

Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Dissertação de Mestrado

**Estudo Prospectivo Comparativo de Métodos
Diagnósticos Etiológicos da Pneumonia Associada à
Ventilação Mecânica.**

Rodrigo Miquelanti Melo

Uberlândia
2016

Rodrigo Miquelanti Melo

**Estudo Prospectivo Comparativo de Métodos
Diagnósticos Etiológicos da Pneumonia Associada à
Ventilação Mecânica.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr Thulio Marquez Cunha

Uberlândia

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M528e Melo, Rodrigo Miquelanti, 1978
2016 Estudo prospectivo comparativo de métodos diagnósticos etiológicos da pneumonia associada à ventilação mecânica [recurso eletrônico] / Rodrigo Miquelanti Melo. - 2016.

Orientador: Thulio Marquez Cunha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1224>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Pneumonia. 3. Respiração Artificial. 4. Broncoscopia. I. Cunha, Thulio Marquez, 1979, (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

Rodrigo Miquelanti Melo

**Estudo Prospectivo Comparativo de Métodos
Diagnósticos Etiológicos da Pneumonia Associada à
Ventilação Mecânica.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia 27/10/2016

Banca Examinadora:

PRESIDENTE: Prof^o Dr. THulio Marquez Cunha
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia

Prof^o Dr. Geraldo Sadoyama Leal
Instituto de Biotecnologia da Universidade Federal do Goiás

Prof^a Dra. Denise Von Dolinger de Brito
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia

DEDICATÓRIA

À Tatiana, único propósito.

AGRADECIMENTOS

`A minha família, o verdadeiro significado da vida.

RESUMO

Introdução: Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM) é uma infecção pulmonar altamente prevalente e letal. O diagnóstico clínico é o mais utilizado, embora seja não específico, e a coleta de material biológico, fundamental para o manejo destes pacientes, ainda não tem definido um método padrão ouro. **Objetivos:** Avaliar diferentes métodos, invasivos ou não, de diagnóstico etiológico de PAVM. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional prospectivo realizado em hospital terciário universitário. Trinta pacientes com suspeita clínica de PAVM foram submetidos ao aspirado endotraqueal (AET) e os lavados broncoalveolares broncoscópico (LBA) e não broncoscópico (LBANB), sendo cada paciente seu próprio controle. **Resultados:** As medidas de acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) para o AET foram 83%, 85%, 50%, 96% e 20% respectivamente. Para o LBANB foram observados acurácia, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 50%, 50%, 50%, 93% e 7% respectivamente. Em relação ao LBA a acurácia, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN encontrados foram 63%, 60%, 100%, 100% e 15%. A concordância entre as bactérias isoladas no LBA com as obtidas com LBANB e AET foi boa, com coeficientes de Kappa de 0,63 e 0,64 respectivamente, sendo as gram-negativas os principais agentes etiológicos.

Conclusão: Comparando os métodos invasivo e não invasivo concluímos que o AET representa a melhor opção para confirmação etiológica de PAVM.

Palavras chaves: pneumonia associada a ventilação mecânica; broncoscopia flexível; lavado broncoalveolar broncoscópico e não broncoscópico; aspirado traqueal.

ABSTRACT

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a pulmonary infection highly prevalent and lethal. The clinical diagnostic is the most used, even though it is not specific, and the collection of the biological material, fundamental for the handling of these patients, does not have a definite gold standard method.

Objectives: To evaluate different methods, invasive or noninvasive, on VAP etiologic diagnosis.

Design: It is a prospective, observational study carried on in a tertiary university hospital. Thirty (30) patients with a clinical VAP suspicion were submitted to the endotracheal aspirate (ETA), bronchoscopic bronchoalveolar lavage (BAL) and bronchoalveolar lavage non-bronchoscopic (BALNB), being the patients its own controller.

Results: The measures of accuracy, sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predicted value (NPV) for the ETA were 83%, 85%, 50%, 96% and 20% respectively. For the BALNB, the following were observed for accuracy, sensibility, specificity, PPV and PNV: 50%, 50%, 50%, 93% and 7% respectively. In relation to the BAL, the accuracy, sensibility, specificity, PPV and PNV found were 63%, 60%, 100%, 100% and 15%. The agreement between the isolated bacterias in the BAL with the ones obtained with the BALNB and ETA was good, with kappa coefficient of 0,63 and 0,64 respectively, being the gram-negative bacteria the main etiological agents.

Conclusion: Comparing invasive and non-invasive methods, we concluded that the ETA represents the best option to the etiologic confirmation of the VAP.

Key words: ventilator-associated pneumonia, flexible bronchoscopy, bronchoscopic lavage, and non-bronchospic lavage, tracheal aspirate.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AET - Aspirado Endotraqueal
ATS - American Thoracic Society
APACHE III - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III
Cels/mm³ - Células por milímetro cúbico
CPIS - Clinical Pulmonary Infection Score
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica
EPNB - Escovado Protegido não Broncoscópico
ISDA - Infectious Disease Society of America
LBA - Lavado Broncoalveolar Broncoscópico
LBANB - Lavado Broncoalveolar não Broncoscópico
LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH terms: termos de “Medical Subject Headings”
PaO₂/FiO₂ - Relação da pressão arterial de oxigênio de fração inspirada de oxigênio
PAVM - Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II
SciELO - Scientific Electronic Library Online
SDRA - Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA - Sequential Organ Failure Assessment
UTI - Unidade de Tratamento Intensivo
UFC - Unidades formadoras de colônias
VAP PIRO - VAP Predisposition Insult Response and Organ dysfunction
VM - Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo primário	19
3.2 Objetivo secundário	19
4. CÓPIA DO ARTIGO	20
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 -INTRODUÇÃO

Pacientes submetidos a cuidados intensivos são particularmente susceptíveis a infecções, seja pela gravidade dos casos, seja pela realização de procedimentos invasivos. Levantamentoglobalmostrou alta prevalência de infecções e uso de antibiótico em unidades de tratamento intensivo (UTI), com predomínio (64%) de acometimento do aparelho respiratório, o que foi demonstrado ser fator de risco independente de mortalidade (VINCENT *et al*, 2009). Coorte semelhante no Brasil (SILVA *et al*, 2004) confirmou o predomínio de infecções respiratórias (65,6%) como principal causa de sepse em UTI. Um importante estudo epidemiológico americano (RELLO *et al*, 2002) a respeito de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) mostrou, assim como outros estudos, associação desta com maior tempo de internação, de ventilação invasiva e custo hospitalar (KOLLEF *et al*, 2005; PEREIRA *et al*, 2001; SAFDAR *et al*, 2005).

PAVM pode ser definida como infecção do parênquima pulmonar que ocorre após 48h de intubação traqueal, sendo classificada como precoce, quando ocorre até o quarto dia de internação hospitalar, e tardia, após esse período (ATS/IDSA, 2005). Essa diferenciação tem sido classicamente (LANGER *et al*, 1987) utilizada devido a maior prevalência de bactérias resistentes e pior prognóstico no grupo de PAVM tardia (PARK *et al*, 2005).Estudos recentes entretanto (RESTREPO *et al*, 2013; GIANTSOU *et al*, 2005) não corfirmam tais resultados, sugerindo que a cobertura de agentes multirresistentes somente na pneumonia tardia poderia aumentar a porcentagem de antibióticos empíricos inadequados.

Cerca de 8-28% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica evoluem com PAVM (CHASTRE *et al*, 2002), porém a falta de padronização de critérios diagnósticos impossibilita conhecer a real prevalência do problema,assim comopode influenciar na acurácia dos métodos de investigação etiológica (MORRIS *et al*, 2009). Estudos nacionais tem encontrado incidências de 32 e 38% dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva e em ventilação mecânica respectivamente (SOUZA-OLIVEIRA *et al*, 2016; GUIMARAES *et al*, 2006). A falta de critérios fica mais evidente quando comparamos resultados europeus com levantamentos americanos recentes que trazem relatos de taxas de PAVM próximas de zero (KLOMPAS *et al*, 2012).

O risco estimado de ocorrência de PAVM é de 3% ao dia nos primeiros cinco dias, aumentando 2% ao dia do quinto ao décimo e 1% ao dia a partir do décimo primeiro dia de VM (COOK *et al*, 1998). Entre os fatores de risco conhecidos podemos citar: sexo masculino, severidade da doença, trauma (RELLO *et al*, 2002), procedência de setores de emergência e

outros serviços e admissão por complicações neurológicas (ROSE *et al*, 2016).

Diversos trabalhos tem demonstrado o predomínio de bactérias gram negativas como causadoras de PAVM (RESTREPO *et al*, 2013; MEDELL *et al*, 2012), sendo o principal agente isolado a *Pseudomonas aeruginosa*, seguida pelo o *Staphylococcus aureus*, mais comum em eventos tardios e precoces respectivamente (RELLO *et al*, 2002) embora Shorr *et al* tenham observado predomínio do *S. aureus*, seguido por *P. aeruginosa* (21%), *Haemophilus influenzae* (12%) e *Klebsiella pneumoniae* (SHORR *et al*, 2006). Uso prévio de antibióticos, tempo de internação até o episódio de PAVM e determinadas comorbidades estão relacionadas ao isolamento de certas bactérias (RELO *et al*, 2005). Infecções por *P. aeruginosa* estão associadas a doenças pulmonares prévias como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enquanto *H. influenza* associa-se com etilismo, *S. aureus* resistente a oxacilina com uso de corticóides e *Acinotobacter baumannii* com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Já os fatores de risco para episódios de PAVM causados por patógenos resistentes são: duração da ventilação mecânica maior que 7 dias, uso de prévio de antibiótico e de antibiótico de amplo espectro (TROUILLET *et al*, 1998).

