

Fatores de risco para mortalidade em traqueobronquite associada à ventilação mecânica: estudo caso-controle

Risk factors for mortality in ventilator-associated tracheobronchitis: a case-control study

Leonilda Giani Pontes¹, Fernando Gatti de Menezes¹, Priscila Gonçalves¹, Alexandra do Rosário Toniolo¹, Claudia Vallone Silva¹, Julia Yaeko Kawagoe¹, Camila Marques dos Santos¹, Helena Maria Fernandes Castagna¹, Marinês Dalla Valle Martino¹, Luci Corrêa²

RESUMO

Objetivo: Descrever as características microbiológicas e avaliar os fatores de risco para mortalidade na traqueobronquite associada à ventilação mecânica em um estudo caso-controle de pacientes de terapia intensiva. **Métodos:** Estudo realizado ao longo de 6 anos em uma unidade de terapia intensiva médico-cirúrgica de 40 leitos, em um hospital privado e de nível terciário em São Paulo, Brasil. O Grupo Caso foi identificado usando o banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. O Grupo Controle foi pareado na proporção de 1:8,8 entre janeiro de 2006 e dezembro de 2011.

Resultados: Quarenta episódios de traqueobronquites associadas à ventilação foram avaliados em 40 pacientes na unidade de terapia intensiva, e 354 pacientes não apresentaram traqueobronquite Grupo Controle. Foram identificados 42 microrganismos (dos quais 5% foram infecções polimicrobianas), sendo que 88,2% de todos os microrganismos eram bactérias *Gram*-negativas. Usando um modelo de regressão logística, encontramos os seguintes fatores de risco independentes para mortalidade em pacientes com traqueobronquites associadas à ventilação: pontuação da *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation I* (*odds ratio* 1,18 por uma unidade de pontuação; IC95%: 1,05-1,38; $p=0,01$) e duração da ventilação mecânica (*odds ratio* 1,09 por dia de ventilação mecânica; IC95%: 1,03-1,17; $p=0,004$).

Conclusão: Nosso estudo forneceu informações sobre os fatores de risco para mortalidade e características microbiológicas da traqueobronquite associada à ventilação mecânica.

Descritores: Bronquite/mortalidade; Respiração artificial; Fatores de risco; Microbiologia; Unidades de terapia intensiva

ABSTRACT

Objective: To describe the microbiological characteristics and to assess the risk factors for mortality of ventilator-associated tracheobronchitis

in a case-control study of intensive care patients. **Methods:** This case-control study was conducted over a 6-year period in a 40-bed medical-surgical intensive care unit in a tertiary care, private hospital in São Paulo, Brazil. Case patients were identified using the Nosocomial Infection Control Committee database. For the analysis of risk factors, matched control subjects were selected from the same institution at a 1:8.8 ratio, between January 2006 and December 2011. **Results:** A total of 40 episodes of ventilator-associated tracheobronchitis were evaluated in 40 patients in the intensive care unit, and 354 intensive care patients who did not experience tracheobronchitis were included as the Control Group. During the 6-year study period, a total of 42 organisms were identified (polymicrobial infections were 5%) and 88.2% of all the microorganisms identified were *Gram*-negative. Using a logistic regression model, we found the following independent risk factors for mortality in ventilator-associated tracheobronchitis patients: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation I score (odds ratio 1.18 per unit of score; 95%CI: 1.05-1.38; $p=0.01$), and duration of mechanical ventilation (odds ratio 1.09 per day of mechanical ventilation; 95%CI: 1.03-1.17; $p=0.004$). **Conclusion:** Our study provided insight into the risk factors for mortality and microbiological characteristics of ventilator-associated tracheobronchitis.

Keywords: Bronchitis/mortality; Respiration, artificial; Risk factors; Microbiology; Intensive care units

INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório inferior são uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes em cuidados intensivos. Embora a pneumonia associada à ventilação (PAV) tenha sido objeto de investigações científicas há vários anos, bem menos atenção

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Fernando Gatti de Menezes – Avenida Albert Einstein, 627/701, bloco A1, 2ª andar – Morumbi – CEP: 05652-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-2616
E-mail: fernandogm@einstein.br

Data de submissão: 9/9/2016 – Data de aceite: 10/1/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3865



tem sido dada à traqueobronquite associada à ventilação (TAV), especialmente no que se refere aos fatores de risco de mortalidade. Este fato pode ser atribuído à relutância de muitas autoridades em considerar a TAV uma entidade clínica independente.^(1,2)

OBJETIVO

Descrever as características microbiológicas e os fatores de risco para mortalidade de pacientes com traqueobronquite associada à ventilação em uma unidade de terapia intensiva.

MÉTODOS

Este estudo caso-controle foi realizado ao longo de um período de 6 anos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) médico-cirúrgica de 40 leitos, com a mesma configuração espacial da UTI de um hospital privado terciário de São Paulo, Brasil. O estudo foi submetido à análise e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital, sob o número CAAE: 04355112.1.0000.0071.

