILL et al., 2014, VINCENT et al., 1995). Nas UTIs, a pneumonia está frequentemente associada ao suporte ventilatório invasivo, mais precisamente à presença de cânula traqueal ou de traqueostomia, sendo denominada pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).

Apesar de ser um evento reconhecidamente frequente, os dados sobre a incidência de PAV não são uniformes na literatura. A existência de diferentes definições, as dificuldades de se estabelecer um diagnóstico preciso em certas ocasiões, a heterogeneidade entre os ambientes de terapia intensiva e entre as populações estudadas são alguns dos fatores citados para justificar essas variações (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; MAGILL et al., 2013).

No entanto, a despeito das imprecisões sobre os números da PAV, estima-se que sua incidência esteja se reduzindo nos últimos anos. Estudos epidemiológicos americanos, realizados pela *National Healthcare Safety Network* (NHSN), evidenciaram que a densidade de PAV em UTIs clínico-cirúrgicas apresentou declínio entre os anos de 2010 e 2012, com taxas de 1,1 e 0,9 casos por 1000 dias de VM, respectivamente (DUDECK et al., 2011, 2013). Essa mesma tendência foi observada em um estudo mundial, com dados oriundos de 50 países e colhidos entre 2010 e 2015. A densidade de PAV observada foi de 12,2 casos por 1000 dias de VM, ao passo que, em relatório anterior de 2009, a mesma taxa foi calculada em 15,8 casos por 1000 dias de VM (ROSENTHAL et al., 2012, 2016).

Até o presente momento, os dados epidemiológicos não nos fornecem um panorama sobre a real incidência de PAV no Brasil, mas não há dúvida de que se trata de uma infecção frequente em nossas UTIs. Alguns poucos estudos observacionais e conduzidos em um único centro mostraram densidade de PAV entre 16,8 e 35,7 casos por 1000 dias de VM (GUIMARÃES; ROCCO, 2006; MOTA et al., 2017; ROCHA et al., 2008; RODRIGUES et al., 2009).

A importância da PAV reside não só na frequência com que ocorre, mas também no impacto negativo sobre a evolução dos pacientes acometidos. Sua mortalidade, por exemplo, tem sido descrita como variando entre 30% até 70% (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005). Entretanto, essa alta taxa de mortalidade é influenciada pela gravidade da doença de base que acomete os pacientes, pelas possíveis complicações decorrentes do prolongamento da estadia na UTI e pela presença de comorbidades, não podendo ser totalmente atribuída à PAV. Estima-se que a mortalidade diretamente atribuída à PAV, ou seja, a taxa de óbitos que não teriam ocorrido se não houvesse acontecido a infecção, varie entre 4,4% e 13% (BEKAERT et al., 2011; MELSEN et al., 2011, 2013).

Além de contribuir para maior mortalidade, a PAV está associada ao prolongamento tanto do tempo de VM, quanto de internação em UTI. Essas complicações geram aumento dos custos da internação e expõem os pacientes aos riscos das terapias e de novos episódios de infecções (APOSTOLOPOULOU et al., 2003; COOK et al., 1998b; FAGON et al., 1993; JAIMES et al., 2007; RELLO et al., 1991, 2002; TEJERINA et al., 2006).

2.2 Patogênese

O trato respiratório humano encontra-se em contínuo contato com microrganismos ambientais, necessitando, portanto, de mecanismos de defesa que impeçam que essa proximidade possa desencadear infecção, com consequente sofrimento tecidual e sistêmico do organismo.

A tortuosidade das vias aéreas, principalmente na cavidade nasal, associada à presença de pêlos nessa cavidade, gera obstáculos mecânicos que impedem que inóculos de maior tamanho atinjam as vias aéreas mais distais. Adicionalmente, o epitélio respiratório da árvore brônquica, constituído por células ciliadas, encontra-se revestido por uma camada de muco, produzido pelas células caliciformes, permitindo que partículas que conseguiram passar pelas barreiras mecânicas anteriores fiquem ali aprisionadas (LILLEHOJ; KIM, 2002). Ainda, os cílios apresentam movimentos rítmicos em direção à glote, deslocando o muco com o material retido, constituindo o *clearance* mucociliar (HOUTMEYERS et al., 1999), com consequente deglutição do mesmo. O reflexo da tosse também exerce um papel fundamental na defesa do

sistema respiratório, possibilitando a expulsão mecânica das partículas (IRWIN et al., 1998; WELSH; MASON, 2001).

Além dos mecanismos expostos, ainda há a imunidade celular, com a presença de macrófagos e células apresentadoras de antígenos, e a imunidade humoral, com as imunoglobulinas, que, associadas, irão gerar uma resposta inflamatória local e combater microrganismos que tenham vencido as barreiras mecânicas (MEDURI; ESTES, 1995). Esses processos permitem que as vias aéreas inferiores, abaixo das pregas vocais, seja relativamente estéril, mesmo com a intensa colonização bacteriana do trato respiratório superior (SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005).

Pacientes que necessitam de VM estão mais susceptíveis à inoculação de microrganismos no trato respiratório inferior e no parênquima pulmonar, pois apresentam uma ruptura nesses mecanismos de defesa. O próprio tubo endotraqueal facilita o acesso dos patógenos ao parênquima pulmonar, pois impacta negativamente no *clearance* mucociliar e no reflexo da tosse, com conseqüente acúmulo de secreções traqueobrônquicas (PNEUMATIKOS; DRAGOUMANIS; BOUROS, 2009).

A presença do tubo traqueal mantém as pregas vocais permanentemente abertas, facilitando a aspiração, além de promover trauma do epitélio traqueal (KLAINER et al., 1975). O balonete insuflado pode promover a retenção de secreção ao seu redor, favorecendo a proliferação bacteriana, o que culmina em um inóculo maior que poderá ser aspirado, principalmente quando a pressão do mesmo se reduz (CHASTRE; FAGON, 2002; ZOLFAGHARI; WYNCOLL, 2011). Foi demonstrado que a aspiração subglótica contínua diminui a ocorrência de PAV, evidenciando o papel da aspiração dessa secreção na patogênese da infecção (KOLLEF; SKUBAS; SUNDT, 1999; MAHUL et al., 1992; SMULDERS et al., 2002; VALLÉS et al., 1995).

Uma outra fonte de material para aspiração são os biofilmes formados na superfície interna dos tubos endotraqueais (BOISVERT et al., 2016; INGLIS et al., 1989). Em um estudo prospectivo, foi evidenciado que 95% dos tubos endotraqueais apresentavam biofilmes e houve identificação da mesma espécie de patógeno em mais da metade das culturas de aspirado traqueal e de biofilme (GIL-PEROTIN et al., 2012). Outro estudo identificou o mesmo patógeno em culturas de aspirado traqueal e biofilme em 70% dos pacientes com diagnóstico de PAV (ADAIR et al., 1999).

Considerando a possibilidade de aspiração de secreções de vias aéreas superiores, notou-se que durante uma internação hospitalar, a flora da orofaringe sofre mudanças importantes, com redução da frequência das bactérias gram-positivas

comunitárias e aumento da frequência de bactérias gram-negativas (EWIG et al., 1999; MEDURI; ESTES, 1995; SCANNAPIECO; STEWART; MYLOTTE, 1992). Cerca de 40% dos pacientes internados com quadros de menor gravidade apresentam-se colonizados nas primeiras 48 horas de hospitalização (SCHELD; MANDELL, 1991), e essa taxa aumenta em relação direta com o tempo de internação e com a gravidade, chegando a 55% dos pacientes graves em 96 horas de internação (JOHANSON; PIERCE; SANDFORD, 1969). São fatores de risco para colonização traqueal por bactérias gram-negativas a internação prolongada, desnutrição, doença pulmonar pré-existente e a gravidade do quadro clínico (PARKER; HEYLAND, 2004).

Além da orofaringe, o estômago também pode ser colonizado por bactérias patogênicas e ser fonte de bactérias que serão aspiradas e alcançarão o trato respiratório inferior (HEYLAND; MANDELL, 1992; INGLIS et al., 1993; TORRES et al., 1993). Embora o pH ácido reduza a presença de bactérias nas secreções gástricas, o uso de medicações enterais em geral e, principalmente, o uso de fármacos para prevenção de úlcera de estresse promove uma alcalinização do suco gástrico, tornando-o mais propenso à colonização bacteriana (DONOWITZ et al., 1986; GIANNELLA; BROITMAN; ZAMCHECK, 1973). Soma-se o fato de que pacientes em VM recebem nutrientes através de sondas digestivas (nasoentérica ou nasogástricas) e as mesmas aumentam a possibilidade de refluxo (PARKER; HEYLAND, 2004) e, conseqüentemente, de aspiração. A posição dos pacientes também é um importante fator relacionado à aspiração, sendo que a posição supina aumenta o seu risco (HESS, 2005; PARKER; HEYLAND, 2004; TORRES et al., 1992), ao passo que a elevação da cabeceira reduz o risco de refluxo (HESS, 2005).

Em relação a todas essas possibilidades de colonização do trato aerodigestivo de pacientes em VM, estima-se que ela ocorra na seguinte sequência: início pela orofaringe (36 horas após intubação), seguindo pelo estômago (36-60 horas), trato respiratório inferior (60-84 horas), culminando com a colonização do tubo endotraqueal (60-96 horas) (FELDMAN et al., 1999).

Embora acredite-se que a via mais comum de inoculação de patógenos no trato respiratório inferior em pacientes sob VM seja pela aspiração de secreções da orofaringe ou gástricas (DE LATORRE et al., 1995; DU MOULIN et al., 1982; VALLÉS et al., 1995), outros mecanismos menos frequentes podem estar envolvidos. Entre eles estão a translocação por contigüidade, possível nas infecções primariamente pleurais que se estendem ao parênquima pulmonar (ESTES; MEDURI, 1995), a

disseminação hematogênica (ALCÓN; FÀBREGAS; TORRES, 2003; LUNA et al., 1999) e a inalação de aerossóis contaminados (SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005; SCHELD; MANDELL, 1991). Embora se suspeitasse que os circuitos do ventilador poderiam funcionar como fonte de bactérias que alcançariam o trato respiratório inferior, foi evidenciado que a troca rotineira dos mesmos não tem relação com a incidência de PAV, reduzindo o papel desse mecanismo na patogênese da PAV (COOK et al., 1998a; KOLLEF et al., 1997).

2.3 Diagnóstico

Pacientes críticos sob VM apresentam contínuas variações no funcionamento de seus órgãos e sistemas. Essas decorrem tanto da doença de base como das intervenções realizadas nos mesmos. Devido a essas alterações, a realização de diagnósticos de processos infecciosos agudos torna-se demasiadamente difícil, com muitas situações, inflamatórias ou não, que podem mimetizar a condição clínica apresentada pelo paciente. Nesse contexto, o diagnóstico de PAV é particularmente árduo. Quadros como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), edema pulmonar, tromboembolismo pulmonar, atelectasia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), hemorragia alveolar, entre outros, podem ser confundidos com a PAV (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; KALANURIA; ZAI; MIRSKI, 2014). Diante disso, diversos autores buscaram, e ainda buscam, formas eficientes para realizar o diagnóstico da PAV, o que tem gerado métodos distintos e, por vezes complementares. No entanto, todos apresentam suas limitações e devem ser adotados com cautela na prática clínica.

Empregados até a presente data, os primeiros critérios clínicos utilizados no diagnóstico de PAV foram descritos na década de 70 (JOHANSON; PIERCE, 1972). Anos após, eles foram comparados com dados histológicos de pacientes com PAV obtidos por necropsia, com identificação de 69% de sensibilidade e 75% de especificidade (FÀBREGAS et al., 1999). Originalmente, a presença infecção pulmonar era reconhecida quando todos os seguintes critérios eram identificados: (1)

presença de novo ou progressivo infiltrado pulmonar à radiografia; (2) febre; (3) leucocitose e (4) presença de secreção traqueal purulenta.

Na tentativa de facilitar a suspeição clínica e o diagnóstico da PAV, foi desenvolvido na década de 1990 o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), que agrupa características clínicas, radiológicas e microbiológicas. O diagnóstico de pneumonia é provável se o índice for maior que 6 (Tabela 1) (PUGIN et al., 1991a; SINGH et al., 2000). Essa técnica, quando comparada a dados histológicos obtidos por necropsia, evidenciou sensibilidade de 77% e especificidade de 42% para o diagnóstico de PAV (FÀBREGAS et al., 1999). Por ser mais complexo que os critérios clínicos e não resultar em melhor rendimento, o CPIS não tem sido muito utilizado na prática.

Tabela 1 – *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS).