Trata-se de doença de alta letalidade, com taxas de mortalidade geral variando entre 24-78% (CHASTRE *et al*, 2002) e mortalidade atribuída de até 13% (MELSEN *et al*, 2013). Embora seja difícil confirmar a PAVM como sendo a causa da morte, tem-se reconhecido que a mesma é um fator prognóstico importante, associada a um risco 20-30% maior de morte em pacientes em UTI (CHASTRE *et al*, 2002). Estudos brasileiros, em serviços terciários, encontraram mortalidade geral entre 35% e 44,3% (SOUZA-OLIVEIRA *et al*, 2016; GUIMARAES *et al*, 2006). Entretanto, há artigos que não reportam aumento da mortalidade associado a PAVM (APOSTOLOPOULOU *et al*, 2003).

Entre os modelos de predição de mortalidade nenhum se mostrou com maior acurácia, embora alguns menos difundidos, como “VAP Preposition Insult Response and Organ dysfunction” (VAP PIRO), tenham medidas de precisão semelhantes mas com maior facilidade de cálculo que outros mais conhecidos como “Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III” (APACHE III) e “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) (LARSSON *et al*, 2016).

Além da morbimortalidade, os custos relacionados ao manejo dos casos de PAVM representam um grande desafio. O impacto por paciente por episódio pode variar de \$10.000 a \$40.000 (SAFDAR *et al*, 2005; RELLO *et al*, 2002). Mesmo estudos que não encontram diferenças em relação à mortalidade confirmam custos mais elevados, com diferença absoluta de mais de \$39.000, maiores tempos de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI e

hospitalar (KOLLEF *et al*, 2012). Custos significativamente maiores também têm sido relatados em estudos em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil (ALP *et al*, 2011; FERREIRA *et al*, 2016).

O diagnóstico clínico (JOHANSON *et al*, 1972) de PAVM tem por objetivo seu imediato reconhecimento e o início da terapêutica, visto que o retardo em iniciar o tratamento pode piorar o prognóstico do paciente (IREGUI *et al*, 2002). Entretanto, embora a literatura já tenha demonstrado boa correlação com exame histopatológico (FABREGAS *et al*, 1999), o uso de critérios clínicos ou escores prognósticos é um método inespecífico (FAGON *et al*, 1993; WUNDERINK *et al*, 1992; MEDURI *et al*, 1994). Escores clínicos, como o Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), têm sido utilizados na tentativa de melhorar a acurácia do método clínico. Este avalia, além dos parâmetros habituais (temperatura, leucograma e secreção traqueal), também a relação da pressão arterial de oxigênio de fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) e cultura semiquantitativo aspirado traqueal. Os estudos entretanto são contraditórios em relação a utilidade do mesmo, ora evidenciando benefícios na orientação do antibiótico adequado (SHAN *et al*, 2011), ora mostrando resultados inadequados para diagnóstico e decisão terapêutica (ZILBERBERG *et al*, 2010).

A definição do agente etiológico da PAVM tem por objetivo o conhecimento da microbiota local, possibilitando uso de antibiótico empírico inicial adequado, permitindo a ampliação ou redução do espectro do esquema inicial de antibioticoterapia e até sua interrupção, em caso de culturas negativas (BONTEN *et al*, 1997; FAGON *et al*, 2000; CROCE *et al*, 1995). É fato que mesmo unidades diferentes num único hospital (NAMIAS *et al*, 2000) e localidades diferentes (RELLO *et al*, 1999) possuem prevalências próprias. A importância do conhecimento prévio dos patógenos mais prevalentes se deve também ao fato que é comum o achado de bactérias resistentes ao antimicrobiano inicial (KOLLEF *et al*, 1998; TEIXEIRA *et al*, 2004) e de que pacientes que têm alterados seus antibióticos empíricos inadequados, baseados em culturas, tem mesma mortalidade de pacientes que permanecem com antibióticos não efetivos (LUNA *et al*, 1997). Além disso, sabe-se que o uso de antibióticos em episódios de PAVM, causados por bactérias não sensíveis ao mesmo, é responsável por piora significativa dos resultados de pacientes com PAVM (KOLLEF *et al*, 2000; SOUZA-OLIVEIRA *et al*, 2016).

Fagon e colaboradores (2000) demonstraram que o auxílio broncoscópico como método de coleta de secreção estava associada a maior sobrevida, diminuição do uso de antibióticos e menor taxa de falências orgânicas (FAGON *et al*, 2000). Do mesmo modo Heyland e outros (1999) demonstraram menor tempo de uso de antibióticos e melhor

sobrevida no grupo do lavado broncoalveolar (LBA) quando comparados ao grupo de aspirado endotraqueal (AET) (HEYLAND *et al*, 1999). Assim, embora outros estudos (HEYLAND *et al*, 2006) tenham falhado em demonstrar redução da mortalidade, seu uso possibilita a redução do espectro antimicrobiano e, conseqüentemente, contribui para menores taxas de resistência bacteriana (SHORR *et al*, 2005). Estudos utilizando o LBA mostraram que, com a resolução do quadro clínico (KOLLEF *et al*, 2005) ou não (RAMAN *et al*, 2013), culturas negativas podem ser utilizadas para interromper o uso de antibiótico sem piora na mortalidade. A melhor abordagem dos pacientes com quadro clínico compatível com PAVM permanece um dos grandes desafios da medicina intensiva e a opção por amostras coletadas com ou sem broncoscopia continua um campo a ser investigado (FUJITANI *et al*, 2006).

Justifica-se a realização de estudo comparativo de métodos de diagnóstico etiológico em PAVM devido a sua alta prevalência em unidades de cuidado intensivo, assim como alta morbimortalidade e custos associados, além da alta incidência de bactérias resistentes a antimicrobianos. A hipótese seria que a utilização de LBA seria responsável por uma acurácia melhor no diagnóstico microbiológico.

2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A revisão bibliográfica utilizou como descritores os “MeSH terms”: “ventilator-associated pneumonia” e os seguintes subtítulos: “diagnosis”, “economics”, “epidemiology”, “etiology”, “microbiology”, “mortality” e “physiopathology”. Os limites foram: adultos maiores de 19 anos, humanos, estudos nos últimos 10 anos, sem restrição de tipos de artigos ou língua. As bases de dados escolhidas foram: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Cochrane Library, tendo sido encontrados 797 trabalhos. Busca ativa foi também usada nas referências bibliográficas dos mesmos e dos principais autores encontrados.

Os métodos de obtenção de material para culturas podem ser classificados como invasivos, quando utilizado broncoscópico flexível, ou não invasivos. Entre estes existem o aspirado endotraqueal (AET), o escovado protegido não broncoscópico (EPNB) e o lavado broncoalveolar não broncoscópico (LBANB). Suas vantagens incluem menor interferência na ventilação e oxigenação, menor custo, menor incidência de arritmias, menor aumento de pressão intracraniana e possibilidade de realização em tubos endotraqueais de menor calibre.

Amplamente utilizado pela sua facilidade e baixo custo, o AET possui sensibilidade de 38-82% e especificidade de 72-85% e entre suas vantagens estão alta sensibilidade e valor preditivo negativo de aproximadamente 94% (ATS/IDSA, 2005). O ponto de corte da cultura é de 10^5 unidades formadoras de colônias por mL (UFC/mL). A secreção é obtida através de aspiração pelo tubo endotraqueal ou traqueostomia, sem qualquer instilação prévia de líquidos.

Já o LBANB é feito introduzindo um cateter (nasogástrico) com a ponta direcionada ao lado acometido até que se encontre resistência. Neste momento 100ml de soro fisiológico 0,9% são instilados, em alíquotas de 20ml, e aspirados com mesma seringa. O material é depositado em frasco estéril e enviado imediatamente para análise. Este procedimento é relatado como seguro e com boa sensibilidade (73%) (MINUTOLI *et al*, 1990), além de ótima correlação ($r = 0,90$) quando comparado com LBA, utilizando ponto de corte de 10^4 UFC/ml (LEO *et al*, 2008). Em estudo semelhante Khilnani *et al* obtiveram sensibilidade e especificidade de 83,3% e 71,5%, com boa correlação com escovado brônquico e LBA, sugerindo ser alternativa viável ao LBA.

Os métodos invasivos, representados pelo lavado broncoalveolar (LBA) e pelo

escovado protegido broncoscópico (EPB) possuem a vantagem de apresentar maior especificidade devido a coleta ser dirigida ao segmento acometido, e com facilidade de avaliação de lobos superiores e pulmão esquerdo. O lavado broncoalveolar possui ponto de corte de 10^4 UFC/ml e sensibilidade e especificidade de 42-93% e 45-100% respectivamente (TORRES *et al*, 2000). Já o escovado broncoscópico tem sensibilidade e especificidade de 33-100% e 50-100% respectivamente, sendo seu ponto de corte de 10^3 UFC/ml (ATS/IDSA, 2005). Com resultados similares e segurança comparável a métodos não invasivos, este apresenta desvantagem econômica, devido ao custo maior, pela utilização de escova apropriada.

