

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde

RAFAELA AZZI TASSI

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE AMICACINA INALATÓRIA
NA PREVENÇÃO DA PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO
MECÂNICA: ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

JUIZ DE FORA
2018

RAFAELA AZZI TASSI

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE AMICACINA
INALATÓRIA NA PREVENÇÃO DA PNEUMONIA
ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA: ESTUDO
PROSPECTIVO E RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada como requisito
para obtenção do título de Mestre em
Saúde; Universidade Federal de Juiz de
Fora - Programa de Pós-Graduação em
Saúde; área de concentração em Saúde
Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Coorientador: Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo

**Juiz de Fora
2018**

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pois foi Ele quem durante toda minha vida guiou meus passos e abriu grandes portas.

Minha eterna gratidão e admiração àquele que apostou em minha potencialidade, Prof. Bruno, meu orientador, chefe e professor. Agradeço pelos valiosos ensinamentos durante toda esta jornada e por tanto contribuir para o meu crescimento em todos estes anos que temos trabalhados juntos na UTI. Exemplo de competência, caráter, retidão e pneumologista.

Agradeço a minha querida amiga Fatinha pelo imenso carinho nesta trajetória. Ao meu querido MOP (Dr. Rodrigo), grande conselheiro, amigo, amparo nas horas de dúvidas e desespero.

Obrigada ao Prof. Júlio, meu preceptor de residência médica em Pneumologia, grande mestre, obrigada por me permitir ingressar neste caminho que possibilita ajudar e cuidar dos pacientes.

Ao Prof. Maycon pelo auxílio precioso ao revisar os nossos dados. Aos meus colegas Leilane e Frederico pela ajuda no início coleta dos dados de pesquisa.

A minha família maravilhosa que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos de minha vida e compreenderam todos os meus momentos de ausência. Amo vocês! Em especial ao meu pai, por muito ter se esforçado para que eu pudesse realizar meu sonho de tornar-me médica, e a minha mãe por desde criança ter nos ensinado a importância do estudo e ter exigido tanto. Meu grande amor e gratidão às minhas irmãs Maura, Marcela, Esther e Raquel, que foram amparo de todos os momentos difíceis.

Resumo

Introdução: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma infecção frequente em unidade de terapia intensiva (UTI), relacionando-se a maiores mortalidade e duração da internação. Diferentes medidas preventivas vêm sendo estudadas, entre elas o emprego de antibióticos inalatórios. Sendo assim, neste estudo avaliamos a administração profilática de amicacina inalatória reduz a ocorrência de PAV.

Métodos: Estudo prospectivo, randomizado, aberto, controlado com placebo, realizado na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Incluíram-se pacientes maiores de 18 anos, nas primeiras 24 horas de intubação traqueal e com perspectiva de permanecer em ventilação mecânica (VM) por mais de 48 horas. Os pacientes foram alocados em dois grupos conforme recebessem nebulização de amicacina (500 mg de 12/12 h), ou soro fisiológico (soro fisiológico de 12/12 h), por 7 dias ou até a extubação ou óbito. O desfecho primário foi a incidência de PAV dentro de 28 dias. As variáveis contínuas foram comparadas por teste-T ou Mann-Whitney e as categóricas por chi-quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A regressão proporcional de COX foi feita para comparar a densidade de incidência de PAV entre os grupos, ajustada para potenciais confundidores.

Resultados: Foram incluídos 27 pacientes, 13 no grupo amicacina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na incidência de PAV (10,8/1000 dias de VM no grupo amicacina vs. 16,6/1000 dias de VM no controle, $p = 0,77$). Em relação aos desfechos secundários, a profilaxia com amicacina não reduziu a incidência de traqueobronquite associada à VM (TAV) (12,2/1000 dias de VM no grupo amicacina vs. 5,5/1000 dias de VM no controle, $p = 0,63$), as taxas de PAV (7,7% vs. 21,4%, $p = 0,32$) e TAV (7,7% vs. 21,4%, $p = 0,32$), não reduziu a duração da internação na UTI (6,3 vs. 3,3 dias fora da UTI em 28 dias, $p = 0,33$) e nem a mortalidade na UTI (46,2% vs. 71,4%, $p = 0,18$) ou hospitalar (53,9% vs. 71,4%, $p = 0,35$).

Conclusões: O uso profilático de amicacina inalatória não se mostrou eficaz em reduzir a incidência de PAV e nem alterou a evolução dos pacientes na UTI.

Palavras-chave: pneumonia associada a ventilação mecânica; antibióticos; ventilação mecânica; amicacina; inalatório, prevenção.

Abstract

Background: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent nosocomial infection in intensive care units (ICU), and it is associated with higher mortality and longer hospitalizations. Several prophylactic strategies have been studied, among them the use of inhaled antibiotics. So, we evaluated if prophylactic nebulization with amikacin reduces the incidence of VAP in ICU.

Methods: We conducted a prospective, randomized, single center, open-label study, in the Intensive Care Unit of the University Hospital of the Universidade Federal de Juiz de Fora. Inclusion criteria were patients aged 18 years or older, tracheal intubation and mechanical ventilation (MV) for less than 24 hours, and expectation of MV for more than 48 hours. Patients were randomized to receive nebulized amikacin (500 mg, bid), or saline (bid), for 7 days, or until extubation or death. The primary outcome was VAP incidence in 28 days. Continuous variables were compared using t test or Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using chi-square test. Cox proportional-hazards regression was performed with adjustments for potential confounders.

Results: We included 27 patients, 13 in the amikacin group. VAP incidence was not significantly different between amikacin and control groups (10,8/1000 vs. 16,6/1000 MV days, $p = 0,77$). Regarding the secondary outcomes, the prophylaxis with amikacin did not reduce the incidence of tracheobronchitis (VAT) (12,2/1000 vs. 5,5/1000 MV days, $p = 0,63$), the VAP ratio (7,7% vs. 21,4%, $p = 0,32$), the VAT ratio (7,7% vs. 7,1%, $p = 0,95$), the length of stay in the ICU (6,3 vs. 3,3 days out of ICU at day 28, $p = 0,33$), the ICU mortality (46,2% vs. 71,4%, $p = 0,18$), and the hospital mortality (53,9% vs. 71,4%, $p = 0,35$).

Conclusions: Prophylactic nebulized amikacin was not effective in reducing the incidence of VAP, and did not improve the clinical evolution of ICU patients.

Key-words: ventilator-associated pneumonia; antibiotics; mechanical ventilation; amikacin; inhalatory, prevention.

Lista de tabelas

Tabela 1 *Clinical pulmonary infection score (CPIS)*

Tabela 2 Critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)
para diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica

Lista de abreviaturas e siglas

AT	Aspirado traqueal
CAV	Condição associada à ventilação
CIAV	Complicação infecciosa associada à ventilação
CDC	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CIM	Concentração inibitória mínima
CPIS	<i>Clinical pulmonary infection index</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
HME	<i>Heat and moisture exchanger</i>
HU	Hospital Universitário
IC	Intervalo de confiança
LBA	Lavado broncoalveolar
MDR	Patógenos multi-resistentes
µm	Micrômetro
OR	<i>Odds ratio</i>
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
SAPS III	<i>Simplified acute physiology score</i>
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	<i>Sequential organ failure assessment</i>
sTREM--I	Receptor desencadeador expresso em células mielóides tipo I
TAV	Traqueobronquite associada à ventilação mecânica
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

Anexo

Anexo 1 Artigo “Effects of administration of inhaled amikacin in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a prospective and randomized study”.

Apêndices

- Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Apêndice 2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF

Sumário

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Definição e epidemiologia	12
1.2	Diagnóstico	14
1.3	Fisiopatologia e medidas preventivas	19
1.4	Antibióticos inalatórios na prevenção de PAV	21
1.5	Estudos clínicos sobre profilaxia de PAV com antibióticos inalatórios	24
2	JUSTIFICATIVA	28
3	HIPÓTESES	29
4	OBJETIVOS	30
4.1	Objetivo primário	30
4.2	Objetivos secundários	30
5	MÉTODOS	31
5.1	Desenho do estudo e pacientes	31
5.2	Procedimentos	31
5.3	Avaliações	32
5.4	Definições	32
5.5	Desfechos	33
5.6	Análise estatística	34
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
8	CONCLUSÃO	37
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

10	ANEXOS	46
10.1	Artigo “Effects of administration of inhaled amikacin in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a prospective and randomized study”	46
11	APÊNDICE	61
11.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
11.2	Parecer Consubstanciado do CEP	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição e epidemiologia

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é definida como a infecção do parênquima pulmonar de pacientes que já estejam em ventilação mecânica (VM) há pelo menos 48 horas (KALIL et al., 2016; TORRES et al., 2017). Apesar dos avanços em compreender os fatores envolvidos em sua gênese e as possibilidades de prevenção, a PAV continua sendo um desafio, constituindo-se na segunda infecção associada aos cuidados de saúde mais comum e a primeira dentro das unidades de terapia intensiva (UTI) (MAGILL et al., 2014).

Apesar da PAV ser sabidamente uma complicação comum, a frequência com que ela ocorre apresenta variações entre diferentes estudos, com números que vão de 9,3% a 38% (CHARLES et al., 2013; FAGON et al., 1993a; GUIMARAES; ROCCO, 2006; JAIMES et al., 2007; RELLO et al., 2002; SMULDERS et al., 2002). A forma mais fidedigna de se avaliar a incidência de PAV é calculando sua densidade por 1000 dias de VM. Estudo epidemiológico mundial, com dados coletados em 50 países entre 2012 e 2015, mostrou densidade de 12,2 casos por 1000 dias de VM (ROSENTHAL et al., 2016), uma redução em relação a 15,8 casos por 1000 dias de VM, número encontrado em estudo com a mesma metodologia e conduzido em 2009 (ROSENTHAL et al., 2012). Outras séries americanas, entretanto, mostraram densidades bem menores que essas mundiais, com valores entre 0,9 e 1,1 casos por 1000 dias de VM (DUDECK et al., 2011, 2013). Essa heterogeneidade de resultados decorre, dentre outros fatores, da dificuldade de se estabelecer o diagnóstico, do emprego de critérios diferentes para a caracterização da PAV, das diferenças das UTIs estudadas, com perfis distintos tanto em relação aos pacientes internados, quanto em relação à qualidade da assistência prestada.

No Brasil, poucos trabalhos forneceram dados sobre a incidência de PAV. Em um estudo observacional conduzido em uma UTI de 10 leitos de um hospital universitário, entre setembro de 1999 e fevereiro de 2001, os autores avaliaram 278 pacientes ventilados por pelo menos 48 horas. A PAV ocorreu

em 38,1% dos pacientes, correspondendo a uma densidade de 35,7 casos por 1000 dias de VM (GUIMARAES; ROCCO, 2006). Em outros dois estudos semelhantes, conduzidos em centros únicos, os autores encontraram incidência de 16,8 e 24,6 por 1000 dias de VM (ROCHA et al., 2008; RODRIGUES et al., 2009).