Parâmetro	Resultado	Escore
Temperatura (°C)	36,5 – 38,4	0
	38,5 – 38,9	1
	≤36,5 – ≥39	2
Leucócitos (/mm ³)	4.000 – 11.000	0
	<4.000 ou >11.000	1
	≥50% de formas jovens	Somar 1 ponto
Secreção traqueal	Ausente	0
	Presente, não purulenta	1
	Presente, purulenta	2
Radiografia de tórax	Sem infiltrado	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	>240 ou com SDRA	0
	≤240 e sem SDRA	2
Cultura de secreção traqueal	Sem crescimento ou baixo crescimento de bactéria patogênica	0
	Crescimento moderado ou grande de bactéria patogênica	1
	Mesma bactéria identificada no Gram	2

Adaptado de Singh, 2000

PaO₂/FIO₂: relação entre a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio. SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

A dificuldade em diagnosticar a PAV se deve à ausência de um padrão-ouro, com necessidade de combinar diferentes abordagens para sua realização. Apesar de não mostrar aumento na acurácia no diagnóstico quando comparada com os critérios de diagnósticos clínicos, a obtenção de culturas de secreções de vias aéreas inferiores, tanto por métodos invasivos (lavado broncoalveolar e escovado traqueal), como por métodos não invasivos (aspirado traqueal), é incentivada e rotineiramente realizada para definição etiológica e auxílio na antibioticoterapia (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; FÁBREGAS et al., 1999; REA-NETO et al., 2008; TORRES et al., 2009). Por outro lado, o uso de biomarcadores, como a proteína C reativa e a procalcitonina, não se mostrou efetivo, não sendo recomendado como ferramenta para o auxílio no diagnóstico de PAV (KALIL et al., 2016).

Em suas diretrizes mais recentes, a *American Thoracic Society* e a *Infectious Diseases Society of America*, além das principais sociedades europeias, orientam que o diagnóstico de PAV seja feito pela combinação dos critérios clínicos com a obtenção de culturas de secreção respiratória (Tabela 2), preferencialmente por método não invasivo (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; KALIL et al., 2016; TORRES et al., 2009).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de PAV segundo a *American Thoracic Society* e a *Infectious Disease Society of America*.

1. Presença de um infiltrado alveolar novo ou progressivo na radiografia de tórax	
2. Associado a pelo menos dois dos seguintes critérios:	Temperatura maior que 38°C
	Leucocitose (>15000 /mm ³) ou leucopenia (<4000 /mm ³)
	Presença de secreção purulenta
	Alteração dos parâmetros ventilatórios (redução do volume corrente, aumento da frequência respiratória ou redução da oxigenação)
3. Em combinação com cultura de secreção respiratória positiva (UFC/ml):	Aspirado traqueal: >10 ⁶ UFC/ml
	Lavado broncoalveolar: >10 ⁴ -10 ⁵ UFC/ml
	Espécimen de escovado protegido: >10 ³ UFC/ml

UFC: unidade formadora de colônias

2.4 Prevenção

Uma vez identificada a patogênese da PAV, várias estratégias preventivas, as quais atuam em diferentes etapas de seu desenvolvimento, passaram a ser estudadas. Para redução da colonização da orofaringe ou do trato gastrointestinal, têm sido propostos a descontaminação digestiva seletiva, a descontaminação oral seletiva, o uso de probióticos e a higienização oral. Na tentativa de reduzir a aspiração dos inóculos bacterianos são sugeridos a realização da aspiração subglótica e o posicionamento corporal. Ainda, existem métodos que atuam sobre a formação do biofilme na superfície interna das cânulas traqueais, como a utilização do tubo revestido com prata e o uso de antibióticos pelo trato respiratório. A seguir, serão detalhadas evidências sobre os principais métodos pesquisados para a prevenção de PAV.

2.4.1 Medidas para redução da colonização

2.4.1.1 Higienização oral

A higiene oral diária com antissépticos, como a clorexidina, tem sido utilizada na tentativa de reduzir a colonização da cavidade oral e com isso a incidência de PAV. Metanálises realizadas até 2010 identificaram redução dessa infecção com o uso diário de clorexidina oral (CHAN et al., 2007; KOLA; GASTMEIER, 2007; TANTIPONG et al., 2008), motivando a inclusão desse método como parte de um conjunto de medidas a serem realizadas em pacientes críticos sob VM, para a prevenção de PAV (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2012).

Metanálises mais recentes, entretanto, embora também demonstrassem que a clorexidina reduz a incidência de PAV, identificaram, em análises de subgrupos, que esse efeito era observado apenas em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, não sendo constatado em pacientes clínicos ou submetidos a cirurgias gerais (KLOMPAS et al., 2014a; LABEAU et al., 2011).

De forma inesperada, uma metanálise realizada no Reino Unido identificou maior mortalidade nos pacientes que foram submetidos ao uso de clorexidina oral, em relação ao uso de placebo ou higiene oral usual (PRICE; MACLENNAN; GLEN, 2014). Ainda que esse resultado deva ser interpretado com cautela, uma vez que

aproximadamente 50% dos estudos incluídos não eram duplo-cegos, a existência dessa possibilidade, associada à evidência de benefício apenas em um grupo seletivo de pacientes, motivou mudanças nas recomendações de sociedades americanas e europeias. Segundo essas, a profilaxia com clorexidina oral não deve ser universalmente recomendada, estando indicada para grupos específicos, como pacientes submetidos a cirurgias cardíacas ou internados em locais com alta prevalência de PAV (HELLYER et al., 2016; KLOMPAS et al., 2014b).

A metanálise mais atual sobre o tema demonstrou redução na incidência de PAV, sem interferência na taxa de mortalidade, mas dentre os estudos incluídos estão três ensaios clínicos realizados em população pediátrica, fato que pode ter enviesado os resultados obtidos (HUA et al., 2016). Assim, diante do exposto, há ainda controvérsias a respeito do uso rotineiro do clorexidina como método de prevenção de PAV, o que reflete nas últimas diretrizes sobre PAV, as quais não recomendam seu uso rotineiro (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; TORRES et al., 2017).

2.4.1.2 Descontaminação digestiva seletiva

A descontaminação digestiva seletiva é um método que consiste no emprego de antimicrobianos de baixa absorção em forma de pasta e solução, aplicados na orofaringe e no trato digestivo (por meio de sonda digestiva), respectivamente, associados a administração de antibiótico sistêmico por um período curto, de aproximadamente quatro dias (STOUTENBEEK et al., 1983).

A utilização desses antimicrobianos visa erradicar ou reduzir a colonização da orofaringe e do trato gastrointestinal, locais que sabidamente fornecem inóculos que podem ser aspirados para o trato respiratório e culminar na ocorrência de PAV. Originalmente, os antimicrobianos tópicos utilizados foram colistina, tobramicina e anfotericina B, formulados em forma de pasta para aplicação na orofaringe e solução para administração pela sonda enteral, além do emprego da cefotaxima endovenosa. Em um estudo inicial, essa estratégia reduziu a incidência de PAV e de outras infecções nosocomiais (STOUTENBEEK et al., 1984). No entanto, trata-se de um estudo frágil, devido ao seu desenho sem randomização e com comparação da intervenção com série histórica.

Posteriormente, outros estudos, utilizando diferentes antimicrobianos e em diferentes populações, foram conduzidos na tentativa de elucidar os efeitos da descontaminação digestiva seletiva na prevenção de infecções e na mortalidade no paciente grave. Alguns desses estudos clínicos e metanálises de seus resultados demonstraram a redução na incidência de pneumonias, incluindo a PAV, com o uso de descontaminação digestiva seletiva (BOS et al., 2017; D'AMICO et al., 1998; D'AMICO et al., 2009; SILVESTRI et al., 2008, 2010a; VANDENBROUCKE-GRAULS; VANDENBROUCKE, 1991). Adicionalmente, evidenciou-se redução da mortalidade de pacientes críticos com o uso desse método (D'AMICO et al., 2009; DE SMET et al., 2009; OOSTDIJK et al., 2014, 2017; PRICE; MACLENNAN; GLEN, 2014; ROQUILLY et al., 2015).

Apesar da crescente evidência do benefício dessa forma de prevenção, seu uso ainda é controverso e encontra grande resistência por parte de diferentes sociedades médicas, principalmente devido ao custo e à possibilidade de resistência bacteriana. Por exemplo, as sociedades europeia e latino-americana de pneumologia, em consenso publicado em 2017, sugerem que não se deva utilizar a descontaminação digestiva seletiva, uma vez que não há clara evidência de efeitos do uso do antimicrobiano sistêmico na emergência de micro-organismos resistentes, dado que os estudos que versam sobre tal tema foram realizados em ambientes onde a prevalência basal de bactérias resistentes era baixa (TORRES et al., 2017).

2.4.1.3 Descontaminação oral seletiva

Consiste em uma variação do método da descontaminação digestiva seletiva, na qual apenas o antimicrobiano tópico é aplicado na cavidade oral, com supressão das etapas de aplicação enteral e sistêmica de antibióticos. Foi desenvolvida devido ao receio de que o uso de antibiótico sistêmico de forma profilática pudesse acarretar emergência de bactérias resistentes (KOLLEF, 2003; SEGERS; DE MOL, 2009).

De forma análoga à descontaminação digestiva seletiva, essa estratégia reduz a incidência de infecções respiratórias em pacientes graves, entre elas a PAV (D'AMICO et al., 1998, 2009; LI et al., 2013; PUGIN et al., 1991b; ROQUILLY et al., 2015), embora aparentemente o faça em menor proporção (BOS et al., 2017; OOSTDIJK et al., 2014, 2017). Com relação ao seu efeito sobre a mortalidade, os dados disponíveis são conflitantes, com estudos demonstrando ausência de efeitos

sobre esse desfecho (D'AMICO et al., 2009; ROQUILLY et al., 2015; SILVESTRI et al., 2010b), enquanto outros relatam redução da mortalidade (DE SMET et al., 2009; PRICE; MACLENNAN; GLEN, 2014). O consenso atual das sociedades europeias e latino-americana de pneumologia sugere o uso da descontaminação oral seletiva, ao invés da descontaminação digestiva seletiva, em ambientes com baixa prevalência de bactérias resistentes, para evitar o uso de antibióticos de forma sistêmica (TORRES et al., 2017).

2.4.1.4 Probióticos

Os probióticos são micro-organismos vivos que, quando ingeridos, oferecem benefícios potenciais à saúde do hospedeiro (MORROW, 2009). Acredita-se que a presença desses micro-organismos na flora intestinal provoque uma competição com os patógenos ali presentes, reduzindo a densidade desta população, diminuindo, conseqüentemente, a ação deletéria dessas bactérias no organismo (WALKER, 2008). Existe ainda a possibilidade deles apresentarem propriedades imunomoduladoras que auxiliariam no combate às infecções (MORROW, 2009).

Diante disso, diversos estudos foram realizados para avaliar o efeito do uso dos probióticos na prevenção da PAV (KNIGHT et al., 2009; MORROW; KOLLEF; CASALE, 2010; ZENG et al., 2016). As metanálises realizadas ao longo dos anos foram inconclusivas, algumas não demonstrando efeito dos probióticos sobre a incidência de PAV (GU; WEI; YIN, 2012; WANG et al., 2013) e outras evidenciando redução na ocorrência dessa infecção nos pacientes que utilizaram probióticos, com ressalvas para o moderado grau de heterogeneidade presente nessas últimas metanálises, limitando, com isso, o impacto das evidências obtidas (BO et al., 2014; LIU et al., 2012; MANZANARES et al., 2016; PETROF et al., 2012; SIEMPOS; NTAIDOU; FALAGAS, 2010).

2.4.1.5 Profilaxia úlcera de estresse

O uso de medicamentos para prevenção de úlcera de estresse e, conseqüentemente, sangramento do trato gastrointestinal, é muito frequente no cotidiano dos pacientes criticamente enfermos, sendo inclusive orientado por guidelines, como o *Surviving Sepsis Campaign* (RHODES et al., 2017) e em pacotes

para prevenção de PAV (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2012). No entanto, a elevação do pH gástrico favorece a colonização e a proliferação bacteriana, com estudos demonstrando nenhum efeito sobre a incidência de PAV (ALHAZZANI et al., 2017; SELVANDERAN et al., 2016), ou aumento da sua ocorrência em pacientes que utilizam a profilaxia de úlcera de estresse, notadamente com inibidores de bomba de prótons (GRINDLINGER; CAIRO; DUPERRE, 2016; HUANG et al., 2010; KLOMPAS et al., 2016; MACLAREN; REYNOLDS; ALLEN, 2014).

2.4.2 Medidas para redução da aspiração

2.4.2.1 Aspiração subglótica

Na tentativa de se evitar que as secreções contidas na glote, colonizada por bactérias potencialmente patogênicas, alcancem o parênquima pulmonar, foi desenvolvido um tubo orotraqueal com sistema que permite a aspiração de secreções subglótica. Estudos iniciais demonstraram que o uso dessa técnica diminui a incidência de PAV, principalmente por reduzir sua forma precoce (quando ocorre nos primeiros sete dias de intubação) (KOLLEF; SKUBAS; SUNDT, 1999; MAHUL et al., 1992; VALLÉS et al., 1995), mas não exerce efeitos sobre a mortalidade. Metanálises realizadas posteriormente ratificaram essa redução na incidência de PAV sem alterações na mortalidade, com resultados conflitantes em relação ao tempo de VM e de estadia em UTI (CAROFF et al., 2016; MAO et al., 2016; MUSCEDERE et al., 2011). A redução da ocorrência de PAV foi observada tanto com a utilização de aspiração subglótica contínua, quanto com a aspiração intermitente (MUSCEDERE et al., 2011).