Em recente publicação da Infectious Disease Society of America (ISDA) recomendou-se a utilização de cultura semiquantitativa de método não broncoscópico (KALIL *et al*, 2016). No entanto, devido ao número reduzido de estudos randomizados (apenas cinco) e suas limitações, essa recomendação, assim como a de suspensão de antibióticos quando do resultado negativo de culturas obtidas de maneira invasiva, é fraca por ser baseada em evidências de baixa qualidade.

Shorr *et al* já haviam publicado uma meta-análise a respeito do diagnóstico invasivo da PAVM, tendo encontrado apenas 4 estudos randomizados, totalizando 628 pacientes (SHORR *et al*, 2005). As limitações encontradas por esses autores são próprias do desafio que é diagnosticar tal doença. Amostras reduzidas, utilizando metodologia diferentes, não padronização do antibiótico empírico e interrupção ou não deste após resultados da análise microbiológica. A conclusão foi que não havia diferença na mortalidade mas no grupo de investigação broncoscópica o uso de antibióticos seria por um menor tempo. Após esse período somente um estudo randomizado controlado canadense (HEYLAND *et al*, 2006) e um brasileiro (CORREA *et al*, 2014) avaliaram esta questão.

A primeira dificuldade em se estudar o tema é a própria falta de padronização do diagnóstico clínico. Ego e colaboradores mostraram que diferentes critérios podem modificar a incidência de PAVM numa mesma população (EGO *et al*, 2015). O atraso no diagnóstico por utilização de critérios mais rigorosos pode conseqüentemente postergar o início de terapia adequada. Esse atraso pode ser fundamental para uma piora na mortalidade atribuída principalmente nos casos em que a *P. aeruginosa* é a bactéria responsável (RELLO *et al*, 1996). Entretanto a presença de colonização ou infecção por esta mesma bactéria, ou por *S. aureus* resistente a meticilina, foi critério de exclusão no maior estudo multicêntrico realizado no Canadá (HEYLAND *et al*, 2006).

Todos utilizaram como diagnóstico clínico de PAVM a presença de radiografia de tórax com infiltrado novo ou progressivo, associado a pelo menos dois de três critérios: temperatura, alteração do leucograma e secreção traqueal purulenta. Foi utilizado como febre uma temperatura mínima de 38°C (CORREA *et al*, 2014; RUIZ *et al*, 2000; HEYLAND *et al*, 2006), 38,3°C (SANCHEZ-NIETO *et al*, 1998; FAGON *et al*, 2000) e 38,5°C (Violán, 2000), sendo utilizada hipotermia (< 35°C) em somente dois (SANCHEZ-NIETO *et al*, 1998; RUIZ *et al*, 2000). Como leucocitose foram considerados valores acima de 10000 cels/mm³, 11000 cels/mm³, 12000 cels/mm³ ou não especificado. O mesmo ocorreu com os trabalhos que também utilizaram como critério a leucopenia. Nenhum deles descreveu como caracterizou a secreção como purulenta ou o tipo de alteração radiológica e se a mesma foi observada por mais de um avaliador. Permanece a dúvida sobre se essas diferenças podem modificar a incidência e os resultados dos diferentes métodos utilizados.

O número de pacientes em cada estudo é outro fator limitante da análise dos resultados. Não é recomendável que mortalidade seja avaliada como desfecho principal em estudos de superioridade em doenças em que a mortalidade atribuída é pequena ou ausente tendo em vistas custos e número de pacientes necessários. Restaria utilizar o estudo de equivalência porém seria necessário aumentar a amostra em até 1400 pacientes por grupo para alcançar um poder amostral de 80%. Usar eventos como tempo de permanência na UTI e no hospital e duração da ventilação mecânica seriam mais adequados (MUSCEDERE *et al*, 2010). O maior número de pacientes foi alcançado por Heyland (n: 740) que também mostrou ser necessário grupos de até 10000 pacientes para demonstrar uma redução de 7% no risco relativo de mortalidade em 28 dias (HEYLAND *et al*, 2006).

Apesar de boa validade interna, apenas dois estudos são multicêntricos, com inclusão de UTI somente da Espanha (FAGON *et al*, 2000) ou Canadá e Estados Unidos (HEYLAND *et al*, 2006). Poucos estudos incluem ou são publicados a partir de amostras de países em desenvolvimento e estes mostram também variações regionais de prevalência de PAVM e de agentes etiológicos (ARABI *et al*, 2008). Além disso, o recurso econômico escasso pode ser fundamental na escolha do método diagnóstico e no desfecho clínico, independente da presença ou não de PAVM, assim como aconteceu em um dos estudos no qual não era possível realizar broncoscopia no período noturno (VIOLAN *et al*, 2000).

As duas únicas meta-análises reunindo estes trabalhos randomizados não

conseguiram demonstrar redução de tempo de internação e de ventilação mecânica ou mortalidade (SHORR *et al*, 2005; KALIL *et al*, 2014). O único benefício seria a redução de custos e diminuição da pressão por indução de resistência bacteriana devido ao menor tempo de utilização de antibiótico.

Tendo em vista a ampla variação encontrada nas medidas de precisão dos diferentes métodos de diagnóstico etiológico, assim como na prevalência das principais bactérias associadas à PAVM, entendemos ser importante definir qual metodologia seria mais adequada à nossa realidade.

3 - OBJETIVOS

3.1 - Objetivo Primário

Avaliar e comparar acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativo e positivo de métodos diferentes de coleta de material biológico para culturas quantitativas (aspirado endotraqueal e os lavados broncoalveolares com ou sem broncoscopia).

3.2 - Objetivo secundário

Determinar a prevalência dos agentes patológicos mais comumente isolados e seus fenótipos de resistência a antibióticos.

Prospective comparative study on etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia.

Authors: Rodrigo Miquelanti Melo^{1*}; Denise Von Dolinger de Brito², Thulio Marquez Cunha³.

1. Surgery Department, Medicine Faculty, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

2. Microbiology Department, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

3. Pneumology Department, Medicine Faculty, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

* Corresponding author

E-mail: miquelanti@gmail.com (RMM)

Clinical Trials under the number NCT 02363023.

SUMMARY

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a pulmonary infection highly prevalent and lethal. The clinical diagnostic is the most used, even though it is not specific, and the collection of the biological material, fundamental for the handling of these patients, does not have a definite gold standard method.

Objectives: To evaluate different methods, invasive or noninvasive, on VAP etiologic diagnosis.

Design: It is a prospective, observational study carried on in a tertiary university hospital. Thirty (30) patients with a clinical VAP suspicion were submitted to the endotracheal aspirate (ETA), bronchoscopic bronchoalveolar lavage (BAL) and bronchoalveolar lavage non-bronchoscopic (BALNB), being the patients its own controller.

Results: The measures of accuracy, sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predicted value (NPV) for the ETA were 83%, 85%, 50%, 96% and 20% respectively. For the BALNB, the following were observed for accuracy, sensibility, specificity, PPV and PNV: 50%, 50%, 50%, 93% and 7% respectively. In relation to the BAL, the accuracy, sensibility, specificity, PPV and PNV found were 63%, 60%, 100%, 100% and 15%. The agreement between the isolated bacterias in the BAL with the ones obtained with the BALNB and ETA was good, with kappa coefficient of 0, 63 and 0, 64 respectively, being the negative gram bacterias the main etiological agents.

Conclusion: Comparing invasive and non-invasive methods, we concluded that the ETA represents the best option to the etiologic confirmation of the VAP.

Key words: ventilator-associated pneumonia, flexible bronchoscopy, bronchoscopic lavage, and non-bronchospic lavage, tracheal aspirate.

INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) can be defined as infection of the pulmonary parenchyma that occurs after 48 hours of tracheal intubation, classified as early, when it occurs until the fourth day (96 hours) of hospitalization, and as late when it occurs after this period [1]. It affects about 32-38% of patients admitted to intensive care units [2,3] and is associated to increased mortality, more days of mechanical ventilation, length of stay and higher costs. [4,5,6].

The diagnosis of VAP remains controversial. The clinical criteria defined by Johanson et al [7], although widely used and having good correlation with post mortem histopathology [8], are unspecific. The collecting of biological material (tracheal and / or bronchial secretion) and its quantitative analysis provide greater specificity, but there is no definition of the ideal method for laboratory confirmation. [9] As it's commonly caused by multidrug-resistant bacteria [10], the precise identification of the causative agent and the knowledge of sensitivity profile allow the reduction of the initial scheme spectrum of antibiotic therapy and / or interruption in the event of negative cultures [11, 12, 13].

The objectives of this study were to evaluate and compare the sensitivity and specificity of endotracheal aspirate (ETA), bronchoalveolar lavage not bronchoscopic (LBANB) and bronchoalveolar lavage (BAL) in relation to the clinical diagnosis and to determining the prevalence of the bacterias commonly isolated and their susceptibility profile.

MATERIALS AND METHODS

Comparative prospective observational pilot study of etiological definition methods in cases of VAP. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (CAAE 31607614.6.0000.5152) and duly registered with the Clinical Trials under the number NCT 02363023.