O risco de PAV é cumulativo, aumentando com os dias que o paciente permanece em VM e, portanto, exposto aos fatores envolvidos na patogênese da infecção. Entretanto, o risco diário é maior na primeira semana, quando é de 3%, reduzindo para 2% na segunda semana e para 1% a partir da terceira semana. Este risco diário decrescente reflete o alto risco inicial de PAV e sugere que os sobreviventes de longo prazo são pacientes com menor risco intrínseco para a infecção (COOK et al., 1998; JAIMES et al., 2007). Alternativamente, postula-se que a "exaustão" dos pacientes mais vulneráveis durante as primeiras 2 semanas leva ao declínio da incidência de PAV (APOSTOLOPOULOU et al., 2003a).

Além de ser frequente nas UTIs, a PAV tem o potencial de influenciar negativamente a evolução dos pacientes acometidos, inclusive aumentando a mortalidade dos mesmos. Não é simples estimar o impacto da PAV sobre a mortalidade, visto que vários outros fatores podem estar envolvidos, como a gravidade da condição de base, as comorbidades apresentadas pelo paciente, as complicações surgidas ao longo da internação. Neste sentido, aplicando técnicas estatísticas complexas, Bekaert e cols. (2011), em uma coorte de 4479 pacientes em VM por pelo menos 2 dias (1997 a 2008), estimaram em 4,4% a mortalidade atribuída à PAV em 30 dias e em 5,9% a mortalidade em 60 dias. Nessa mesma coorte, as taxas de mortalidade observadas em 30 e 60 dias foram de, respectivamente, 23,3% e 25,6%, mostrando que a maior parte dos óbitos entre pacientes que desenvolvem PAV não podem ser necessariamente atribuídos a ela. Melsen e cols. (2013) fazendo uma revisão sistemática de estudos sobre estratégias de prevenção de PAV, encontraram uma taxa de mortalidade atribuída a essa infecção de 13%, a qual era maior entre pacientes cirúrgicos e entre os com taxas médias de escore de gravidade na entrada (MELSEN et al., 2013). O impacto da PAV sobre pacientes muito graves ou com baixa gravidade é menor, pois eles já apresentam,

respectivamente, taxas de óbito ou muito elevadas ou muito baixas, sofrendo menos impacto da ocorrência de PAV.

Outros desfechos impactados pela ocorrência de PAV são a duração da VM, da internação em UTI e hospitalar, todos eles com consequências sobre os custos da internação. Avaliando uma coorte retrospectiva de mais de 80000 pacientes, de diferentes UTIs dos Estados Unidos, Kollef e cols. (2012) demonstraram que os pacientes que desenvolvem PAV permanecem mais tempo em VM (21,8 vs. 10,3 dias), internados em UTI (20,5 vs. 11,6 dias) e no hospital (32,6 vs. 19,5 dias) (KOLLEF; HAMILTON; ERNST, 2012). Outros estudos demonstraram resultados semelhantes, sempre com impacto negativo da PAV sobre esses desfechos (APOSTOLOPOULOU et al., 2003b; COOK et al., 1998; FAGON et al., 1993b; JAIMES et al., 2007; RELLO et al., 2002; TEJERINA et al., 2006). É claro que, da mesma forma que ocorre em relação ao impacto da PAV sobre a mortalidade, deve-se considerar que a maior gravidade dos pacientes, a presença de comorbidades e outras complicações podem explicar parte desses resultados negativos. Mesmo assim, a participação da PAV é inegável.

1.2. Diagnóstico

O diagnóstico de PAV é feito a partir da presença, em paciente há pelo menos 48 horas em VM, de achados clínicos e de exames complementares que sugiram a existência de infecção e de acometimento pulmonar. Como esses pacientes, habitualmente, são submetidos diariamente à radiografia de tórax, em geral, a suspeita inicial decorre do surgimento de uma nova opacidade alveolar ou da piora de uma já existente. Outros achados que reforçam a hipótese são: febre ou hipotermia, presença de secreção traqueal purulenta, piora da oxigenação, leucocitose (ou presença de mais de 10% de formas jovens de leucócitos) ou leucopenia (KALIL et al., 2016).

Ao longo dos anos, houve tentativas de se padronizar critérios para o diagnóstico de PAV. Um dos primeiros critérios foi proposto por Johanson e cols. (1972) e baseava-se na presença de novo ou progressivo infiltrado na radiografia de tórax associado a pelo menos dois dos seguintes achados:

secreção traqueal purulenta; leucocitose ($>12.000/\text{mm}^3$), leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) ou mais de 10% de formas jovens no leucograma; febre ($>38\text{ }^\circ\text{C}$) ou hipotermia ($<36\text{ }^\circ\text{C}$) (JOHANSON et al., 1972). Apesar de apresentarem valores de sensibilidade e especificidade apenas medianos (69% e 75%, respectivamente), estes critérios ainda hoje são amplamente empregados, talvez pela falta de outros que apresentem rendimentos muito superiores (FÀBREGAS et al., 1999). Esse baixo rendimento decorre da complexidade dos pacientes sob VM, expostos a várias condições que podem mimetizar PAV, tais como síndrome do desconforto respiratório agudo, embolia pulmonar, atelectasia, insuficiência cardíaca, hemorragia alveolar, pneumonia criptogênica organizante, toxicidade pulmonar por medicamentos, neoplasia, infecções em outros sítios (KALANURIA; ZAI; MIRSKI, 2014).

Uma outra tentativa de padronização do diagnóstico clínico de PAV foi a criação do escore CPIS (do inglês, *clinical pulmonary infection score*), que leva em conta os seguintes parâmetros: temperatura, leucograma, presença de secreção traqueal, seu aspecto e seus resultados microbiológicos, radiografia de tórax e oxigenação (Tabela 1) (PUGIN et al., 1991). Sua acurácia em diagnosticar PAV não difere muito da apresentada pelos critérios de Johanson. Uma meta-análise que compilou os resultados de 13 estudos encontrou sensibilidade de 65% e especificidade de 64% para o escore CPIS (SHAN; CHEN; ZHU, 2011). Dados como este e a maior complexidade de cálculo fazem com que o CPIS não seja tão utilizado na prática diária.

Tabela 1. Escore CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) para diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica

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	>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

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

Em 2018, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) atualizou suas recomendações para detecção de PAV, com o objetivo de padronizar e assim facilitar e aumentar as notificações dessa complicação da VM. A nova definição baseia-se em etapas progressivas, em que primeiramente caracteriza-se a presença de uma condição associada à VM, depois que essa condição tem características infecciosas e, por último, que ela se caracteriza como PAV possível ou provável (NATIONAL HEALTHCARE SAFETY NETWORK (NHSN) CDC/NHSN, 2018). Apesar de sua utilidade como ferramenta de controle de infecção associada aos cuidados de saúde, seu valor

prático, em comparação com as demais definições já em uso, ainda não foi definido.

Tabela 2. Critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) para diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica

Evento	Conceito	Definição
Condição associada à ventilação (CAV)	Nova deterioração respiratória	Após ≥ 2 dias de níveis de PEEP ou F_{iO_2} estáveis ou em redução, elevação da PEEP ≥ 3 cmH ₂ O ou da F_{iO_2} $> 20\%$, por ≥ 2 dias
Complicação infecciosa associada à ventilação (CIAV)	Nova deterioração respiratória com evidência de infecção	CAV mais Tax < 36 °C ou > 38 °C, ou leucócitos < 4000 ou $> 12.000/mm^3$, mais 1 ou mais antibiótico instituído e mantido por pelo menos 4 dias, dentro de 2 dias antes ou depois da ocorrência da CAV, excluindo os 2 primeiros dias de VM
Pneumonia possível	Nova deterioração respiratória com possível evidência de infecção respiratória	CIAV mais Gram de aspirado traqueal (AT) ou lavado broncoalveolar (LBA) com ≥ 25 neutrófilos e ≤ 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento, ou cultura positiva com patógeno potencialmente patogênico, dentro de 2 dias antes ou depois da ocorrência da CIAV, excluindo os 2 primeiros dias de VM
Pneumonia provável	Nova deterioração respiratória com provável evidência de infecção respiratória	CIAV mais Gram de AT ou LBA com ≥ 25 neutrófilos e ≤ 10 células epiteliais por campo de pequeno aumento, mais cultura de AT com $\geq 10^5$ ufc/ml, ou cultura de LBA $\geq 10^4$ ufc/ml, ou culturas semiquantitativas equivalentes de AT ou LBA, dentro de 2 dias antes ou depois da ocorrência da CIAV, excluindo os 2 primeiros dias de VM

http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_currentpdf (2018)

Em função das limitações do diagnóstico com base em parâmetros clínicos, radiológicos e de trocas gasosas, estudos passaram a tentar identificar

biomarcadores que possam melhorar o rendimento do diagnóstico de PAV, com destaque para a proteína C-reativa (PCR), a procalcitonina (PCT) e o receptor desencadeador expresso em células mielóides tipo I (sTREM-1). Apesar de alguns resultados iniciais promissores, ainda não há evidências que justifiquem o emprego dos mesmos na prática clínica (ANAND et al., 2009; LINSSEN et al., 2008). Outros biomarcadores também vêm sendo estudados, tais como a interleucina 1-beta, o fator estimulador de colônia de granulócitos, a proteína inflamatória de macrófagos alfa-1, a proteína D associada a surfactante pulmonar, fibras de elastina, entre outros (FAGON, 2011). Os resultados dos estudos existentes, entretanto, não permitem a recomendação para o uso clínico desses marcadores no diagnóstico de PAV. Sendo assim, na prática diária, este diagnóstico continua sendo feito com base nos achados clínicos, radiográficos, de leucograma e de oxigenação (KALIL et al., 2016).

Outro ponto importante sobre o diagnóstico de PAV é a definição de seu agente etiológico. Pela participação cada vez mais frequente de patógenos multi-resistentes (MDR), a identificação do agente etiológico deve ser sempre tentada. Apesar da bacteremia não ser evento comum em pacientes com PAV, ocorrendo em torno de 15% dos casos, recomenda-se a coleta de hemoculturas para todos os casos com suspeita clínica (AGBAHT et al., 2007). Por outro lado, deve-se ter em mente que uma hemocultura positiva nesses pacientes pode representar a presença de outro foco infeccioso, devendo motivar uma reavaliação clínica na busca desses possíveis diagnósticos, pois além do início ou troca de antibióticos, eles podem requerer medidas específicas, como a drenagem de coleções ou a retirada de cateteres (KUNAC et al., 2014). Além da hemocultura, deve-se tentar a identificação do agente etiológico por meio de cultura de secreção respiratória, a qual pode ser obtida por técnicas invasivas, como o lavado broncoalveolar, o escovado brônquico com cateter protegido ou o mini-lavado broncoalveolar, ou por técnica não-invasiva, ou seja, o aspirado traqueal. Estudos que compararam as técnicas invasivas com o aspirado traqueal não mostraram superioridade de uma sobre a outra em relação aos desfechos mais importantes, como mudanças de antibióticos, duração da VM e da internação na UTI e mortalidade (D'ARSIGN C. et al, 2006; RUIZ et al., 2000). Da mesma forma, parece não haver diferenças clinicamente relevantes se os resultados das culturas são expressos

de forma quantitativa ou semi-quantitativa (BERTON; KALIL; TEIXEIRA, 2014; SOLÉ VIOLÁN et al., 2000). Por isso, em função da maior disponibilidade, menor complexidade, com menores custos e riscos de complicações, o aspirado traqueal vem sendo recomendado e mais amplamente empregado (KALIL et al., 2016).