Por fim, o uso desse método de prevenção encontra-se indicado pelas diretrizes da *American Thoracic Society* (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005), e também é citado como medida preventiva adicional pela diretriz europeia (TORRES et al., 2009).

2.4.2.2 Posicionamento corporal

A elevação da cabeceira da cama de pacientes sob VM tem o potencial de reduzir a aspiração de conteúdo gástrico, por meio do efeito gravitacional, com consequente proteção contra a PAV. Esse método foi testado em estudo unicêntrico randomizado, que foi interrompido precocemente devido à redução na incidência de PAV nos pacientes com cabeceira da cama elevada (45°) (DRAKULOVIC et al., 1999). Esses resultados motivaram a orientação desse posicionamento em pacientes mecanicamente ventilados para a prevenção de PAV (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005).

Posteriormente, uma metanálise concluiu efeito protetor dessa posição, em relação a ocorrência da PAV (ALEXIOU et al., 2009). No entanto, a heterogeneidade obtida após a combinação dos dados foi moderada e o método estatístico utilizado na análise não foi apropriado (modelo de efeitos fixo), pois não leva em consideração essa importante heterogeneidade. Quando a análise dos mesmos dados foi realizada por meio de método estatístico apropriado para o grau de heterogeneidade (modelo de efeitos aleatórios), esse efeito protetor não foi observado (NIËL-WEISE et al., 2011). Em uma recente metanálise, com 10 estudos no total, foi observada redução na incidência de PAV clinicamente suspeitada, mas os autores não evidenciaram redução de PAV confirmada microbiologicamente, bem como não houve efeitos sobre a mortalidade, duração da VM ou tempo de estadia hospitalar e em terapia intensiva (WANG et al., 2016).

Recentemente, foi proposto o uso da posição de Trendelenburg lateral, que reduziria o risco de aspiração de secreções de orofaringe. Embora o estudo que avaliou essa intervenção tenha identificado redução da incidência de PAV, o mesmo foi interrompido precocemente devido à baixa incidência dessa infecção no grupo controle e à maior ocorrência de efeitos adversos graves no grupo intervenção (LI BASSI et al., 2017).

Por ser um método de baixo custo, fácil execução e com poucas contraindicações, a elevação da cabeceira da cama é amplamente utilizada nos ambientes de terapia intensiva, mesmo sem evidências clínicas rigorosas que sustentem seu uso.

2.4.3 Medidas para redução do biofilme no tubo traqueal

2.4.3.1 Cânulas revestidas com polímero de prata

O biofilme formado na face interna do tubo orotraqueal pode contribuir para a patogênese da PAV. Na tentativa de reduzir sua formação, foram desenvolvidas cânulas traqueais com a face interna revestida por polímero de prata, que reduz a aderência das bactérias à superfície. Com a utilização do tubo revestido por prata, demonstrou-se redução na colonização bacteriana na sua face interna e no aspirado traqueal (RELLO et al., 2006). A utilização desse método reduziu a incidência de PAV, quando comparado com o uso de tubo orotraqueal padrão, sem implicações na mortalidade (KOLLEF et al., 2008). Avaliação retrospectiva dos dados do mesmo estudo sugeriu que o uso de tubo revestido por prata pode reduzir mortalidade naqueles pacientes que desenvolvem PAV (AFESSA et al., 2010).

Posteriormente, novos estudos clínicos foram conduzidos e três metanálises foram realizadas (LI et al., 2012; ROQUILLY et al., 2015; TOKMAJI et al., 2015), com observação de efeito protetor da cânula revestida com prata sobre a PAV. No entanto, em todas elas, o estudo citado anteriormente ou foi o único analisado, ou foi o que promoveu maior impacto na análise.

2.4.3.2 Antibióticos aplicados no trato respiratório

O uso de antibióticos aplicados diretamente pelo trato respiratório vem sendo alvo de estudo nas últimas décadas. Essa via de administração permite maior concentração dos fármacos nas vias aéreas e parênquima pulmonar (HAGERMAN; HANCOCK; KLEPSEK, 2006; LUYT et al., 2009; PALMER, 2009), ao passo que a biodisponibilidade dos mesmos na corrente sanguínea é menor (LUYT et al., 2009; WEERS, 2015), reduzindo seus efeitos sistêmicos, como efeitos adversos e sua atividade sobre a flora intestinal. Assim, a via inalatória pode propiciar uma melhor atuação do antibiótico tanto no combate à infecção já instalada, quanto no controle e redução do inóculo bacteriano proveniente da aspiração de secreções subglótica e do biofilme da superfície interna do tubo orotraqueal. Com isso, poderia reduzir a incidência de infecções do trato respiratório inferior, como a PAV.

A administração dos antibióticos pode ser realizada tanto pela instilação traqueal direta como pela nebulização. A primeira forma foi muito utilizada no passado, mas acabou sendo abandonada, visto que ela associa-se a maior concentração dos medicamentos na traqueia, com uma distribuição errática e heterogênea pelas vias

aéreas inferiores e parênquima pulmonar, dependente do efeito da gravidade (BADIA et al., 2004; LUYT et al., 2013). O uso da nebulização permite uma distribuição mais homogênea dos antibióticos nas vias aéreas inferiores e parênquima pulmonar, sendo, por isso, a forma mais recomendada de administração de medicamentos pela via respiratória (LUYT et al., 2013).

No entanto, mesmo com a nebulização, a deposição das partículas de medicamentos no parênquima pulmonar depende de uma série de fatores, entre eles o tamanho das partículas e a forma como as mesmas são geradas. O tamanho médio ideal para que as partículas geradas atinjam as regiões distais das vias aéreas varia de 0,5 μm a 3 μm (BRAIN; VALBERG, 1979). Partículas maiores que 5 μm tendem a ficar retidas no circuito do ventilador e nas grandes vias aéreas (EHRMANN et al., 2017).

Os nebulizadores a jato, mais comumente utilizados, permitem uma deposição de apenas 15% da dose administrada do fármaco, enquanto os nebulizadores ultrassônicos permitem a deposição de 30% a 40% da mesma dose (POULAKOU; MATTHAIU; NICOLAU, 2017). Mais modernos, os nebulizadores *mesh* permitem maior deposição das partículas nos alvéolos, em torno de 40% a 60% da dose administrada (POULAKOU; MATTHAIU; NICOLAU, 2017).

Ainda, para uma melhor eficácia na administração dos antibióticos em pacientes sob VM, alguns parâmetros ventilatórios são recomendados: modo controlado por volume, volume corrente de 8 ml/kg de peso predito, fluxo inspiratório baixo e constante, e pausa inspiratória de 20% do tempo total do ciclo respiratório (POULAKOU et al., 2017; RELLO et al., 2017). O filtro de troca de calor e umidade (HME) deve ser retirado, evitando-se que o antibiótico seja retido pelo mesmo (EHRMANN et al., 2017; LUYT et al., 2013). Além disso, sugere-se acoplar o nebulizador no ramo inspiratório do circuito, a uma distância de 15 cm a 40 cm da peça em “Y”, para evitar perda de partículas para o ramo expiratório (ARI et al., 2010; DUGERNIER et al., 2016).

Os antibióticos inalatórios possuem menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos, devido à baixa concentração sérica dos mesmos (POULAKOU; MATTHAIU; NICOLAU, 2017). Localmente, podem desencadear broncoespasmo, tosse e dor torácica em opressão (FALAGAS; KASIAKOU, 2006). No entanto, há uma baixa ocorrência desses efeitos, com identificação de broncoespasmo em 2,7% dos pacientes que utilizaram colistina inalatória em estudo recente (ABDELLATIF et al.,

2016), com redução desse risco se houver administração prévia de broncodilatadores (DOMÍNGUEZ-ORTEGA et al., 2007).

Os primeiros estudos com o uso de antibióticos inalatórios na prevenção da PAV surgiram nos anos 70. Esses estudos apresentaram efeitos contraditórios sobre a eficácia em reduzir a PAV, além de mostrarem indícios de que pudessem favorecer a emergência de bactérias resistentes, o que resultou em descrédito dessa estratégia (FEELEY et al., 1975; KLASTERSKY et al., 1974, 1975; KLICK et al., 1975).

Entretanto, deve-se levar em consideração que os estudos clínicos realizados naquele período não possuíam o rigor e as características essenciais dos atuais. O diagnóstico de PAV não utilizava elementos microbiológicos, o que impacta diretamente no desfecho primário que é a incidência dessa infecção. O período de intervenção era demorado, frequentemente, durante toda a estadia do paciente na UTI, com maior potencial de emergência de cepas resistentes. A forma de administração do antibiótico era a instilação traqueal, levando a concentrações heterogêneas do mesmo no parênquima pulmonar, comprometendo a eficácia. Por fim, esses estudos utilizaram toda a população da UTI e não apenas os pacientes que estavam sob VM (FEELEY et al., 1975; GREENFIELD et al., 1973; KLASTERSKY et al., 1974, 1975; KLICK et al., 1975).

O retorno do interesse no uso de antibióticos inalatórios, tanto no tratamento, quanto na prevenção de PAV, ocorreu no final da década de 80, a partir de bons resultados obtidos com essa via de administração em pacientes com fibrose cística (CAMPBELL; SAIMAN, 1999; JENSEN et al., 1987; LITTLEWOOD et al., 1985; TOSO; WILLIAMS; NOONE, 1996). Apesar dessa retomada, os estudos sobre o papel dos antibióticos pela via respiratória na prevenção de PAV ainda são restritos (CLARIDGE et al., 2007; KARVOUNIARIS et al., 2015; KLASTERSKY et al., 1974; LODE et al., 1992; ROUBY et al., 1994; WOOD et al., 2002). Sendo assim, uma revisão sistemática sobre o que já foi publicado sobre assunto e, se possível, uma metanálise dos resultados já descritos pode esclarecer o que já é conhecido sobre o tema, estabelecendo se esse conhecimento é suficiente para alguma recomendação prática, ou concluindo que novos estudos são necessários.

3. Objetivos

O objetivo primário deste estudo foi, por meio de revisão sistemática da literatura e metanálise, avaliar se o uso de antibióticos administrados no trato respiratório é capaz de reduzir a ocorrência de PAV.

Os objetivos secundários foram:

1. Avaliar se o impacto da administração de antibióticos pelo trato respiratório era diferente conforme ela fosse feita por nebulização ou instilação traqueal.
2. Avaliar o impacto dessa estratégia sobre a mortalidade na UTI.
3. Avaliar o impacto dessa estratégia sobre a ocorrência de PAV por bactérias resistentes.

4. Métodos

4.1 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para a revisão sistemática e metanálise os estudos que avaliassem o efeito de antibióticos administrados pelo trato respiratório, comparados a placebo, na incidência de PAV. A administração do antibiótico poderia ser feita por instilação traqueal ou nebulização. Foram incluídos estudos randomizados e controlados ou observacionais com grupos pareados. Eles deveriam incluir apenas pacientes adultos (com mais de 18 anos), todos em VM, e deveriam apresentar necessariamente a ocorrência de PAV como um dos desfechos. Outros desfechos analisados foram: mortalidade na UTI e incidência de PAV por bactérias resistentes. Foram elegíveis apenas estudos publicados em inglês, espanhol ou português, sem restrição de data de publicação.

4.2 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca eletrônica em seis bases de dados distintas (PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science, Cochrane e SciELO), utilizando a seguinte expressão booleana: *((pneumonia OR ventilator associated pneumonia OR ventilator-associated pneumonia OR VAP OR hospital acquired pneumonia OR HAP OR nosocomial pneumonia OR ICU-acquired pneumonia) AND (inhaled OR inhalation OR aerolized OR aerolised OR aerosolized OR aerosolised OR nebulised OR nebulized OR nebulisation OR nebulization OR endotracheal OR endotracheally OR micronebulization OR micronebulisation))*.

Para identificar eventuais estudos não encontrados pela busca eletrônica, realizou-se a busca manual em todas as referências dos artigos incluídos, nas publicações dos autores desses artigos e nas referências da única metanálise já publicada sobre o tema (FALAGAS et al., 2006).

4.3 Extração dos dados

Três pesquisadores (BVP, FCCP, MMR) revisaram os títulos e os resumos dos estudos inicialmente selecionados para excluir possíveis conteúdos repetidos em base de dados diferentes, bem como aqueles com temas ou métodos distintos aos desejados. Os estudos remanescentes foram lidos na íntegra pelos mesmos autores para avaliação da elegibilidade para a revisão sistemática e metanálise. Diferenças na seleção foram resolvidas por consenso ou em consulta com autor sênior (PCF).

Extraíram-se, pelos mesmos autores, os seguintes dados dos estudos selecionados: tipo de estudo, local e data em que foi realizado, população estudada, dose, duração e via de administração dos antibióticos, número de pacientes avaliados, critérios diagnósticos de PAV, incidência de PAV, mortalidade na UTI e incidência de PAV por patógenos resistentes.

4.4 Risco de viés

Os riscos de viés foram analisados de acordo com o preconizado pela *Cochrane*, em seu manual, utilizando a ferramenta *Cochrane risk of bias tool* (GREEN et al., 2008). Nessa ferramenta, cada estudo é avaliado segundo a qualidade de determinadas características de seus métodos, para as quais pode-se indicar baixo ou alto risco de viés. Em caso de ausência de dados suficientes para essa avaliação, o risco de viés é classificado como incerto (Tabela 3). Essa análise foi realizada por dois autores (BVP e FCCP) e diferenças na classificação foram sanadas após discussão entre os mesmos.

