

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

FREDERICO BRUZZI DE CARVALHO

**Avaliação da exposição a antibióticos profiláticos na
ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica
precoce em pacientes vítimas de trauma cranioencefálico:
uma coorte retrospectiva**

Belo Horizonte

2018

Frederico Bruzzi de Carvalho

**Avaliação da exposição a antibióticos profiláticos na
ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica
precoce em pacientes vítimas de trauma cranioencefálico:
uma coorte retrospectiva**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Medicina Intensiva

Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

Belo Horizonte

2018

C331a Carvalho, Frederico Bruzzi de.
Avaliação da exposição a antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce em pacientes vítimas de trauma crânioencefálico [manuscrito]: uma coorte retrospectiva. / Frederico Bruzzi de Carvalho. -- Belo Horizonte: 2018.
90f.: il.
Orientador: Vandack Alencar Nobre Junior.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pneumonia Bacteriana. 2. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica. 3. Antibacterianos. 4. Antibioticoprofilaxia. 5. Resistência Microbiana a Medicamentos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Nobre Junior, Vandack Alencar. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 202

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

DEDICATÓRIA

Para Allana, Ique e Gu, e meus pais.

AGRADECIMENTOS

Muito tempo até chegar aqui, então, muita gente esteve envolvida nesta história.

De casa, Allana, Ique, Gu, Mãe, Pai, Tereza, pelo estímulo, compreensão, ajudas, tolerância, carinho, direção e dicas. Deuza, Naiara, Inácio, Carlos, tias e tios por estarem por perto e participarem em muitas destas histórias.

Dos grupos de trabalho, os amigos do antigo GATI/HMD foram essenciais para abrir caminhos que me levaram ao HEM e às atividades na AMIB. Os colegas do Resgate/SAMU, PA-HC, Uniminas, Unifenas, HOB e HU representaram e representam prazerosos e produtivos encontros. E nunca será demais agradecer ao Prof. J-L Vincent pelas oportunidades e amizade até hoje, apesar da distância.

No HJXXIII tenho dois tempos, no século passado e atualmente. Obrigado a todos, principalmente do CTI, o vosso trabalho permitiu um relato comparável ao que é publicado internacionalmente.

Vandack, obrigado por ter aberto as portas da PG e ter sido um amigo antes e durante este tempo.

Neste estudo também trabalharam Ludmila Christiane Rosa da Silva, Mariana Avendanha Victoriano, Taylane Vilela Chaves, Fernanda Assunção, Amanda Cristina da Silva Tardelli Pizarro e Allan Baraky, assim como as equipes do SAME e da Microbiologia do Hospital João XXIII. Obrigado pelas ajudas na separação, organização e coleta de dados.

RESUMO

CARVALHO, F. B. Avaliação da exposição a antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce em pacientes com trauma cranioencefálico: uma coorte retrospectiva

. 2018. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (VAP) é definida como uma infecção do parênquima pulmonar que ocorra após 48h do início de ventilação mecânica invasiva. VAP representa complicação frequente em pacientes hospitalizados em Centro de Terapia Intensiva (CTI), com impacto na mortalidade e nos custos. Ela pode ser classificada como precoce, se ocorre até 96h do início do suporte ventilatório, ou tardia. O uso de antibióticos preemptivos em pacientes comatosos, incluindo as vítimas de trauma, pode ser eficaz na prevenção da VAP precoce, mas não há evidências de benefício em desfechos clínicos. Por outro lado, a exposição a antibióticos pode alterar a colonização bacteriana, resultar em aumento de custos e promover infecção por bactérias multirresistentes. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a administração de antimicrobianos profiláticos nas primeiras 24h da admissão hospitalar e a ocorrência de VAP precoce em pacientes vítimas de trauma com alteração aguda de consciência, definida como um valor na Escala de Coma de Glasgow (ECG) ≤ 12 , e em ventilação mecânica. Trata-se de coorte retrospectiva de pacientes admitidos no CTI de Adultos do Hospital João XXIII da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Entre 01/Jan/2016 e 30/Ago/2016, 907 pacientes foram admitidos no CTI Adulto e 231 foram incluídos no estudo, com idade média de 41 anos e 81,2% eram do sexo masculino. Em média, VAP foi diagnosticada 6,34 (2,95) dias após o início de ventilação mecânica em 196 pacientes. Destes, 97 com culturas positivas e 34 causado por bactérias multirresistentes. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo ≤ 24 h, pacientes que não utilizaram antibióticos profiláticos ou que utilizaram antibióticos profiláticos por menos de 24h (123; 53,2%) e Grupo >24 h, pacientes que utilizaram antibióticos profiláticos por mais que 24h (108; 46,8%). O Grupo >24 h apresentou menor frequência de VAP precoce (19,4% vs. 36,6%, $p=0,004$), menor tempo de internação hospitalar (44,8 vs. 61,1 dias, $p=0,035$) e maior ocorrência de bactérias multirresistentes no primeiro episódio de VAP em 14 dias (48,6% vs. 27,4%, $p=0,036$), quando comparado com o Grupo ≤ 24 h. Entre os pacientes admitidos com

ECG 3 a 8, os indivíduos do Grupo >24h tiveram uma menor frequência de VAP precoce (18,5% vs. 38,5%, $p=0,004$) e menos traqueostomias (53,2% vs. 69,5%, $p=0,027$). Pacientes com ECG 9 a 12 do Grupo >24h tiveram mais bactérias multirresistentes como agente etiológico da VAP (85,4% vs. 21,4%, $p=0,016$). Numa análise multivariada, Grupo >24h (OR 0,47 IC95% 0,25; 0,87 $p=0,016$) foi a única variável associada de forma independente à menor ocorrência de VAP precoce. Não houve diferença na mortalidade hospitalar comparando-se Grupo >24h e Grupo ≤ 24 (34,0% vs 30,1% $p=0,922$). Conclui-se que na população estudada, a maior exposição a antibióticos profiláticos associou-se à menor ocorrência de VAP precoce, principalmente em pacientes com ECG 3 a 8, e a uma maior frequência de bactérias multirresistentes no primeiro episódio de VAP.