1.3. Fisiopatologia e medidas preventivas

A principal via de desenvolvimento da PAV é a partir da aspiração de patógenos que colonizam o trato aerodigestivo (DE LATORRE et al., 1995; DU MOULIN et al., 1982; VALLÉS et al., 1995). Outros mecanismos menos frequentes também são descritos, tais como a disseminação hematogênica (ALCÓN; FÀBREGAS; TORRES, 2003; LUNA et al., 1999), a inalação de aerossóis contaminados (SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005; SCHELD; MANDELL, 1991) e a infecção por contiguidade a partir do acometimento pleural (ESTES; MEDURI, 1995).

A colonização do trato aerodigestivo geralmente inicia-se pela orofaringe, com a modificação da flora original, geralmente composta por bactérias Gram-positivas, para uma flora composta predominantemente por bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus*. Entre os fatores associados a essas mudanças estão o uso de antibióticos, sobretudo de largo espectro (KOLLEF, 1993) e mudanças locais decorrentes da própria gravidade da doença. Entre estas mudanças estão a redução dos níveis de imunoglobulina A e fibronectina na mucosa, aumento da secreção de proteases, aumento dos receptores para bactérias, aumento do pH local e desnudamento da mucosa (SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005). Em função da importância da colonização da orofaringe na patogenia da PAV, medidas que visam sua redução vêm sendo testadas, com destaque para a higienização da cavidade oral com clorexidina (HUA et al., 2016), descontaminação oral com antibióticos tópicos (ROQUILLY et al., 2015), que pode ser associada ou não à descontaminação digestiva e associada ou não ao uso de antibiótico sistêmico por curtos períodos (BOS et al., 2017) e uso de probióticos (MANZANARES et al., 2016).

Outro fator que favorece a colonização do trato aerodigestivo é a alcalinização do estômago que ocorre nos pacientes críticos, sobretudo pela utilização de medicações para prevenção de lesão aguda da mucosa gastrointestinal ou úlcera de estresse (HERZIG et al., 2009) e que é potencializada pela administração contínua de nutrição enteral (KALLET; QUINN, 2005). Como medida para tentar reduzir essa colonização, pode-se substituir as medicações que elevam o pH gástrico (bloqueadores H₂ e inibidores de bomba de prótons) pelo sucralfato, na prevenção das lesões gástricas (PROD'HOM et al., 1994). Outra potencial medida para tentar reduzir o impacto da alcalinização do estômago como fator de risco na PAV é a acidificação da dieta, embora não haja evidência consistente da utilidade dessa estratégia (HEYLAND; BRADLEY; MANDELL, 1992).

Uma vez instalada a colonização do trato aerodigestivo por bactérias patogênicas, o próximo passo para a ocorrência de PAV é a aspiração das mesmas para as vias aéreas inferiores e parênquima pulmonar. O paciente em VM apresenta uma série de fatores que favorecem a aspiração. O nível de consciência rebaixado, seja por condição clínica, seja por sedação; o decúbito dorsal; a presença da cânula traqueal, que compromete a depuração mucociliar, o reflexo de tosse e mantém a glote aberta; a presença de sonda enteral e o risco de se ter resíduo gástrico aumentado e, conseqüentemente, vômitos, são alguns desses fatores (BAUER et al., 2000; BOUADMA; WOLFF; LUCET, 2012).

Medidas preventivas que atuam minimizando o risco de aspiração são eficazes na redução da PAV. A manutenção da cabeceira elevada é uma dessas medidas, sendo capaz de reduzir a ocorrência de PAV em comparação com a manutenção da posição supina (DRAKULOVIC et al., 1999).

Em relação à cânula traqueal, novos modelos utilizam balonetes produzidos com materiais mais finos e de formato cilíndrico ou em pera, os quais têm maior capacidade de vedação, reduzindo a aspiração de secreção para as vias aéreas inferiores, com potencial de reduzir a ocorrência de PAV (FERNANDEZ; LEVINE; RESTREPO, 2012). Outro modelo de cânula traqueal estudado na prevenção de PAV é o que permite a aspiração de secreções que se acumulam acima do balonete, na região subglótica, o que pode ser feito de forma contínua ou intermitente. Os estudos clínicos que avaliaram a eficácia

dessa cânula mostraram que ela reduz a ocorrência de PAV, sem entretanto reduzir a mortalidade dos pacientes (CAROFF et al., 2016; MAO et al., 2016; MUSCEDERE et al., 2011).

Outra fonte potencial de bactérias patogênicas que podem alcançar o trato respiratório inferior e culminar com a ocorrência de PAV são biofilmes que podem se formar na superfície interna das cânulas traqueais. Os biofilmes são muito resistentes à ação de antibióticos e das defesas do hospedeiro. Eles podem ser formados a partir de bactérias que foram aspiradas para as vias aéreas a partir da orofaringe, que irão colonizar a superfície interna da cânula e poderão então chegar ao trato respiratório. Essa sequência foi demonstrada por Feldman e cols (1999), que, em culturas seriadas ao longo de cinco dias, observaram a seguinte sequência de colonização: orofaringe, estômago, trato respiratório inferior e superfície interna da cânula traqueal (FELDMAN et al., 1999). Outros autores demonstraram uma boa correlação entre as bactérias presentes nos biofilmes e nas culturas de aspirado traqueal de pacientes com diagnóstico de PAV, sugerindo o papel do biofilme na patogênese desta infecção (ADAIR et al., 1999; GIL-PEROTIN et al., 2012).

Na tentativa de reduzir a formação de biofilmes e, conseqüente, a ocorrência de PAV, foi desenvolvida uma cânula traqueal com sua parede interna revestida com polímero de prata. Estudos iniciais mostraram redução da colonização bacteriana nos tubos (RELLO et al., 2006) e redução da ocorrência de PAV (KOLLEF et al., 2008). Posteriormente novos estudos semelhantes foram conduzidos e metanálises de seus resultados mostraram efeito protetor sobre a ocorrência de PAV, mas sem impacto sobre a mortalidade (LI et al., 2012; ROQUILLY et al., 2015; TOKMAJI et al., 2015). Além do revestimento da superfície interna da cânula traqueal com prata, outra estratégia para reduzir a formação de biofilme e prevenir a PAV é o emprego de antibióticos inalatórios, como será discutido mais adiante.

1.4. Antibióticos inalatórios na prevenção de PAV

Embora já tenha sido estudado no passado, o uso de antibióticos inalatórios em paciente em ventilação mecânica, durante muitos anos, não se

firmou como prática rotineira (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; KALIL et al., 2016) Mais recentemente, com resultados positivos alcançados com o emprego dos mesmos em pacientes com bronquiectasias, sobretudo por fibrose cística, essa estratégia voltou a chamar atenção (CAMPBELL; SAIMAN, 1999; RAMSEY et al., 1999).

A via inalatória permite que diferentes antibióticos, tais como aminoglicosídeos, vancomicina, carbapenêmicos, colistina e polimixina B, alcancem nas vias aéreas e parênquima pulmonar concentrações superiores às mínimas necessárias para ação dos principais patógenos envolvidos nas infecções respiratórias, incluindo os MDR (HAGERMAN; HANCOCK; KLEPSEK, 2006; LUYT et al., 2009; PALMER, 2009). Ao mesmo tempo, os níveis alcançados no sangue são baixos, o que reduz a ocorrência de eventos adversos sistêmicos, como a nefrotoxicidade, e também o risco de outras infecções, como a por *Clostridium difficile* (LUYT et al., 2009; WEERS, 2015). Essas características, tornam a via inalatória uma opção atraente para a administração profilática de antibióticos, não só porque ela pode reduzir a formação do biofilme na superfície interna da cânula traqueal, mas também porque ela pode reduzir o inóculo bacteriano que atinge vias aéreas inferiores e parênquima a partir de aspiração de secreções da orofaringe e região subglótica (PALMER, 2009).

Apesar dos primeiros estudos de profilaxia antibiótica administrada pela via respiratória terem empregado a instilação traqueal da medicação, os melhores resultados foram alcançados pela administração dos mesmos por nebulização, técnica adotada nos dias de hoje. No entanto, mesmo com a nebulização, a distribuição do medicamento e sua deposição pulmonar depende de uma série de fatores, como, por exemplo, a forma como os aerossóis são gerados. Os nebulizadores mais usados na prática clínica são os de jato, mas a deposição pulmonar alcançada com eles é a menor, ficando em torno de 15% da dose administrada. Esta proporção aumenta para 30% a 40% com os ultrassônicos e para 40% a 60% com os nebulizadores *mesh* (POULAKOU et al., 2017).

Além do tipo de nebulizador, os ajustes da VM também interferem na deposição dos aerossóis nos pulmões. Em primeiro lugar, deve-se aspirar as

secreções do paciente e ter o cuidado de conectar o nebulizador no ramo inspiratório do circuito, mantendo uma distância de 30-40 cm do conector da cânula traqueal, mas já distal ao filtro HME, para evitar que o mesmo retenha a medicação. A deposição é maior com o emprego de frequência respiratória menor, fluxo inspiratório menor e volume corrente maior, fatores que, em conjunto, prolongam o tempo inspiratório. Caso esteja em uso, o *flow-by* deve ser desabilitado. Quando se utiliza um fluxo externo ao ventilador para a geração do aerossol, este deve ser de pelo menos 8 l/min (DHAND, 2007, 2008).

Entre os antibióticos que podem ser administrados pela via inalatória durante a VM estão os aminoglicosídeos, com estudos farmacológicos e clínicos tendo sido conduzidos com amicacina, gentamicina e tobramicina. As concentrações obtidas nas vias aéreas e no parênquima pulmonar, quando esses antibióticos são utilizados nas mesmas doses e periodicidades empregadas na via endovenosa, são superiores às concentrações inibitórias mínimas (CIM) descritas para os patógenos contra os quais eles são indicados. Por exemplo, Niederman e cols. (2007) mostraram que a nebulização com 400 mg de amicacina a cada 12 horas associou-se a boa distribuição e concentração da droga no parênquima pulmonar, com concentrações séricas inferiores àquelas relatadas como tóxicas (NIEDERMAN et al., 2007). Da mesma forma Montgomery e cols. (2014), administrando amicacina inalatória a oito pacientes em VM, observaram elevados níveis de antibiótico nas vias aéreas, com baixos níveis séricos. Eles também mostraram a segurança do procedimento, não tendo encontrado alterações nos sinais vitais, nas trocas gasosas, nos parâmetros ventilatórios ou laboratoriais (MONTGOMERY et al., 2014).