Tabela 3 - Classificação do risco de viés conforme a *Cochrane risk of bias tool* (GREEN et al., 2008) (continua)

Característica do estudo	Risco de viés
Randomização adequada dos participantes dos estudos individuais	Positivo: randomização realizada por sequência aleatória via computador, códigos/números aleatórios ou envelopes selados Negativo: relatado método inadequado de randomização Incerto: modelo de randomização não relatado

Tabela 3 - Classificação do risco de viés conforme a *Cochrane risk of bias tool* (GREEN et al., 2008) (continuação)

Característica do estudo	Risco de viés
Ocultação da alocação dos participantes dos estudos individuais	Positivo: descrito método de randomização que impede que um investigador e/ou participante tenha prévio conhecimento sobre a ordem da alocação entre os grupos intervenção e controle Negativo: relatado método inadequado de alocação, uso de envelopes não selados ou alternância de alocação entre os grupos em sequência conhecida Incerto: modelo de alocação não relatado
Cegamento dos participantes dos estudos individuais	Positivo: relato de cegamento dos participantes e dos investigadores Negativo: relato de que não houve cegamento dos participantes e/ou investigadores Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Cegamento dos responsáveis pela análise dos desfechos dos estudos individuais	Positivo: relato de cegamento dos avaliadores dos desfechos Negativo: relato de que não houve cegamento dos avaliadores dos desfechos Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Presença dos dados integrais dos desfechos nos estudos individuais	Positivo: relato de análise de desfecho por intenção de tratar ou por protocolo Negativo: ausência de dados de participantes nas análises dos desfechos sem justificativas Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Ausência de relato seletivo nos estudos individuais	Positivo: existência publicação prévia de protocolo dos estudos ou relato de análise de desfechos definidos anteriormente ao início dos estudos Negativo: ausência de dados sobre desfechos que foram previamente definidos, presença de resultados que não foram propostos inicialmente ou uso de métodos, que não foram anteriormente explicitados, para análise dos desfechos Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo
Ausência de outros vieses	Positivo: descrição de metodologia com baixa probabilidade de ocorrência de vieses Negativo: presença de vieses específicos potenciais de acordo com desenho do estudo ou metodologia estatística utilizada Incerto: sem informações disponíveis sobre esse campo

4.5 Análise estatística

4.5.1 Avaliação da heterogeneidade dos estudos

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela inspeção visual do *forest plot* e pelo teste chi-quadrado (X^2). Com relação à inspeção visual, foram avaliadas a presença ou ausência de sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos incluídos na metanálise, sendo que a falta de sobreposição dos mesmos é um indicador de maior heterogeneidade entre os estudos. O valor de $p < 0,05$ no teste X^2 presume a presença de heterogeneidade. O cálculo de inconsistência (I^2) foi realizado para mensuração do grau dessa heterogeneidade, sendo adotada a seguinte graduação: 0%-40%: sem heterogeneidade importante; 30-40%: heterogeneidade moderada; 50%-90%: heterogeneidade substancial; 75%-100%: heterogeneidade considerável (GREEN et al., 2008).

4.5.2 Avaliação do viés de publicação

A possibilidade de ocorrência de viés de publicação foi realizada por meio do teste de *Egger* e da confecção do *funnel plot*, no qual a presença de assimetria pode corresponder a existência de viés de publicação (GREEN et al., 2008). Isso se deve à maior possibilidade de que estudos com resultados positivos sejam publicados, em comparação com aqueles cujos resultados foram negativos, o que pode causar uma superestimação da intervenção estudada.

4.5.3 Análise de sensibilidade

Para definir a qualidade e robustez dos resultados obtidos na metanálise, foram realizadas análises de sensibilidade, com a avaliação do desfecho primário tanto em relação às diferentes formas de administração dos antibióticos pelo trato respiratório quanto em relação ao risco geral de viés dos estudos.

4.5.4 Análise dos dados

Os desfechos foram expressos como meta-proporções ou razão de chances (*odds ratio* – *OR*), com intervalo de confiança de 95%. Previamente, foi definida a utilização do modelo de efeitos aleatórios para a combinação dos dados, antevendo

potencial heterogeneidade. Todas as análises foram realizadas com o pacote “*meta*” do programa “R”. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com valores de $p < 0,05$.

5. Resultados

Os principais resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo intitulado “*Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis*”, publicado na revista *Journal of Critical Care* (2018, fevereiro, 43:240-5) (ANEXO 1). Resultados apresentados como material suplementar do artigo e aqueles não incluídos na publicação estão nos Anexos 2, 3, 4, 5 e 6.

6. Considerações finais

A PAV é uma doença que surgiu em decorrência da melhoria do suporte clínico aos pacientes criticamente enfermos. Apesar do avanço que representou a instituição do suporte ventilatório invasivo, resultando em melhores cuidados e maior tempo para que o paciente se recupere da condição que o levou a insuficiência respiratória, a VM está longe de ser isenta de riscos. O maior contato das vias inferiores com patógenos é uma das consequências da VM, podendo culminar o surgimento de uma infecção do parênquima pulmonar, que, associada ao quadro de base do paciente, associa-se a elevada mortalidade, por volta de 70%. Mesmo entre aqueles pacientes que sobrevivem a essa infecção, seu impacto negativo é elevado, com maior tempo de VM e de internação e, conseqüentemente, maiores custos com a assistência à saúde.

Diante desse cenário, a PAV tornou-se alvo de atenção nas UTIs, com um grande interesse não só seu tratamento, mas também na sua prevenção. Sua incidência começou a ser monitorizada, espelhando a qualidade da assistência desses lugares, de maneira inversamente proporcional. Sua fisiopatologia vem sendo extensamente estudada, identificando-se as grandes fontes de inóculos bacterianos, como a orofaringe e o trato gastrointestinal. Por conseguinte, esforços foram empreendidos tanto para a redução da colonização bacteriana nesses locais, bem como para dificultar que o inóculo bacteriano atinja as vias aéreas inferiores.

Embora medidas de prevenção, como a aspiração de secreções subglóticas, a elevação da cabeceira, o uso de tubos revestidos com polímeros de prata, a descontaminação digestiva seletiva, sejam empregadas com redução dos casos de PAV, a sua densidade de incidência mundial ainda permanece elevada, com cerca de 12,2 casos por 1000 dias de VM, sendo maior em países em desenvolvimento, como o Brasil, chegando a níveis de 35,7 casos por 1000 dias de VM. Esses números ainda ruins abrem espaço para a consideração de outras medidas preventivas, como o emprego de antibióticos administrados diretamente no trato respiratório.

A tentativa de usar antibiótico pela via respiratória como forma de prevenção de PAV não é recente, com estudos da década de 1970 com resultados positivos. No entanto, esses estudos foram realizados com falhas metodológicas que impediam a sua validação externa. Outros estudos sobre essa intervenção foram realizados, com resultados conflitantes. Pela importância do tema e do potencial benefício dessa

intervenção, era urgente a reunião dos dados clínicos disponíveis na literatura para melhor definição do papel dos antibióticos inalatórios sobre a incidência da PAV. O presente estudo tem a pretensão de preencher essa lacuna na literatura. Através de uma busca sistemática nas principais bases de dados e seleção de estudos clínicos sobre a intervenção, foram identificados seis estudos clínicos de períodos diversos que foram combinados em uma metanálise seguindo os padrões definidos pela *Cochrane*. De fato, houve redução na incidência de PAV com o uso dos antibióticos inalatórios, administrados sob nebulização. Mas é imperativo destacar que há escassez de dados sobre essa intervenção específica na literatura, com estudos pequenos e com riscos de vieses, o que invalida qualquer recomendação a partir dos resultados encontrados. Sua grande contribuição é a identificação de um potencial benefício e, principalmente o reconhecimento da necessidade de novos estudos clínicos bem conduzidos para avaliar o impacto da administração de antibióticos inalatórios na prevenção da PAV.

7. Conclusão

Nossa metanálise demonstrou que a administração de antibióticos por meio de nebulização em pacientes sob VM oferece proteção contra PAV, sem aumento no risco de infecções respiratórias por patógenos multirresistentes.

8. Referências bibliográficas

- ABDELLATIF, S. et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, 2016.
- ADAIR, C. G. et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, v. 25, n. 10, p. 1072–1076, 1999.
- AFESSA, B. et al. Association between a silver-coated endotracheal tube and reduced mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v. 137, n. 5, p. 1015–1021, 2010.
- ALCÓN, A.; FÀBREGAS, N.; TORRES, A. Hospital-acquired pneumonia: etiologic considerations. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 4, p. 679–695, 2003.
- ALEXIOU, V. G. et al. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Critical Care**, v. 24, n. 4, p. 515–522, 2009.
- ALHAZZANI, W. et al. Withholding Pantoprazole for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 7, p. 1121–1129, 2017.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, p. 388–416, 2005.
- APOSTOLOPOULOU, E. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. **Respiratory Care**, v. 48, n. 7, p. 681–688, 2003.
- ARI, A. et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. **Respiratory Care**, v. 55, n. 7, p. 845–51, 2010.
- BADIA, J. R. et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 508–514, 2004.
- BEKAERT, M. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A

- reappraisal using causal analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, p. 1133–1139, 2011.
- BO, L. et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2014.
- BOEV, C.; KISS, E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 29, n. 1, p. 51–65, 2017.
- BOISVERT, A. A. et al. Microbial biofilms in pulmonary and critical care diseases. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 13, n. 9, p. 1615–1623, 2016.
- BOS, L. D. et al. Selective decontamination of the digestive tract halves the prevalence of ventilator-associated pneumonia compared to selective oral decontamination. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 10, p. 1535–1537, 2017.
- BRAIN, J. D.; VALBERG, P. A. State of the Art Deposition of Aerosol in the Respiratory Tract. **American Review of Respiratory Disease**, v. 120, n. 6, p. 1325–1373, 1979.
- CAMPBELL, P. W.; SAIMAN, L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 116, n. 3, p. 775–788, 1999.
- CAROFF, D. A. et al. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 4, p. 830–40, 2016.
- CHAN, E. Y. et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 334, n. 7599, 2007.
- CHASTRE, J.; FAGON, J.-Y. Ventilator-associated Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, n. 7, p. 867–903, 2002.
- CLARIDGE, J. A. et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. **Surgical Infections**, v. 8, n. 1, p. 83–90, 2007.
- COOK, D. et al. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: Evidence from randomized trials. **JAMA**, v. 279, n. 10, p. 781–787, 1998a.
- COOK, D. J. et al. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. **Annals of Internal Medicine Article**, v. 129, n. 6, p. 433–440, 1998b.
- D'AMICO, R. et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 316, n. 7140, p. 1275–85, 1998.
- D'AMICO, R. et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and

- mortality in adults receiving intensive care (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2009.
- D'AMICO, R. et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2009.
- DE LATORRE, F. J. et al. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, n. 3, p. 1028–1033, 1995.
- DE SMET, A. M. G. A. et al. Decontamination of the Digestive Tract and Oropharynx in ICU Patients. **NEJM**, v. 360, n. 1, p. 20–31, 2009.
- DOMÍNGUEZ-ORTEGA, J. et al. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 17, n. 1, p. 59–61, 2007.
- DONOWITZ, L. G. et al. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. **Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 23–6, 1986.
- DRAKULOVIC, M. B. et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. **Lancet**, v. 354, n. 9193, p. 1851–1858, 1999.
- DU MOULIN, G. C. et al. Aspiration of Gastric Bacteria in Antacid-Treated Patients: a Frequent Cause of Postoperative Colonisation of the Airway. **Lancet**, v. 30, n. 8266, p. 242–245, 1982.
- DUDECK, M. A. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 39, n. 10, p. 798–816, 2011.
- DUDECK, M. A. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2012, Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 12, p. 1148–1166, 2013.
- DUGERNIER, J. et al. Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, 2016.
- EHRMANN, S. et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. **Annals of Intensive Care**, v. 7, 2017.
- ESTES, R. J.; MEDURI, G. U. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. **Intensive Care**

Medicine, v. 21, n. 4, p. 365–383, 1995.

EWIG, S. et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury: incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 159, n. 1, p. 188–198, 1999.

FÀBREGAS, N. et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. **Thorax**, v. 54, n. 10, p. 867–73, 1999.

FAGON, J.-Y. et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. **The American Journal of Medicine**, v. 94, n. 3, p. 281–288, 1993.

FALAGAS, M. E. et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. **Critical Care**, v. 10, n. 4, 2006.

FALAGAS, M. E.; KASIAKOU, S. K. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical Care**, v. 10, n. 1, 2006.

FEELEY, T. W. et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. **NEJM**, v. 293, n. 10, p. 471–75, 1975.

FELDMAN, C. et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. **European Respiratory Journal**, v. 13, n. 3, p. 546–551, 1999.

GIANNELLA, R. A.; BROITMAN, S. A.; ZAMCHECK, N. Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections: A perspective. **Annals of Internal Medicine**, v. 78, n. 2, p. 271–276, 1973.