Descritores: Pneumonia Bacteriana, Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, Antibacterianos, Resistência microbiana a medicamentos, Antibioticoprofilaxia, Cuidados Críticos

ABSTRACT

CARVALHO, F. B. **Antibiotic prophylaxis exposure and early ventilator-associated pneumonia occurrence in traumatic brain injury: a retrospective cohort study.**

. 2018. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is defined as a pulmonary parenchymal infection that occurs at least 48 hours after the start of invasive mechanical ventilation (IMV). VAP represents a frequent complication in patients hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU), with an impact on mortality and costs. It can be classified as early if it occurs up to 96 hours from the beginning of the ventilatory support, or late. The use of preemptive antibiotics in comatose patients may prevent early VAP, but there is no evidence of benefit in other relevant clinical outcomes. On the other hand, exposure to antibiotics may alter bacterial colonization, result in increased costs and promote infection by multiresistant bacteria. Prophylactic antibiotics are commonly administered to patients after major trauma. The objective of this study was to evaluate the association between the administration of prophylactic antimicrobials in the first 24 hours of hospital admission and the occurrence of early VAP in patients with acute severe and moderate traumatic brain injury. We studied a retrospective cohort of patients admitted to the Adult ICU of the Hospital João XXIII of the Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG, in Belo Horizonte, Minas Gerais. Between 01/Jan/2016 and 30/Aug/2016, 907 patients were admitted to the Adult CTI and 231 were included in the study, with a mean age of 41.0 years and 81.2% were males. On average, VAP was diagnosed 6.34 (2.95) days after the start of mechanical ventilation in 196 patients. Of these, 97 with positive cultures and 34 caused by multiresistant bacteria. The patients were divided into two groups: Group $\leq 24h$, patients who did not use prophylactic antibiotics or who used prophylactic antibiotics for less than 24h (123; 53.2%) and Group $>24h$, patients who used prophylactic antibiotics for more than 24h (108, 46.8%). The Group $>24h$ had a lower frequency of early VAP (19.4% vs. 36.6%, $p=0.004$), shorter hospital stay (44,8 vs. 61,1 days, $p=0,035$) and a higher incidence of multiresistant bacteria in the first episode of VAP in 14 days (48.6% vs. 27.4%, $p=0.036$), when compared to the $\leq 24h$ Group. Among patients admitted with ECG 3 to 8, subjects in the Group $>24h$ had less episodes of early VAP (18.5% vs. 38.5%, $p=0.004$) and fewer tracheostomies (53.2% vs. 69.5%,

p=0.027). Patients with an ECG 9 to 12 in the Group >24h had more multiresistant bacteria as the etiologic agent of VAP (85.4% vs. 21.4%, p=0.016). In a multivariate analysis, Group >24h (OR 0.47 IC95% 0.25, 0.87 p=0.016) was the only statistically significant variable associated to a lower occurrence of early VAP. In conclusion, in the studied population, the higher exposure to prophylactic antibiotics was associated with a lower occurrence of early VAP, especially in patients with ECG 3 to 8, and to a higher frequency of multiresistant bacteria in the first episode of VAP.

Descriptors: Pneumonia, Bacterial; Pneumonia, Ventilator-Associated; Anti-Bacterial Agents; Drug Resistance, Microbial; Antibiotic Prophylaxis, Critical Care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Fluxograma de diagnóstico para complicação infecciosa associada à ventilação mecânica.....	25
Figura 2	- Seleção de pacientes para o estudo. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	47
Gráfico 1	- Relação PaO ₂ /FiO ₂ diária em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	54
Gráfico 2	Dosagem global de leucócitos em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	55
Gráfico 3	- Dosagem de proteína C reativa em mg/dl em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	55
Gráfico 4	- Mediana da temperatura axilar máxima, em °C, em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Características clínicas e tratamento inicial dos pacientes. Grupos \leq e $>$ 24h. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	48
Tabela 2	-	Distribuição dos desfechos primário e secundário. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	49
Tabela 3	-	Distribuição dos desfechos secundários e análise de subgrupo. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	50
Tabela 4	-	Distribuição do subgrupo de interesse 'Escala de Coma de Glasgow'. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	50
Tabela 5	-	Análise multivariada dos fatores de risco para VAP. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	51
Tabela 6	-	Antibióticos profiláticos utilizados na população estudada. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	52
Tabela 7	-	Distribuição dos antibióticos terapêuticos utilizados no primeiro episódio de VAP em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	53
Tabela 8	-	Microrganismos isolados em culturas semi-quantitativas de aspirados traqueais. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	53
Tabela 9	-	Uso de hemocomponentes estratificados por uso de antibióticos profiláticos. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.....	57

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância à Saúde
APACHE	-	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ATB	-	Antibiótico
CDC	-	Centers for Disease Control
CTI	-	Centro de Terapia Intensiva
GRADE	-	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
DVE	-	Derivação ventricular externa
HAP	-	Hospital-acquired pneumonia
HAI	-	Healthcare associated infection
IACS	-	Infecção associada à cuidado de saúde
IVAC	-	Infectious-related ventilator-associated complication
LBA	-	Lavado broncoalveolar
SAPS	-	Simplified Acute Physiology Score
SDD	-	Descontaminação digestiva seletiva
TCE	-	Traumatismo cranioencefálico
VAC	-	Ventilator-associated condition
VAE	-	Ventilator-associated events
VAP	-	Pneumonia associada a ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	
2.1	Definição de VAP.....	19
2.2	Epidemiologia e custos.....	21
2.3	Classificação.....	22
2.4	Fisiopatologia.....	25
2.5	Prevenção.....	26
2.6	Diagnóstico.....	29
2.7	Tratamento.....	30
2.8	Uso de antibióticos profiláticos.....	32
2.9	Pneumonia em pacientes neurológicos agudos.....	33
2.10	Exposição a antimicrobianos e VAP.....	34
3	OBJETIVOS	
	Objetivo primário.....	39
	Objetivos secundários.....	39
4	MÉTODOS	
4.1	Aspectos Éticos.....	41
4.2	Desenho do estudo.....	41
4.3	Critérios de inclusão.....	41
4.4	Critérios de exclusão.....	41
4.5	Definições.....	42
4.6	Variáveis.....	43
4.7	Cálculo amostral.....	44
4.8	Análise estatística.....	45
5	RESULTADOS	47

6	DISCUSSÃO.....	59
7	CONCLUSÕES.....	64
8	REFERÊNCIAS.....	66
9	APÊNDICE.....	76
10	ANEXOS.....	84
11	APROVAÇÃO APRESENTAÇÃO.....	89

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (VAP) é definida como uma infecção do parênquima pulmonar que ocorra pelo menos 48h após o início de ventilação mecânica (ou associada à intubação endotraqueal). A pneumonia é complicação frequente em pacientes hospitalizados em centros de terapia intensiva (CTI), ocorrendo seis a 21 vezes mais comumente nesse grupo do que em pacientes não intubados (ATS IDSA 2005).