Os pacientes foram identificados utilizando-se o banco de dados do Comitê de Controle de Infecção Hospitalar. Para a análise dos fatores de risco, selecionaram-se pacientes controle da mesma instituição pareados na razão de 1:8,8, entre janeiro de 2006 e dezembro de 2011. Os pacientes controle foram pareados para seis características: sexo, idade (diferença máxima de 10 anos), tempo de ventilação mecânica (diferença máxima de 20 dias), utilização de traqueostomia, utilização de dois níveis de pressão positiva nas vias respiratórias (BiPAP) e número de dias na unidade de terapia intensiva (diferença máxima de 20 dias). Foram analisados os prontuários médicos de todos os pacientes e controles.

A TAV mecânica foi classificada de acordo com as definições dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).⁽³⁾ Os microrganismos foram inicialmente identificados pelo Departamento de Microbiologia da instituição, por meio de cultura quantitativa do aspirado traqueal Unidade Formadora de Colônia (UFC) ($\geq 1 \times 10^6$ UFC/mL) ou espécimes de broncoscopia ($\geq 1 \times 10^4$ UFC/mL).

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *R Project for Statistical Computing*, versão 3.1.1. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste χ^2 . As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. A análise univariada foi realizada para os potenciais fatores de risco de mortalidade TAV, e as variáveis com valor de p menor que 0,15 foram incluídas no modelo multivariado. Considerou-se estatisticamente significativo valor bicaudal de p igual ou inferior a 0,05.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2006 e dezembro de 2011, foram avaliados 40 episódios de TAV em 40 pacientes da unidade de terapia intensiva, e 354 pacientes de cuidados intensivos que não apresentaram traqueobronquite foram incluídos como Grupo Controle. As características demográficas e clínicas dos Grupos Caso e Controle são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Análise univariada das características clínicas e demográficas de 40 episódios de traqueobronquite associada à ventilação mecânica e 354 indivíduos pareados no Grupo Controle

Variável	Grupo Caso (n=40)	Grupo Controle (n=354)	Valor de p
Idade média (variação), anos	67,8 (24-94)	62,8 (16-100)	0,133
Sexo masculino, (%)	62,5	62,7	0,979
Doença cardiovascular, (%)	60	53,4	0,428
Doença pulmonar, (%)	17,5	9,3	0,111
Doença oncológica, (%)	17,5	20,6	0,642
Paciente cirúrgico, (%)	40	27,4	0,098
Escore APACHE I, média (variação)	21,9 (0-44)	22 (7-48)	0,904
Duração da ventilação mecânica, média (variação), dias	21,9 (4-76)	11 (1-76)	<0,001
Duração do BiPAP, média (variação), dias	2,6 (0-21)	1,6 (0-31)	0,132
Duração da traqueostomia, média (variação), dias	17,3 (0-92)	4,8 (0-117)	<0,001
Período de internação na unidade de terapia intensiva, média (variação), dias	32 (5-88)	16,4 (1-251)	<0,001
Período de internação, média (variação), dias	66,3 (15-265)	34,9 (1-623)	<0,006

As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste χ^2 , e as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

APACHE I: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation I*; BiPAP: pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis.

Durante o período de estudo de 6 anos, 42 microrganismos foram identificados (5% foram infecções polimicrobianas), sendo que 88,2% de todos os microrganismos identificados eram *Gram*-negativos. A etiologia dos episódios TAV é mostrada na tabela 2.

Encontramos níveis muito altos de resistência a antibióticos: 78,8% dos isolados de *Staphylococcus aureus* eram resistentes à metilina; 52,5% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e 48,7% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* eram resistentes ao carbapenem. A taxa de mortalidade por TAV foi de 42,5%. Usando um modelo de regressão logística condicional (Tabela 3), foram encontrados os seguintes fatores independentes de risco para mortalidade em pacientes com TAV: pontuação do escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation I* (APACHE I) (*odds ratio* – OR: 1,18 por unidade de pontuação; intervalo de confiança de 95% – IC95%: 1,05-1,38; p=0,01) e duração da ventilação mecânica (OR: 1,09 por dia de ventilação mecânica; IC95%: 1,03-1,17; p=0,004).

Tabela 2. Etiologia dos 40 episódios de traqueobronquite associada à ventilação mecânica

Agentes	Infecções (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19,0
<i>Serratia marcescens</i>	7,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,80
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4,80
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4,80
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,80
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	4,80
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2,4
<i>Citrobacter koseri</i>	2,4
<i>Providencia stuartii</i>	2,4
<i>Burkholderia pickettii</i>	2,4
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2,4
Total	100

Tabela 3. Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para mortalidade em pacientes com traqueobronquite associada à ventilação mecânica

Variável	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Idade média (variação), anos	1,05	1,01-1,10	-	-
Sexo masculino	0,76	0,20-2,81	-	-
Doença cardiovascular	1,41	0,39-5,33	-	-
Doença pulmonar	4,37	0,80-33,99	-	-
Doença intestinal	1,43	0,23-8,74	-	-
Doença oncológica	0,17	0,01-1,19	-	-
Paciente cirúrgico	1,66	0,46-6,15	-	-
Escore APACHE I, média (variação)	1,14	1,03-1,29	1,18	1,05-1,38
Duração da ventilação mecânica, média (variação), dias	1,09	1,02-1,17	1,09	1,03-1,17
Duração do BiPAP, média (variação), dias	1,08	0,96-1,25	-	-
Duração da traqueostomia, média (variação), dias	1,05	1,01-1,10	-	-
Período de internação na unidade de cuidados intensivos, média (variação), dias	1,04	1,01-1,08	-	-
Período de internação, média (variação), dias	0,99	0,97-1,00	-	-

Teste estatístico: modelo de regressão logística condicional.

