

Saad Nseir^{1,2}, Ignacio Martin-Loeches³

Traqueobronquite associada ao ventilador: onde nos encontramos?

Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now?

1. Departamento de Terapia Intensiva, R. Salengro Hospital, University Hospital of Lille - Lille, França.
2. University of Lille Nord de France - Lille, França.
3. Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), St James's University Hospital, Trinity Centre for Health Sciences - Dublin, Irlanda.

A traqueobronquite associada a ventilador (TAV) é uma infecção adquirida na unidade de terapia intensiva (UTI) que ocorre comumente. Sua incidência varia de 1,4 a 19% dos pacientes gravemente enfermos que recebem ventilação mecânica invasiva.⁽¹⁻⁴⁾ Essa infecção é considerada um processo intermediário entre a colonização e a pneumonia associada a ventilador (PAV).⁽⁵⁾ Foi revelada por estudos histológicos uma continuidade entre essas duas infecções. Há diversas definições disponíveis para a TAV. Contudo, todas têm limitações. As definições mais aceitas e frequentemente utilizadas incluem os critérios a seguir: febre superior a 38° C sem outra causa, secreções traqueais purulentas, aspirado traqueal positivo ($\geq 10^5$ cfu/mL) e ausência de novos infiltrados, segundo a radiografia do tórax.⁽²⁾ A TAV é frequentemente causada por bacilos *Gram*-negativos. Os patógenos mais comumente isolados de secreções respiratórias em pacientes com TAV são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*.⁽⁶⁾

Foram relatadas, em estudos prévios realizados em pacientes com TAV, uma duração prolongada da ventilação mecânica e uma permanência prolongada na UTI.^(4,7) Esse impacto negativo no desfecho do paciente é relacionado ao aumento da inflamação no trato respiratório inferior e à produção de secreções. Foi observada falha da extubação, com possibilidade de que ocorram dificuldades no desmame como resultado da produção de secreções pulmonares. Além disso, foram relatadas taxas mais elevadas de PAV em pacientes com TAV do que em pacientes sem TAV. Em recente estudo observacional realizado com 122 pacientes portadores de TAV,⁽⁸⁾ a incidência de PAV foi duas vezes mais elevada do que nos pacientes sem TAV (13,9% *versus* 7%). Embora a mortalidade atribuída à PAV continue uma questão em debate, a PAV se associa a uma maior duração da ventilação mecânica, uma maior permanência na UTI, e um maior custo hospitalar.⁽⁹⁾

Recentemente, foi realizado um levantamento internacional para determinar as práticas atuais para diagnóstico clínico e microbiológico de TAV, além de avaliar as percepções do impacto da TAV nos desfechos do paciente.⁽¹⁰⁾ O questionário foi respondido por um total de 288 UTI de 16 países, inclusive 147 (51%) da América Latina e 141 (49%) de Espanha, Portugal e França. Em sua maioria, os que responderam (n=228; 79,2%) relataram fazer diagnóstico de TAV com base em critérios clínicos e microbiológicos, e 40% (13,9%) relataram fazer o diagnóstico com base apenas na clínica. Cerca de metade (50,3%) dos que responderam ao levantamento concordou que os pacientes devem receber antibióticos para tratamento da TAV. Dentre todos os participantes, 269 (93,4%) assumiram que os episódios de TAV aumentam o tempo

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 26 de junho de 2014

Aceito em 18 de julho de 2014

Autor correspondente:

Saad Nseir
Centre de Réanimation, Hôpital R. Salengro
Rue Emile Laine, CHRU de Lille
59037 Lille Cedex, France
E-mail: s-nseir@chru-lille.fr

Editor responsável: Jorge Ibrain de Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20140033

de permanência na UTI. Metade dos médicos participantes considerou que a TAV aumenta o risco de mortalidade.

Dois recentes estudos randomizados avaliaram o impacto do tratamento antimicrobiano no desfecho de pacientes com TAV.^(11,12) O primeiro deles foi um estudo cego randomizado e controlado com placebo que teve o objetivo de determinar o impacto de antibióticos por aerossol nos desfechos de pacientes com TAV.⁽¹¹⁾ Foram randomizados 43 pacientes para receber antibióticos por aerossol ou placebo por 14 dias. A escolha do antibiótico administrado por aerossol baseou-se em análises de amostras coradas pelo método de Gram. Foram utilizados vancomicina em pacientes com microrganismos Gram-positivos e gentamicina em pacientes com germes Gram-negativos. Ambos os antibióticos foram utilizados nos casos com presença concomitante de microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos. A maior parte dos 43 pacientes incluídos foi tratada com antibióticos sistêmicos em razão de PAV concomitante. Os autores identificaram que o uso de antibióticos administrados como aerossol associou-se a taxas significativamente mais baixas de PAV ao final do tratamento (35,7% versus 78,6%; $p=0,007$), reduziu o uso de antibióticos sistêmicos (42% versus 70%; $p=0,042$), levou a um número maior de dias sem ventilação mecânica (mediana de 10 versus 0; $p=0,069$) e aumentou a porcentagem de pacientes sobreviventes com sucesso no desmame do ventilador (80% versus 45%; $p=0,046$). É interessante que, nos pacientes tratados com antibióticos por aerossol, foram também encontradas taxas mais baixas de resistência a antibióticos, em comparação aos pacientes que receberam placebo (0% versus 16,6%, $p=0,005$). Entretanto, não houve impacto significativo na mortalidade (21,1% versus 16,7%; $p=0,09$). As limitações desse estudo incluíram a falta de especificidade na definição de TAV, o pequeno número de pacientes incluídos, a coexistência de PAV e o uso de antibióticos sistêmicos na maior parte dos pacientes.