A VAP representa aproximadamente 80% de todos os episódios de pneumonia nosocomial em CTI, ocorrendo em 9-27% dos doentes intubados (ATS IDSA 2005). A incidência de VAP está descrita entre 1,9 a 3,8 casos por 1.000 dias/ventilador nos Estados Unidos e 18 ou mais casos por 1.000 dias/ventilador na Europa, aumentando com a duração da ventilação mecânica (ATS IDSA 2005; KLOMPAS et al., 2012; KOULENTI et al., 2009). A VAP é responsável por mais de metade de todas as prescrições de antibióticos em CTI e está associada a uma mortalidade absoluta entre 20% e 71% (ATS IDSA 2005; KOULENTI et al., 2006; RELLO et al., 2014). A mortalidade atribuível à VAP é tema de considerável debate, mas estima-se que esteja por volta de 13% (MELSEN et al., 2013).

A VAP pode ser classificada como precoce, quando diagnosticada em até 96h do início do suporte ventilatório, ou tardia, quando ocorre depois deste período (HEDRICK et al., 2008). Esta distinção entre 'precoce' e 'tardia' tem implicações principalmente em relação ao agente etiológico e posterior tratamento da VAP (EWIG et al., 1999).

Pacotes de intervenções têm sido utilizados para a prevenção da VAP com efetiva redução de sua incidência (KALIL, 2016; TORRES, 2017). O processo de educação, treinamento, auditoria, mensuração para adesão aos protocolos dos pacotes ("*bundles*") necessita de investimento institucional e mudança de cultura assistencial para serem efetivos, mas resultados de redução de até 50% da incidência têm sido consistentemente reportados em larga escala (ROSENTHAL et al., 2012; ROSENTHAL et al., 2018; ÁLVAREZ-LERMA et al., 2017).

Pacientes com doenças neurológicas agudas admitidos em CTI têm uma incidência desproporcionalmente maior de VAP precoce que outros pacientes sem doenças neurológicas internados em CTI (HEDRICK et al., 2008; BORNSTAIN et al., 2004). Enquanto a incidência de VAP tardia é responsável por 62% a 73% dos casos

de pneumonia em CTI, a frequência de VAP precoce em pacientes com trauma craniano é reportada entre 20% a 60% (EWIG et al., 199; KALLEL et al., 2005; CROCE et al., 2006), e para pacientes com hemorragia subaracnóidea espontânea em torno de 48% (CINOTTI et al., 2014).

A maior incidência de VAP precoce em pacientes comatosos levou à investigação do uso de antibióticos profiláticos ou 'preemptivos'. Numa meta-análise a administração de antibióticos para a prevenção de VAP precoce mostrou-se protetora, mas sem evidência de benefício no tempo de ventilação mecânica ou na mortalidade (RIGHY et al., 2017). Os três estudos utilizados para esta meta-análise são bastante heterogêneos. Foram incluídos estudos com estratégias de antibióticos bastante variadas, desde a administração de doses únicas na intubação endotraqueal (VALLÉS et al., 2013) até o uso de antibióticos de amplo espectro por até três dias após o início de ventilação mecânica (ACQUAROLO et al., 2005). As populações estudadas eram de pacientes com doenças neurológicas agudas clínicas, cirúrgicas ou traumáticas, mas com grande variação na ocorrência de pneumonia e, talvez, nos critérios para definir os casos (RIGHY et al., 2017).

Antibióticos profiláticos são habitualmente administrados para pacientes cirúrgicos e são comuns em pacientes após grandes traumas, principalmente para aqueles que têm feridas contaminadas, perfuração de vísceras ocas, neurocirurgias ou manipulação ortopédica (BRATZLER et al., 2013).

Um dos princípios do uso de antimicrobianos para profilaxia da infecção de sítio cirúrgico é que eles devem ter concentração bactericida no sangue e nos tecidos no momento da incisão cirúrgica (BERRÍOS-TORRES et al., 2017). No trauma isso pode não ser possível, pois há lesão de tecidos antes mesmo da chegada ao hospital. Além disso, em pacientes extremamente graves, a ressuscitação e a hemostasia podem ter prioridade no tratamento dos pacientes, protelando assim o uso de antibióticos. As consequências desta limitação à prática considerada ideal ainda precisam ser medidas.

Em 2013 o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) propôs novas definições (MAGILL et al., 2013) que incluem a vigilância de Eventos Associados à Ventilação (*Ventilator-Associated Events – VAE*). Ao ser notada uma piora funcional ventilatória, temos uma Condição Associada à Ventilação (*Ventilator-Associated Condition – VAC*), caso também existam alterações na temperatura ou nos leucócitos e a administração de antimicrobianos por pelo menos quatro dias, será classificada

como VAC Relacionada a Infecção (IVAC) podendo ser uma *Possible* VAP ou *Probable* VAP dependendo de critérios de secreção traqueal e culturas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou sua revisão dos Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em 2017, aderindo a estes critérios do CDC (ANVISA, 2017).

O uso ou exposição a antibióticos não terapêuticos pode alterar a colonização bacteriana, resultar em aumento de custos e promover infecção por bactérias multirresistentes (EWIG et al., 1999; NAMIAS et al., 1999). Nesse contexto, algumas perguntas demandam maiores investigações, quais sejam, existe associação entre o uso de antibióticos profiláticos em pacientes comatosos ou com trauma múltiplo internados em CTI e a incidência de VAP precoce, incidência global de infecções e tempo para surgimento de infecções por bactérias multirresistentes? O uso de antibióticos profiláticos nesses pacientes impacta em desfechos clinicamente relevantes como tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em CTI e mortalidade?

Para responder a esses questionamentos foi proposto este estudo com o objetivo de avaliar a associação entre a administração de antimicrobianos nas primeiras 24h da admissão hospitalar e a ocorrência de VAP precoce em uma coorte retrospectiva de pacientes vítimas de trauma com alteração aguda de consciência definida como um valor na Escala de Coma de Glasgow ≤ 12 , e em ventilação mecânica admitidos em um CTI de hospital de emergência e trauma.