Os antibióticos inalatórios têm se mostrado seguros, sobretudo porque os baixos níveis séricos alcançados reduzem os riscos de efeitos adversos sistêmicos. Localmente, há relato de ocorrência de broncoespasmo, mas com boa resposta ao tratamento com broncodilatadores inalatórios (FALAGAS et al., 2006). Uma das grandes preocupações com toda antibioticoterapia profilática é o potencial de seleção de patógenos resistentes. Com a via inalatória, não há impacto sobre a flora em outros sítios e, nas vias aéreas, os estudos clínicos

mostraram que esta profilaxia não se associa a maior risco de emergência de cepas resistentes (PÓVOA et al., 2018).

1.5. Estudos clínicos sobre profilaxia de PAV com antibióticos inalatórios

Seis estudos clínicos prospectivos avaliaram o impacto da profilaxia de PAV com antibiótico por via respiratória sobre a ocorrência dessa infecção e sobre outros desfechos clínicos, três deles através de nebulização e três por instilação endotraqueal. Entre eles, o que apresentou maior rigor em seus métodos foi o conduzido por Karvouniaris e cols. e publicado em 2015 (KARVOUNIARIS et al., 2015). Eles conduziram um estudo prospectivo, randomizado, aberto, em uma única UTI na Grécia, para avaliar os efeitos da administração de colistina inalatória (500.000 unidades de 8/8 horas) por dez dias, em comparação com placebo, na incidência de PAV. Foram incluídos todos os pacientes internados no período, com mais de 18 anos e em VM por mais de 48 horas, sendo excluídos aqueles já com infecção respiratória, com DPOC grave, colonizados por bactérias resistentes à colistina, alérgicos ao antibiótico e gestantes. Foram incluídos 168 pacientes, dos quais 84 receberam colistina e 84, placebo. A PAV ocorreu menos frequentemente no grupo colistina (16,7% vs. 29,8%, respectivamente, com $p=0,07$), com o mesmo comportamento sendo observado quando as taxas foram apresentadas como densidade de incidência por 1000 dias VM (11,4 vs. 25,6/1000 dias de VM, com $p<0,001$). Apesar da redução da incidência da PAV, a profilaxia com colistina inalatória não reduziu as durações de internação na UTI (16,5 vs. 13,0 dias, $p=0,31$) ou hospitalar (23 vs. 19 dias, $p=0,38$), e nem a mortalidade na UTI (25 vs. 29 dias, $p=0,62$) ou hospitalar (29 vs. 31 dias, $p=0,87$). Não se observaram diferenças entre os grupos em relação à emergência de bactérias resistentes à colistina e, em relação a eventos adversos, apenas dois pacientes apresentaram broncoespasmo com a nebulização com colistina (KARVOUNIARIS et al., 2015).

Em um outro estudo, Claridge e cols. (2007) avaliaram a eficácia da nebulização de ceftazidima (250 mg de 12/12 h, N=53), em comparação com

placebo (mesmo volume, N=52), em relação à ocorrência de PAV. Pacientes admitidos em uma UTI de trauma, em VM e com alto risco de desenvolverem PAV, eram randomizados a receber o antibiótico ou solução salina, de forma cegada, por sete dias ou até a extubação. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ocorrência de PAV dentro de 2 semanas (40% no grupo ceftazidima vs. 46% no grupo placebo), ou dentro de 30 dias (49% no grupo ceftazidima vs. 50% no grupo placebo). Também não se observaram diferenças em relação a outros desfechos, como mortalidade, duração da VM e duração da internação na UTI. Também não houve diferença entre os grupos em relação a infecções por patógenos MDR, as quais ocorreram em 28% dos pacientes que receberam ceftazidima e em 23% entre os que receberam placebo (CLARIDGE et al., 2007).

Em outro estudo bastante semelhante, Wood e cols. (2002) avaliaram, em pacientes admitidos em uma UTI de trauma e com perspectiva de permanecer em VM por mais de sete dias, a eficácia da nebulização com ceftazidima na prevenção de PAV. Os pacientes eram randomizados a receber, de forma duplo-cega, ceftazidima (250 mg, N=20) ou o mesmo volume de solução salina (N=20), ambos de 12/12 horas, durante 7 dias ou até a extubação ou ocorrência de PAV, o que acontecesse primeiro. Os pacientes que receberam ceftazidima apresentaram menores taxas de PAV em 14 dias ($p=0,021$) e durante a internação na UTI ($p=0,022$). Não se observaram, entretanto, diferenças entre os grupos em relação à duração da VM e da internação na UTI, nem em relação à mortalidade (WOOD et al., 2002).

Nos outros três estudos que avaliaram o impacto de antibióticos administrados por via respiratória na prevenção de PAV, os mesmos foram administrados por instilação traqueal. No mais recente entre eles, Rouby e cols. (1994) avaliaram a eficácia da instilação intratraqueal de colistina na prevenção de PAV. Nele a colistina foi administrada a 347 pacientes ventilados há pelo menos 72 horas, por 14 dias ou até a extubação, entre julho de 1989 e agosto de 1991. Esses pacientes foram comparados com outros 251, ventilados entre abril de 1988 e junho de 1989, os quais não haviam recebido a medicação. Entre os pacientes que sobreviveram, a colistina reduziu a ocorrência de PAV (27% vs. 31% no grupo controle, com $p<0,01$). O mesmo comportamento observou-se entre os pacientes que morreram, os quais foram submetidos a

análise histopatológica dos pulmões, evidenciando redução da PAV de 61% entre os que não receberam antibiótico profilático para 36% entre os que receberam ($p < 0,001$). Apesar da redução da ocorrência de PAV, a profilaxia com colistina não teve impacto sobre a mortalidade, que se manteve em 14% nos dois grupos (ROUBY et al., 1994).

Anteriormente, Lode e cols (1992) tinham realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, multicêntrico (cinco UTIs), entre 1985 e 1987, com o objetivo de investigar o efeito da administração endotraqueal de gentamicina na colonização, infecção e mortalidade em pacientes em VM. Foram incluídos pacientes ventilados por um período mínimo de 4 dias, os quais foram randomizados a receber gentamicina (N=85) ou placebo (N=77), por instilação endotraqueal, já a partir do primeiro dia de VM. Apesar de evidenciar a redução de colonização por Gram-negativos e *S. aureus*, não se observou redução nas taxas de PAV e nem na mortalidade (LODE et al., 1992).

Por fim, já em 1974, Klastersky e cols tinham avaliado, pela primeira vez, a efetividade da instilação traqueal de um antibiótico na prevenção de PAV. Foram incluídos pacientes de uma UTI neurocirúrgica, os quais foram randomizados a receber gentamicina (80 mg de 8/8 h, N=43) ou solução salina (no mesmo volume, também de 8/8 h, N=42), ambas por instilação traqueal. Os pacientes que receberam gentamicina apresentaram menor número de infecção pulmonar com comprovação microbiológica e necessidade de tratamento com antibiótico sistêmico (5 vs. 17, respectivamente, com $p < 0,01$). Apesar dessa redução na ocorrência de PAV, a mortalidade não foi significativamente diferente entre os dois grupos (23 e 16 casos, respectivamente). Os autores observaram ainda níveis discretamente maiores de concentração inibitória mínima da gentamicina entre as cepas isoladas de pacientes que receberam o antibiótico, em comparação ao placebo, sugerindo a possibilidade de emergência de resistência com essa medida profilática (KLASTERSKY et al., 1974).

Apesar das características diferentes desses seis estudos, como o tipo de população estudada, o antibiótico empregado e a via de administração, e do extenso período ao longo do qual eles foram publicados, o que implica em diferenças nos demais cuidados praticados na terapia intensiva, conduzimos uma metanálise de seus resultados. Quando os resultados dos seis estudos

foram avaliados em conjunto, observou-se redução na ocorrência de PAV, com odds ratio de 0,53 (IC-95% de 0,34-0,84). Quando, em uma análise de sensibilidade, separaram-se os estudos com administração do antibiótico por nebulização ou instilação traqueal, a redução da PAV ocorreu somente com a nebulização (odds ratio de 0,46, com IC-95% de 0,22-0,97). Apesar da redução da PAV, não houve redução da mortalidade com a profilaxia antimicrobiana por via respiratória (odds ratio de 0,89, com IC-95% de 0,64-1,25). Apenas dois estudos avaliaram a ocorrência de PAV por patógenos multirresistentes e a metanálise dos seus resultados evidenciou que ela não aumentou com a profilaxia antimicrobiana (odds ratio de 0,67, com IC-95% de 0,17-2,62) (PÓVOA et al., 2018).

2. JUSTIFICATIVA

Embora os conhecimentos da fisiopatologia da PAV apontem para um potencial benefício da utilização de antibióticos inalatórios na prevenção dessa infecção, as evidências atuais não são suficientes para a recomendação do emprego dessa estratégia de forma rotineira. Sendo assim, optamos por conduzir um ensaio clínico randomizado piloto, para avaliar a viabilidade e a eficácia da administração de amicacina inalatória na prevenção de PAV, em uma UTI clínico-cirúrgica.

3. HIPÓTESES

H0: A profilaxia com amicacina inalatória não reduz a incidência de PAV.

H1: A profilaxia com amicacina inalatória reduz a incidência de PAV.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primário

Avaliar o impacto da profilaxia com amicacina inalatória sobre a densidade de incidência de PAV em 28 dias.

4.2. Objetivos secundários

Avaliar o impacto desta profilaxia sobre:

- Taxa de pacientes com PAV nos primeiros 28 dias;
- Densidade de incidência de traqueobronquite associada à ventilação mecânica (TAV) em 28 dias;
- Taxa de pacientes com TAV nos primeiros 28 dias;
- Número de dias vivos e fora da VM em 28 dias;
- Número de dias vivos e fora da UTI em 28 dias;
- Mortalidade em 28 dias;
- Mortalidade na UTI;
- Mortalidade hospitalar;
- Ocorrência de broncoespasmo;
- Ocorrência de insuficiência renal.

Avaliar a viabilidade da administração da medicação por via inalatória.

5. MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo e pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, aberto, placebo-controlado, que foi conduzido em um único centro: a Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Federal de Juiz de Fora (UTI-HU-UFJF), entre maio de 2017 e fevereiro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HU-UFJF (CAAE: 2.148.632).

Foram incluídos pacientes consecutivamente internados na UTI-HU-UFJF, com idade igual ou maior que 18 anos, intubados e com expectativa de permanecer em VM por pelo menos 48 horas.