GIL-PEROTIN, S. et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. **Critical Care**, v. 16, n. 3, 2012.

GREEN, S. et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 5.0.2 ed. [s.l.] Wiley, 2008.

GREENFIELD, S. et al. Prevention of gram negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 11, p. 2935–2940, 1973.

GRINDLINGER, G. A.; CAIRO, S. B.; DUPERRE, C. B. Pneumonia prevention in intubated patients given sucalfate versus proton-pump inhibitors and/or histamine H

- receptor blockers. **Journal of Surgical Research**, v. 206, n. 2, p. 398–404, 2016.
- GU, W.-J.; WEI, C.-Y.; YIN, R.-X. Lack of Efficacy of Probiotics in Preventing Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **CHEST Journal**, v. 142, n. 4, p. 859–868, 2012.
- GUIMARÃES, M. M. D. Q.; ROCCO, J. R. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 4, p. 339–46, 2006.
- HAGERMAN, J. K.; HANCOCK, K. E.; KLEPSE, M. E. Aerosolised antibiotics: a critical appraisal of their use. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 3, n. 1, p. 71–86, 2006.
- HELLYER, T. P. et al. The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. **Journal of the Intensive Care Society**, v. 17, n. 3, p. 238–243, 2016.
- HESS, D. R. Patient Positioning and Ventilator-Associated Pneumonia. **Respiratory Care**, v. 50, n. 7, p. 892–898, 2005.
- HEYLAND, D.; MANDELL, L. A. Gastric colonization by gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient: Evidence for causation. **Chest**, v. 101, n. 1, p. 187–193, 1992.
- HOUTMEYERS, E. et al. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. **European Respiratory Journal**, v. 13, n. 5, p. 1177–1188, 1999.
- HUA, F. et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2016.
- HUANG, J. et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. **Critical Care**, v. 14, n. 5, p. R194, 2010.
- INGLIS, T. J. J. et al. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 9, p. 2014–2018, 1989.
- INGLIS, T. J. J. et al. Gastrointestinal Dysfunction and Bacterial Colonization of the Ventilated Lung. **Lancet**, v. 341, n. 8850, p. 911–913, 1993.
- INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT. **How-to Guide: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia**. [s.l.: s.n.].
- IRWIN, R. S. et al. Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom: A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. **Chest**, v. 114, n. 2, p. 133s–181s, 1998.

- JAIMES, F. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a developing country: Where is the difference? **Respiratory Medicine**, v. 101, n. 4, p. 762–767, 2007.
- JENSEN, T. et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 19, n. 6, p. 831–838, 1987.
- JOHANSON, W. G.; PIERCE, A. K. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. **Annals of Internal Medicine**, v. 77, n. 5, p. 701–706, 1972.
- JOHANSON, W. G.; PIERCE, A. K.; SANDFORD, J. P. Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients - Emergence of Gram-Negative Bacilli. **NEJM**, v. 281, n. 21, p. 1137–40, 1969.
- KALANURIA, A. A.; ZAI, W.; MIRSKI, M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. **Critical Care**, v. 18, n. 2, p. 208, 2014.
- KALIL, A. C. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 5, p. e61–e111, 2016.
- KARVOUNIARIS, M. et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 6, p. 1732–1739, 2015.
- KLAINER, A. S. et al. Surface alterations due to endotracheal intubation. **The American Journal of Medicine**, v. 58, n. 5, p. 674–683, 1975.
- KLASTERSKY, J. et al. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: a double-blind study. **Chest**, v. 65, n. 6, p. 650–654, 1974.
- KLASTERSKY, J. et al. Endotracheal Antibiotics for the Prevention of Tracheobronchial Infections in Tracheotomized Unconscious Patients: a Comparative Study of Gentamicin and Aminoglycoside-Polymyxin B Combination. **Chest**, v. 68, n. 3, p. 302–306, 1975.
- KLICK, J. M. et al. Prevention of gram negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 55, n. 3, p. 514–519, 1975.
- KLOMPAS, M. et al. Reappraisal of Routine Oral Care With Chlorhexidine Gluconate for Patients Receiving Mechanical Ventilation. **JAMA Internal Medicine**, v. 174, n. 5,

p. 751, 2014a.

KLOMPAS, M. et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 915–936, 2014b.

KLOMPAS, M. et al. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 9, p. 1277–1283, 2016.

KLOMPAS, M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU? **Current Opinion in Critical Care**, v. 23, n. 5, p. 378–384, 2017.

KNIGHT, D. J. W. et al. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 5, p. 854–861, 2009.

KOLA, A.; GASTMEIER, P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections. Meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hospital Infection**, v. 66, n. 3, p. 207–216, 2007.

KOLLEF, M. H. et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, n. 2, p. 466–472, 1997.

KOLLEF, M. H. Selective Digestive Decontamination Should Not Be Routinely Employed. **Chest**, v. 123, n. 5, p. 464S–468S, 2003.

KOLLEF, M. H. et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. **JAMA**, v. 300, n. 7, p. 805–813, 2008.

KOLLEF, M. H.; SKUBAS, N. J.; SUNDT, T. M. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1339–1346, 1999.

LABEAU, S. O. et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 11, p. 845–854, 2011.

LI, J. et al. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hospital Infection**, v. 84, n. 4, p. 283–293, 2013.

LI, X. et al. Silver-coated endotracheal tube versus non-coated endotracheal tube for preventing ventilator-associated pneumonia among adults: A systematic review of randomized controlled trials. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 5, n. 1, p. 25–

30, 2012.

LI BASSI, G. et al. Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia.

Intensive Care Medicine, v. 43, n. 11, p. 1572–1584, 2017.

LI BASSI, G.; SENUSSI, T.; XIOL, E. Prevention of ventilator-associated pneumonia.

Current Opinion in Infectious Diseases, v. 30, n. 3, p. 214–220, 2017.

LILLEHOJ, E. P.; KIM, K. C. Airway mucus: its components and function. **Archives of Pharmacal Research**, v. 25, n. 6, p. 770–780, 2002.

LITTLEWOOD, J. M. et al. Nebulised Colomycin for Early Pseudomonas Colonisation in Cystic Fibrosis. **The Lancet**, v. 325, n. 8433, p. 865, 1985.

LIU, K. et al. Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 16, n. 3, p. R109, 2012.

LODE, H. et al. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 18, n. Supplement, p. 24–27, 1992.

LUNA, C. M. et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v. 116, n. 4, p. 1075–1084, 1999.

LUYT, C. E. et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. **Critical Care**, v. 13, n. 6, p. R200, 2009.

LUYT, C. E. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: An update. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 11, n. 5, p. 511–521, 2013.

MACLAREN, R.; REYNOLDS, P. M.; ALLEN, R. R. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. **JAMA internal medicine**, v. 174, n. 4, p. 564–74, 2014.

MAGILL, S. S. et al. Developing a New, National Approach to Surveillance for Ventilator-Associated Events. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 11, p. 2467–2475, 2013.

MAGILL, S. S. et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. **NEJM**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 2014.

MAHUL, P. et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients:

- Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. **Intensive Care Medicine**, v. 18, n. 1, p. 20–25, 1992.
- MANZANARES, W. et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 20, p. 262, 2016.
- MAO, Z. et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 353, 2016.
- MEDURI, G. U.; ESTES, R. J. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia. II. The Lower Respiratory-Tract. **Intensive Care Medicine**, v. 21, n. 5, p. 452–461, 1995.
- MELSEN, W. G. et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 12, p. 2736–2742, 2011.
- MELSEN, W. G. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, p. 665–671, 2013.
- MORROW, L. E. Probiotics in the intensive care unit. **Current Opinion in Critical Care**, v. 15, n. 2, p. 144–148, 2009.
- MORROW, L. E.; KOLLEF, M. H.; CASALE, T. B. Probiotic Prophylaxis of Ventilator-associated Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 8, p. 1058–1064, 2010.
- MOTA, E. C. et al. Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 50, n. 1, p. 39–46, 2017.
- MUSCEDERE, J. et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 8, p. 1985–1991, 2011.
- NIËL-WEISE, B. S. et al. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. **Critical Care**, v. 15, n. 2, p. R111, 2011.
- OOSTDIJK, E. A. N. et al. Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 312, n. 14, p. 1429–1437, 2014.
- OOSTDIJK, E. A. N. et al. Notice of Retraction and Replacement: Oostdijk et al. Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2014;312(14):1429-1437. **JAMA**, v. 317, n.

15, p. 1583–1584, 2017.

PALMER, L. B. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. **Current Opinion in Critical Care**, v. 15, n. 5, p. 413–8, 2009.

PARKER, C. M.; HEYLAND, D. K. Aspiration and the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 19, n. 6, p. 597–609, 2004.

PETROF, E. O. et al. Probiotics in the critically ill: A systematic review of the randomized trial evidence. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 12, p. 3290–3302, 2012.

PNEUMATIKOS, I. A.; DRAGOUMANIS, C. K.; BOUROS, D. E. Ventilator-associated Pneumonia or Endotracheal Tube-associated Pneumonia ? **Anesthesiology**, v. 110, n. 3, p. 673–680, 2009.

POULAKOU, G. et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 15, n. 3, p. 211–229, 2017.

POULAKOU, G.; MATTHAIYOU, D. K.; NICOLAU, D. P. Inhaled Antimicrobials for Ventilator-Associated Pneumonia : Practical Aspects. **Drugs**, v. 77, n. 13, p. 1399–1412, 2017.

PRICE, R.; MACLENNAN, G.; GLEN, J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 348, p. g2197, 2014.

PUGIN, J. et al. Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia by Bacteriologic Analysis of Bronchoscopic and Nonbronchoscopic “Blind” Bronchoalveolar Lavage Fluid. **American Review of Respiratory Disease**, v. 143, n. 5, p. 1121–1129, 1991a.

PUGIN, J. et al. Oropharyngeal Decontamination decreases incidence of Ventilator-Associated Pneumonia: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Clinical Trial. **JAMA**, v. 265, n. 20, p. 2704–2710, 1991b.

REA-NETO, A. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. **Critical Care**, v. 12, n. 2, p. R56, 2008.

RELLO, J. et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients. **Chest**, v. 100, n. 2, p. 439–444, 1991.

RELLO, J. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. **Chest**, v. 122, n. 6, p. 2115–2121, 2002.

RELLO, J. et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. **Critical**

Care Medicine, v. 34, n. 11, p. 2766–2772, 2006.

RELLO, J. et al. Key conceptual considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 9, p. 640–646, 2017.

RHODES, A. et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**. [s.l: s.n.]. v. 45

ROCHA, L. D. A. DA et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 80–85, 2008.

RODRIGUES, P. M. D. A. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 11, p. 1084–1091, 2009.

ROQUILLY, A. et al. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 1, p. 64–75, 2015.

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. **American Journal of Infection Control**, v. 40, n. 5, p. 396–407, 2012.

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 44, n. 12, p. 1495–1504, 2016.

ROUBY, J. J. et al. Prevention of Gram negative noscomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients - Histologic and bacteriologic study. **Intensive Care Medicine**, v. 20, n. 3, p. 187–192, 1994.

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. **Respiratory Care**, v. 50, n. 6, p. 725–739, 2005.

SCANNAPIECO, F. A. .; STEWART, H. M.; MYLOTTE, J. M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 740–45, 1992.

SCHELD, W. M.; MANDELL, G. L. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 13, n. Suppl 9, p. S743–S751, 1991.

- SEGERS, P.; DE MOL, B. A. Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: Prepare and defend! **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 9, p. 1497–1499, 2009.
- SELVANDERAN, S. P. et al. Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind Exploratory Study. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 10, p. 1842–50, 2016.
- SIEMPOS, I. I.; NTAIDOU, T. K.; FALAGAS, M. E. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 3, p. 954–962, 2010.
- SILVESTRI, L. et al. Impact of selective decontamination of the digestive tract due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: Systematic review of randomized controlled trials. **Anesthesia and Intensive Care**, v. 36, n. 3, p. 324–338, 2008.
- SILVESTRI, L. et al. Selective digestive decontamination reduces ventilator-associated tracheobronchitis. **Respiratory Medicine**, v. 104, n. 12, p. 1953–1955, 2010a.
- SILVESTRI, L. et al. SDD, SOD, or oropharyngeal chlorhexidine to prevent pneumonia and to reduce mortality in ventilated patients: Which manoeuvre is evidence based? **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 8, p. 1436–1437, 2010b.
- SINGH, N. et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 2, p. 505–11, 2000.
- SMULDERS, K. et al. A Randomized Clinical Trial of Intermittent Subglottic Secretion Drainage in Patients Receiving Mechanical Ventilation - A Randomized Clinical Trial of Intermittent Subglottic Secretion Drainage in Patients Receiving Mechanical Ventilation. **Chest**, v. 121, n. 3, p. 858–862, 2002.
- TANTIPONG, H. et al. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 2, p. 131–136, 2008.
- TEJERINA, E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Journal of Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 56–65, 2006.
- TOKMAJI, G. et al. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients (Review). **Cochrane Database of**

Systematic Reviews, n. 8, 2015.