REFERENCIAL TEÓRICO

2 REVISÃO DA LITERATURA

Para a elaboração desta revisão foi considerado o objetivo do estudo sendo construída uma pergunta norteadora por meio da estratégia PICO (População / Intervenção / Comparador / Desfecho [Outcome]), sendo: numa população de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva com doenças neurológicas agudas em ventilação mecânica (população), o uso ou exposição a antibióticos (intervenção), comparado a uso limitado ou não utilizar (comparação), pode alterar a ocorrência ou etiologia de pneumonia associada à ventilação mecânica (desfecho)?

A estratégia de busca com a sequência de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foi a seguinte: (("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents"[Mesh]) AND "Pneumonia"[Mesh]) AND "Intensive Care Units"[Mesh] elencou 729 artigos na base Pubmed. Destes, 48 eram estudos clínicos randomizados e controlados, com 20 meta-análises. O uso de descritores mais restritos, como "Brain Diseases"[Mesh], "Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh] e "Respiration, Artificial"[Mesh] limita muito a pesquisa de referências. Por não ser objetivo deste texto uma revisão sistemática, foram consultados os artigos da busca ampliada. Referências de especial interesse foram adicionadas.

Outra busca de artigos foi realizada utilizando os descritores no idioma inglês Medical Subject Headings (MESH) e consultando a base de dados Pubmed localizou 84184 citações para o descritor "Pneumonia" e 12204 para o descritor "Antibiotic Prophylaxis". A combinação dos dois termos, após exclusão das referências para profilaxia para *Pneumocystis* em pacientes imunossuprimidos (NOT "Pneumocystis infections"), resultou em 245 artigos. Após avaliação dos resumos, 32 artigos foram avaliados e também incluídos nesta revisão narrativa.

Assim, a partir das buscas descritas acima, reuniu-se um total de 102 artigos, que fundamentaram a revisão apresentada a seguir.

2.1 Definição de VAP

A VAP é definida como uma infecção do parênquima pulmonar que ocorra pelo menos 48h após o início de ventilação mecânica (ou associada à intubação endotraqueal) (ATS IDSA 2005). Recentemente, duas diretrizes de diagnóstico e tratamento para a VAP foram publicadas por grandes sociedades de especialidades

relacionadas ao problema da pneumonia nosocomial. Estas diretrizes foram elaboradas após vários avanços no entendimento da fisiopatologia da VAP e ensaios clínicos em seu diagnóstico e tratamento.

A *Infectious Disease Society of America* (IDSA) e a *American Thoracic Society* (ATS) publicaram em 2016 as suas recomendações (KALIL et al., 2016), enquanto que em 2017 a *European Respiratory Society* (ERS), em conjunto com a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), a *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) e *Asociación Latinoamericana del Tórax* (ALAT) fizeram as suas recomendações (TORRES et al., 2017). Ambas foram elaboradas a partir de perguntas PICO com avaliação da evidência pela metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT et al., 2002).

As diferenças de prática em relação à estrutura assistencial, ao diagnóstico e tratamento da pneumonia nosocomial/*hospital-acquired pneumonia* (HAP) e associada à ventilação mecânica (VAP) foram a principal motivação para a elaboração de duas recomendações tão próximas, com a mesma metodologia e, com frequência, utilizando a mesma base de dados. Os pontos de diferenciação principal entre as perspectivas Norte-Americana e Europeia sugeridos são:

1. O uso do termo Eventos Associados à Ventilação Mecânica (*Ventilator-Associated Events*, VAE), como alternativa à monitoração de VAP;
2. Diferenças nas definições diagnósticas para HAP e VAP;
3. Uso de técnicas diagnósticas, em especial o uso de culturas quantitativas e fibrobroncoscópicas;
4. A resistência bacteriana parece ser muito mais importante – e variada – entre os países Europeus que nos Estados Unidos da América (EUA);
5. Atitudes e práticas de prevenção de pneumonia podem ser muito diferentes entre os dois cenários de prática, principalmente em relação à Descontaminação Digestiva Seletiva (SDD);
6. Controle de antibióticos é uma preocupação de ambos os grupos, mas a maneira de regular a prescrição, a autorização para prescrição e o objetivo de cobertura podem ter abordagens muito diferentes.

Apesar das propostas diferentes de abordagem, as duas recomendações são úteis para desenhar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento de HAP /

VAP, podendo ser adaptadas ao contexto clínico da maioria dos hospitais do Brasil. Servem também como revisão do assunto nos mais importantes pontos de atenção clínica.

2.2 Epidemiologia e Custos

A pneumonia é complicação frequente em pacientes hospitalizados em CTI e sob ventilação mecânica invasiva, ocorrendo seis a 21 vezes mais comumente nesse grupo do que em pacientes não intubados (ATS IDSA 2005; KOULENTI et al.; 2006, RELLO et al.; 2014). Vincent et al. (1995) num grande estudo transversal multicêntrico, predominantemente europeu, sobre infecções relacionadas à assistência a cuidados de saúde em pacientes criticamente enfermos descreveram prevalência de 46,9% de pneumonia e 17,8% de infecções respiratórias inferiores, enquanto que outros sítios comumente envolvidos tiveram taxas mais baixas, como: infecção urinária (17,6%) e infecção de corrente sanguínea (12%).

VAP é a segunda infecção associada a cuidados de saúde mais frequente (*healthcare associated infection* - HAI), sendo a mais comum em CTI e a mais associada com a ocorrência de óbito (ATS IDSA 2005, KOULENTI et al., 2006; RELLO et al., 2014). A incidência da pneumonia nosocomial pode variar amplamente, entre 3,1 a 18,6 casos por 1.000 internações hospitalares, enquanto a incidência em doentes com via aérea artificial (intubação endotraqueal) aumentou entre 6-20 vezes (ATS IDSA 2005; SOPENA et al., 2005; OHI et al., 2004; CAKIR et al., 2009; UMSCHIED et al., 2011). Esta grande variação nas incidências descritas pode ser atribuída a diferenças de definição, de metodologia de estudo e de população de doentes avaliados (ATS IDSA 2005).

