

Cultura quantitativa de aspirado traqueal e lavado broncoalveolar no manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado*

Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial

Ricardo de Amorim Corrêa, Carlos Michel Luna, José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos, Eurípedes Alvarenga Barbosa, Cláudia Juliana de Rezende, Adriano Pereira Rezende, Fernando Henrique Pereira, Manoel Otávio da Costa Rocha

Resumo

Objetivo: Comparar a mortalidade em 28 dias e desfechos clínicos em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) internados em UTI conforme a estratégia diagnóstica utilizada. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado prospectivo. Dos 73 pacientes incluídos no estudo, 36 e 37, respectivamente, foram randomizados para a realização de LBA ou aspiração traqueal (AT). A antibioticoterapia inicial baseou-se em diretrizes e foi ajustada de acordo com os resultados das culturas quantitativas. **Resultados:** A taxa de mortalidade em 28 dias foi semelhante nos grupos LBA e AT (25,0% e 37,8%, respectivamente; $p = 0,353$). Não houve diferenças entre os grupos em relação a duração da ventilação mecânica, antibioticoterapia, complicações secundárias, recidiva de PAVM ou tempo de permanência hospitalar e na UTI. A antibioticoterapia inicial foi considerada adequada em 28 (77,8%) e 30 (83,3%) dos pacientes nos grupos LBA e AT, respectivamente ($p = 0,551$). A mortalidade em 28 dias não se associou com a adequação da antibioticoterapia inicial nos grupos LBA e AT (tratamento apropriado: 35,7% vs. 43,3%; $p = 0,553$; e tratamento inadequado: 62,5% vs. 50,0%; $p = 1,000$). O uso prévio de antibióticos não interferiu no rendimento das culturas nos grupos AT e LBA ($p = 0,130$ e $p = 0,484$, respectivamente). **Conclusões:** No contexto deste estudo, o manejo dos pacientes com PAVM, baseado nos resultados da cultura quantitativa do aspirado traqueal, resultou em desfechos clínicos semelhantes aos obtidos com os resultados da cultura quantitativa do LBA.

(Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos – ReBEC; número de identificação RBR-86DCDX [http://www.ensaiosclinicos.gov.br])

Descritores: Lavado broncoalveolar/diagnóstico; Aspiração respiratória; Pneumonia associada à ventilação mecânica.

Abstract

Objective: To compare 28-day mortality rates and clinical outcomes in ICU patients with ventilator-associated pneumonia according to the diagnostic strategy used. **Methods:** This was a prospective randomized clinical trial. Of the 73 patients included in the study, 36 and 37 were randomized to undergo BAL or endotracheal aspiration (EA), respectively. Antibiotic therapy was based on guidelines and was adjusted according to the results of quantitative cultures. **Results:** The 28-day mortality rate was similar in the BAL and EA groups (25.0% and 37.8%, respectively; $p = 0.353$). There were no differences between the groups regarding the duration of mechanical ventilation, antibiotic therapy, secondary complications, VAP recurrence, or length of ICU and hospital stay. Initial antibiotic therapy was deemed appropriate in 28 (77.8%) and 30 (83.3%) of the patients in the BAL and EA groups, respectively ($p = 0.551$). The 28-day mortality rate was not associated with the appropriateness of initial therapy in the BAL and EA groups (appropriate therapy: 35.7% vs. 43.3%; $p = 0.553$; and inappropriate therapy: 62.5% vs. 50.0%; $p = 1.000$). Previous use of antibiotics did not affect the culture yield in the EA or BAL group ($p = 0.130$ and $p = 0.484$, respectively). **Conclusions:** In the context of this study, the management of VAP patients, based on the results of quantitative endotracheal aspirate cultures, led to similar clinical outcomes to those obtained with the results of quantitative BAL fluid cultures.

(Brazilian Registry of Clinical Trials – ReBEC; identification number RBR-86DCDX [http://www.ensaiosclinicos.gov.br])

Keywords: Bronchoalveolar lavage fluid/diagnosis; Respiratory aspiration; Pneumonia, ventilator-associated.

*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Endereço para correspondência: Ricardo de Amorim Corrêa. Departamento de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 216, Ala Leste, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel/Fax: 55 31 3409-9255. E-mail: racorrea9@gmail.com

Apoio financeiro: Manoel Otávio da Costa Rocha é bolsista em Produtividade em Pesquisa (Nível 1B) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 2/12/2013. Aprovado, após revisão, em 12/5/2014.