Patients in the adult intensive care unit of Hospital de Clínicas de Uberlândia, with the age above 18 and with suspicion of VAP were included with permission of parents or guardians who signed and agreed the free and informed consent. Patients with coagulation disorders, immunocompromised and when there was contraindication to disconnect the ventilator for sample collection were excluded. Thirty seven patients with clinical suspicion

underwent collection of material by three methods. Seven were excluded due to contaminated culture in at least one of the methods. Twenty-eight had clinical diagnosis with radiological alteration and at least two other criteria. Patients were recruited by convenience, as suggestive VAP cases were identified and were followed for up to thirty days after this episode.

Clinical diagnosis was confirmed based on the presence of novel or progressive pulmonary infiltrate in patients VM for time longer than or equal to 48h, and two or more of the following variables: fever ($> 38^{\circ} \text{C}$); leukocytosis ($> 12,000$ cells / mm³) or leukopenia ($< 4,000$ cells / mm³); and purulent tracheal secretions.

All participants of the study were submitted to the collection of ETA, BALNB and BAL, always in the same sequence for the same thoracic surgeon after suspected VAP. The material was immediately sent for microbiological studies using quantitative culture and the automated system used to perform the antibiotic sensitivity test was Vitek-2®. The minimum values established for infection for endotracheal aspirate, bronchoalveolar lavage and bronchoalveolar lavage non bronchoscopic were respectively 10^5 , 10^4 and 10^4 CFU / mL.

The ETA was obtained by suction catheter, without any solution previously was instilled into the airway before collection. BALNB was performed by inserting a catheter 14 French, with the tip pointing to the affected side blindly until he found resistance. At this time 100ml 0.9% saline in 20ml aliquots were instilled and aspirated with the same syringe.

Fiberoptic bronchoscopy was carried out under sedation and after FiO₂ ventilation with 100% for 5 minutes, 10 minutes after BALNB. No secretion was previously vacuumed to prevent device channel contamination. The same was impacted in the segment identified by radiologic examination, being injected 5 aliquots of 20 ml of saline and recovered with the same syringe and placed in a sterile container. Both lavages had washed the first rate vacuumed neglected.

The resistance criteria adopted were in accordance with standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2016): *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin; *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems and Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*) producing ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase).

No intervention of the research team was done in the conduction of the case, and the decision to initiate and / or terminate the use of antibiotics was the attending physician responsibility, as institutional protocol.

The parameters analyzed were: age, gender, number of clinical criteria for the diagnosis of VAP, score the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [14]. ICU outcome

(discharge or death), type of admission, the patient's origin, severity score Simplified Acute Physiology Score (SAPS III) [15], presence of tracheostomy, length of hospital stay, use of prior and current antibiotic, radiological aspect of infiltration, hospitalization time until episode of VAP (early versus late VAP), PaO₂ / FiO₂ and isolated bacteria and their susceptibility profile.

The variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were compared using the Student's t test. For qualitative variables was performed the test of independence (or association) of chi-square, was performed with Monte Carlo simulations when appropriate, considering statistically significant results at $p < 0.05$.

Among the precision methodologies were estimated sensitivity proportions, specificity, accuracy, positive predictive and negative value and probability of false-positive and negative. In these assessors was also used the Kappa Cohen's membership measure for correlation analysis in relation to methods of isolated micro-organisms was also used.

A study of the relationship between the variables evaluated in relation LBANB, LBA and AET from the Spearman correlation was performed. Analyses were performed using the environment R: A Language and Environment for Statistical Computing (2013).

RESULTS

Thirty seven (37) patients were evaluated with clinical suspicion of VAP between may 2015 and april 2016 (Figure 1). Seven were excluded due to contamination of at least one of the samples. Two patients obtainde only one clinical criteria associated with pulmonary infiltrated and, despite having reached CPIS score greater than 6, were considered without VAP. The vast majority of patients had already used or was in antibiotic use on the day of the diagnosis. On average there were mechanically ventilated 12.4 days at diagnosis. No deleterious effect as hypoxia, atelectasis or arrhythmia was observed. The general characteristics of the sample are identified in Table 1.

Precision measures estimated for the methods in relation to clinical suspicion are shown in Table 2. It was observed a better accuracy and sensitivity in ETA, besides a specificity and PPV perfect for the LBA, with no method has managed relevant NPV.

In 54% of the cases there was agreement among the three methods, and in 16% were all negative and 38% positive all. In 84% of patients at least one method had an isolated bacteria. Yield of the methods were 50%, 56% and 83% respectively for BALNB, BAL and ETA. The ETA obtained a Kappa index of 0.41 when compared to the BAL. Already the results of

BALNB showed greater agreement with Kappa value: 0.47. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy in relation to the BAL are shown in Table 3.

In relation to the bacteria identified there was a predominated gram-negative, with a higher prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. Bacteria isolated were considered multiresistant in 36% of positive cultures (Table 4). We noted Cohen's Kappa coefficients of 0.64 and 0.63 for the relation in between microorganisms isolated from AET and LBANB respectively, when compared to the LBA.

DISCUSSION

In this comparative prospective study we found a disease with high incidence and mortality, with a considerable number of patients with inadequate empiric antibiotics and ETAs was method with higher accuracy in the identification of the etiologic agent.

The hospital mortality rate found (43%) was much higher than in the larger American epidemiological survey (30.4%) held by Rello et al (6), probably due to the greater severity of our cases and the high prior use of index antibiotic [16]. However mortality during ICU admission (33%) was much lower when compared to other Brazilian study (44.3%) [3] and compatible with the predicted severity score.

We observed 34% of inadequate initial antibiotic therapy, defined by bacteria culture resistant to the antibiotic prescribed empirically. Piskin et al [17] found as predictors of inadequate initial antibiotic therapy prior use of antibiotics in the last 3 months and admission to a surgical ward, a fact associated with longer hospital stay and mechanical ventilation. These factors were also demonstrated by our sample, which obtained prior use of antimicrobials and trauma admission in 96% and 57% of the time, respectively. These patients however did not show different mortality from those in which the bacteria were sensitive.

There is concern that the previous use of antibiotics, as well as the current use of it, can interfere with culture yields. However, a meta-analysis showed a reduction in accuracy of bronchial brushing, did not find the same change in the result of the LBA. (18).

The clinical diagnosis of VAP aims prompt recognition and early treatment, since the delay in its start may worsen the prognosis [19]. However the use of clinical criteria or prognostic scores is a nonspecific method [20, 21, 22], although the literature has already shown good correlation with histopathology (23). Clinical scores have been used in an attempt to improve the accuracy of clinical method but studies are contradictory regarding their usefulness, sometimes showing benefits in guiding the appropriate antibiotic (24), other

times showing poor results for diagnosis and therapeutic decision (25) .

The definition of the etiological agent of VAP aims the knowledge of the local microbiote, allowing the use of appropriate initial empiric antibiotic and the possibility of escalation. It is a fact that even different units in a hospital (26) and different locations (27) have their own prevalences. The importance of prior knowledge of the most prevalent pathogens is due to the fact that it is common to find resistant bacteria to the initial antimicrobial [28] and that patients who have altered inadequate empirical antibiotic cultures based has the same mortality of patients who remain with antibiotics not effective [29]. Bronchoscopic invasive methods despite changing the handling of the antibiotic, do not alter the mortality compared to noninvasive methods such as the ETA [30].

The BALNB has been accomplished to Levine probe [31] was modified and shown to be safe and good sensitivity (73%), and good correlation ($r = 0.90$) when compared with BAL [32]. In a similar study Khilnani et al obtained a sensitivity and specificity of 83.3% and 71.5%, with good correlation with bronchial brush and BAL, suggesting a viable alternative to BAL. However, our study showed a yield of only 56%. Despite the good agreement with BAL with Kappa 0.47, BALNB showed sensitivity and specificity values (70 and 76%) well below other studies (93 and 85% respectively) [15]. Regarding the bacterial isolates there was 100% agreement regarding LBA when both were positive with Kappa 0.63.

Widely used for its ease and low cost, ETA has a sensitivity of 38-82% and specificity of 72-85%, with a negative predictive value of approximately 94% [1]. The results demonstrate the usefulness of ETA to exclude the diagnosis when their culture is negative, reaching VPN 100%. Studies using BAL showed that with resolution of the clinical picture [33] or not [34], negative cultures can be used to stop the use of antibiotics without worsening mortality. Khilnani et al [35] showed a similar yield (52%) but with only 64% concordance (Kappa index 0.27) compared to BAL, well below the value obtained in this study (0.41 Kappa). Regarding the agreement between the isolated bacteria obtained Kappa index of 0.64.