A VAP representa aproximadamente 80% de todos os episódios de pneumonia nosocomial em CTI, ocorrendo em 9-27% dos pacientes intubados (ATS IDSA 2005). A incidência de VAP está descrita entre 1,9 a 3,8 casos por 1.000 dias/ventilador nos Estados Unidos e 18 ou mais casos por 1.000 dias/ventilador na Europa, aumentando com a duração da ventilação mecânica (ATS IDSA 2005; KLOMPAS et al., 2012; KOULENTI et al., 2009).

A frequência relatada de VAP depende muito dos critérios diagnósticos e da população atendida em CTI, podendo variar entre 5% a 67%. São conhecidos como fatores de risco para VAP: imunossupressão, trauma, idade avançada e pacientes

cirúrgicos. Com múltiplas intervenções para sua redução, os chamados "bundles" (ou "pacotes") de intervenções a incidência global de VAP vem tendendo a se reduzir (TIMSIT et al., 2017).

A VAP é responsável por mais de metade de todas as prescrições de antibióticos em CTI e está associada a uma mortalidade absoluta entre 20% e 71% (ATS IDSA 2005; KOULENTI et al., 2006; RELLO et al., 2014).

A mortalidade atribuível à VAP é tema de considerável debate, mas estima-se que esteja por volta de 13%, ou menor, (MELSEN et al., 2013) com mortalidades atribuíveis maiores para pacientes cirúrgicos e pacientes de gravidade intermediária (avaliado pelo APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - entre 20 a 29) e menores para pacientes com trauma, pacientes clínicos e gravidade menor (APACHE II menor que 20) ou maior (APACHE II maior que 29). Talvez esse fato seja atribuível à maior exposição ao risco de óbito, pelo prolongamento da permanência no CTI do grupo de gravidade intermediária (MELSEN et al., 2013). A mortalidade parece ser maior se associada à bacteremia ou a agentes patogênicos, tais como *Pseudomonas aeruginosa* (ATS IDSA 2005). Adicionalmente a VAP está associada a um aumento de sete a nove dias na média de estadia hospitalar e a maiores custos de saúde (ATS IDSA 2005).

A VAP pode limitar a possibilidade de extubação e estar associada a aumento no tempo de ventilação mecânica e, conseqüentemente, de internação no CTI (SIRVENT et al., 1997). O aumento de tempo de internação no CTI pode estar relacionado a aumento dos custos hospitalares, do número de intervenções realizadas e do atraso à reabilitação (ZIMLICHMAN et al., 2013).

As grandes diferenças de incidência e mortalidade da VAP podem ser atribuídas a diferenças existentes entre CTIs, regiões geográficas e à falta de um padrão (*gold-standard*) para este diagnóstico (KOLLEF et al., 2011; KLOMPAS et al., 2008; NAIR et al., 2015; GRGURICH et al., 2013). Os critérios clínicos de diagnóstico de VAP são subjetivos, inespecíficos e, mesmo para episódios de VAP microbiologicamente confirmada, há significativa variabilidade interobservador e uma pobre correlação entre diagnóstico clínico e os métodos de vigilância não clínicos, principalmente nos EUA (KOLLEF et al., 2011; KLOMPAS et al., 2008; NAIR et al., 2015; GRGURICH et al., 2013; SKRUPKY et al., 2012).

2.3 Classificação

A VAP pode ser classificada como precoce, quando diagnosticada em até 96h do início do suporte ventilatório, ou tardia, quando ocorre depois deste período. No entanto, alguns artigos classificam a VAP precoce como aquela ocorrida antes de sete dias da intubação (HEDRICK et al., 2008). Esta distinção entre 'precoce' e 'tardia' tem implicações principalmente em relação ao agente etiológico e posterior tratamento da VAP.

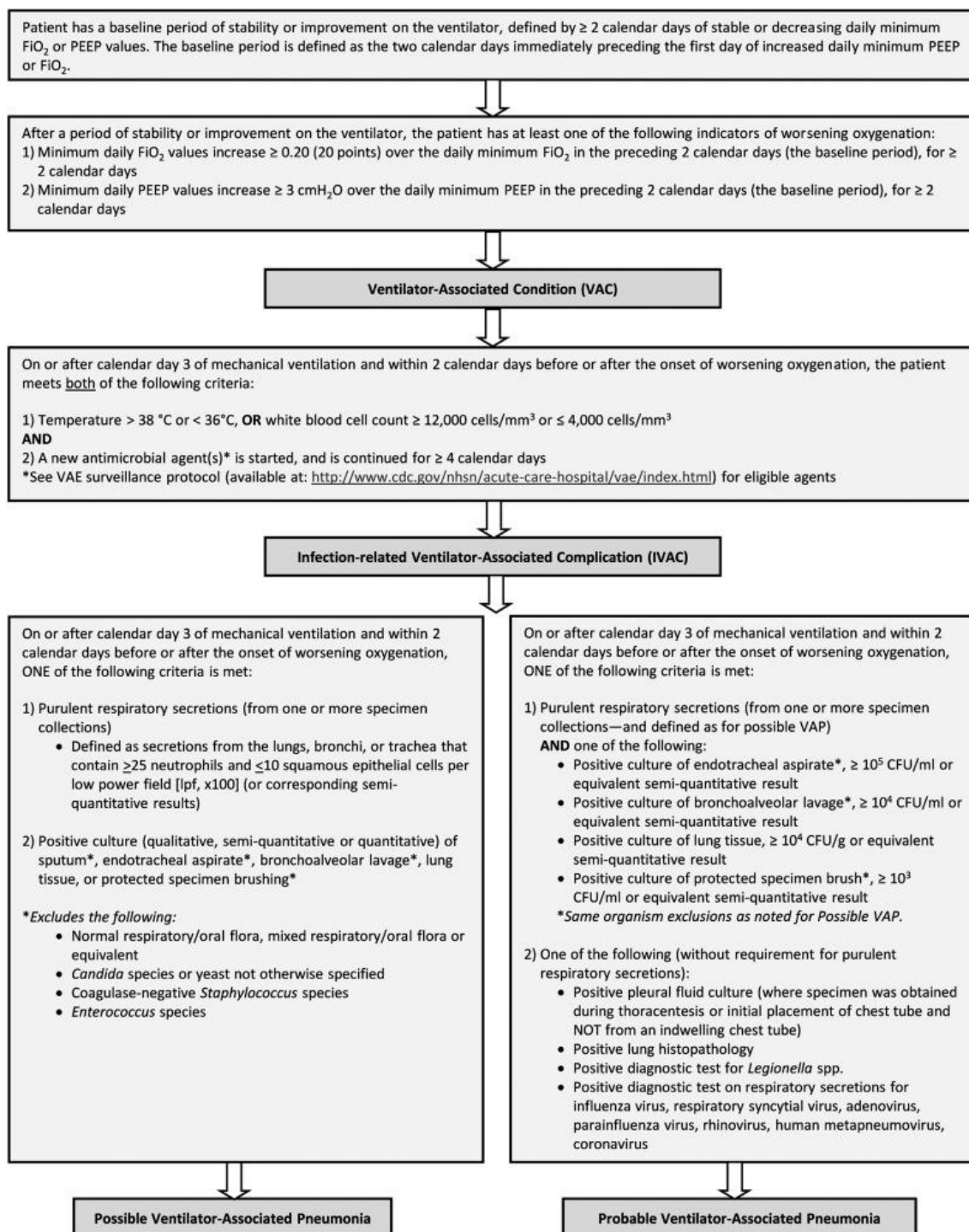
Ewig et al. (1999) estudaram a colonização bacteriana das vias aéreas superiores e inferiores em pacientes com doenças neurológicas agudas, incluindo trauma craniano (TCE), e demonstraram uma progressiva mudança da flora, com predomínio inicial de patógenos habitualmente relacionados a infecções comunitárias, no estudo classificado como Grupo 1 (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), e em seguida de enterobacteriaceas Gram negativas e *Pseudomonas spp.*, no estudo classificado como Grupo 2. A exposição prévia a antibióticos por mais de 24h neste grupo reduziu a colonização traqueobrônquica pelas bactérias do Grupo 1, indiretamente podendo ter reduzido as chances de pneumonia precoce, mas foi fator de risco para colonização por bactérias do Grupo 2. Esta mudança no perfil da flora bacteriana de colonização pode ter implicações no agente etiológico da VAP, com consequente mudança na estratégia antibiótica a ser administrada. A VAP tardia também parece estar associada a maior mortalidade que a precoce (TIMSIT et al., 2017).