Introdução

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma complicação comum da ventilação mecânica (VM), com significativa taxa de mortalidade, especialmente quando associada a microrganismos potencialmente resistentes a antibióticos.⁽¹⁻³⁾ A antibioticoterapia adequada precoce está associada a melhores desfechos, inclusive redução da mortalidade.⁽⁴⁻⁶⁾

Pode-se chegar ao diagnóstico microbiológico de PAVM por meio de métodos invasivos, tais como a broncoscopia com escovado protegido (BEP) e LBA, ou por métodos não invasivos, como a aspiração traqueal (AT). Os métodos invasivos exigem pessoal experiente, podem ter complicações e não estão prontamente disponíveis, ao passo que os métodos não invasivos podem ser facilmente realizados, além de serem eficazes relativamente ao custo e menos invasivos. O ideal é que ambos os espécimes sejam submetidos a cultura quantitativa, com o objetivo de reduzir as taxas de tratamento inadequado e a seleção de organismos multirresistentes.^(7,8) Poucos ensaios randomizados examinando o impacto das informações microbiológicas sobre os desfechos clínicos relacionados com as estratégias diagnósticas mostraram que não há diferenças substanciais em mortalidade e diagnóstico etiológico, embora os diferentes protocolos terapêuticos impeçam comparações diretas dos ensaios.⁽⁹⁻¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi comparar as taxas de mortalidade em 28 dias em pacientes com PAVM confirmada microbiologicamente. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo LBA, no qual a investigação diagnóstica foi feita por meio de LBA, e o grupo AT, no qual a investigação diagnóstica foi feita por meio de AT. Todas as amostras de ambos os grupos foram submetidas à cultura quantitativa. Os desfechos secundários incluíram o tempo de permanência na UTI, eventos adversos em virtude de técnicas de amostragem, a adequação da antibioticoterapia e seu impacto sobre a mortalidade, modificação da antibioticoterapia, ocorrência de sepse secundária, ocorrência de sepse grave, ocorrência de choque séptico, recidiva de PAVM e a necessidade de procedimentos diagnósticos adicionais.

Métodos

População de estudo

A população de estudo consistiu em pacientes adultos consecutivos (idade ≥ 18 anos) com PAVM confirmada microbiologicamente admitidos à UTI da instituição.

Foram avaliados para inclusão os pacientes com no mínimo 48 h de VM e com achado radiológico de infiltrado pulmonar novo ou progressivo, além de pelo menos dois dos seguintes critérios: febre $\geq 38^\circ\text{C}$; secreção traqueal purulenta e leucocitose ≥ 10.000 células/ mm^3 ou leucopenia ≤ 4.000 células/ mm^3 . Esses pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo LBA (formado por pacientes submetidos a LBA) e o grupo AT (formado por pacientes submetidos a AT). Tanto o lavado broncoalveolar como o aspirado traqueal foram submetidos a cultura. Foram incluídos no estudo os pacientes cujas culturas foram positivas, isto é, $\geq 10^4$ UFC/mL em cultura de lavado broncoalveolar e $\geq 10^5$ UFC/mL em cultura quantitativa de aspirado traqueal (CQAT).

Pacientes nos quais anteriormente houvera suspeita de infecção respiratória nosocomial foram incluídos somente se a infecção fora considerada clínica e radiograficamente resolvida. Os critérios de exclusão foram o diagnóstico de AIDS e amostras respiratórias inadequadas (> 10 células escamosas com aumento do campo inferior em esfregaço de aspirado traqueal ou $> 1\%$ de células brônquicas em esfregaço de lavado broncoalveolar). O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições. No tocante à participação no estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por um parente próximo ou pelo responsável. Cada paciente participou do estudo apenas uma vez.

Desenho, contexto e procedimentos do estudo

Entre agosto de 2000 e janeiro de 2003, o presente ensaio clínico randomizado foi realizado em uma UTI médica e cirúrgica com 20 leitos, em um hospital terciário com 200 leitos (o Hospital Madre Teresa, em Belo Horizonte, MG), no Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, também em Belo Horizonte.

A hipótese era de que os dois grupos estudados apresentariam taxas de mortalidade e desfechos secundários semelhantes, não obstante o método de amostragem adotado.

A randomização foi realizada de forma independente por um membro da equipe administrativa da UTI.