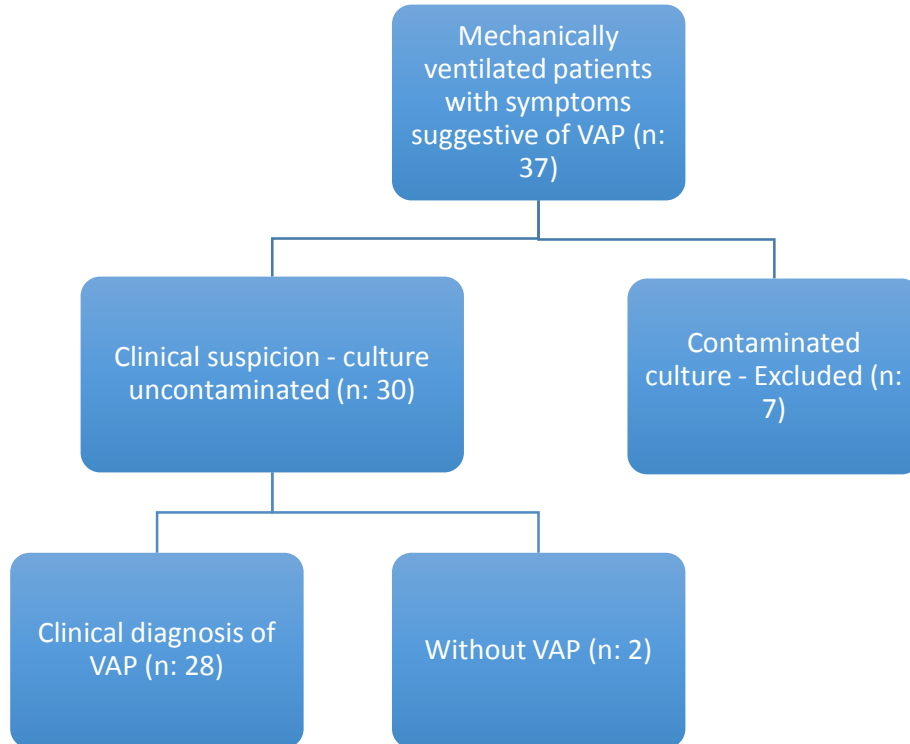
The BAL has a sensitivity and specificity of 42-93% and 45-100%, respectively in literature [36] and our results are similar. The volume of saline solution used in the BAL was 100ml. However, it was not always identified the venue of the BALNB, which also used 100ml solution with total volume may have reached 200ml adding both washed. There is in the meta-analysis literature relating lower diagnostic accuracy when used less than 140ml. However this analysis included 26 studies, of which only 6 used more than 140ml (37). In relation to the dilution of the washed Baldesi et al [38] showed no influence of the injected volume up to 150 ml, in the interpretation of the method.

There is a predominance of gram negative as demonstrated in other studies [39, 40, 2]. 36% of multiresistant bacteria were found, a fact probably due to the high incidence of previous use of antibiotics. However It was not possible to find differences between early and late onset of VAP in relation to the sensitivity profile. Recent studies [39, 41] fail to found a predominant prevalence of resistant bacteria in patients with late-onset VAP as previous work [42].

Among the limitations of the study we can mention the few patients and no tests to assess the quality of BAL as the search for ciliated cells or bronchial squamous epithelial cells. In addition, it was not a routine to request x-ray chest to prove the position of the catheter BALNB.

We conclude that the ETApresentes good accuracy, negative predictive value able to exclude the diagnosis of VAP with good agreement with the BAL. The BALNBdo not showed satisfactory results to replace any of the other methods as others studies. The results should be analyzed with caution due to small sample, confirming the need for further studies and the holding of local tests to prove the external validity of diagnostic methods. This study is in line with the recommendations of the Infectious Disease Society of America (IDSA) in 2016 [43], which does not recommend use of invasive methods in the etiologic diagnosis of VAP.

Figure 1. Flowchart of recruited patients.



¹ VAP: ventilator-associated pneumonia

Table 1. General sample characteristics (n: 30).

Variables	Results	
Age (years)	44,97 (39 - 44) ⁽¹⁾	
Gender (%)	Female	40%
	Male	60%
SAPS ⁽²⁾ / Predicted Mortlity (%)	59 (55 - 64) ⁽¹⁾ / 39 (30 - 48) ⁽¹⁾	
Origin (%)	Emergency room	70%
	Ward	17%
	Other service	13%
Mortality in ICU (%)	33	
Length of stay (days)	47 (38 - 57) ⁽¹⁾	
PaO ₂ /FiO ₂ start ⁽³⁾ (mmHg)	272 (228 - 315) ⁽¹⁾	
Number of variables ⁽⁴⁾	1	7%
	2	57%
	3	36%
CPIS ⁽⁵⁾ (%)	< 6	13%
	≥ 6	87%
Type of VAP ⁽⁶⁾ (%)	Early	13%
	Late	87%
Previous use of antibiotics (%)	96%	
Antibiotics under use (%)	76%	
Adequate antibiotics after cultures (%)	Yes	50%
	No	34%
	Unknown	16%
Pattern of infiltrated pulmonaryin the thorax r-ray (%)	Localized	80%
	Difused	20%

⁽¹⁾Confidence interval;

⁽²⁾ Simplified Acute Physiology Score (SAPS III);

⁽³⁾ Oxygen arterial pressure/fraction of oxygen inhaled en the day of clinical suspicion;

⁽⁴⁾ Associated variable to the radiological criteria: leukocytosis/leukopenia, fever and purulent secretion;

⁽⁵⁾ Clinical Pulmonary Infection Score;

⁽⁶⁾ Ventilator associated pneumonia.

Table 2. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the methods of sample collection in relation to the clinical suspicion

Method	Accuracy	Sensitivity	Specifity	PPV⁽¹⁾	NPV⁽²⁾
BAL⁽³⁾	63%	60%	100%	100%	15%
EAT⁽⁴⁾	83%	85%	50%	96%	20%
BALNB⁽⁵⁾	50%	50%	50%	93%	7%

⁽¹⁾ PPV: positive predictive value;

⁽²⁾ NPV: negative predictive value;

⁽³⁾ BAL: bronchoalveolar lavage;

⁽⁴⁾ EAT: endotracheal aspirate;

⁽⁵⁾ BALNB: bronchoalveolar lavage non-bronchoscopic;

Table 3. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of the EAT and BALNB collection in relation to BAL method.

Method	Accuracy	Sensitivity	Specifity	PPV⁽¹⁾	NPV⁽²⁾
EAT⁽³⁾	73%	100%	38%	68%	100%
BALNB⁽⁴⁾	73%	70%	76%	80%	66%

⁽¹⁾ PPV: positive predictive value;

⁽²⁾ NPV: negative predictive value;

⁽³⁾ EAT: endotracheal aspirate;

⁽⁴⁾ BALNB: bronchoalveolar lavage non-bronchoscopic;

Table 4. Microbiological profile of cases of ventilator-associated pneumonia.

Bacteria	General		Resistant	
	n	%	n	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^a	9	30	2	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	6	20	2	33
<i>Staphylococcus aureus</i> ^c	5	16,6	3	60
<i>Enterobacter spp</i> ^b	2	6,6	2	100
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^a	2	6,6	0	---
<i>Escherichia coli</i> ^b	1	3,3	1	100
<i>Candida sp</i>	1	3,3	0	---

^a Resistant to carbapenems (Imipem e Meropenem);

^b Producers of extended-spectrum beta-lactamase;

^c Resistant to Oxacillin (multi-drug resistant *S. aureus*).

REFERENCES

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005; 171(4): 388-416.
2. Souza-Oliveira AC, *et al.* Ventilator-associated pneumonia: influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20 (5): 437-43.
3. Guimarães, MMQ; Rocco, JR. Prevalência e prognóstico dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica em um hospital universitário. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(4): 339-46.
4. Kollef, MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Resp Care.* 2005; 50:714-721.
5. Pereira, CA; Carvalho, CRR; Silva, JLP; Dalcolmo, MMP; Messeder, OHC. Parte II - Pneumonia Nosocomial. Consenso Brasileiro de Pneumonias em indivíduos adultos imunocompetentes. *J Bras Pneumol.* 2001; 27(Supl 1): S22-S40.
6. Rello, J, *et al.* Epidemiology and Outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002; 122: 2115-21.
7. Johanson WG, Pierce AK, Stanford JP, *et al.* Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Am Intern Med.* 1972; 77; 701-6.
8. Fabregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999; 54; 867-873.
9. Bergmans, D.C.J.J.; Bonten, M.J.M. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG. *Hospital epidemiology and infection control.* # ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, cap. 22, p. 311-399.
10. Teixeira, P.J.Z. *et al.* Pneumonia associada a ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Brasde Pneumol.* 2004; 30 (6): 540-48.
11. Bonten, M.J; Bergmans, D.C; Stobberingh, E.E, van der Geest, S.; De Leeuw, P.W.; Van Tiel, F.H.; Gaillard, C.A. Implementation of bronchoscopic techniques in

- the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med.*1997; 156:1820-24.
12. Fagon, JY; Chastre, J; Wolff, M; Gervais, C; Parer-Aubas, S; Stephan, F; Similowski, T; Mercat, A; Diehl, JL; Sollet, JP, *et al.* Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med.*2000; 132:621-30.
 13. Croce, MA; Fabian, TC; Schurr, MJ; Boscarino, R; Pritchard, FE; Minard, G; Patton, JH; Jr Kudsk, KA. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma.*1995; 39:1134-39 [discussion 1139–1140].
 14. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:505-11.
 15. Capuzzo M, Scaramuzza A, Vaccarini B, Gilli G, Zannoli S, Farabegoli L, Felisatti G, Davanzo E, Alvisi R. Validation of SAPS III admission score and comparison with SAPS II. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(5): 589-94.
 16. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1993; 104(4):1230-5.
 17. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, *et al.* Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:268. doi:10.1186/1471-2334-12-268.
 18. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, *et al.* Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 1999; 27(11): 2548-60.
 19. Iregui, M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002; 122:262-68.
 20. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, *et al.* Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated pneumonia. *Chest.* 1993;103(2): 547-53.
 21. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, *et al.* The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992; 101(2):458-63.

22. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, *et al.* Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1994; 106(1):221-35.
23. Fabregas N, Ewig S, Torres A, *et al.* Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999; 54(10):867-73.
24. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2011; 56(8):1087-94.
25. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010; 51:S131-5.
26. Namias N, Samiiian L, Nino D, *et al.* Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma.* 2000; 49(4):638-645.
27. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, *et al.* Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2):608-13.
28. Kollef, MH, Ward S. The influence of Mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1998; 113:412-20.
29. Luna, CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997; 111: 676-85.
30. Shorr, A.F.; Sherner, J.H.; Jackson, W.L.; Kollef, M.H. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2005;33:46-5305.
31. Minutoli R, Eden E, Brachfeld C. Bronchoalveolar lavage via a modified stomach tube in intubated patients with the acquired immunodeficiency syndrome and diffuse pneumonia. *Thorax.* 1990; 45 (10): 771-3.
32. Leo A, Galindo-Galindo J, Folch E, Guerreiro A, Bosques F, Mercado R, Arroliga AC. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Med Intensiva.* 2008; 32 (3): 115-20.
33. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with

- clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 2005; 128(4): 2706-13.
34. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti, JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med*. 2013; 41:1656-63.
 35. Khilnani GC, Arafath TKL, Hadda V, *et al*. Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 2011; 15: 1623.
 36. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000; 117: 198S-202S.
 37. Michaud S, Suzuki S, Herbarth S. Effect of design-related bias in the studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;166:1320-5.
 38. Baldesi O, Michel F, Guervily C, *et al*. Bacterial ventilator-associated pneumonia: bronchoalveolar lavage results are not influenced by dilution. *Intensive Care Med*. 2009; 35(7): 1210-5.
 39. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, *et al*. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 2013; 58(7): 1220-5.
 40. Medell M, Hart M, Marrero O, *et al*. Clinical and microbiological characterization of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16(5):442-7.
 41. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, *et al*. Both early-onset and late-onset entilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2005; 31(11): 1488-94.
 42. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *The microbiology of ventilator-associated pneumonia*. *Respir Care*. 2005; 50(6):742-63.
 43. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, *et al*. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5):e61-e111.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALP, E.; KALIN, G.; COSKUN, R. et al. Economic burden of ventilator associated pneumonia in a developing country. BMC Proceedings. 5 (Suppl 6): P65, 2001.

<https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-s6-p65>

American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med. 2005; 171(4): 388-416.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644st>

ARABI, Y.; AL-SHIRAWI, N.; MEMISH, Z.; ANZUETO, A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. Int J of Infet Dis. 12: 505-512, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.02.010>

APOSTOLOPOULOU, F.; BAKAKOS, P.; GREGORAKOS, L. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. Respir Care. 48 (7): 681-8, 2003. PMID: 12841859

BONTEN, M.J.; BERGMANS, D.C.; STOBBERINGH, E. E.; VAN DER GEEST, S.; DE LEEUW, P. W.; VAN TIEL, F.H.; GAILLARD, C.A. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. Am J Respir Crit Care Med. 156:1820–1824., 1997. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.6.9610117>

CHASTRE, J.; FAGON, J.Y. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 165: 867-903, 2002. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>

COOK, D.J.; WALTER, S.D.; COOK, R.J.; GRIFFITH, L.E.; GUYATT, G.H.; LEASA, D.; JAESCHKE, R.Z.; BRUN-BUISSON, C. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med. 129:440, 1998.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002>

CORREA, R. A.; LUNA, C. M.; DOS ANJOS, J. C. F. V.; et al. Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *J Bras Pneumol.* 40 (6): 643-651, 2014.

<https://doi.org/10.1590/s1806-37132014000600008>

CROCE, M.A.; FABIAN, T.C.; SCHURR, M.J.; BOSCARINO, R.; PRITCHARD, F.E.; MINARD, G.; PATTON, J.H.; JR KUDSK, K.A. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma.* 39:1134–1139, 1995. [https://doi.org/10.1097/00005373-199512000-](https://doi.org/10.1097/00005373-199512000-00022)

[00022](https://doi.org/10.1097/00005373-199512000-00022)

EGO, A.; PREISER, J.C.; VINCENT, J.L. Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 147 (2):347-55, 2015.

<https://doi.org/10.1378/chest.14-0610>

FABREGAS, N.; EWIG, S.; TORRES, A.; et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies.

Thorax. 54(10):867-73, 1999. <https://doi.org/10.1136/thx.54.10.867>

FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.J.; et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated pneumonia. *Chest.*

103(2): 547-53 PMID 8432152, 1993. <https://doi.org/10.1378/chest.103.2.547>

FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; WOLFF, M.; GERVAIS, C.; PARER-AUBAS, S.; STEPHAN, F.; SIMILOWSKI, T.; MERCAT, A.; DIEHL, J.L.; SOLLET, J.P. et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 132: 621-630, 2000. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-](https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004)

[132-8-200004180-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004)

FERREIRA, C.R.; SOUZA, D.F.; CUNHA, T.M. et al. The effectiveness of a bundle in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Braz J Infect Dis.* 20 (3):267-271, 2016.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.03.004>.

FUJITANI, S.; YU, V.L. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: focus on nonbronchoscopic techniques (nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage, including mini-bal, blinded protected specimen brush and blinded bronchial sampling) and endotracheal aspirates. *J Intensive Care Med.* 21:17-21, 2006. <https://doi.org/10.1177/0885066605283094>

GIANTSOU, E.; LIRAZOPOULOS, N.; EFRAIMIDOU, E.; PANOPOULOU, M.; ALEPOPOULOU, E.; et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med.* 2005; 31(11): 1488-94. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2697-y>

GUIMARAES, M.M.Q.; ROCCO, J.R. Prevalência e prognóstico dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica em um hospital universitário. *J Bras Pneumol.* 32(4):339-46, 2006. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132006000400013>

HEYLAND, D.K.; COOK, D.J.; MARSHALL, J.; et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest.* 115 (4): 1076-84, 1999. <https://doi.org/10.1378/chest.115.4.1076>

HEYLAND, D.K.; COOK, D.; DODEK, P.; MUSCEDERE, J.; DAY, A. The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic technique for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* (dec); 355 (25): 2619-30, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0b013e31816203d6>

IREGUI, M.; WARD, S.; SHERMAN, G.; FRASER, V.J.; KOLLEF, M.H. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 122:262-68, 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>

JOHANSON, W.G.; PIERCE, A.K.; STANFORD, J.P.; et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Am Intern Med.* 77; 701-6, 1972. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-5-701>

KLOMPAS, M. Is a ventilator-associated pneumonia rate of zero really possible? *Curr Opin Infect Dis.* 25: 1-7, 2012. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283502437.

KOLLEF, M.H.; WARD, S. The influence of Mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 113:412-20, 1998. DOI: 10.1378/chest.113.2.412

KOLLEF, M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an importante determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 30 (Suppl 4):S131-S138, 2000.
<https://doi.org/10.1086/314079>

KOLLEF, M.H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Resp Care*, vol. 50, n 6, p. 714-721, Jun. 2005. PMID: 15913464

KOLLEF, M.H.; KOLLEF, K.E. Antibiotic utilization and aoutcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest*. 128(4): 2706-13, 2005 <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2706>

KOLLEF, M.H.; CINDY, W.H; FRANK, R.E. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 33 (3):250-256, 2012.
<https://doi.org/10.1086/664049>

KHILNANI, G.C.; ARAFATH, T.K.L.; HADDA, V.;et al. Comparison of bronchoscopic and non-bronchoscopic techniques for diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 15: 1623, 2011. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.78218>

LANGER, M.; CIGADA, M.; MANDELLI, M.; MOSCONI, P.; TOGNONI, G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med*. 13 (5): 342-6, 1987. <https://doi.org/10.1007/bf00255791>

LARSSON, J.; ITENOV, T.S.; BESTLE, M.H. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a sistematic review and meta-analysis. *Journal of Crit Care*, 37:112-118, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.003>

LEO, A.; GALINDO-GALINDO, J.; FOLCH, E.; GUERREIRO, A.; BOSQUES, F.; MERCADO, R.; ARROLIGA, A.C. Comparison of bronchoscopic bronchoalveolar lavage vs blind lavage with a modified nasogastric tube in the etiologic diagnosis of ventilator-

associated pneumonia. *Med Intensiva*. Apr;32 (3): 115-20, 2008.

[https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(08\)70921-5](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(08)70921-5)

LUNA, C.M.; VUJACICH, P.; NIEDERMAN, M.S.; VAY, C.; et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 111: 676-85, 1997.

<https://doi.org/10.1378/chest.111.3.676>

MEDELL, M.; HART, M.; MARRERO, O.; et al. Clinical and microbiological characterization of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16(5):442-7. doi:10.1016/j.bjid.2012.08.005.

MEDURI, G.U.; MAULDIN, G.L.; WUNDERINK, R.G.; et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 106(1):221-35, 1994. <https://doi.org/10.1378/chest.106.1.221>

MELSEN, W.G.; ROVERS, M.M.; GROENWOLD, R.H.; et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 13: 665-671, 2013. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70081-1)

MINUTOLI, R.; EDEN, E.; BRACHFELD, C. Bronchoalveolar lavage via a modified stomach tube in intubated patients with the acquired immunodeficiency syndrome and diffuse pneumonia. *Thorax*. Oct; 45 (10): 771-773, 1990.