Após a publicação e implementação dos pacotes de prevenção e a auditoria de casos, múltiplos hospitais nos EUA mostraram quedas consistentes das suas taxas de incidência de VAP. Estas taxas também foram vinculadas a critérios de qualidade e reportadas publicamente. Contudo, a falta de especificidade e flexibilidade na interpretação dos dados, principalmente da radiografia de tórax, podem ter resultado em redução artificial das taxas, pois as bases de dados administrativas não mostravam redução proporcional significativa de uso de antimicrobianos para infecção respiratória (TORRES et al. 2017).

Em setembro de 2011 o CDC organizou um grupo de trabalho para discutir e propor critérios para vigilância da incidência de VAP em pacientes adultos. Este grupo propôs novas definições (MAGILL et al., 2013) que incluem a vigilância de *Ventilator-Associated Events* (VAE), que seria o nome do processo, ao notar uma piora funcional da oxigenação, temos um *Ventilator-Associated Condition* (VAC), considerado o

primeiro passo, que, se tiver critérios compatíveis com uma complicação infecciosa da ventilação mecânica, incluindo a administração de antimicrobianos, será classificada como *Infection-related VAC* (IVAC) podendo ser uma *Possible VAP* ou *Probable VAP* (Figura 1). Como a radiografia de tórax foi excluída da definição, tanto a traqueobronquite quanto a pneumonia podem ser incluídas nos critérios de IVAC. Estes critérios parecem ter sensibilidade e especificidade muito baixas para o diagnóstico de VAP (BOUADMA et al., 2015), provavelmente sendo menos úteis clinicamente que para auditoria e vigilância. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017) publicou sua revisão dos Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em 2017, aderindo aos critérios do CDC.

Figura 1 - Fluxograma de diagnóstico para complicação infecciosa associada à ventilação mecânica. Extraído de MAGILL et al., 2013.



2.4 Fisiopatologia

A colonização e posterior invasão das vias aéreas inferiores por bactérias, com a subversão da capacidade natural de clareamento de secreções pela presença do tubo endotraqueal, associado a uma possível influência do fluxo de gases em pressão positiva pela ventilação mecânica, a disfagia e microaspiração de secreções, e a

alteração da resposta imune do paciente por múltiplos fatores (imunossupressão, síndrome anti-inflamatória compensatória, imunodepressão por drogas como sedativos e adrenérgicos) são frequentemente imputados numa complexa associação que facilita o seu aparecimento.

Os fatores de risco para desenvolvimento de VAP são associados a condições do paciente, ao procedimento e manutenção da ventilação mecânica. Gravidade, inflamação e imunossupressão são fatores associados ao paciente frequentemente citados como fatores de risco (TIMSIT et al., 2017; Waters et al., 2015), enquanto a presença de alteração de consciência parece ser um dos principais fatores relacionados à VAP, principalmente precoce (RIGHY et al., 2017). Os fatores de risco que forem modificáveis podem fazer parte de uma estratégia para a prevenção do seu aparecimento.

Apesar de relativo consenso de que a VAP tardia normalmente é relacionada à infecção por bactérias multirresistentes (MDR), alguns estudos mostram que existem fatores de risco para infecção por bactérias MDR mesmo em VAP precoce, sendo identificados: idade mais avançada, doença renal crônica, maior gravidade e não trauma. A presença de sepse ou choque séptico e pneumonia em CTIs com mais de 25% de infecções por bactérias MDR foram observados como fatores de risco independentes para VAP por bactérias MDR, mesmo em VAP precoce (MARTIN-LOECHES, 2013). Em outro estudo, que avaliou pacientes incluídos em dois estudos para tratamento de VAP, não houve diferença significativa em relação aos agentes etiológicos de VAP, sendo ela precoce ou tardia (RESTREPO, 2013).

2.5 Prevenção

A manutenção do paciente em ventilação mecânica é procedimento complexo que deve ser feito somente em áreas dedicadas do hospital para os cuidados com estes pacientes. Apesar de ser um procedimento que pode salvar vidas, uma das maiores consequências decorrentes do seu uso é a infecção. Algumas intervenções – visando modificar os fatores de risco – são os principais elementos dos ‘*bundles*’ para redução de sua incidência. Estas intervenções quando feitas em conjunto têm se mostrado eficazes na redução da incidência de VAP (TIMSIT et al., 2017; KLOMPAS et al., 2014).