Foram registrados a idade, o gênero, o motivo da admissão à UTI, o uso prévio de antibióticos e dados clínicos e laboratoriais, além de um escore de lesão pulmonar, um escore radiológico e o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II no dia da inclusão no estudo. Duas amostras de sangue foram obtidas para cultura bacteriana imediatamente antes da obtenção de amostras de secreção respiratória. As amostras respiratórias foram submetidas a cultura quantitativa para microrganismos aeróbios, sendo adotado um limiar diagnóstico de $\geq 10^4$ UFC/mL para a cultura quantitativa de lavado broncoalveolar e de $\geq 10^5$ UFC/mL para a CQAT. Não foram investigados vírus respiratórios, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp. ou *Mycobacterium pneumoniae*. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) foram consideradas microrganismos potencialmente resistentes. *Candida* sp. foram consideradas microrganismos colonizadores.

AT e LBA

Um terapeuta respiratório da UTI realizou as AT. Um cateter destacável de 40 cm foi inserido pelo tubo endotraqueal através de um adaptador giratório sem aspiração até que tivesse atingido pelo menos 30 cm de inserção. O espécime foi extraído por meio de um coletor estéril (Specimen Trap, St. Louis, MO, EUA) e imediatamente enviado ao laboratório para análise citológica e microbiológica.⁽⁸⁾

Um dos autores do presente estudo realizou todas as broncoscopias e procedimentos de coleta de lavado broncoalveolar. Após a sedação, curarização e ajuste dos parâmetros ventilatórios, o lavado broncoalveolar foi coletado por meio de um fibrobronoscópio, sem instilação de anestésicos ou aspiração de secreções, conforme se descreveu em um estudo.⁽⁸⁾ O bronoscópio (Olympus BF1T20D; Olympus Optical, Tóquio, Japão) foi inserido através do tubo endotraqueal e encravado em um brônquio subsegmentar. Cinco alíquotas de 20 mL de solução salina

estéril à temperatura ambiente foram infundidas e manualmente aspiradas com uma seringa de 20 mL de volume.⁽¹²⁾ A primeira alíquota foi descartada, e as demais foram reunidas e imediatamente enviadas ao laboratório. A oximetria de pulso, o eletrocardiograma e os parâmetros ventilatórios foram monitorados durante todo o procedimento.

Para a cultura quantitativa, o aspirado traqueal foi manipulado por meio de uma alça calibrada. Foram realizadas citometria, citologia e bacterioscopia (coloração pelos métodos de May-Grünwald-Giemsa e Gram), e a proporção de células contendo organismos intracelulares (OIC) foi calculada após a contagem de 300 células com aumento de 1.000x. O aspirado traqueal era considerado válido para cultura quando havia menos de 10 células epiteliais escamosas e mais de 25 neutrófilos. O ponto de corte adotado para CQAT positiva foi de 10^5 UFC/mL. O lavado broncoalveolar era considerado adequado para cultura quando havia menos de 1% de células brônquicas. Após a citocentrifugação, a proporção de células contendo OIC era calculada (coloração pelo método de May-Grünwald-Giemsa). As culturas de lavado broncoalveolar cujo rendimento foi $\geq 10^4$ UFC/mL foram consideradas positivas. Um protocolo terapêutico foi empregado em todos os casos, de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (adaptadas à epidemiologia e prevalência microbiana local).⁽¹¹⁾

A duração da antibioticoterapia e seus ajustes basearam-se nos resultados da cultura quantitativa (de lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal dependendo do grupo), no curso clínico e na gravidade da doença, a critério do médico assistente. Os pacientes que não apresentaram resposta foram reavaliados por meio da mesma estratégia inicial, a fim de estabelecer um diagnóstico secundário. A presença de bactérias resistentes ao regime antibiótico inicial ou de bactérias não cobertas por este caracterizou a antibioticoterapia inicial inadequada. As análises radiológicas foram realizadas de forma independente por um dos autores do presente estudo, conforme uma metodologia descrita anteriormente.⁽¹³⁾

Análise estatística

Os dados contínuos foram relatados na forma de média \pm dp ou mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram comparados por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato

de Fisher. Usou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para a comparação das variáveis contínuas. Estimou-se que seria necessária uma amostra composta por 76 pacientes para detectar uma diferença de pelo menos 30 pontos percentuais na taxa de mortalidade em 28 dias entre os grupos estudados, com poder de 0,80 e nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 80 pacientes avaliados, 73 foram incluídos no estudo. Os motivos da exclusão de 7 pacientes foram os seguintes: culturas negativas, em 2; recusa em participar do estudo, em 2; amostras respiratórias inválidas, em 3 (2 aspirados traqueais e 1 lavado broncoalveolar). Assim, 73 pacientes foram incluídos e aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo AT ($n = 37$) e o grupo LBA ($n = 36$). Dos 73 pacientes, 47 (64,8%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 67,12 anos no grupo AT e de 64,49 anos no grupo LBA ($p > 0,05$; Tabela 1). Os dois grupos foram também semelhantes no que tange aos dados demográficos, escores prognósticos, dados clínicos e dados laboratoriais. Dos 73 pacientes, 34 (46,6%) estavam recebendo antibioticoterapia no momento de sua inclusão no estudo (Tabela 1).