Os critérios de exclusão foram: qualquer infecção respiratória no momento da intubação traqueal (por exemplo, pneumonia, exacerbação de DPOC ou de bronquiectasias), alergia a amicacina, gravidez, condição clínica prévia com expectativa de vida inferior a três meses, decisão médica por cuidados paliativos durante a internação na UTI. O consentimento pós-informação foi solicitado aos parentes mais próximos dos pacientes.

5.2. Procedimentos

Os pacientes foram randomizados para receber amicacina inalatória (solução injetável de amicacina, 500 mg/2 ml, diluída em 3 ml de soro fisiológico a 0,9%) ou placebo (5 ml de soro fisiológico a 0,9%), a cada 12 horas. A nebulização era feita por nebulizador a jato colocado no ramo inspiratório do circuito, sem qualquer mudança nos parâmetros da VM durante o procedimento. A profilaxia foi administrada durante os primeiros sete dias de VM, ou até a extubação ou óbito, o que acontecesse primeiro. A ocorrência de infecção respiratória, PAV ou TAV, não era razão para a suspensão da nebulização (amicacina ou placebo).

A randomização foi feita com blocos de seis pacientes, os quais eram alocados em cada grupo na razão de 1 para 1, com o objetivo de se obter uma

distribuição balanceada entre os dois braços do estudo. Dentro de cada bloco, uma sequência de números aleatórios era gerada por um observador independente e inserida em envelopes opacos e lacrados, os quais eram abertos após a inclusão do paciente no estudo.

5.3. Avaliações

Os seguintes dados foram coletados no dia da inclusão no estudo: idade, sexo, procedência (emergência, enfermaria clínica, enfermaria cirúrgica ou outra UTI), diagnóstico da internação, SAPS III (do inglês, *simplified acute physiology score*), SOFA (do inglês, *sequential organ failure assessment*), comorbidades, número de dias internado no hospital antes da admissão na UTI, número de dias na UTI antes da intubação traqueal, parâmetros ventilatórios, gasometria arterial, creatinina sérica, uso de antibiótico sistêmico, vasopressor ou corticoide. Durante o período em que o paciente recebeu amicacina ou placebo, foram avaliadas diariamente a creatinina e a necessidade ou não de nebulização com broncodilatador.

Sete e 14 dias após a intubação traqueal foram coletados aspirado traqueal para cultura quantitativa, a qual era considerada positiva se houvesse crescimento superior a 10^5 ufc/ml. O material era processado no Laboratório de Microbiologia do HU-UFJF e as culturas realizadas em dois meios principais: Ágar Sangue e Ágar MacConkey. Foram obedecidos os critérios internos do laboratório acerca das condições de assepsia e esterilidade do local de trabalho, bem como de temperatura das placas inoculadas, as quais eram analisadas a cada 24 horas. As culturas eram consideradas negativas após 3 dias sem crescimento. A cultura de aspirado traqueal também era realizada se houvesse suspeita clínica de PAV ou TAV.

5.4. Definições

PAV foi definida clinicamente pela presença de novo ou progressivo infiltrado radiográfico associado a pelo menos dois dos seguintes critérios, em

pacientes com mais de 48 h de VM: 1. febre (temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia (temperatura $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$); 2. leucocitose ($>12.000/\text{mm}^3$ ou com mais de 10% de formas jovens) ou leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$), 3. presença de secreção traqueal purulenta. O diagnóstico foi confirmado pela presença de um patógeno potencialmente causador de infecção respiratória identificado no aspirado endotraqueal. TAV foi definida pela presença de secreções respiratórias purulentas, com patógeno potencialmente causador de infecção respiratória identificado no aspirado endotraqueal, associado a febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia ou presença de mais de 10% de formas jovens, sem evidência radiográfica de pneumonia (KALIL et al., 2016).

Os patógenos foram considerados como resistentes a múltiplas drogas (MDR) de acordo com os seguintes critérios: 1. Enterobactéria não susceptível a pelo menos 1 antibiótico de três ou mais das seguintes categorias: aminoglicosídeos, penicilinas antipseudomonas + inibidores de betalactamase, carbapenêmicos, cefalosporinas de espectro não estendido; cefalosporinas de espectro alargado, cefamicinas, fluoroquinolonas, inibidores da via do folato, gliciliclinas, monobactâmicos, penicilinas, penicilinas + inibidores de betalactamase, fenicóis, ácidos fosfônicos, polimixinas, tetraciclinas; ou 2. *Pseudomonas aeruginosa* não susceptível a pelo menos 1 antibiótico de três ou mais das seguintes categorias: aminoglicosídeos, penicilinas antipseudomonas + inibidores de betalactamase, carbapenêmicos antipseudomonas, fluoroquinolonas antipseudomonas, monobactâmicos, ácidos fosfônicos, polimixinas; ou 3. *Acinetobacter baumannii* não susceptível a pelo menos 1 antibiótico de três ou mais das seguintes categorias: aminoglicosídeos, penicilinas antipseudomonas + inibidores de betalactamase, carbapenêmicos antipseudomonas, fluoroquinolonas antipseudomonas, penicilinas antipseudomonas + inibidores de betalactamase, cefalosporinas de largo espectro, inibidores da via do folato, penicilinas + inibidores de betalactamase, polimixinas, tetraciclina (MAGIORAKOS et al., 2012).

5.5. Desfechos

O desfecho primário foi a densidade de incidência de PAV em 28 dias, definida como número de casos de PAV por 1.000 dias de VM nos primeiros 28 dias. Os desfechos secundários incluíram a taxa (porcentagem) de pacientes com PAV nos primeiros 28 dias de VM, densidade de incidência e taxa de TAV em 28 dias, número de dias vivos e fora da VM em 28 dias, número de dias vivos e fora da UTI em 28 dias, mortalidade em 28 dias, na UTI e hospitalar, ocorrência de broncoespasmo, insuficiência renal e avaliação da viabilidade da administração da medicação por via inalatória.

5.6. Análise estatística

Os dados foram expressos como porcentagem, média e desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado (teste de Shapiro-Wilk). As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas utilizando-se teste t, as de distribuição não normal, pelo teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. A regressão proporcional de COX foi feita para comparar a densidade de incidência de PAV entre os grupos, ajustada para potenciais confundidores (idade, SOFA no dia da intubação traqueal e variáveis para as quais houve um desbalanço nas características de base entre os dois grupos, com um valor de $p < 0,10$). Todos os testes foram bicaudais e a significância foi de 0,05. Todas as análises foram realizadas com a versão 15.1 do STATA.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo intitulado “Effects of administration of inhaled amikacin in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a prospective and randomized study” que foi submetido a revista *Journal of Critical Care* em 02/09/2018. (ANEXO 1).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todo conhecimento sobre sua patogenia e, portanto, sobre possibilidades de medidas preventivas, a PAV continua sendo um problema global de saúde, mais grave em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil. Sua ocorrência agrava a evolução dos pacientes em UTI, com prolongamento do tempo de VM e de internação, culminando em aumento da mortalidade.

Como demonstrado por nossa revisão de literatura, a nebulização com antibióticos constitui-se em uma das opções de profilaxia da PAV. Além de poder reduzir a formação de biofilme bacteriano na superfície interna da cânula traqueal, ela pode atuar sobre bactérias que alcancem as vias aéreas inferiores e parênquima pulmonar, aspiradas de diferentes fontes, como os próprios biofilmes e também secreções a partir da orofaringe e região subglótica.

Apesar de toda esta fundamentação fisiopatológica, os resultados dos estudos clínicos não são categóricos em apontar a eficácia dos antibióticos inalatórios na prevenção da PAV. Por isso, optamos por conduzir um estudo piloto para avaliar a viabilidade desta conduta, bem como sua eficácia. O estudo, randomizado, controlado com placebo, unicêntrico e aberto, não mostrou benefícios com essa estratégia, embora deve ser salientado que o tamanho pequeno da amostra limitou o poder do mesmo em detectar diferenças entre os grupos. Por outro lado, a nebulização com antibióticos mostrou-se tecnicamente viável e segura, com baixa ocorrência de eventos adversos.

Pela importância da PAV, por sua natureza multifatorial, a qual implica na possibilidade de que diferentes estratégias preventivas sejam necessária, e também pelas limitações de nosso estudo, acreditamos que esses resultados negativos não são definitivos. A viabilidade desta medida, caracterizada neste estudo piloto, abre a perspectiva de que um estudo maior, preferencialmente multicêntrico, possa ser conduzido para ajudar a responder essa importante pergunta que permanece em aberto: os antibióticos inalatórios são eficazes em prevenir a PAV?

8. CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que, embora viável e segura, a profilaxia com amicacina nebulizada não reduziu a ocorrência de infecções respiratórias em pacientes em ventilação mecânica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

AGBAHT, K. et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 35, n. 9, p. 2064–2070, 2007.

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.

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, n. 4, p. 388–416, 15 fev. 2005.

ANAND, N. J. et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. **Chest**, v. 135, n. 3, p. 641–647, 2009.

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, 2003a.

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, 2003b.

BAUER, T. T. et al. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. **Seminars in Respiratory Infections**, v. 15, n. 4, p. 272–279, 2000.

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, n. 10, p. 1133–9, 2011.

BERTON, D. C.; KALIL, A. C.; TEIXEIRA, P. J. Z. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.10, 2014.

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.

BOUADMA, L.; WOLFF, M.; LUCET, J. C. Ventilator-associated pneumonia and its prevention. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 25, n.4, p. 395-404, 2012.

CAMPBELL, P. W.; SAIMAN, L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. **Chest**, v. 116, n. 3, 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. 830–840, 2016.

CHARLES, M. P. et al. Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. **Australasian Medical Journal**, v. 6, n. 4, p. 178–182, 2013.

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. J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. **Annals of Internal Medicine**, v. 129, n. 6, p. 433–440, 1998.

D'ARSIGN, C. et al. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 25, p. 2619–30, 2006.

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.

DHAND, R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. **Current Opinion in Critical Care**, v.13, n.1, p.37-38, 2007.

DHAND, R. Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation: From Basic Techniques to New Devices. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 21, n. 1, p. 45–60, 2008.

DRAKULOVIC, M. B. et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. **The 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. **The Lancet**, v. 319, 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.

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.

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. 867–873, 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, 1993a.

FAGON, J.-Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Critical Care**, v. 15, n. 2, p. 130, 2011.

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, 1993b.

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, p.23 2006.

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.

FERNANDEZ, J. F.; LEVINE, S. M.; RESTREPO, M. I. Technologic advances in endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v.142, n.1, p.231-238, 2012.

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, p. R93, 2012.

GUIMARAES, M. M. DE 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. 339–346, 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.

HERZIG, S. J. et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. **JAMA**, v. 301, n. 20, p. 2120–2128, 2009.

HEYLAND, D.; BRADLEY, C.; MANDELL, L. A. Effect of acidified enteral feedings on gastric colonization in the critically ill patient. **Critical Care**

Medicine, v. 20, n. 10, p. 1388–1394, 1992.