<https://doi.org/10.1136/thx.45.10.771>

MORRIS, A.C.; KEFALA, K.; SIMPSON, A.J.; et al. Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax*. 64: 516-22. Doi: 10.1136/thx.2008.110239, 2009.

NAMIAS, N.; SAMIAN, L.; NINO, D.; et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma*. 49(4):638-645, 2000. <https://doi.org/10.1097/00005373-200010000-00010>

PARK, D.R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 50(6):742-63, 2005. PMID: 15913466

PEREIRA, C.A.; CARVALHO, C.R.R.; SILVA, J.L.P.; DALCOMO, M.M.P.; MESSEDER, O.H.C. Parte II - Pneumonia Nosocomial. Consenso Brasileiro de Pneumonias em indivíduos adultos imunocompetentes. *J Bras Pneumol.*, 27(Supl 1): S22-S40, 2001.

RAMAN, K.; NAILOR, M.D.; NICOLAU, D.P.; ASLANZADEH, J.; NADEAU, M.; KUTI, J.L. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med*. 41:1656-63, 2013. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318287f713>

RELLO, J.; JUBERT, P.; VALLES, J.; et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 23: 973-978, 1996. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.973>

RELLO, J.; SaA-BORGES, M.; CORREA, H., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practises. *Am J Respir Crit Care Med*. 160(2):608-13, 1999. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9812034>

RELLO, J. et al. Epidemiology and Outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 122: 2115-2121, 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2115>

RESTREPO, M.I.; PETERSON, J.; FERNANDEZ, J.F.; QIN, Z.; FISHER, A.C.; et al. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*. 58(7): 1220-5, 2013. <https://doi.org/10.4187/respcare.02173>

ROSE, D.D.; PEZZOTTI, P., FORTUNATO, E. et al. Clinical predictors and microbiology of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis in six Italian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 35: 1531-1539, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2694-9>

SAFDAR, N.; DEXFULIAN, C.; COLLARD, H.R.; SAINT, S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 33:2184-93, 2005. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000181731.53912.d9>

SHAN, J.; CHEN, H.L.; ZHU, J.H. Diagnostic accuracy of clinical pulmonar infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 56(8):1087-94. Doi 10.4187/respcare.01097, 2011. <https://doi.org/10.4187/respcare.01097>

SHORR, A.F.; SHERNER, J.H.; JACKSON, W.L.; KOLLEF, M.H. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 33:46-5305, 2005. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000149852.32599.31>

SHORR, A.F.; TABAK, Y.P.; GUPTA, V.; JOHANNES, R.S.; LIU, L.Z.; KOLLEF, M.H. Mortality and cost burden of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 10 (3): R97, 2006. <https://doi.org/10.1186/cc4934>

SILVA, E. et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Critical Care.* 8:R251-R260, 2004.

SOUZA-OLIVEIRA, A.C., et al. Ventilator-associated pneumonia: influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis.* 2016. <http://dx.doi.org/10.2016/j.bjid.2016.06.006>.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.06.006>

TEIXEIRA, P.J.Z. et al. Pneumonia associada a ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Brasde Pneumol.* vol. 30, n 6, Nov/Dez, 2004. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132004000600009>

TORRES, A.; EL-EBIARY, M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 117: 198S-202S, 2000. https://doi.org/10.1378/chest.117.4_suppl_2.198s

TROUILLET, J. L.; CHASTRE, J.; VUAGNAT, A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 157 (2): 531-539, 1998. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9705064>

VINCENT, J.L.et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. vol. 302, n. 21, p. 2323-2329, 2009.

<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

WUNDERINK, R.G.;WOLDENBERG, L.S.; ZEISS, J.;et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. Chest. 101(2):458-63, 1992

<https://doi.org/10.1378/chest.101.2.458>

ZILBERBERG, M.D.; SHORR, A.F. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. Clin Infect Dis. Supplement 1:S131-S135 doi:10.1086/653062, 2010. <https://doi.org/10.1086/653062>

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MODELO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada **Estudo Prospectivo Comparativo de Métodos Diagnósticos Etiológicos da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica**, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Dr. Rodrigo Miquelanti Melo e Dr. Thulio Marquez Cunha**.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender qual a maneira mais eficiente, segura e econômica de coletar secreções pulmonares para identificar qual o agente causador da pneumonia nos pacientes com suspeita dessa doença. Habitualmente a suspeita clínica é confirmada com culturas para identificação da bactéria e escolha do melhor antibiótico. Esses métodos são utilizados independentemente da participação ou não no estudo em questão, já que fazem parte do protocolo de assistência da Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da UFU.

Na sua participação, o paciente será submetido a coleta de secreções pelo tubo orotraqueal ou traqueostomia e este material é enviado para o laboratório para identificar a bactéria, medida já realizada rotineiramente no cuidado de pacientes com suspeita de infecção respiratória.

Em nenhum momento você ou o paciente serão identificados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim as identidades serão preservadas.

Você (responsável legal) não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador **Dr. Rodrigo Miquelanti Melo**, no momento de suspeita de pneumonia, na Unidade de Terapia Intensiva.

Os riscos consistem em possibilidade de identificação do paciente, risco minimizado pela utilização de códigos ao invés dos nomes dos mesmos. Além disso, existe chance de redução transitória da oxigenação e pequeno sangramento, quase sempre autolimitados ou facilmente corrigidos. Os benefícios serão identificar a causa da pneumonia e orientar o uso de antibióticos possibilitando tratamento mais efetivo e seguro, ajudando a diminuir tempo de internação na UTI e tempo conectado ao respirador mecânico.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. O tratamento destinado aos pacientes não depende de sua participação ou não neste estudo.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Dr. Rodrigo Miquelanti Melo pelo telefone 34-32182150, 91452580 ou na UTI do HC-UFU. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, dede 200.....

Assinatura do pesquisador

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

Folha de coleta de dados

Nome: _____ Idade: _____ anos Sexo: _____
 Data de Internação hospitalar: ____/____/____
 Data de Internação UTI: ____/____/____

DESFECHO UTI:ALTA ____/____ ÓBITO ____/____
 DESFECHO HOSPITALAR:ALTA ____/____ ÓBITO ____/____

Procedência: PS-UFU ENFERMARIA-UFU EXTERNOS

Tipo de internação: CLÍNICO CIRÚRGICO TRAUMA NEURO
 Diagnóstico de Internação:

APACHE II: _____ MORTALIDADE: _____% SAPS 3: _____

Comorbidades e hábitos:

HAS DM 2 TABAGISMO _____ maços/ano;
 ICC DPOC DROGADICÇÃO OUTRAS _____
 ETILISMO Uso de corticóide: Sim Não Tempo: _____

Uso prévio de antibióticos Sim Não Quais?

Antibiótico adequado após culturas: Sim Não
 Diagnóstico:

Procedimentos invasivos: CVC PAI SVD Drenos _____ Outros

OUTRAS INFEC. NOSOC. : ITU ICS Sepses abdominal Cateter
 Outras _____

DATA DA IOT: ____/____/____ TEMPO DE VM: _____ dias

TRAQUEOSTOMIA: SIM NÃO APÓS ____ DIAS DE VM

Data da TQT: ____/____

OUTRAS COMPLICAÇÕES: COAGULOPATIA CHOQUE
 CIRCULATÓRIO IRA (HD: SIM NÃO)

Complicações durante coleta do material: Hipóxia Sangramento
 Pneumotórax Broncoespasmo

Broncoaspiração presenciada: Sim Não
 Choque (PAS < 90 ou aminas): Sim Não

Data da suspeita de PAV ___/___/___

Critérios:

- Rx com infiltrado novo ou piora progressiva
- Leucocitose/Leucopenia: _____ cel/mm³
- Febre: ___°C
- Secreção purulenta

CDC:

- Infiltrado novo ao Rx
- hipotermia
- Leucocitose/penia
- Purulência
- Queda oxigenação (4%)

CPIS:

Temperatura axilar: 36,5-38,4 . 0 pto / 38,5-38,9 . 1pto / ≥39 ou ≤36 . 2ptos
 Leucócitos: 4-11mil . 0 pto / <4 ou >11 . 1 pto + bastões ≥500 +1pto
 Sec. Traqueal:<14+ 0pto / ≥14+ 1pto + sec. purulenta + 1 pto
 PaO₂/FiO₂ >240 ou SARA. 0 pto / ≤ 240 e ausência de SARA 2ptos
 Raio-x:sem infiltrado. 0 pto Infiltrado difuso. 1 pto / Infiltrado localizao. 2 pto
 Cultura semiquantitativa do aspirado
 -Bactéria patogênica ≤ 1 ou sem crescimento.0 pto
 -Bactéria patogênica> 1 + = 1 pto + mesma bactéria identificada ao Gram
 >1+=+ 1 pto
 Total: _____

Culturas			Antibióticos		
Data	Germe	Sensibilidade	Nome	Data de início	Data do término
CST					
LBA					
Mini LBA					
Outra					
Outra					

	Admissão —/—/—	Diagn. de PAVM —/—/—	3 dias após	5 dias após	14 dias após	30 dias após
Hb						
Hto						
Plaquetas						
Leucócitos						
Uréia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Albumina						
pH						
pCO2						
paO2						
HCO3						
BE						
Sat O2						
FR						
FC						
FiO2						
PAM						
ECG						
Tax						
Bb total						
Bb dir. / ind.						
Procalcitonina						
PCR						

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinação da adequação da prescrição de antibióticos na Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica e Avaliação da descalonação e/ou escalonação conforme resultado das culturas, na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - MG.