A média do volume de lavado broncoalveolar coletado foi de $34,33 \pm 14,08$ mL, e as médias dos resultados foram $2.859,78 \pm 7.635,50$ células/mL e $74,14 \pm 31,3\%$ de neutrófilos. Em 24 (66,7%) das amostras de lavado broncoalveolar, a média da proporção de células contendo OIC foi de $3,00 \pm 3,37\%$. Das 36 amostras de lavado broncoalveolar, 35 (97,2%) resultaram em culturas quantitativas positivas. Com base nesses valores, a presença de células contendo OIC apresentou sensibilidade de 0,69, especificidade de 1,0, valor preditivo positivo (VPP) de 1,0 e valor preditivo negativo (VPN) de 0,08 em relação à presença de cultura quantitativa positiva de lavado broncoalveolar. As bactérias mais comumente isoladas nas culturas de lavado broncoalveolar foram *P. aeruginosa*, em 9 amostras (25,0%), *K. pneumoniae*, em 8 (22,2%), e SARM, em 2 (5,6%). *C. albicans* esteve presente em 11 culturas (30,6%).

Células contendo OIC foram encontradas em 21 das amostras de aspirado traqueal (56,8%), com média de $4,3 \pm 10,3\%$ células (variação: 0-60%). Das 37 CQAT, 36 (97,3%) foram positivas. Por conseguinte, a presença de OIC apresentou sensibilidade de 0,59, especificidade de 0,0, VPP de 0,98 e VPN de 0,0 para a presença de PAVM (tomando-se como referência a CQAT positiva). As bactérias mais comumente isoladas nas culturas

Tabela 1 - Análise comparativa das características dos pacientes dos grupos estudados.^a

| Variável | LBA | AT | p |
|---|-----------------------|-----------------------|----------|
| | (n = 36) | (n = 37) | |
| Masculino/feminino, n/n | 15/21 | 11/26 | 0,287* |
| Age, anos | 67,1 \pm 13,9 | 64,5 \pm 14,8 | 0,438*** |
| Duração da VM antes da PAVM, h ^b | 155,5 (111,0-270,0) | 192,0 (108,0-384,0) | 0,429** |
| Comorbidades, n | 7 | 6 | 0,719* |
| Uso prévio de antibióticos ^c | 16 (44,0) | 18 (48,6) | 0,719* |
| Duração da antibioticoterapia prévia, dias ^{b,d} | 6,0 (1,0-10,0) | 6,0 (1,7-12,3) | 0,721** |
| Temperatura corporal, °C ^b | 38,5 (38,0-38,7) | 38,4 (38,0-38,5) | 0,481** |
| Pressão arterial média ^b | 80,0 (67,5-90,7) | 79,0 (71,0-96,5) | 0,440** |
| Leucócitos, células/mm ^{3b} | 13,250 (9,525-16,200) | 12,700 (9,950-16,300) | 0,851** |
| PaO ₂ /FiO ₂ ^b | 197,5 (134,3-267,5) | 205,0 (154,0-274,0) | 0,651** |
| APACHE II | 17,5 \pm 5,7 | 15,3 \pm 6,9 | 0,146*** |
| Mortalidade prevista pelo APACHE II ^b | 19,5 (10,1-29,1) | 13,4 (7,7-32,2) | 0,477** |
| Hemocultura | | | 0,758* |
| Não realizada ^c | 2 (5,6) | 1 (2,7) | |
| Negativa ^c | 22 (61,1) | 25 (67,6) | |
| Positiva ^c | 12 (33,3) | 11 (29,7) | |
| Negativa/positiva, n/n | 22/12 | 25/11 | 0,867* |

AT: aspiração traqueal; VM: ventilação mecânica; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica; e APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II. ^aValores expressos em média \pm dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (intervalo interquartil). ^cValores expressos em n (%). ^dn = 16 e n = 18 nos grupos LBA e AT, respectivamente. *Teste do qui-quadrado; **teste de Mann-Whitney; e ***teste t de Student.

de aspirado traqueal foram *K. pneumoniae*, em 12 amostras (32,4%); *P. aeruginosa*, em 8 (21,6%); SARM, em 5 (13,5%); *S. pneumoniae*, em 2 (5,4%); outras, em 27 (73,0%). *C. albicans* foi identificado em 14 amostras (37,8%).