HUA, F. et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.10, 2016.

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.

JOHANSON, W. G. et al. 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.

KALANURIA, A. A.; ZAI, W.; MIRSKI, M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. **Critical Care**, v.18, n.2, 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.

KALLET, R. H.; QUINN, T. E. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. **Respiratory Care**, v. 50, n. 7, p. 910-921-923, 2005.

KARVOUNIARIS, M. et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. **European Respiratory Journal**, v. 46, n. 6, p. 1732–1739, 2015.

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.

KOLLEF, M. H. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. **JAMA**, v. 270, n. 16, p. 1965–70, 1993.

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.; HAMILTON, C. W.; ERNST, F. R. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 250–256, 2012.

KUNAC, A. et al. Bacteremia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Marker for Contemporaneous Extra-Pulmonic Infection. **Surgical Infections**, v. 15, n. 2, p. 77–83, 2014.

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.

LINSSEN, C. F. M. et al. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 3, p. 293–298, 2008.

LODE, H. et al. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 18 Suppl 1, p. S24-S27, 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.1-10, 2009.

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

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

MANZANARES, W. et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 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.253, 2016.

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.

MONTGOMERY, A. B. et al. 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. **Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery**, v. 27, n. 6, p. 441–448, 2014.

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.

NATIONAL HEALTHCARE SAFETY NETWORK (NHSN)CDC/NHSN. **Patient Safety Component Manual**, 2018. [Internet]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_currentpdf/>. Acessado em 15/09/2018.

NIEDERMAN, M. S. et al. Inhaled amikacin reduces IV antibiotic use in intubated mechanically ventilated patients [abstract]. **American Journal of**

Respiratory and Critical Care Medicine, v.175, p. A326, 2007.

PALMER, L. B. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. **Current Opinion in Critical Care**, v.15, n.15 , p.413-418, 2009.

POULAKOU, G. et al. Inhaled Antimicrobials for Ventilator-Associated Pneumonia: Practical Aspects. **Drugs**, v. 77, n. 13, p. 1399–1412, 2017.

PÓVOA, F. C. C. et al. 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**, v. 43, p. 240–245, 2018.

PROD'HOM, G. et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer: A randomized controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 120, n. 8, p. 653–662, 1994.

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, 1991.

RAMSEY, B. W. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 1, p. 23–30, 1999.

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.

ROCHA, L.A. 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. DE 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.

RUIZ, M. et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: Evaluation of outcome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, n. 1, p. 119–125, 2000.

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. 725-39-41, 2005.

SCHELD, W. M.; MANDELL, G. L. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. **Reviews of Infectious Diseases.**, v. 13 Suppl 9, n.1, p. S743–S751, 1991.

SHAN, J.; CHEN, H.-L.; ZHU, J.-H. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. **Respiratory Care**, v. 56, n. 8, p. 1087–1094, 2011.

SMULDERS, K. et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. **Chest**, v. 121, p. 858–862, 2002.

SOLÉ VIOLÁN, J. et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 8, p. 2737–41, 2000.

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. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.8, 2015.

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, n. 3, p.21-26, 10 set. 2017.

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.

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

WOOD, G. C. 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.

Anexo 1

Effects of administration of inhaled amikacin in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a prospective and randomized study

ABSTRACT

Purpose: We evaluated if prophylactic nebulization with amikacin reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP).

Methods: We conducted a prospective, randomized, single center, open-label study, in a clinical surgery intensive care unit (ICU). Inclusion criteria were adult patients, tracheal intubation and mechanical ventilation (MV) 48 hours. Patients were randomized to receive nebulized amikacin (500 mg, bid), or saline (bid), for 7 days, or until extubation or death. The primary outcome was VAP incidence in 28 days.

Results: We included 27 patients, 13 in the amikacin group. VAP incidence was not significantly different between amikacin and control groups (10.8/1000 vs. 16.6/1000 MV days, $p=0.77$). Regarding the secondary outcomes, the prophylaxis with amikacin did not reduce the incidence of tracheobronchitis (VAT) (12.2/1000 vs. 5.5/1000 MV days, $p=0.63$), the VAP ratio (7.7% vs. 21.4%, $p=0.32$), the VAT ratio (7.7% vs. 7.1%, $p=0.95$), the length of stay in the ICU (6.3 vs. 3.3 days out of ICU at day 28, $p=0.33$), the ICU mortality (46.2% vs. 71.4%, $p=0.18$), and the hospital mortality (53.9% vs. 71.4%, $p=0.35$).

Conclusion: Prophylactic nebulized amikacin was not effective in reducing the incidence of VAP, and did not improve the clinical evolution of ICU patients.

INTRODUCTION

Despite the advances in the prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) achieved in the last years, this hospital-acquired infection is still a frequent problem, and is the most common infection in mechanically ventilated patients (1). VAP not only increases the duration of mechanical ventilation, but also prolongs the intensive care unit (ICU) and hospital length of stay (2). Patients with VAP have all-cause mortality that ranges from 20% to 50%, and the attributable mortality of VAP, which is the percentage of deaths that would not have occurred in the absence of the infection, is about 13% (3).

Many factors are involved in the pathogenesis of VAP, including the bacterial biofilm that develops on the internal surface of the endotracheal tube during mechanical ventilation. The inhalation of bacteria dislodged from these biofilms may result in VAP in intubated patients (4). Many studies have shown that the use of silver-coated endotracheal tube decreases the biofilm formation (5, 6), and reduces the incidence of VAP, a fact that confirms the importance of this source of bacteria in the pathogenesis of VAP (7, 8).

Another possible strategy to reduce the bacterial biofilm and, consequently, to prevent VAP, is the administration of inhaled antibiotics. A few controlled studies have shown conflicting results (9, 10, 11), and the guidelines for the management of patients with VAP do not recommend inhaled antibiotics for the prevention of VAP, because the efficacy of this strategy is not well established, and there are still concerns about the risks of emergence of multiresistant pathogens (3, 12). We, therefore, assessed if nebulized amikacin reduces the occurrence of VAP in an ICU with a high incidence rate of this infection.

METHODS

Design and patients

We conducted a randomized, open-label, placebo-controlled study in a 9-bed Intensive Care Unit (ICU), at the University Hospital of the Universidade Federal de Juiz de Fora (Juiz de Fora, Brazil), from May 2017 to February 2018. The local ethics committee approved the study, and written informed consent was obtained from the patients' next of kin.

We enrolled consecutive patients admitted to the ICU, aged 18 years or older, who were intubated and expected to stay mechanically ventilated for at least 48 hours. Exclusion criteria were: any respiratory infection at the moment of endotracheal intubation (e.g. pneumonia, COPD or bronchiectasis exacerbation), allergy reported to amikacin, pregnancy, previous medical condition with a life expectancy of less than three months, medical decision not to resuscitate.

Procedures

Patients were randomized to receive either nebulization of amikacin (injectable amikacin solution, 500 mg/2 mL, diluted in 3 mL of 0.9% saline) or 0.9% saline (5 mL), twice daily. Nebulization was performed through a jet nebulizer placed in the inspiratory limb of the ventilator tubing, without any change in the ventilator parameters during the procedure. Patients received prophylaxis or placebo for the first seven days of mechanical ventilation or until extubation or death, whichever occurred first. Randomization was performed with a 1-to-1 allocation in blocks of six patients, to achieve a balanced distribution between the two arms. Within each block, a random number sequence was generated by an independent observer and inserted in sealed opaque envelopes.

Outcomes

The primary outcome was the VAP incidence density rate (IDR) at day 28 (the number of VAP cases per 1000 ventilation days within the first 28 days of MV). Secondary outcomes included the ratio (percentage) of patients with VAP at day 28, ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) ratio (percentage) and

IDR at day 28, number of days alive and out of MV within 28 days, number of days alive and out of the ICU within 28 days, mortality at day 28, ICU, hospital mortality and assess the viability and safety of amikacin.

Definitions

VAP was clinically defined by the presence of new or progressive infiltrate at chest radiography associated to at least two of the following criteria: temperature $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ or $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$; white blood cell count $>12 \times 10^9$ or $<4 \times 10^9/\text{L}$; presence of purulent respiratory secretions. The diagnosis was confirmed by a positive pathogen identified on endotracheal aspirate. VAT was defined by the presence of purulent respiratory secretions, with a positive pathogen identified on endotracheal aspirate, associated to temperature $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ or $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$; white blood cell count $>12 \times 10^9$ or $<4 \times 10^9/\text{L}$, with no radiographic evidence of pneumonia (3).

The pathogens were considered multi-drug resistant (MDR) according to the following criteria: 1. enterobacteriaceae non-susceptible to at least 1 antibiotic from three or more of the following categories: aminoglycosides, antipseudomonal penicillins + betalactamase inhibitors, carbapenems, non-extended spectrum cephalosporins; extended-spectrum cephalosporins, cephamycins, fluoroquinolones, folate pathway inhibitors, glycylicyclines, monobactams, penicillins, penicillins + betalactamase inhibitors, phenicols, phosphonic acids, polymyxins, tetracyclines; or 2. *Pseudomonas aeruginosa* non-susceptible to at least 1 antibiotic from three or more of the following categories: aminoglycosides, antipseudomonal penicillins + betalactamase inhibitors, antipseudomonal carbapenems, antipseudomonal fluoroquinolones, monobactams, phosphonic acids, polymyxins; or 3. *Acinetobacter baumannii* non-susceptible to at least 1 antibiotic from three or more of the following categories: aminoglycosides, antipseudomonal penicillins + betalactamase inhibitors, antipseudomonal carbapenems, antipseudomonal fluoroquinolones, antipseudomonal penicillins + betalactamase inhibitors, extended-spectrum cephalosporins, folate pathway inhibitors, penicillins + betalactamase inhibitors, polymyxins, tetracyclines (13).

Data collection

We recorded the following data at the time of endotracheal intubation: age, sex, reason for intubation, simplified acute physiology score (SAPS 3), sequential organ failure assessment (SOFA), co-morbidities, number of days at the hospital before admission to the ICU, number of days at the ICU before intubation, ventilator settings, arterial blood gases results, use of systemic antibiotics, vasopressors and corticosteroids. During the period in which patients received nebulization of amikacin or placebo, the following variables were recorded daily: serum, creatinine, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, need of inhaled bronchodilators. At days 7 and 14, endotracheal aspirate samples were cultured.

Statistical analysis

Data was summarized as means and standard-deviations, medians and interquartile ranges, or percentages, as appropriate (Shapiro-Wilk test). Continuous variables were compared using t test or Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using chi-square test or the Fisher exact test. Cox proportional-hazards regression was performed with adjustments for age, SOFA at the day of tracheal intubation, and variables for which there was an imbalance at baseline between the two groups, with a p value <0.10 . All tests were 2-tailed, and significance was set at 0.05. All the analysis were performed with STATA version 15.1.