TORRES, A. et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. **Annals of Internal Medicine**, v. 116, n. 7, p. 540–543, 1992.

TORRES, A. et al. Gastric and Pharyngeal Flora in Nosocomial Pneumonia Acquired during Mechanical Ventilation. **American Review of Respiratory Disease**, v. 148, n. 2, p. 352–357, 1993.

TORRES, A. et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 1, p. 9–29, 2009.

TORRES, A. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 50, p. 1–26, 2017.

TOSO, C.; WILLIAMS, D. M.; NOONE, P. G. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: A review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 30, n. 7–8, p. 840–850, 1996.

VALLÉS, J. et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. **Annals of Internal Medicine**, v. 122, n. 3, p. 179–186, 1995.

VANDENBROUCKE-GRAULS, C. M.; VANDENBROUCKE, J. P. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. **Lancet**, v. 338, n. 8771, p. 859–62, 1991.

VINCENT, J. et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **JAMA**, v. 274, n. 8, p. 639–644, 1995.

WALKER, W. A. Mechanisms of Action of Probiotics. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. Suppl 2, p. S87–S91, 2008.

WANG, J. et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–8, 2013.

WANG, L. et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2016.

WEERS, J. Inhaled antimicrobial therapy - Barriers to effective treatment. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 85, p. 24–43, 2015.

WELSH, D. A.; MASON, C. M. Host defense in respiratory infections. **The Medical**

Clinics of North America, v. 85, n. 6, p. 1329–1347, 2001.

WOOD, G. et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 8, p. 972–982, 2002.

WOOD, G. C.; SWANSON, J. M. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. **Drugs**, v. 67, n. 6, p. 903–914, 2007.

ZENG, J. et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 6, p. 1018–1028, 2016.

ZOLFAGHARI, P. S.; WYNCOLL, D. L. A. The tracheal tube: Gateway to ventilator-associated pneumonia. **Critical Care**, v. 15, n. 5, p. 310, 2011.

Anexos

Anexo 1 - Artigo “*Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis*”, Journal of Critical Care, (43), 240–245, 2018.



Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis



Frederico Castro Costa Póvoa, MD^a, Pablo Cardinal-Fernandez, MD, PhD^{b,c}, Israel Silva Maia, MD^d, Maycon Moura Reboredo, PhD^a, Bruno Valle Pinheiro, MD, PhD^{a,*}

^a Pulmonary and Critical Care Division, University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

^b Emergency Department, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain

^c HM Research Foundation, Spain

^d General Medicine Department, Health Sciences Center, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Ventilator-associated pneumonia
Prophylactic antibiotics
Mechanical ventilation
Meta-analysis
Systematic review

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the effect of antibiotics administered via the respiratory tract to prevent the ventilator-associated pneumonia (VAP) in mechanically ventilated (MV) patients.

Methods: We searched relevant articles for trials that evaluated the impact of prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract on the occurrence of VAP. The end-point was the occurrence of VAP in MV patients.

Results: We included 6 comparative trials involving 1158 patients (632 received prophylactic antibiotic). Our meta-analysis revealed that prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract reduced the occurrence of VAP when compared to placebo or no treatment (OR 0.53; 95% CI 0.34–0.84). This effect was seen when the antibiotics were given by nebulization (OR 0.46; 95% CI 0.22–0.97), but not when they were administered by intratracheal instillation (OR 0.57; 95% CI 0.28–1.15). We did not find a significant difference between the compared groups in the intensive care unit (ICU) mortality (OR 0.89; 95% CI 0.64–1.25). Antibiotic prophylaxis did not impact occurrence of VAP due to multidrug resistant (MDR) pathogens (OR 0.67; 95% CI 0.17–2.62).

Conclusions: Prophylactic antibiotics administered through the respiratory tract by nebulization reduce the occurrence of VAP, without a significant effect on either the ICU mortality or occurrence of VAP due to MDR pathogens.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

VAP is defined as pneumonia that occurs 48–72 h or thereafter following endotracheal intubation [1]. Despite the adoption of preventive measures, pneumonia continues to be a frequent complication in mechanically ventilated patients, and it is associated with a prolonged stay in the ICU and hospital, as well as dramatically increasing hospital costs [2].

VAP results from the invasion of the lung parenchyma by pathogenic bacteria, overwhelming the host's defense [3]. The main sources of these bacteria are oropharyngeal colonization, secretions around the endotracheal tube cuff, and biofilm in the internal face of the endotracheal tube [3,4]. Most VAP prevention strategies have been focused on controlling the bacterial inoculum which reaches the lower respiratory

tract (e.g. oral care, selective oral decontamination, use of endotracheal tube with subglottic suction or with improved tracheal sealing) [5–8]. Regarding the biofilm, studies have shown that a silver-coated endotracheal tube and antibiotics administered via the respiratory tract are effective in reducing its formation and may decrease the occurrence of VAP [9–11]. Antibiotics administered via the respiratory tract have several advantages over the intravenous therapy. They reach the target organ quickly and in high concentrations leading to decreased bacterial lung burden and potential damage of lungs. High pulmonary to plasma concentration is result of low systemic absorption that is reflected in lower risks of adverse events including *C. difficile* infections [12,13]. In spite of these potential benefits, the American Thoracic Society guidelines for the management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia do not recommend the administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of VAP [14], and the Centers for Disease Control and Prevention discourage this strategy as well [15].

A meta-analysis focused on antibiotics administered via the respiratory tract was published in 2006, and provided positive results [16]. However, the fact that it included studies with non-ventilated subjects

Abbreviations: ICU, intensive care unit; MDR, multidrug-resistant; MV, mechanically ventilated; VAP, ventilator-associated pneumonia.

* Corresponding author at: Av. Eugênio do Nascimento - s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais 36038-330, Brazil.

E-mail address: bruno.pinheiro@uff.edu.br (B.V. Pinheiro).

may have compromised its extrapolation to mechanically ventilated patients. Therefore, the aim of this systematic review and meta-analysis is to evaluate the effect of antibiotics administered via respiratory tract to prevent the VAP in mechanically ventilated patients.

2. Methods

2.1. Eligibility criteria

Studies (randomized clinical trials, and observational studies with matched groups) that have assessed the effect of antibiotics given via the respiratory tract, compared to placebo, on the prevention of VAP were considered eligible. The antibiotics could have been administered either by nebulization or intratracheal instillation. We included studies reporting the occurrence of VAP. There was no restriction regarding the date of publication, but the language was limited to English, Spanish and Portuguese.

2.2. Search strategy

We screened the literature using PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane, and SciELO, working with the following Boolean expression: ((*pneumonia OR ventilator associated pneumonia OR ventilator-associated pneumonia OR VAP OR hospital acquired pneumonia OR HAP OR nosocomial pneumonia OR ICU-acquired pneumonia*) AND (*inhaled OR*

inhalation OR aerolized OR aerolised OR aerosolized OR aerosolised OR nebulised OR nebulized OR nebulisation OR nebulization OR endotracheal OR endotracheally OR micronebulization OR micronebulisation)).

2.3. Data extraction

Three authors (BVP, FCCP, MMR) reviewed the titles and abstracts of the initially selected studies to exclude those repeated in different databases, those with different methodology or subject, and those in other languages. The remaining studies were extensively reviewed to confirm the presence of the inclusion criteria. Disagreements were resolved by consensus in consultation with a senior author (PCF).

The data extracted from the selected articles were: study population, dosage, duration, and route of administration of the antibiotics, number of evaluated patients, diagnostic criteria for VAP, VAP occurrence, ICU-mortality, and VAP due to multidrug-resistant (MDR) pathogens.

2.4. Statistical analysis

A priori, we decided to calculate weighted-pooled summary to estimate the proportion (meta-proportion) and odds ratios (meta-OR) with random effects models. Funnel plot analysis and Egger's test were performed to detect the risk of publication bias. All analyses were done with the “meta” package of R program. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

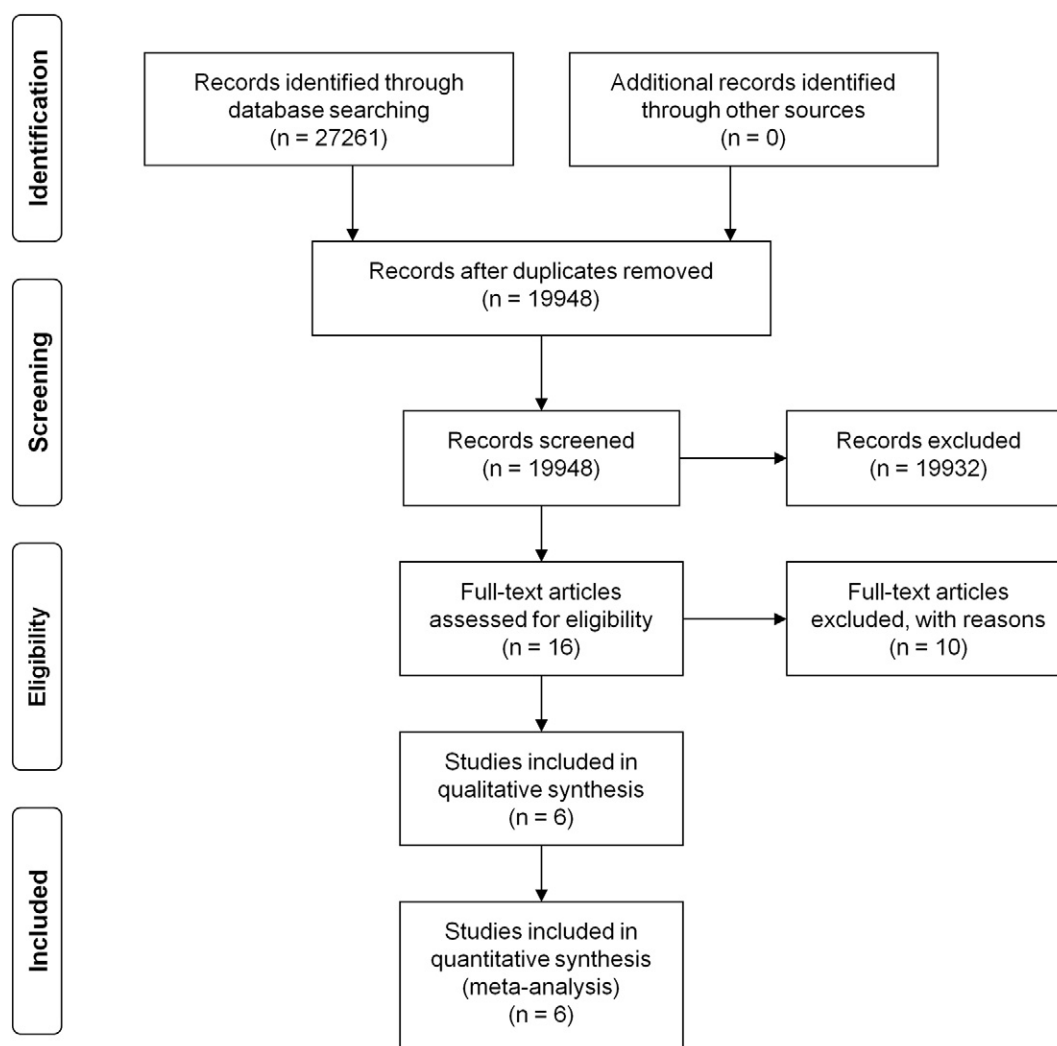


Fig. 1. Flowchart of the selected studies following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines.

3. Results

Our literature search and review of reference lists initially identified 27,261 articles: 7313 were repeated and 19,932 were excluded because they were not related to the topic of the meta-analysis. Ten of the remaining 16 articles were not considered due to language constraints ($n = 3$), because antibiotics were not given for prophylaxis but for treatment of VAP ($n = 2$), because of the inclusion of patients without mechanical ventilation ($n = 2$) or due to the use of other methodology ($n = 3$) (see Appendix A). Our meta-analysis included 6 datasets from 6 unique studies [17–22] (Fig. 1) with 1158 patients (632 received prophylactic antibiotic).

Regarding the publication bias, although the Egger's test did not detect any significant small study effects in meta-analyses ($p = 0.379$), the funnel plot was asymmetric and showed a trend to bias in small studies without positive results (Fig. 2).

Table 1 shows the main features of the 6 studies that were included in the meta-analysis. In 3 studies the antibiotic was administered in the form of aerosolized preparation [18–20], whereas in the remaining 3 intratracheal instillation was performed [17,21,22]. The antibiotics used were colistin [17,20], ceftazidime [18,19] and gentamicin [21,22]. Saline fluid was used as a control arm in all studies except one, in which there was no control arm [17].

The meta-proportion of VAP was 32% (95% CI 27%–37%; Q test 13.4; $I^2 = 62.7%$; $p = 0.02$) (Appendix B). The pooled odds ratio for pneumonia prevention in invasively ventilated patients with inhaled antibiotic therapy compared to control was 0.53 (95% CI 0.34–0.84; Q test 11.19; $I^2 = 55.3%$, $p = 0.05$) (Fig. 3). Regarding the route of administration, the protective effect was found only when the antibiotics were given by nebulization (Appendix C).