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; APACHE I: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation I*; BiPAP: pressão positiva nas vias respiratórias em dois níveis.

DISCUSSÃO

A TAV é reconhecida como uma complicação frequente da ventilação mecânica, com índices variando de 3,7 a 11,5%, de acordo com a literatura.^(4,5) Além disto, dados mais recentes sugerem que o TAV pode contribuir para a necessidade de maior permanência na UTI e para a necessidade de um período mais longo de ventilação mecânica, tal como demonstrado no presente estudo. No

entanto, há controvérsias na literatura em relação ao aumento da mortalidade estar ou não associado ao TAV.⁽⁶⁾

A mortalidade bruta no Grupo Caso foi de 42,5%, semelhante à encontrada na literatura, a qual variou de 21 a 55%.^(6,7) O escore APACHE I e a duração da ventilação mecânica foram fatores de risco independentes para mortalidade em nosso estudo, como já demonstrado em estudos sobre a PAV.⁽⁸⁾ No tocante ao escore APACHE I, para cada aumento de uma unidade na pontuação, houve aumento de 18% no risco de morte. Quanto à duração da ventilação mecânica, para cada aumento de 1 dia na ventilação mecânica, houve aumento de 9% no risco de morte. Faltam informações sobre os fatores de risco para mortalidade na TAV, talvez porque os componentes subjetivos de definição e diagnóstico da TAV podem afetar a confiabilidade e a precisão da identificação do caso. Além disto, o fato de tanto a TAV quanto a PAV apresentarem os mesmos fatores de risco para mortalidade pode reforçar a hipótese de que a TAV seja um estágio intermediário entre a colonização das vias aéreas superiores e a PAV.⁽⁹⁾

Em relação aos agentes etiológicos da TAV, os patógenos *Gram*-negativos foram a causa mais comum em muitos estudos, representando mais de 60% dos microrganismos isolados, semelhante ao encontrado em nosso estudo (88,2%). Nos últimos 5 anos, tem aumentado a incidência de TAV por patógenos multirresistentes, como bacilos *Gram*-negativos resistentes ao carbapenem (por exemplo, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *K. pneumoniae*) e *S. aureus* resistente à metilina.⁽¹⁰⁾

Este estudo tem limitações dignas de nota. Em primeiro lugar, não podemos excluir com certeza a possibilidade de que alguns de nossos pacientes no Grupo Caso tenham sido classificados de forma incorreta, porque não realizamos rotineiramente exames de tomografia computadorizada de pulmão procurando infiltrados ocultos. Em segundo lugar, este é um estudo retrospectivo observacional, e outros fatores não mensurados podem ter ocorrido coincidentemente no período. Além disto, os dados provenientes de uma única unidade e o pequeno tamanho da amostra limitam a generalização dos achados.

CONCLUSÃO

Nosso estudo forneceu informações sobre os fatores de risco para mortalidade e as características microbiológicas da traqueobronquite associada à ventilação mecânica em um estudo durante 6 anos. Faz-se necessário um estudo mais aprofundado da traqueobronquite asso-

ciada à ventilação mecânica, incluindo fatores de risco para mortalidade, a fim de definir as melhores práticas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Laboratório do Hospital Israelita Albert Einstein pela assistência na obtenção de dados microbiológicos.

COLABORAÇÕES

Preparação do manuscrito: Ann Conti Morcos (MorcosMedia, Nova Orleans, LA, EUA) auxiliou na edição deste manuscrito, e Elivane da Silva Victor colaborou na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Simpson VS, Bailey A, Higginson RA, Christie LM. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU. *Chest*. 2013; 144(1):32-8.
2. Craven DE, Hudcova J, Rashid J. Antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis: a standard of care to reduce pneumonia, morbidity and costs? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):250-9. Review.
3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32. Erratum in: *Am J Infect Control*. 2008;36(9):655.
4. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle WA 3rd, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest*. 2011;139(3):513-8.
5. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S59-66. Review. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):1114.
6. Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2010;104(3):325-36. Review.
7. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Lenci H, Delour P, Onimus T, et al. Effect of ventilator-associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case-control study. *Crit Care*. 2005;9(3):R238-45.
8. Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med*. 2013; 126(6):542-9.
9. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I; TAVeM group investigators. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care*. 2014;18(1):R32.
10. Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzarlis K, Triantaris A, et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(8):800-8.