RESULTS

In total, 27 patients entered the study, 13 received nebulization of amikacin, and 14 received nebulization of saline (Figure 1). Baseline characteristics of participants are presented in table 1. All patients received the first nebulization within the first 24 hours of the study, and 85% received systemic antibiotics during the period of prophylaxis.

VAP IDR was 10.8/1000 MV days in the amikacin group, and 16.6/1000 MV days in the control group ($p=0.77$). There was not a statistically significant difference between the two groups regarding the VAT IDR, VAP, and VAT ratios. There was no difference between the two groups on 28-days, ICU, and hospital mortality mortality either. The number of days alive and out of MV and out of ICU were not different between the groups either (Table 2). After adjusting for age, SOFA at the day of tracheal intubation, and length of stay in hospital before admission at the ICU, there was no significant difference in the ratio of VAP between the two groups (HR = 0.87, CI 95% 0.03-30.4).

Table 3 shows the isolated pathogens in the tracheobronchial aspirates of patients who developed VAP, TAV, and airway colonization in both groups, throughout the study.

Two patients developed bronchospasm during the study (one in each group), but in both cases it was not necessary to stop the nebulization. The creatinine levels at day 7 was similar between the two groups (2.1 ± 0.6 in control group, and 1.8 ± 0.6 in amikacin group, $p = 0.75$), as well the differences between day 7 and baseline creatinine levels (0.2 ± 0.4 in control group, and 0.2 ± 0.4 in amikacin group, $p = 0.99$).

DISCUSSION

In this randomized clinical trial, inhaled amikacin, started within the first 24 hours of MV and used throughout seven days or until the extubation, did not decrease the ratio of VAP or VAT, compared to placebo.

The respiratory infections related to MV, VAP and VAT, occur mainly due to aspiration of microorganisms that colonize the oropharynx, those that grow in the secretions accumulated above the cuff of the tracheal tube, or that adhere to the internal surface of the cannula, producing a biofilm (14). Antibiotic nebulization has the potential for prevention of these infections since it can reduce the biofilm developing, and can also eradicate bacterias that reach the lower respiratory tract. The antibiotic concentrations achieved at these sites when they are properly administered by nebulization are high, which turns this strategy attractive even for the prevention of multi-drug resistant bacterial infections (15).

Three prospective randomized studies have evaluated the impact of inhaled antibiotic prophylaxis in the VAP ratios. Karvouniaris et al (9), have compared nebulization of colistin, for 10 days or until extubation, with nebulization of saline, and have found a reduction in the incidence density ratio of PAV for 1000 days of MV (11.4 vs. 25.6/1000 dias de VM, $p < 0.001$). Another clinical trial, carried out only among patients in MV for trauma, Wood et al (10) have demonstrated that inhaled ceftazidime for 7 days reduced VAP ratios in 14 days of MV, and during ICU stay. On the other hand, Claridge et al (11), have not found a statistical significant reduction in VAP's ratio with inhaled ceftazidime compared to saline, among patients in MV for trauma. These three studies have been analyzed by a meta-analysis, whose results have shown that inhaled antibiotics reduce the VAP ratios, with an odds ratio of 0.46 (95% CI, 0.22 – 0.97) (16).

We did not find benefits of the nebulization with amikacin in the prevention of VAP or VAT. Among the possible reasons for these negative results, is the low number of patients included in the study, which resulted in a low statistic power to demonstrate differences between the groups. Although it was a randomized study, because of the small number of included patients, it is possible that the baseline variables of the two groups were not well balanced.

Trying to minimize the effects of possible imbalances, we performed a multivariate analysis, including as co-variables xxxxx. However, we still did not find differences between the two groups. One should also consider that inhaled amikacin is not effective in preventing VAP and VAT, since multiple factors are involved in the pathogenesis of these infections ,and only one prophylaxis strategy may be not enough.

Prophylaxis with amikacin did not reduce 28-day, ICU or hospital mortality, and did not decrease the length of MV and the length of stay in the ICU. These results were expected, since the prophylaxis had no impact on the infections rates. On the other hand, nebulization with amikacin was feasible and safe. Throughout the study, only two patients developed bronchospasm (one from each group), and both presented good response with inhaled bronchodilators. Moreover, inhaled amikacin was not associated with an increase in the creatinine levels. Although the emergence of resistant microorganisms is a concern in patients using antibiotic prophylaxis, microorganisms were isolated only in two patients who were receiving amikacin: a *Candida albicans* in one, and an *Acinetobacter baumannii* susceptible to most tested antibiotics in another one. In fact, pathogens were isolated more frequently among patients who did not receive the prophylaxis. These results are in accordance with the pharmacological characteristics of amikacin. When administered by nebulization, it reaches concentrations in airways and lung tissue that are greater than the MIC (minimum inhibitory concentration) for amikacin for Gram-negative pathogens. At the same time, the antibiotic serum levels are low, below renal toxic concentrations (17).

This study has some significant limitations that must be considered. Since it was a pilot study, the small number of patients included limits the interpretation of its results, as discussed. Moreover, it was a single-center study, and so, the external validation of its findings is limited, since local characteristics, such as the most frequent pathogens involved in the infections, may interfere with the effectiveness of the prophylaxis. Another important limitation is that the administration of amikacin or saline was not blinded, although the outcomes were analyzed by a blinded observer. Finally, the impact of the prophylaxis with amikacin on the microflora was observed only with cultures from tracheal aspirates. The possible colonization of other sites was

not monitored (e.g. oropharynx and rectal cultures), and we cannot rule out the emergence of pathogens in those sites due to the use of amikacin.

In conclusion, our study showed that, although feasible and safe, the prophylaxis with nebulized amikacin did not reduce the occurrence of respiratory infections in patients in mechanical ventilation.

REFERENCES

1. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51.
2. Stone PW, Braccia D, Larson L. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. *Am J Infect Control* 2005; 33: 501–509.
3. A.C. Kalil, M.L. Metersky, M. Klompas, J. Muscedere, D.A. Sweeney, L.B. Palmer, 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* 63 (2016) 575–582.
4. J. Chastre, J.Y. Fagon, Ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2002,165:867–903.
5. Ramstedt M, Houriet R, Mossialos D, Haas D, Mathieu HJ. Wet chemical silver treatment of endotracheal tubes to produce antibacterial surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 83(1): 169–80. 15.
6. Tarquinio KM, Kothurkar NK, Goswami DY, Sanders RC Jr, Zaritsky AL, LeVine AM. Bactericidal effects of silver plus titanium dioxide-coated endotracheal tubes on *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Int J Nanomedicine.* 2010; 5: 177–83.
7. Li X, Yuan Q, Wang L, Du L, Deng L. Silver-coated endotracheal tube versus non-coated endotracheal tube for preventing ventilator-associated pneumonia among adults: a systematic review of randomized controlled trials. *J Evid Based Med.* 2012 Feb;5(1):25-30.
8. 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(7): 805–13
9. M. Karvouniaris, D. Makris, P. Zygoulis, A. Triantaris, S. Xitsas, K. Mantzarlis, et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention, *Eur Respir J* 46 (2015) 1732–1739.
10. G.C. Wood, B.A. Boucher, M.A. Croce, S.D. Hanes, V.L. Herring, T.C. Fabian. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 22 (2002) 972–982.

11. J.A. Claridge, N.M. Edwards, J. Swanson, T.C. Fabian, J.A. Weinberg, C. Wood, et al., Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study, *Surg Infect* 8 (2007) 83–90.
12. O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser, C. Bridges, R. Hajjeh, 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*, 2004, 53,1–36.
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
14. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005;50(6):725-739.
15. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21(3):239-49.
16. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, Reboredo MM, Pinheiro BV. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2018;43:240-245.
17. 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(6):441-448.

Figure 1. Flowchart of the study showing enrollment, randomization and follow-up of the participants

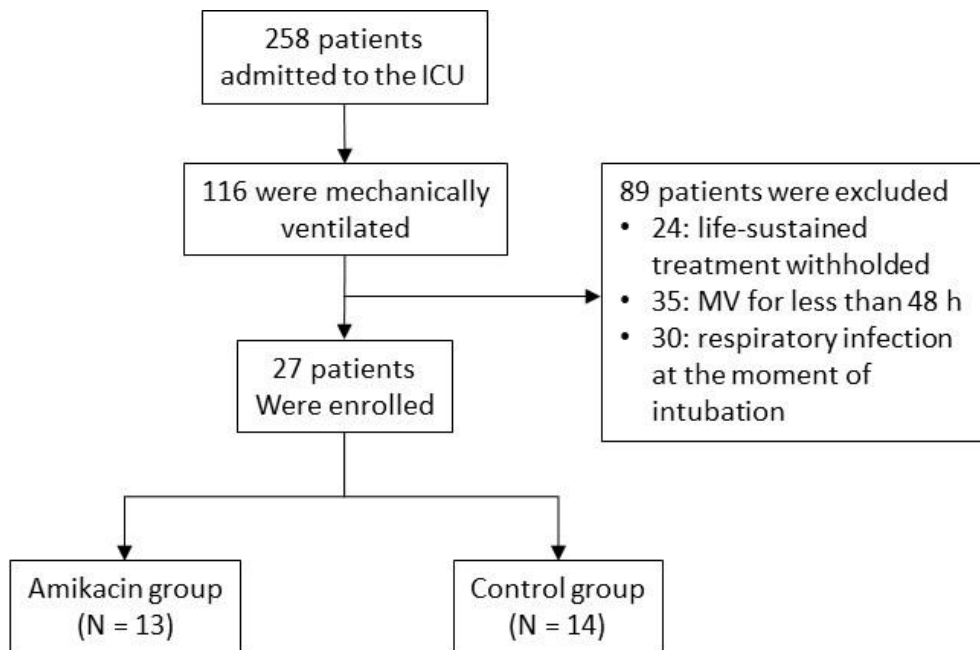


Table 1. Baseline characteristics of the study participants

	Control (N=14)	Amikacin (N=13)	P
Age (years)	58.4 (\pm 12.5)	57.9 (\pm 18.4)	0.933
Male	8 (57.1%)	6 (46.2%)	0.568
SAPS 3 (at ICU admission)	38.0 (\pm 13.5)	36.3 (\pm 20.6)	0.801
SOFA (at ICU admission)	6.9 (\pm 3.4)	7.4 (\pm 4.2)	0.724
SOFA (at the day of tracheal intubation)	7.0 (\pm 3.7)	8.8 (\pm 3.6)	0.219
Cause of ICU admission			0.760
Clinical	9 (64.3%)	10 (76.9%)	
Elective surgery	3 (21.4%)	2 (15.4%)	
Emergency surgery	2 (14.3%)	1 (7.8%)	
Days in hospital before ICU admission	2.5 (2.0-4.0)	5.0 (5.0-12.0)	0.074
Days in ICU before tracheal intubation	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	0.857
Infection at admission	9 (64.3%)	8 (61.5%)	0.883
Use of systemic antibiotics at admission	10 (71.4%)	11 (84.6%)	0.678
PaO ₂ /FIO ₂	274 (\pm 218)	282 (\pm 111)	0.850
Use of corticosteroids at admission	9 (64.3%)	10 (76.9%)	0.516
Use of vasopressors	10 (71.4%)	11 (84.6%)	0.410
Co-morbidities			
Hypertension	8 (57.1)	6 (46.2)	0.568
Diabetes	5 (35.7)	5 (38.5)	0.883
Pulmonary	2 (14.3%)	1 (7.8%)	0.586
Cardiac	1 (7.1%)	2 (15.4)	0.496
Renal	3 (21.4)	2 (15.4)	0.686
Hepatic	1 (7.1%)	3 (23.1)	0.244
Neoplasia	2 (14.3%)	0 (0)	0.173
AIDS	1 (7.1%)	2 (15.4)	0.496