O impacto do tratamento antimicrobiano sistêmico no desfecho de pacientes com TAV foi avaliado em estudo multicêntrico, randomizado, controlado e aberto.⁽¹²⁾ Em todos os pacientes foi realizada uma aspiração traqueal quantitativa, quando da admissão à UTI, e, então, semanalmente. Foram administrados antibióticos sistêmicos por 8 dias com base nos resultados prévios de exame do aspirado endotraqueal. O estudo foi encerrado precocemente, pois uma análise interina planejada revelou diferença significativa na taxa de mortalidade entre ambos os grupos. Foram incluídos 58 pacientes (22 pacientes no grupo com antibióticos e 36 pacientes no grupo controle).

A duração da ventilação mecânica (29 ± 17 versus 26 ± 15 dias; $p=0,816$) e o tempo de permanência na UTI (40 ± 23 versus 36 ± 21 dias; $p=0,816$) foram similares entre os dois grupos. Entretanto, o número de dias sem ventilação mecânica foi significativamente mais elevado no grupo com antibióticos do que no grupo controle (mediana [IR] de 12 [8-24] versus 2 [0-6]; $p<0,001$). Além disso, os índices de ocorrência subsequente de PAV (13% versus 47%; $p=0,011$) e mortalidade na UTI (18% versus 47%; $p=0,011$) foram significativamente mais baixos no grupo tratado com antibióticos do que no grupo controle. A taxa mais baixa de mortalidade na UTI no grupo tratado com antibióticos é provavelmente relacionada à maior incidência de PAV nos pacientes do grupo controle. Outra potencial explicação poderia ser a dificuldade para distinguir TAV de PAV inicial em razão da baixa especificidade das radiografias de tórax realizadas com aparelho portátil. As limitações desse estudo foram o número pequeno de pacientes incluídos, a ausência de uma metodologia cega e a falta de padronização do tratamento antibiótico.

Uma recente meta-análise⁽¹³⁾ incluiu os dois estudos randomizados acima discutidos,^(11,12) oito estudos avaliando diversas estratégias para prevenção de TAV e outros estudos observacionais. Os autores identificaram que a administração de antimicrobianos sistêmicos (com ou sem antimicrobianos por aerossol) em pacientes com TAV não se associou com diminuição da mortalidade em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento (*odds ratio* - OR: 0,56; intervalo de confiança de 95% - IC95%: 0,27-1,14). Contudo, na maior parte dos estudos que forneceram dados relevantes, observou-se que a administração de agentes antimicrobianos, em vez de placebo ou da ausência de tratamento, em pacientes com TAV, associou-se a menor frequência de pneumonia subsequente e mais dias livres de ventilador. Entretanto, o tempo de permanência na UTI e a duração da ventilação mecânica não foram diminuídos. Além disso, não se demonstrou que a descontaminação digestiva seletiva (DDS) seja uma estratégia preventiva eficaz contra TAV (OR: 0,62; IC95%: 0,27-1,14).

No recente estudo observacional multicêntrico discutido acima, 74 pacientes (60%) receberam tratamento antimicrobiano, incluindo 58 (47,5%) pacientes que receberam tratamento antimicrobiano apropriado.⁽⁸⁾ O único fator independentemente associado com risco de transição de TAV para PAV (OR [IC95%]: 0,12 [0,02-0,59]; $p=0,009$) foi o tratamento antibiótico apropriado. O número necessário para tratar de pacientes com TAV para prevenção de um episódio de PAV foi de 5, e para prevenção de um episódio de PAV relacionado a *P. aeruginosa* foi de 34.

O tratamento antibiótico é um fator de risco conhecido para colonização e infecção relacionadas a bactérias resistentes a múltiplos fármacos. Um recente estudo internacional sobre bacteremia nosocomial realizado em 1.156 pacientes identificou que bactérias resistentes a múltiplos fármacos se associam a mortalidade (OR [IC95%] 1,49 [1,07-2,06]).⁽¹⁴⁾

Os resultados do estudo internacional TAVeM devem ser úteis para a validação de uma definição aceita de TAV.⁽¹⁵⁾ Foram incluídos mais de 3.000 pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva por mais de 48 horas. As primeiras análises devem fornecer dados interessantes sobre a incidência de TAV e seu impacto no desfecho. São necessários mais estudos controlados para determinar o impacto do tratamento antimicrobiano nos desfechos de pacientes com TAV.

REFERÊNCIAS

- 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.
- Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1483-9.
- 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.
- Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzaris 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.
- Martin-Loeches I, Pobo A. What is new in ventilator-associated tracheobronchitis? *Clin Pulm Med*. 2010;17(3):117-21.
- Nseir S, Ader F, Marquette CH. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(2):148-53.
- 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.
- Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014;18(3):R129.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665-71.
- Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S, Salluh J, Curcio D, Martín-Loeches I. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care*. 2014;18(1):R32.
- Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2008-13.
- Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, Decamps F, Dewavrin F, Brunin G, Di Pompeo C, Mathieu D, Durocher A; VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care*. 2008;12(3):R62.
- 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.
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1930-45.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 - Identifier NCT01791530, International Multicenter Study of Ventilator Associated Tracheobronchitis. (TAVeM); 2014/03/17 [cited 2014 Jul 10. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01791530?order=1>