No tocante ao desfecho primário, a taxa de mortalidade em 28 dias foi de 25,0% no grupo LBA e de 37,8% no grupo AT ($p = 0,353$; Tabela 2). A mortalidade geral e a mortalidade em 14 dias foram semelhantes (Tabela 2).

No tocante aos desfechos secundários, a mediana da duração da antibioticoterapia foi de 14 dias em ambos os grupos. Em quase 78% dos pacientes do grupo LBA e em 83%

daqueles do grupo AT, a antibioticoterapia inicial foi considerada adequada ($p = 0,551$); nesse subgrupo de pacientes, a mortalidade foi semelhante (35,7% vs. 43,3%, respectivamente; $p = 0,553$). Quando comparamos os pacientes (de ambos os grupos) que receberam terapia adequada àqueles que não o fizeram, constatamos que a mortalidade também foi semelhante. Os regimes antibióticos iniciais foram modificados em 87,5% e 100,0% dos pacientes com antibioticoterapia inadequada nos grupos LBA e AT ($p = 1,0$), respectivamente, principalmente em virtude dos resultados microbiológicos; a escalada da terapia foi necessária em 34,8% dos pacientes do grupo LBA e em 38,1% daqueles do grupo AT, e foi semelhante ($p = 0,82$). Foram também semelhantes a mediana da duração da antibioticoterapia, o tempo de permanência na UTI, a proporção de pacientes com antibioticoterapia adequada e as taxas de mortalidade nos subgrupos de pacientes com antibioticoterapia adequada e inadequada, bem como a proporção de modificações da terapia e suas causas (Tabelas 3 e 4). Todos os

Tabela 2 – Taxas de mortalidade nos grupos estudados.^a

| Mortalidade | LBA | AT | p* |
|--------------------|-----------|-----------|-------|
| | (n = 36) | (n = 37) | |
| Aos 14 dias | 8 (22,2) | 11 (29,7) | 0,643 |
| Aos 28 dias | 9 (25,0) | 14 (37,8) | 0,353 |
| Total ^b | 19 (52,8) | 23 (62,2) | 0,417 |

AT: aspiração traqueal. ^aValores expressos em n (%). ^bInclui pacientes que morreram mais de 28 dias após a inclusão. *Teste do qui-quadrado.

Tabela 3 – Comparação de desfechos secundários nos grupos estudados.^a

| Variável | LBA | AT | p |
|--|------------------|------------------|----------|
| | (n = 36) | (n = 37) | |
| Antibioticoterapia, dias | 14,0 (13,3-17,0) | 14,0 (10,5-20,0) | 0,708** |
| Tempo de permanência na UTI, dias ^b | | | |
| ≤ 14 | 8 (22,2) | 8 (21,6) | 0,797* |
| 15-27 | 12 (33,3) | 15 (40,5) | |
| ≥ 28 | 16 (44,5) | 14 (37,9) | |
| Duração da ventilação mecânica, dias | 16,0 (9,7-32,5) | 19,5 (12,0-33,2) | 0,597** |
| Antibioticoterapia adequada ^b | 28 (77,8) | 30 (83,3) | 0,551* |
| Mortalidade ^{b,d} | | | |
| Terapia adequada | 10 (35,7) | 13 (43,3) | 0,553* |
| Terapia inadequada | 5 (62,5) | 3 (50,0) | 1,000*** |
| Mudança na antibioticoterapia após a cultura ^{b,d} | | | |
| Terapia adequada | 16 (57,1) | 16 (53,3) | 0,771* |
| Terapia inadequada | 7 (87,5) | 6 (100,0) | 1,000*** |
| Motivos da mudança na antibioticoterapia (grupo adequado) ^{c,e} | | | |
| Resultados do lavado broncoalveolar/aspirado traqueal | 15 | 13 | 0,498*** |
| Outro sítio de infecção | 1 | 2 | |
| Deterioração clínica | 0 | 2 | |
| Motivos da mudança na antibioticoterapia (grupo inadequado) ^{c,f} | | | |
| Resultados da lavado broncoalveolar/aspirado traqueal | 6 | 4 | 0,706*** |
| Outro sítio de infecção | 1 | 1 | |
| Deterioração clínica | 0 | 1 | |