Table 2. Primary and secondary outcomes according to study group

	Overall	Control	Amikacin	P
Primary outcome				
VAP IDR	14.6	16.6	10.8	0.772
Secondary outcomes				
VAP ratio	4 (14.8%)	3 (21.4%)	1 (7.7%)	0.315
VAT IDR	7.6	5.5	12.0	0.628
VAT ratio	2 (7.4%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	0.957
VAP or VAT ratio	6 (22.2%)	4 (28.6%)	2 (15.4%)	0.410
VAP or VAT IDR	22.7	22.1	24.1	0.893
Mortality at day 28	12 (44.4%)	6 (42.9%)	6 (46.2%)	0.863
Mortality at ICU	16 (59.3%)	10 (71.4%)	6 (46.2%)	0.182
Mortality at hospital	17 (62.9%)	10 (71.4%)	7 (53.9%)	0.345
Ventilation-free days at day 28	7.1 (10.3)	4.9 (8.6)	9.4 (11.8)	0.270
ICU-free days at day 28	4.7 (7.9)	3.3 (7.3)	6.3 (8.6)	0.334

Table 3. Isolates in tracheal aspirate in amikacin and control groups

	Control	Amikacin
Isolates among patients who developed VAP	1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR) 3. <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	1. <i>Candida sp.</i>
Isolates among patients who developed VAT	1. <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	1. <i>Acinetobacter baumannii</i>
Isolates among colonized patients	1. <i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR) 2. <i>Candida sp.</i>	

VAP: ventilator-associated pneumonia; VAT: ventilator-associated tracheobronchitis,
 MDR: multi-drug resistant

	<p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</p> <p>Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	---	---

Nome do serviço do pesquisador: Unidade de Terapia Intensiva – HU-UFJF

Pesquisador Responsável: Prof. Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

CEP: 36036-110 Juiz de Fora – MG.

Fone: (32) 4009-5132

E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) (ou seu parente de primeiro grau ou seu representante legal) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Efeitos da administração de amicacina inalatória na prevenção da pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM): estudo prospectivo e randomizado.”**. Neste estudo pretendemos avaliar se administração do antibiótico amicacina através de nebulização é eficaz na prevenção de pneumonia associada a ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”), entre os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UTI-HU-UFJF).

O motivo que nos leva a realizar este estudo é que a pneumonia é uma infecção grave que pode acometer os pacientes em ventilação mecânica (ou seja, aqueles que estão “respirando por aparelhos”) e, portanto, o estudo de medidas capazes de prevenir sua ocorrência é muito importante. Alguns autores mostraram que a inalação de antibióticos pode ter um efeito protetor,

mas este assunto ainda é controverso, o que nos motivou a estudá-lo neste trabalho.

Neste estudo, os pacientes incluídos serão sorteados para um dos seguintes grupos:

1. Grupo amicacina: os pacientes receberão nebulização do antibiótico amicacina, na dose de 500 mg de 12/12 horas, durante 7 dias.
2. Grupo soro fisiológico: os pacientes receberão nebulização com soro fisiológico, na dose de 5 ml, de 12/12 horas, durante 7 dias.

A administração de ambas as substâncias por via inalatória é segura, conforme já demonstrados em vários estudos clínicos publicados.

Os pacientes incluídos serão acompanhados durante 28 dias ou até a saída da UTI. Os seguintes dados serão registrados: idade, sexo, dados sobre a doença que levou o paciente a necessitar de UTI e de ventilação mecânica (diagnóstico da doença e qual a sua gravidade), outros tratamentos recebidos (sedativos, antibióticos, medicamentos para controlar pressão arterial e a glicose, diálise), problemas que ocorrerem durante a internação (infecção, insuficiência renal, aumento da glicose, alterações na pressão arterial), formas de retirada da ventilação mecânica e evolução do paciente na UTI e no hospital.

Alguns dados do estudo serão retirados dos prontuários dos pacientes, por isso solicitamos autorização para olharmos seu prontuário (ou de seu parente de primeiro grau ou seu representante legal). Os dados retirados do prontuário serão: idade, sexo, diagnósticos, gravidade da doença, os exames de sangue (hemograma, dosagem de açúcar, dosagem de oxigênio e gás carbônico, exames para avaliar as funções dos rins e do fígado), os tratamentos recebidos (sedativos, antibióticos, medicamentos para controlar pressão arterial e a glicose, diálise, dieta), problemas que ocorrerem durante a internação (infecção, insuficiência renal, aumento da glicose, alterações na pressão arterial), se o paciente conseguiu sair ou não da respiração por aparelhos, se o paciente recebeu alta ou não da UTI e do hospital. Outros dados serão observados diretamente dos aparelhos que monitorizam os

pacientes na UTI (monitor do ritmo cardíaco, da pressão arterial, do nível de oxigênio do sangue, da temperatura). O manuseio dos prontuários será feito dentro da UTI, para reduzir os riscos de extravio dos mesmos.

Os riscos para esse estudo são considerados baixos, uma vez que a administração das duas substâncias por via inalatória é segura. Mesmo assim, se surgir algum efeito colateral que o médico achar estar relacionado com a medicação, ela será suspensa. Será dado ao paciente tratamento médico necessário, caso ocorra eventuais danos, mencionados ou não neste termo, decorrentes do estudo.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF Localizado no Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2o. Andar Fone 4009-5336 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br.e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“Efeitos da administração de amicacina inalatória na prevenção da pneumonia associada a ventilação mecânica: estudo prospectivo e randomizado.”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 201____.

Nome e assinatura do(a) participante

Nome e assinatura do(a) pesquisador

Nome e assinatura da testemunha

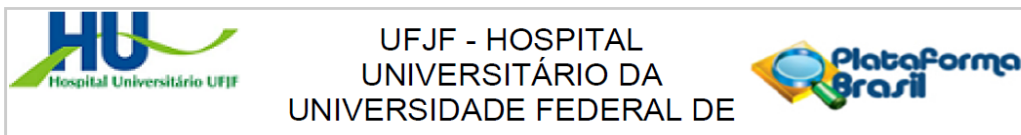
Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2º. Andar

Fone 4009-5336

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da administração de amicacina inalatória na prevenção da pneumonia associada a ventilação mecânica: estudo prospectivo e randomizado

Pesquisador: Bruno do Valle Pinheiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67360117.3.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.148.632

Apresentação do Projeto:

O presente projeto está adequado as normas éticas estabelecidas pela CONEP. Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) é definida como aquela que ocorre após 48-72 horas da intubação traqueal (1). Mesmo com a adoção de medidas preventivas, a PAV ocorrem em 9,3% dos pacientes em ventilação mecânica e associa-se a desfechos desfavoráveis, como maior duração da ventilação mecânica e da internação na UTI e hospitalar (2).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a administração profilática de amicacina inalatória, em comparação com placebo, é capaz de reduzir a ocorrência de PAV.

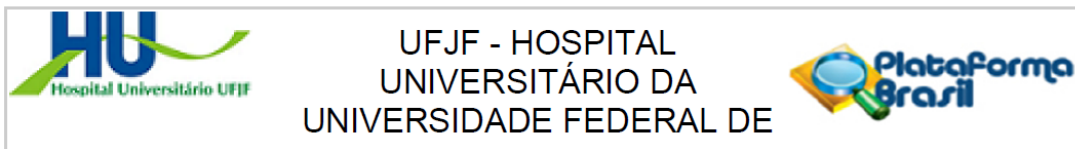
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O uso de amicacina inalatória pode desencadear como efeito colateral a presença de broncoespasmos (chiado) que são reversíveis e passíveis de tratamento com o uso de broncodilatador inalatório.

Benefícios:

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.148.632

Prevenção de PAV com amicacina

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto apresenta validação científica e pode trazer benefícios para a saúde da sociedade, além disso está adequado as normas éticas e resoluções estabelecidas pela CONEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de forma correta e estão listados abaixo em: Documentos Postados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_841093.pdf	02/06/2017 18:04:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_AMICACINA_JUNHO_PDF.pdf	02/06/2017 18:04:10	RAFAELA AZZI TASSI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_AMICACINA_JUNHO.doc	02/06/2017 18:03:48	RAFAELA AZZI TASSI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_EDITAVE L.docx	02/06/2017 18:03:33	RAFAELA AZZI TASSI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_EDITAVE L_PDF.pdf	02/06/2017 18:03:04	RAFAELA AZZI TASSI	Aceito
Outros	ENCAMINHAMENTO.pdf	05/04/2017 14:32:56	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CURRICULO_RAFAELA.pdf	05/04/2017 14:25:46	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CURRICULO_LIDIA.pdf	05/04/2017 14:24:34	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CURRICULO_LEILANE.pdf	05/04/2017 14:24:05	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Bairro: Dom Bosco

CEP: 36.038-330

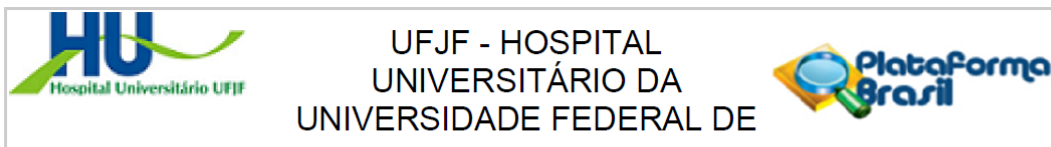
UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5336

Fax: (32)4009-5336

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.148.632

Outros	CURRICULO_FRED.pdf	05/04/2017 14:23:25	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CURRICULO_BRUNO.pdf	05/04/2017 14:22:33	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_DETALHADO.pdf	05/04/2017 14:17:47	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	Viabilidade_Economica.pdf	03/02/2017 10:39:46	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	REGISTRO_GEP.pdf	03/02/2017 10:35:46	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INFRAESTRUTURA.pdf	03/02/2017 10:35:05	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	03/02/2017 10:18:03	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 30 de Junho de 2017

Assinado por:
Letícia Coutinho Lopes Moura
(Coordenador)

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco **CEP:** 36.038-330
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5336 **Fax:** (32)4009-5336 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br