Two studies [19,20] reported the incidence of VAP associated to MDR pathogen. The antibiotic prophylaxis did not increase the occurrence of VAP due to MDR pathogen (Antibiotics: 21 VAP in 137 patients vs. placebo: 28 VAP in 136 patients, OR 0.67; 95% CI 0.17 to 2.62; Q test 4.24; $I^2 = 76.4$, $p = 0.04$) (Appendix D).

Mortality was reported in all studies [17–22]. The meta-proportion of mortality was 24% (95% CI 15%–38%; Q test 83.1; $I^2 = 94.0%$; $p < 0.01$) (Appendix E). The antibiotic prophylaxis did not modify the risk of death (antibiotics: 123 non-survivors in 632 patients vs. placebo:

118 non-survivors in 528 patients, OR 0.89; 95% CI 0.64–1.25; Q test 5.8; $I^2 = 13.8%$, $p = 0.33$) (Fig. 4).

4. Discussion

This meta-analysis, which is the first one to include solely mechanically ventilated patients, demonstrates that prophylactic antibiotics administered via the respiratory tract reduce the occurrence of VAP without increasing the risk of VAP due to MDR pathogens.

The observed protective effect of antibiotics administered through the respiratory tract may be explained by the reduction of the biofilm formation on the inner surface of the endotracheal tube and subsequently by decreased colonization of the respiratory tract with bacterial pathogens. These effects have been demonstrated in clinical and experimental conditions. For example, Johanson et al. [23] reported that polymyxin B and/or gentamicin instilled daily in the posterior oropharynx and in the endotracheal tube significantly reduced oropharyngeal colonization by Gram-negative bacilli, bacterial inoculum in the trachea, and VAP caused by Gram-negative bacilli. Likewise, critically ill patients with ventilator associated tracheobronchitis had a significant decrease in tracheobronchial bacterial burden after being treated with inhaled vancomycin or gentamicin for several days, when compared to the sole intravenous administration of these antibiotics during the same period [24]. In line with these results, aerosolized kanamycin provided higher bacterial killing and survival rates in spontaneously breathing mice and squirrel monkeys with *K. pneumoniae* inoculation pneumonia, compared to intramuscular administration [25]. In the same model, the authors demonstrated that aerosolized kanamycin administered before intratracheal instillation of *K. pneumoniae* prevented the onset of bronchopneumonia, whereas the intramuscular administration was not protective [26]. Another possible explanation of protective effect of antibiotics administered through the respiratory tract is treatment of pneumonia at its early not clinically detectable stage. It has been demonstrated in experimental models of pneumonia that the nebulization with antibiotics in early stages of the infection is effective in reducing the lung bacterial burden and the intensity of inflammatory lesions [27–29].

Regarding the route of administration, the protective effect of antibiotics to prevent VAP was observed when they were given by

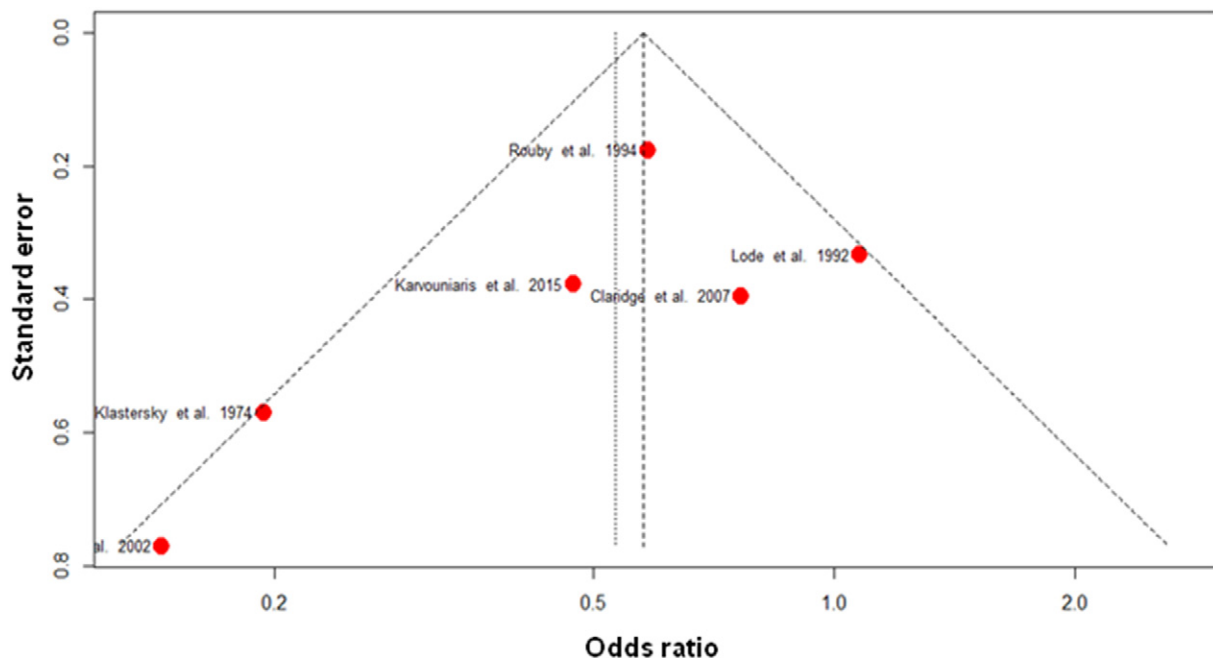


Fig. 2. Funnel plot with pseudo 95% confidence interval, using data from six studies of inhaled antibiotics to prevent VAP, with odds ratios displayed on the horizontal axis, and standard errors displayed on the vertical axis. The asymmetric shape of the plot suggests publication bias or small study effect.

Table 1
Summary of included studies in the meta-analysis.

(Part A)									
Author	Year	Country	Enrolment time	Centers	Type of trial	Intervention	Control	Mode of administration	Days of antibiotics administration
Karvouniaris et al. [20]	2015	Greece	November 2011 to July 2013	Unicenter	Randomized, open label	Colistin: 500.000 ui 8/8 h	0.9% saline	Nebulization by jet nebulizer	10 days, or until extubation
Claridge et al. [19]	2007	US	February 2004 to October 2005	Unicenter	Randomized, double blind	Ceftazidime: 250 mg 12/12 h	0.9% saline	Nebulization by jet nebulizer	7 days or until extubation
Wood et al. [18]	2002	US	October 1998 to June 2000	Unicenter	Randomized, double blind	Ceftazidime: 250 mg 12/12 h	0.9% saline	Nebulization by jet nebulizer	7 days or until extubation
Rouby et al. [17]	1994	France	April 1988 to August 1991	Unicenter	Non-randomized, open label	Colistin: 200.000 ui 3/3 h	None	Intratracheal instillation	15 days or until extubation
Lode et al. [21]	1992	Germany	August 1985 to September 1987	Multicenter	Randomized, double blind	Gentamicin 40 mg 6/6 h	0.9% saline	Intratracheal instillation	Until extubation
Klustersky et al. [22]	1974	Belgium	January 1972 to June 1973	Unicenter	Randomized, double blind	Gentamicin 80 mg 6/8 h	0.9% saline	Intratracheal instillation	Until extubation
(Part B)									
Author	Number of identified participant	Number of excluded patients	Final number of participants	Diagnostic criteria for VAP	Inclusion criteria	Exclusion criteria			
Karvouniaris et al. [20]	168	0	168	Clinical (new or progressive and persistent pulmonary infiltrates on chest radiography and two of the following criteria: abnormal temperature (>38 °C or <36 °C), abnormal white blood cells count, purulent tracheobronchial aspirates), and microbiological (quantitative cultures from tracheobronchial aspirates yielded > 10 ⁵ CFU)	General ICU; >18 years old; MV >48 h	Pneumonia, grossly purulent sputum or colonization or infection with a strain resistant to colistin on admission; severe COPD; pregnancy			
Claridge et al. [19]	105	0	105	Clinical (at least three of the following findings: elevated or low white blood cell count, temperature >38.5 °C or <35.5 °C, infiltrate or change on chest radiograph, or purulent secretions), and microbiological (quantitative cultures from BAL yielded >10 ⁵ CFU)	Trauma ICU; >18 years old; high risk to develop VAP (score previously published)	Patients believed to have nonsurvivable injuries (predicted survival less than one week), according to the trauma/critical care surgeon's judgement			
Wood et al. [18]	59	19	40	Clinical (criteria for the systemic inflammatory response syndrome), and microbiological (quantitative cultures from BAL yielded >10 ⁵ CFU).	Trauma ICU; >16 years old; expected to receive MV for >7 days; at least 1 risk factor for "post-traumatic pneumonia"	Poor prognosis, allergy to betalactam, preexistent lung disease requiring long-term inhalation drug therapy, current treatment for a lower respiratory tract infection, long-term therapy with corticosteroids or immunosuppressive drugs, pregnancy, human immunodeficiency virus infection, cancer, or white blood cell count <4 × 10 ³ /mm ³ .			
Rouby et al. [17]	598	0	598	Clinical (signs of sepsis with new radiologic pulmonary infiltrates), and microbiological (semi-quantitative cultures from protected mini-BAL).	General ICU; patients who received MV for >72 h	Patients admitted for pneumonia, and who were mechanically ventilated form >2 days before admission to the ICU			
Lode et al. [21]	199	37	162	Not described	Patients mechanically ventilated for a period of at least 4 days	None			
Klustersky et al. [22]	110	25	85	Bacteriologically proved pulmonary infections (quantitative cultures from tracheal aspirates yielded > 10 ³ CFU), which required systemically administered antibiotics	Neurosurgical ICU; patients who received MV	Patients who died or were discharged within 48 h after admission, infection at the time of admission to the study			

ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BAL: bronchoalveolar lavage.

nebulization. Although antibiotic concentrations in respiratory secretions achieve levels above the minimum inhibitory concentration with both routes [13], when administered by nebulization vs. instillation, a more uniform distribution is obtained, and the antibiotics reach deeper areas of the lungs [11]. Because of these benefits and the improvements in nebulization techniques, direct instillation has not been used anymore.

Although the emergence of MDR pathogens is always a concern when implementing any antibiotic prophylactic strategy, it has not been a common finding in the studies in which antibiotics were given through the respiratory tract [24,30]. In our meta-analysis, the use of antibiotics via the respiratory tract did not increase the occurrence of VAP

due to MDR pathogens, however, only two studies reported on this outcome. Specifically, Karvouniaris et al. [20] found a protective effect of nebulized colistin on the risk of VAP due to MDR pathogens (OR 0.33 CI 95% 0.12–0.88), whereas in the study by Claridge et al. [19], which administered ceftazidime by nebulization, no significant effect was observed (OR 1.32 CI 95% 0.55–3.17). Although not all antibiotics that can be delivered through the respiratory tract were tested, the available experimental and clinical evidence suggests that this route of antibiotic administration is not associated with an increase in the risk of resistance [16].

Earlier studies place the attributable mortality for VAP at between 33 and 50%, but these rates are variable and rely heavily on the underlying

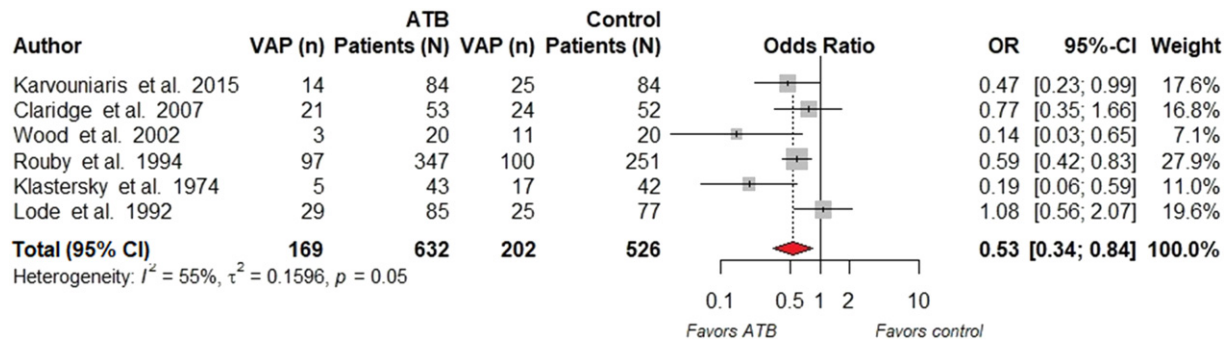


Fig. 3. Forest plot showing the weighted-pooled summary estimates of odds ratio (meta-OR) and the 95% CI for VAP in mechanically ventilated patients with and without inhaled antibiotics. The meta-odds ratio is indicated with a red diamond and the error bars span the 95% CI. The bold-dashed vertical line marks the border for significance. ATB = antibiotics administered to respiratory tract.