Pesquisador: Denise Von Dolinger de Brito

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13017513.6.0000.5152

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 474.893

Data da Relatoria: 13/09/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo:

O estudo consiste de um estudo tipo coorte, prospectivo e compreende na avaliação do emprego de antibióticos na Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos (UTI) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU).

A Unidade de Terapia Intensiva Adulto possui nível de complexidade III e é composta de 30 leitos. Será realizada vigilância diária durante o período de 6 meses e serão identificados os pacientes que tiveram o diagnóstico de PAV pelo médico assistente. Os pacientes com diagnóstico de PAV serão selecionados para o estudo após o preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido estes pacientes serão acompanhados.

Os dados que serão utilizados para o estudo serão obtidos através da análise do prontuário dos pacientes.

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais, microbiológicos e radiológicos, e consiste na identificação de um infiltrado radiológico novo ou progressivo associado a pelo menos 2 critérios sendo eles leucocitose ou leucopenia, hipertermia ou hipotermia, secreção traqueal purulenta ou queda da oxigenação. Será preenchida uma ficha individual contendo os seguintes

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

dados de cada paciente: idade, gênero, diagnóstico de admissão comorbidades, fatores de risco para pneumonia, tempo de internação em terapia intensiva, APACHE II, conduta (permanência ou troca) em relação ao antibiótico após resultado microbiológico, desfecho do caso e complicações. Após o diagnóstico de PAV será avaliado o antibiótico inicialmente prescrito empiricamente e qual a conduta adotada após o resultado das culturas (secreção traqueal ; lavado brônquico; biopsia pulmonar). Os exames coletados, assim como as culturas serão colhidos conforme solicitado normalmente para investigação do caso pelo médico assistente, não serão colhidos exames adicionais, fora da rotina, para o estudo. No presente estudo pretende-se avaliar se o antibiótico inicialmente prescrito de forma empírica está apropriado considerando os seguintes itens: se o antibiótico é o indicado pela literatura, se a dose e posologia foram corretamente prescritas pelo médico e ministradas pela enfermagem, se a dose foi corrigida pela função renal, assim como se foi prescrito e ministrado dose pós hemodialise. Após o resultado microbiológico (resultado das culturas), será avaliada a conduta em relação a prescrição do antibiótico inicialmente prescrito empiricamente . As condutas avaliadas poderão ser a descalonação, escalonação ou manutenção do antimicrobiano inicialmente prescrito. A descalonação consiste na interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de menor espectro e escalonação ocorre quando é realizada a adição de um novo antibiótico ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de maior espectro após o resultado das culturas. Os pacientes serão divididos em dois grupos (apropriado e não apropriado) e será acompanhado e comparado tanto a evolução como o desfecho, como: tempo de tratamento, tempo de internação na UTI e mortalidade. Os exames microbiológicos serão realizados no Laboratório de Microbiologia, conforme técnicas padronizadas pelo setor e que já fazem parte da rotina do setor. O estudo, atualmente, encontra-se em avaliação pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) e só será iniciado após a aprovação do mesmo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar vigilância com objetivo de identificar os pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica e avaliar a prescrição e ministração de antibióticos, assim como adequação conforme o resultado das culturas na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

-Avaliar se foram prescritos e ministrados os antibióticos de maneira apropriada na pneumonia associada a ventilação mecânica, assim como se foi realizada a descalonação e/ou escalonação conforme o resultado das culturas, na UTI de adultos do HC-UFU, -Determinar a taxa de pneumonia associada a ventilação mecânica em pacientes adultos críticos, internados na UTI do HC- UFU , -Identificar os microorganismos responsáveis pela pneumonia associada a ventilação mecânica e determinar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos testados, -Avaliar a evolução e desfecho dos pacientes com Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos segundo o protocolo: O sujeito desta pesquisa possui o risco de identificação, que será minimizado através da codificação (os pacientes serão identificados por letras e em nenhum momento será exposto o nome dos pacientes inclusos). A realização do estudo será para melhoria da assistência prestada ao paciente, e só serão inseridos no trabalho aqueles pacientes que os familiares consentirem conforme o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes incluídos já seriam submetidos a prescrição de antibióticos para pneumonia associada a ventilação mecânica, assim como já seriam colhidos os exames para esclarecimento diagnóstico independente da execução do estudo. Não serão realizados exames adicionais ou submetido o paciente a qualquer procedimento adicional que não faça parte da rotina do setor.

Benefícios segundo o protocolo: Quanto aos benefícios, conhecendo a taxa de pneumonia associada a ventilação mecânica, o perfil microbiológico das mesmas e a adequação do uso de antibióticos é possível propor medidas simples para redução da morbi mortalidade. Devido a alta incidência e mortalidade associada a pneumonia associada a ventilação mecânica busca-se identificar fatores modificáveis que influenciam diretamente na evolução dos pacientes.

Através da identificação destes fatores locais busca-se trazer melhorias na evolução dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo consiste de um estudo tipo coorte,prospectivo e compreende na avaliação do emprego de antibióticos na Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV) na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. A Unidade de Terapia Intensiva Adulto possui nível de complexidade III e é composta de 30 leitos. Será realizada vigilância diária durante o período de 6 meses e serão identificados os pacientes que tiveram o diagnóstico de PAV pelo médico assistente. Os pacientes com diagnóstico de PAV serão

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

selecionados para o estudo após o preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido estes pacientes serão acompanhados. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais, microbiológicos e radiológicos, e consiste na identificação de um infiltrado radiológico novo ou progressivo associado a pelo menos 2 critérios sendo eles leucocitose ou leucopenia, hipertermia ou hipotermia, secreção traqueal purulenta ou queda da oxigenação. Será preenchida uma ficha individual contendo os seguintes dados de cada paciente: idade, gênero, diagnóstico de admissão, comorbidades, fatores de risco para pneumonia, tempo de internação em terapia intensiva, APACHE II, conduta (permanência ou troca) em relação ao antibiótico após resultado microbiológico, desfecho do caso e complicações. Após o diagnóstico de PAV será avaliado o antibiótico inicialmente prescrito empiricamente e qual a conduta adotada após o resultado das culturas (secreção traqueal ; lavado brônquico; biopsia pulmonar). Os exames coletados, assim como as culturas serão colhidos conforme solicitado normalmente para investigação do caso pelo médico assistente, não serão colhidos exames adicionais, fora da rotina, para o estudo. No presente estudo pretende-se avaliar se o antibiótico inicialmente prescrito de forma empírica está apropriado considerando os seguintes itens: se o antibiótico é o indicado pela literatura, se a dose e posologia foram corretamente prescritas pelo médico e ministradas pela enfermagem, se a dose foi corrigida pela função renal, assim como se foi prescrito e ministrado dose pós hemodialise.

Após o resultado microbiológico (resultado das culturas), será avaliada a conduta em relação a prescrição do antibiótico inicialmente prescrito empiricamente . As condutas avaliadas poderão ser a descalonação, escalonação ou manutenção do antimicrobiano inicialmente prescrito. A descalonação consiste na interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de menor espectro e escalonação ocorre quando é realizada a adição de um novo antibiótico ou mudança do antibiótico para outro com cobertura de maior espectro após o resultado das culturas. Os pacientes serão divididos em dois grupos (apropriado e não apropriado) e será acompanhado e comparado tanto a evolução como o desfecho, como: tempo de tratamento, tempo de internação na UTI e mortalidade. Os exames microbiológicos serão realizados no Laboratório de Microbiologia, conforme técnicas padronizadas pelo setor e que já fazem parte da rotina do setor.

Critérios de Exclusão:

- Ser menor de 18 anos de idade;- Não concordar em participar do estudo (ou pelo paciente ou pelo seu responsável).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

Metodologia de Análise de Dados: Será realizada análise estatística para confirmação da significância dos principais fatores de risco para infecção. Para isto serão realizados o teste do Q2 para comparação entre as variáveis qualitativas, o teste exato de Fisher para analisar as variáveis qualitativas com o n menor ou igual a 5 e o teste t de Student para analisar variáveis quantitativas. Estes dados serão analisados através do programa Epi Info Software versão 2000 (CDC,Atlanta). Os fatores de risco que apresentarem significância ($p < 0,05$) na análise univariada serão reavaliados pelo modelo de regressão logística (análise multivariada) através do programa SPSS PC versão 11.0 (SPSS, Chicago).

Amostra com $n=50$. O tamanho da amostra dependerá do número de pacientes com diagnóstico de PAV durante o período de 6 meses, portanto no presente momento não é possível determinar a amostra com exatidão. Considerando que na UTI Adulto da UFU possui cerca de 550 a 600 internações/ano e que cerca de 50% dos pacientes internados encontram-se em ventilação mecânica e que destes 40-50% possuem o diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica (cerca de 100-120 pacientes/ano), está previsto inicialmente a inclusão de 50 participantes. Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU (CEP-UFU), será realizado um estudo piloto, e discutido com um profissional estatístico para definição da amostra real do estudo.

Há mérito social e científico no estudo proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão corretamente assinados e de acordo

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer 379.468 foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: fevereiro de 2015.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- ζ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- ζ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- ζ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ζ ANVISA ζ junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 474.893

¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

UBERLANDIA, 02 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br