A ventilação não-invasiva (VNI) e, mais recentemente, a ventilação nasal em alto fluxo de oxigênio vem tendo sua indicação ampliada para grupos além dos clássicos: doença pulmonar obstrutiva crônica e edema pulmonar cardiogênico (FRAT et al., 2015; XU et al., 2017) em detrimento da ventilação mecânica invasiva. Além do efeito mecânico pela presença do tubo endotraqueal, a ventilação invasiva geralmente demanda o uso de sedação, o que é um fator de risco importante para VAP.

A minimização do uso de sedativos parece ser um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para a prevenção da VAP. As drogas de escolha para sedação parecem influenciar no risco de VAP, com uma associação mais importante para o uso de benzodiazepínicos, intermediário com o uso de propofol e menor com o uso de dexmedetomidina, entre as drogas mais comumente utilizadas e estudadas (CAROFF et al., 2016b). Algumas estratégias de manutenção da ventilação mecânica com o uso de analgésicos, principalmente que envolvam drogas opióides, procuram criar um ambiente onde o paciente esteja confortável e minimize a sedação têm se mostrado interessantes para reduzir o tempo de ventilação mecânica (FAUST et al., 2016; DEVABHAKTHUNI et al., 2012).

A redução e interrupção da sedação, e a tentativa regular (diária) de extubação tornaram necessárias outras intervenções em pacientes que agora permanecem acordados e alertas grande parte do tempo dentro do CTI. Dentre essas, destacam-se a fisioterapia motora, respiratória, e a terapia ocupacional. A associação de todos estes elementos é relacionada à redução da incidência de VAP (KLOMPAS et al., 2014a).

A descontaminação oral ou digestiva seletiva (SDD) foi testada em múltiplas populações, principalmente em alguns países europeus, com consistente demonstração de redução da incidência de VAP. No entanto, esta intervenção só foi testada em ambientes onde as taxas de resistência bacteriana são consideradas baixas. Permanece um tema para pesquisa em cenários diferentes, neste caso, talvez a maioria dos grandes CTIs do Brasil seriam bons modelos (KLOMPAS et al., 2014a, TIMSIT et al., 2017).

A aspiração subglótica de secreções é uma das medidas para redução de VAP, com RR 0,58, IC 95% 0,51 a 0,67, mas sem demonstrar o benefício inicial de redução do tempo de ventilação mecânica, tempo de internação no CTI ou hospitalar e mortalidade. Pode haver uma tendência em redução do uso de antibióticos quando utilizada, não sendo associada a eventos adversos maiores (CAROFF et al., 2016a).

A higiene oral parece estar associada à redução do risco de VAP, sendo a clorexidina a solução mais estudada. Enquanto seus benefícios parecem mais evidentes em pacientes após cirurgia cardíaca (KLOMPAS et al., 2014b), a sua aplicação sistemática parece ser medida efetiva para redução de VAP (HUA et al., 2016).

A elevação da cabeceira da cama em 30° a 45° é um dos elementos do “*bundle*” para prevenção de VAP. Klompas et al (2016), estudando a associação dos diferentes componentes do pacote para prevenção de VAP numa coorte retrospectiva de 5539 pacientes consecutivos encontraram que a adesão ao protocolo de elevação da cabeceira da cama foi associada a uma redução no tempo para extubação (HR [hazard ratio] 1,38, IC 95% 1,14 a 1,68 p=0,001).

Um estudo randomizado brasileiro comparou uma manobra simples, a instilação de 8 mL de solução salina antes da aspiração do tubo endotraqueal versus nenhuma instilação, e encontrou uma redução na incidência de VAP no grupo intervenção, com uma redução no risco relativo para VAP de 54% (IC 95% 18% a 74%), com um número necessário para tratar (*NNT – number needed to treat*) de oito (CARUSO et al., 2009). No entanto, foram poucos os estudos que avaliaram esta técnica. Numa revisão sistemática Paratz et al. (2009) sugeriu mais estudos e melhor avaliação de riscos e benefícios posteriormente.

Enquanto estas intervenções foram adotadas em larga escala em países ricos, países de renda média-alta e outros de renda alta, mas com altas taxas de infecções associadas à cuidados de saúde (IACS) não tiveram implementações sistemáticas destes pacotes. O processo de educação, treinamento, auditoria, mensuração para adesão aos protocolos dos ‘*bundles*’ necessita de um investimento institucional e mudança de cultura para serem efetivos. Este é um movimento que se iniciou há alguns anos na Argentina (ROSENTHAL et al., 2018), com a redução de 19,9 VAPs/1000 dias em VM para 9,4 VAPs/1000 dias em VM (taxa de redução de 52%). O International Nosocomial Infection Control Consortium, mostrou redução semelhante em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil (ROSENTHAL et al., 2012). No entanto, um estudo recente brasileiro que comparou um ‘*checklist*’ à beira-leito em visitas multidisciplinares que contemplava elementos do “*bundle*” para prevenção de VAP não conseguiu demonstrar redução na sua incidência (CAVALCANTI et al., 2016).

O mesmo processo vem sendo feito em larga escala em Portugal (<http://www.stopinfecaohospitalar.com>). No Brasil, temos atualmente o início de um projeto, capitaneado pelo Ministério da Saúde, visando reduzir em 50% a incidência de IACS (<http://u.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/29358-ministerio-da-saude-lanca-projeto-para-qualificar-seguranca-dos-servicos-prestados-a-pacientes-em-hospitais-publicos>). Tanto o Hospital das Clínicas da UFMG quanto o Hospital João XXIII, da FHEMIG, participam desse programa.

A implementação de processos que visam melhoria pode ser muito complexa, sua adesão normalmente vincula-se a melhores resultados clínicos, mas as barreiras para sua plena utilização devem ser bem conhecidas com antecedência. Numa iniciativa na França de adesão a práticas em ventilação mecânica em pacientes com doenças cerebrais agudas a adesão completa às recomendações era de 2% na fase pré-implementação, subindo para modestos 15% na fase pós-implementação. Apesar de ter havido diferença entre os períodos nos dias-livre de VM entre os períodos, houve diferença significativa de mortalidade entre os grupos que aderiram às recomendações (10%) e que não aderiram (26%), com $p=0,023$.