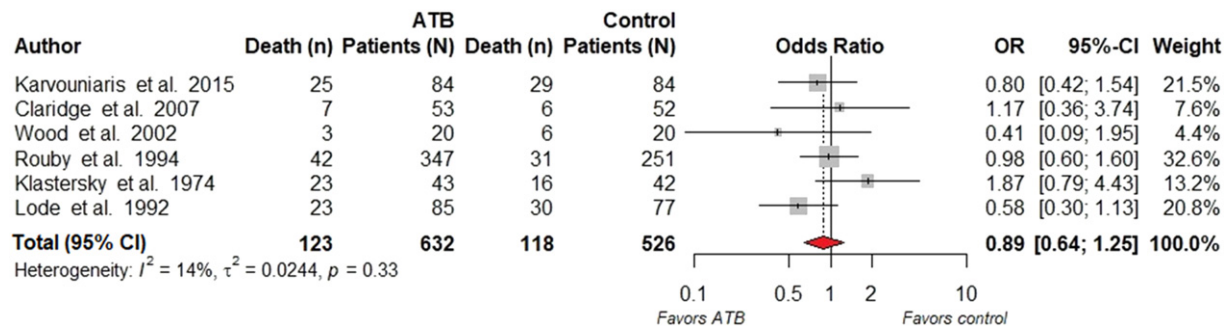


Fig. 4. Forest plot showing the weighted-pooled summary estimates of odds ratio (meta-OR) and the 95% CI for mortality in mechanically ventilated patients with and without inhaled antibiotics. The meta-odds ratio is indicated with a red diamond and the error bars span the 95% CI. The bold-dashed vertical line marks the border for significance. Antibiotics-Rt = antibiotics administered to respiratory tract.

medical illness [31]. Over the years, the attributable risk of death has decreased and is more recently estimated at 4.4–13% [32–34]. Introduction of an intervention that reduces the incidence of VAP should be associated with a reduction in ICU mortality. In our meta-analysis, however, mortality was not significantly different between the group of patients who had received antibiotics and the control group. This result may be explained by the insufficient number of patients analyzed and/or by the limited extent of VAP rate reduction to be reflected in decreased mortality.

Our study has several limitations. First, the long period of time elapsed between the first and the last included studies may determine that clinical practice has changed. For instance, intratracheal instillation is not anymore performed, nebulization techniques have improved significantly, and there is a possibility that formulation of medication has changed. However, the impact of this limitation is reduced by the robustness of the two analyzed end-points (VAP prevention and mortality). Second, the funnel plot suggests that there may be a publication bias (Fig. 2). We consider that this may exert a modest effect on our results because the number of possible unpublished studies could be small. Third, we found a significant heterogeneity among the studies in four of five outcomes evaluated in this review. This heterogeneity might be explained by the inclusion of trials that have examined different antibiotics, different routes of administration, different durations of treatment, different treatment intervals, and applied different methods for collecting microbiological specimen for diagnosis criteria of VAP. This may be, at least partially, compensated by the use of a random model. Furthermore, regarding our main outcome, the ratio of VAP prevention, the heterogeneity turned to be non-significant ($p > 0.05$) when only the studies using antibiotics given by nebulization were considered (Appendix C). Since nowadays intratracheal instillation of antibiotics is not a common practice, we think that the findings of this meta-analysis have clinical relevance. Fourth, in our meta-analysis we included trials

that were performed on populations that had a different profile of risk factors. Finally, as it is common in this type of study, other confounding variables not reported in the original manuscript may have influenced the final results.

As a conclusion, this meta-analysis demonstrates that the administration of antibiotic by nebulization in mechanically ventilated patients protects against VAP without an increased risk of respiratory infection due to MDR pathogens.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrr.2017.09.019>.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

None.

References

- [1] Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care* 2014;18:208.
- [2] Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115–21.
- [3] Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340:627–34.
- [4] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867–903.
- [5] Morrow LE, Kollef MH. Recognition and prevention of nosocomial pneumonia in the intensive care unit and infection control in mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010;38:S352–62.

- [6] de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20–31.
- [7] Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999;116:1339–46.
- [8] Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1079–83.
- [9] Rello J, Kollef M, Diaz E, Sandiumenge A, del Castillo Y, Corbella X, et al. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. *Crit Care Med* 2006;34:2766–72.
- [10] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, Veremakis C, Kerr KM, Margolis BD, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300:805–13.
- [11] Palmer LB. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:413–8.
- [12] Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, Tservistas M, Davies A. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow® inline nebulizer system in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:441–8.
- [13] Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:538–44.
- [14] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:575–82.
- [15] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee MMWR Recomm Rep, 53; 2004 1–36.
- [16] Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care* 2006;10:R123.
- [17] Rouby JJ, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med* 1994;20:187–92.
- [18] Wood GC, Boucher BA, Croce MA, Hanes SD, Herring VL, Fabian TC. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:972–82.
- [19] Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, Fabian TC, Weinberg JA, Wood C, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect* 2007;8:83–90.
- [20] Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J* 2015;46:1732–9.
- [21] Lode H, Hoffken G, Kemmerich B, Schaberg T. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. *Intensive Care Med* 1992;18:S24–7.
- [22] Klustersky J, Huysmans E, Weerts D, Hensgens C, Daneau D. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: a double-blind study. *Chest* 1974;65:650–4.
- [23] Johanson Jr WG, Seidenfeld JJ, de los Santos R, Coalson JJ, Gomez P. Prevention of nosocomial pneumonia using topical and parenteral antimicrobial agents. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:265–72.
- [24] Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:2008–13.
- [25] Berendt RF, Long GG, Walker JS. Treatment of respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in mice with aerosols of kanamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;8:585–90.
- [26] Berendt RF, Magruder RD, Frola FR. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* respiratory tract infection of squirrel monkeys with aerosol administration of kanamycin. *Am J Vet Res* 1980;41:1492–4.
- [27] Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1375–81.
- [28] Ferrari F, Lu Q, Girardi C, Petitjean O, Marquette CH, Wallet F, et al. Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2009;35:1792–800.
- [29] Elman M, Goldstein I, Marquette CH, Wallet F, Lenaour G, Rouby JJ, et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology* 2002;97:199–206.
- [30] Siempos II, Ioannidou E, Falagas ME. The difference between adequate and appropriate antimicrobial treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:642–4.
- [31] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
- [32] Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011;39:2736–42.
- [33] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665–71.
- [34] Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. A reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133–9.

ANEXO 2 - Lista de artigos excluídos

Dez artigos foram excluídos devido às seguintes razões:

A. Três estudos foram escritos ou publicados no idioma alemão:

1. Rathgeber J, Zielmann S, Panzer C, Burchardi H. Prevention of pneumonia by endotracheal micronebulization of tobramycin. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1993;28(1):23-29.
2. Vogel F, Werner H, Exner M, Marx M. Prophylaxis and treatment of respiratory tract infection in ventilated patients by endotracheal administration of aminoglycosides. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(28):898-903.
3. Klastersky J, Cappel R, Noterman J, Snoeck J, Geuning C, Mouawad E. Endotracheal gentamicin for the prevention of bronchial infections in patients with tracheotomy. *Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol.* 1973;7(4):279-286.

B. Em dois estudos os antibióticos foram administrados com intenção de tratamento:

1. Levine BA, Petroff PA, Slade CL, Pruitt BA Jr. Prospective trials of dexamethasone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. *J Trauma.* 1978;18(3):188-193.
2. Klastersky J, Carpentier-Meunier F, Kahan-Coppens L, Thys JP. Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia. *Chest.* 1979;75(5):586-591.

C. Dois estudos incluíram pacientes que não estavam sob ventilação mecânica:

1. Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-Whyte J, Feingold DS. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. Effect

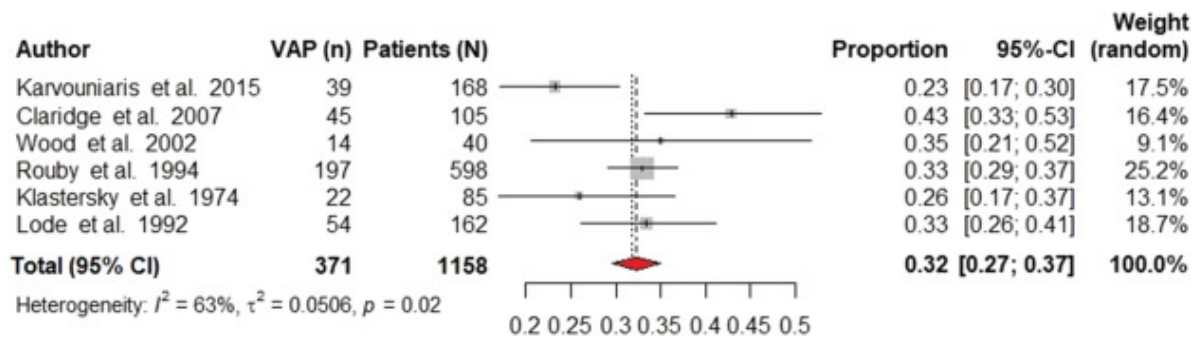
on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest.* 1973;52(11):2935-2940.

2. Klick JM, Moulin GC, Hedley-Whyte J, Teres D, Bushnell LS, Feingold DS. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest.* 1975;55(3):514-519.

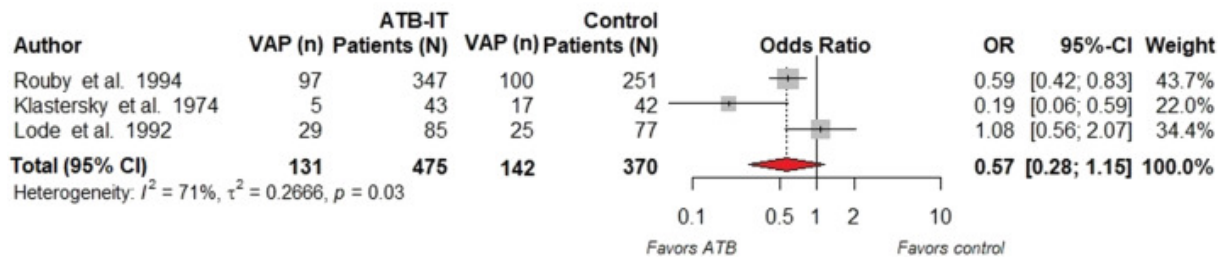
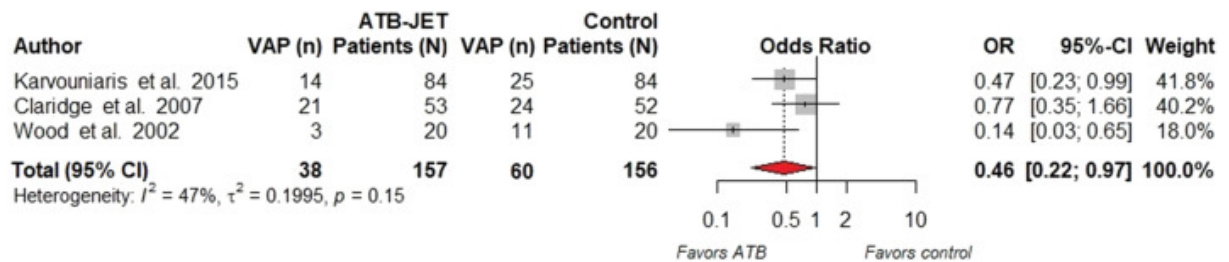
D. Três estudos não preencheram os critérios de inclusão:

1. Zylberberg H, Vargaftig J, Barbieux C, Pertuiset N, Rothschild C, Viard JP. Prolonged efficiency of secondary prophylaxis with colistin aerosols for respiratory infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):641-643. *Estudo de relato de caso.*
2. Klutersky J, Hensgens C, Noterman I, Mouawad E, Aleunier-Carpentier F. Endotracheal antibiotics for the prevention of tracheobronchial infections in tracheotomized unconscious patients. A comparative study of gentamicin and amikacin-polymyxin B combination. *Chest.* 1975;68(3):302-306. *Estudo sem grupo controle*
3. Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Bushnell LS, Gilbert JP, Feingold DS. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med.* 1975;293(10):471-475. *Estudo sem grupo controle*

ANEXO 3 - Meta-proporção de pneumonia associada à ventilação mecânica

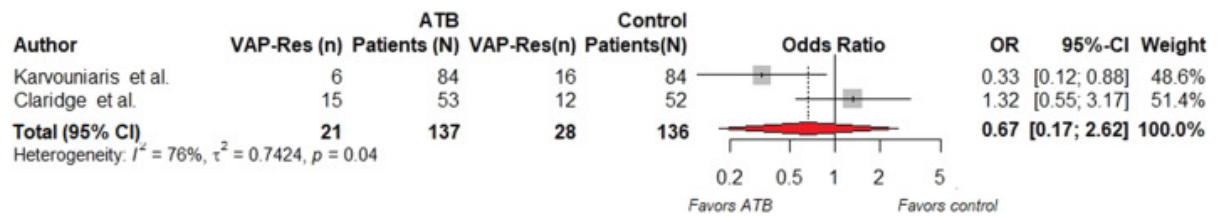


ANEXO 4 - Efeito da via de administração de antibiótico sobre a pneumonia associada à ventilação mecânica



ATB-JET: antibióticos administrados por nebulização; ATB-IT: antibióticos administrados por instilação traqueal; VAP: *Ventilator-associated pneumonia*

ANEXO 5 - Efeito do uso de antibiótico inalatório na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica por bactéria MDR



VAP-Res: Pneumonia associada à ventilação mecânica causada por microorganismo resistente.

ANEXO 6 - Meta-proporção de mortalidade