AT: aspiração traqueal. ^aValores expressos em mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado. ^bValores expressos em n (%). ^cValores expressos em n. ^dEm relação à adequação da terapia: tratamento adequado: n = 28 e n = 30 nos grupos LBA e AT, respectivamente; e tratamento inadequado: n = 8 e n = 6 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^en = 16 e n = 17 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^fn = 7 e n = 6 nos grupos LBA e AT, respectivamente. *Teste do qui-quadrado; **teste de Mann-Whitney; e ***teste exato de Fisher.

eventos adversos foram transitórios e rapidamente tratados de acordo com as recomendações específicas. No grupo LBA, 27 pacientes (75,0%) não apresentaram eventos adversos, 2 (5,6%) apresentaram dessaturação < 90%, 1 (2,8%) apresentou hipotensão transitória e 7 (19,4%) apresentaram taquicardia sinusal > 120 bpm. No grupo AT, não houve eventos adversos graves em 32 pacientes (86,5%), e todas as complicações foram transitórias e sem significado clínico: houve dessaturação < 90% em 3 pacientes (8,1%), taquicardia sinusal em 1 (2,7%) e bradicardia em 1 (2,7%).

Da mesma forma, a proporção de pacientes que responderam à terapia e a proporção de ocorrência de sepse, sepse grave, choque séptico, PAVM secundária e complicações não infecciosas, bem como a necessidade de outros procedimentos diagnósticos (dados não

apresentados), apresentaram distribuição uniforme nos dois grupos (Tabela 5).

Discussão

Os principais achados do presente estudo foram os seguintes: as taxas de mortalidade 28 dias após a inclusão dos pacientes no estudo foram semelhantes, independentemente da estratégia diagnóstica usada; foi prescrita antibioticoterapia adequada à maioria dos pacientes de ambos os grupos (78% dos pacientes do grupo LBA e 83% daqueles do grupo AT), e as taxas de mortalidade foram semelhantes nesses subgrupos de pacientes; outros desfechos secundários foram todos proporcionalmente semelhantes, tais como o tempo de permanência no hospital e na UTI, a duração da antibioticoterapia, a modificação da antibioticoterapia após os resultados das culturas e o uso de técnicas diagnósticas adicionais, bem

Tabela 4 - Comparação dos desfechos em relação à adequação da antibioticoterapia nos grupos estudados.^a

| Variável | Grupo | | | | | |
|---|----------------|---------------|---------|----------------|---------------|---------|
| | LBA | | | AT | | |
| | ATA | ATI | p | ATA | ATI | p |
| Duração da antibioticoterapia, dias | 14 (14,0-17,0) | 14 (3,5-16,3) | 0,348* | 15 (11,7-20,0) | 12 (7,0-21,0) | 0,622* |
| Tempo de permanência na UTI, dias ^b | | | | | | |
| ≤ 14 | 7 (25,0) | 1 (12,5) | 0,775** | 6 (20,0) | 1 (16,7) | 0,851** |
| 15-27 | 9 (32,1) | 3 (37,5) | | 13 (43,3) | 2 (33,3) | |
| ≥ 28 | 12 (42,9) | 4 (50,0) | | 11 (36,7) | 3 (50,0) | |
| Mudança na antibioticoterapia após a cultura ^b | 16 (57,1) | 7 (53,3) | 0,213** | 16 (53,3) | 6 (100,0) | 0,062** |

AT: aspiração traqueal; ATA: antibioticoterapia adequada; e ATI: antibioticoterapia inadequada. ^aValores expressos em n (%) ou em mediana (intervalo interquartil). *Teste de Mann-Whitney; e **teste exato de Fisher.

Tabela 5 - Desfechos clínicos secundários nos grupos estudados.^a

| Variável | LBA | AT | p |
|---|-----------|-----------|---------|
| Indivíduos que responderam à mudança na antibioticoterapia ^b | 23 (92,0) | 19 (79,2) | 0,247** |
| Complicações secundárias | | | |
| SRIS ^c | 3 (75,0) | 2 (66,7) | 1,000** |
| Sepse ^d | 20 (95,2) | 20 (95,2) | 1,000** |
| Sepse grave ^e | 5 (20,0) | 2 (10,5) | 0,680** |
| Choque séptico ^f | 10 (28,6) | 15 (45,5) | 0,149* |
| PAVM secundária ^g | 0 (0,0) | 2 (5,6) | 0,151* |
| Falência de órgãos ^g | 5 (13,9) | 9 (25,0) | 0,234* |
| Complicações não infecciosas ^g | 4 (11,1) | 4 (11,1) | 0,645** |
| Segunda AT ^h | 0 (0,0) | 4 (36,4) | 0,085** |
| Segunda LBA ^h | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Hemocultura ^h | 2 (25,0) | 2 (18,2) | 1,000** |

AT: aspiração traqueal; SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; e PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica. ^aValores expressos em n (%). ^bn = 25 e n = 24 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^cn = 4 e n = 3 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^dn = 21 em ambos os grupos. ^en = 25 e n = 19 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^fn = 35 e n = 33 nos grupos LBA e AT, respectivamente. ^gn = 36 em ambos os grupos. ^hn = 8 e n = 11 nos grupos LBA e AT, respectivamente. *Teste do qui-quadrado; e **teste exato de Fisher.

como a ocorrência de sepse, choque séptico, PAVM secundária e falência de órgãos.

A baixa precisão do diagnóstico clínico de PAVM levou ao uso de fibrobroncoscopia e culturas quantitativas de amostras respiratórias para discriminar entre colonização e infecção verdadeira em pacientes que estejam internados em UTI e recebendo ventilação mecânica, o que é apoiado por estudos que mostraram concordância aceitável entre culturas de lavado broncoalveolar, de amostras obtidas por meio de BEP e de amostras obtidas por meio de biópsia pulmonar *post-mortem*.^(8,14-16)

Em um estudo, a AT foi considerada um método diagnóstico útil por ser semelhante à LBA no que tange ao diagnóstico microbiano e aos desfechos clínicos, especialmente quando o aspirado traqueal é submetido a cultura quantitativa.⁽¹⁷⁾ No entanto, ainda não há evidências robustas a favor de um desses métodos no tratamento de pacientes com PAVM.^(9-11,18-20) A adoção de estratégias invasivas ou não invasivas não resultou em diferenças claras em desfechos quando se realizam culturas quantitativas.^(9-11,21,22) Um grupo de autores relatou que pacientes com suspeita de PAVM submetidos a LBA apresentaram menor taxa de mortalidade em 14 dias, resolução mais precoce, atenuação mais precoce de falência de órgãos e menos uso de antibióticos do que controles submetidos a CQAT; no entanto, essas diferenças podem ter sido influenciadas pelo uso de culturas qualitativas no braço AT do estudo, o que impediu quaisquer ajustes da terapia.⁽⁹⁾ Em dois estudos,^(10,11) foram encontrados desfechos clínicos semelhantes no que tange ao uso de técnicas quantitativas de lavado broncoalveolar, BEP e aspirado traqueal, à exceção de uma maior frequência de modificações terapêuticas nos grupos submetidos a LBA e BEP quantitativa. Não houve diferenças significativas quanto às taxas de mortalidade. Um grupo de investigadores constatou que culturas quantitativas de lavado broncoalveolar e culturas não quantitativas de aspirado traqueal relacionaram-se com semelhantes desfechos clínicos e uso de antibióticos; no entanto, dentre as limitações do estudo destacam-se a exclusão de pacientes com SARM ou *Pseudomonas* sp., a metodologia não quantitativa de cultura de aspirado traqueal e o uso de antibióticos de amplo espectro em ambos os grupos, o que pode ter limitado a força dos resultados.⁽²³⁾ Além disso, uma meta-análise não encontrou nenhuma

evidência de que o uso de estratégias invasivas poderia resultar em redução da mortalidade, menor tempo de permanência na UTI, menor duração da VM ou maiores taxas de mudança do regime antibiótico em comparação com o uso de estratégias não invasivas.⁽²⁴⁾

Apesar das limitações do uso das taxas de mortalidade como desfecho em estudos envolvendo pacientes internados em UTI,^(2,25,26) o presente estudo reforça o conceito de que a taxa de mortalidade envolve variáveis multifatoriais e parece ser independente das técnicas diagnósticas usadas para coletar amostras respiratórias em pacientes com PAVM, contanto que se siga corretamente um protocolo abrangente.^(7,10,17)

Um cofator importante é o uso prévio de antibióticos, um contexto habitual no momento da suspeita de PAVM. Tem-se aceitado que isso pode prejudicar o rendimento das culturas e está relacionado com maior mortalidade por PAVM e seleção de bactérias potencialmente resistentes.^(13,15,27-30) Em nossa série, quase metade de nossos pacientes estavam recebendo antibioticoterapia no momento da inclusão (44,0% e 48,6% nos grupos LBA e AT, respectivamente). Da mesma forma, isso se relacionou com o isolamento de microrganismos resistentes. No entanto, essa variável não teve impacto negativo sobre o rendimento das culturas, o que está de acordo com a literatura disponível. Esse achado pode ser explicado pela mediana global de 6 dias de uso prévio de antibióticos, que é maior do que o limite de 3 dias relatado na literatura como sendo o ponto de não interferência no rendimento de uma cultura.^(28,31)

Embora os ajustes nos regimes antibióticos tenham sido realizados de maneira semelhante em ambos os grupos, não tiveram impacto sobre as taxas de mortalidade, o tempo de permanência na UTI, o tempo de permanência no hospital, a duração da antibioticoterapia, a duração da VM ou a taxa de complicações, independentemente do procedimento adotado.

Nossos achados referem-se a uma única UTI, o que pode não refletir outros contextos de cuidados críticos. Como ainda não há um padrão ouro para o diagnóstico de PAVM, as modificações terapêuticas não se basearam exclusivamente nos resultados microbiológicos. Além disso, como se relatou em outros estudos,^(8,15) é possível que tenhamos incluído casos positivos falsos e casos negativos falsos. Não obstante, a identificação

microbiana pode contribuir localmente para o melhor tratamento de pacientes com PAVM por meio do reconhecimento da flora local e do aumento das taxas de terapia adequada.

Em suma, não encontramos diferenças nas taxas de mortalidade em 28 dias ou outros desfechos clínicos que poderiam ser ligados aos métodos diagnósticos usados neste estudo para a confirmação da PAVM. Portanto, a CQAT pode ser considerada uma ferramenta viável para o diagnóstico microbiológico de PAVM. É possível que o uso anterior de antibióticos, em contextos semelhantes, não interfira no rendimento de culturas respiratórias.

Referências

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 Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-6445T>
2. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2709-18. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ab8655>
3. Rodrigues PM, Carmo Neto Ed, Santos LR, Knibel MF. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients. *J Bras Pneumol.* 2009;35(11):1084-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100005>
4. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22(5):387-94. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01712153>
5. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111(3):678-85. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.3.676>
6. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK; Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care.* 2012;27(3):322.e7-14.
7. el-Ebiary M, Torres A, González J, de la Bellacasa JP, García C, Jiménez de Anta MT, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(6 Pt 1):1552-7. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1552
8. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):231-40. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.1.7599829>
9. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:621-630. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004>
10. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):119-25. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9907090>
11. Sanchez-Nieto J, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:371-6. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):1005. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-02039>
12. Dohn MN, Baughman RP. Effect of changing instilled volume for bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):390-2.
13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94(3):281-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90060-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(93)90060-3)
14. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(2):306-10. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.2.306>
15. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):324-31. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306025>
16. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1878-88. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767535>
17. Carvalho MV, Winkeler GF, Costa FAM, Bandeira TJ, Pereira ED, Holanda MA. Concordance between tracheal aspirate and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2004;30(1):26-38.
18. Niederman MS, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med.* 2011;32(3):517-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.05.009>
19. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1059-66. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.1059>
20. Mentec H, May-Michelangeli L, Rabbat A, Varon E, Le Turdu F, Bleichner G. Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator-associated pneumonia. A multicentre prospective study. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1319-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2284-7>
21. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia.

- Chest. 1998;113(2):412-20. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.2.412>
22. Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Carde-osa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2737-41. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200008000-00009>
23. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052904>
24. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1:CD006482.
25. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care.* 2008;23(1):126-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2007.11.014>
26. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1133-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>
27. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
28. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest.* 1995;108(4):1036-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.4.1036>
29. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9705064>
30. Wu CL, Yang Dle, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest.* 2002;122(2):662-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.2.662>
31. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med.* 1998;26(2):236-44. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199802000-00017>

Sobre os autores

Ricardo de Amorim Corrêa

Professor. Departamento de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Carlos Michel Luna

Professor Titular de Medicina. Hospital de Clínicas, Universidade de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

José Carlos Fernandez Versiani dos Anjos

Médico Chefe. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Eurípedes Alvarenga Barbosa

Médico. Laboratório de Microbiologia, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Cláudia Juliana de Rezende

Médica. Departamento de Radiologia, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Adriano Pereira Rezende

Médico. Departamento de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Fernando Henrique Pereira

Consultor em Estatística. Centro de Pós-Graduação, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Manoel Otávio da Costa Rocha

Professor Titular. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.