2.6 Diagnóstico

O diagnóstico da VAP é tradicionalmente feito utilizando-se sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiológicos, com a complementação de dados microbiológicos. As duas diretrizes citadas anteriormente relatam com a mesma imprecisão que 'somente critérios clínicos devem ser utilizados para iniciar tratamento'. O Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) utiliza temperatura (presença de febre ou hipotermia), leucócitos (leucocitose ou leucopenia), características da secreção traqueal (volume e purulenta), oxigenação (medido pela relação PaO_2/FiO_2) e a presença ou não de infiltrados pulmonares na radiografia de tórax. Para a maioria dos médicos que cuidam de pacientes em ventilação mecânica, estes critérios, com apoio laboratorial, seriam utilizados para diagnosticar a VAP. Utilizando o CPIS, uma meta-análise sugere que tanto a sua sensibilidade quanto a especificidade não sejam superiores a 0,65 (SHAN et al., 2011). O CPIS parece ter ainda menor utilidade no subgrupo de pacientes traumatizados (CROCE et al., 2006).

O uso de biomarcadores como a Proteína C Reativa e a Procalcitonina também não parecem oferecer vantagens ao diagnóstico de VAP (TORRES et al., 2017; KALIL et al., 2016).

É consenso nas diretrizes que a tentativa de determinação do agente etiológico da VAP deve ser tentada para todos os pacientes com suspeita desse diagnóstico. Portanto, culturas respiratórias devem ser feitas sempre que possível. A positividade de hemoculturas na VAP é muito baixa, chegando a 15%, no entanto, também pela possibilidade de indicar foco infeccioso diferente dos pulmões, persiste a recomendação para sua coleta em conjunto com amostras respiratórias (KALIL et al., 2016).

A realização de culturas quantitativas ou qualitativas para o diagnóstico de VAP é um ponto de controvérsia. Uma abordagem utilizada por centros que preferem o uso de culturas quantitativas seria de suspender antibióticos administrados empiricamente para uma possível VAP se as culturas quantitativas distais (tipicamente se o Lavado Broncoalveolar [LBA]) tiver um crescimento inferior a 10^4 UFC/mL. Esta abordagem, mais específica, valoriza muito a estratégia de redução de uso de antimicrobianos (TORRES et al., 2017). No entanto, esta linha de cuidados necessita de acesso a fibrobroncoscopia imediata, o que não acontece na imensa maioria dos hospitais brasileiros.

Um dos estudos mais influentes na decisão sobre estrutura e técnica para o diagnóstico de VAP foi feito no Canadá e EUA (Canadian Critical Care Trials Group 2006) comparando LBA com culturas quantitativas ou culturas qualitativas do aspirado traqueal. Neste estudo, não houve diferença entre desfechos clínicos relevantes. O mesmo achado foi encontrado em meta-análise subsequente comparando culturas quantitativas com qualitativas. Além deste, outros estudos anteriores (CORREA et al., 2014; FAGON et al., 2000; SOLE-VIOLAN et al., 2000) já haviam comparado o diagnóstico etiológico da VAP com culturas quantitativas versus semi-quantitativas (aspirado traqueal, mas considerado 'positivo' com crescimento superior a 10^5 UFC/mL), sem benefícios clínicos. Assim, pela evidência disponível, facilidade de obtenção da amostra e pela melhora da especificidade com o uso de culturas semi-quantitativas o uso do aspirado traqueal é recomendado pelas duas diretrizes e parece ser a técnica mais utilizada para o diagnóstico de VAP.

2.7 Tratamento

O tratamento eficaz da pneumonia nosocomial continua a ser difícil e complexo (KALIL et al., 2016; TORRES et al., 2017). O tratamento antibiótico empírico, feito a tempo, com dose e espectro apropriados, é um elemento-chave para o sucesso terapêutico; enquanto uma terapêutica inapropriada acarreta maior morbidade, mortalidade e custos associados (PISKIN et al., 2012; UDY et al., 2013; ESPERATTI et al., 2013). É essencial para o desenvolvimento de novas intervenções, melhorar e racionalizar as escolhas terapêuticas, ter dados atualizados e globais sobre estas escolhas, bem como sobre as práticas de escalação e 'desescalonamento' de antibioticoterapia e o seu efeito sobre os resultados do tratamento.

Numa revisão recente, Timsit et al (2017) sugerem algumas regras que consideram básicas para o tratamento da VAP, algumas não diretamente abordadas em diretrizes recentes ou com boa retaguarda em evidências (KALIL et al., 2016 TORRES et al., 2017):

1. Iniciar antibióticos assim que possível;
2. Use dados ecológicos de sua região, hospital, ou idealmente, do CTI para definir patógenos mais prevalentes;
3. Procure saber a colonização prévia do paciente;
4. Coletar amostras respiratórias antes do início de novos antibióticos;
5. Evitar utilizar antimicrobianos usados recentemente;
6. Usar terapia antimicrobiana combinada para aumentar o espectro bacteriano;
7. Aprimorar as características farmacocinéticas dos antimicrobianos, utilizando doses de ataque e infusões prolongadas ou contínuas, se adequado.

Uma das diferenças entre as duas diretrizes é que o objetivo da cobertura antibiótica empírica a ser administrada na suspeita de VAP deve ser por volta de 95% para as Norte-Americanas e em torno de 90% para as Europeias (KALIL et al., 2016 TORRES et al., 2017).

2.8 Uso de antibióticos profiláticos

Antibióticos profiláticos são habitualmente administrados para pacientes cirúrgicos e são comuns em pacientes após grandes traumas, principalmente para aqueles que têm feridas contaminadas, perfuração de vísceras ocas, neurocirurgias

ou manipulação ortopédica (BRATZLER et al., 2013). Os princípios gerais da antibioticoprofilaxia são relativos a:

- O paciente. Susceptibilidade individual ou anatômica para risco de infecção. Um exemplo disto é a indicação de profilaxia para tratamento dentário em pacientes com valvopatias cardíacas.
- Tipo de cirurgia. Grande risco de infecção pós-operatória. As colectomias, por exemplo, são cirurgias cujo preparo não conseguirá controlar toda a carga contaminante no sítio cirúrgico, sendo necessária cobertura antimicrobiana durante a manipulação operatória.
- Risco de complicações tardias. Quando, apesar do baixo risco infeccioso, a complicação infecciosa será grave. Caso das cirurgias ortopédicas com implante de prótese, cuja infecção poderá levar à perda da cirurgia e da prótese, além de tratamento prolongado para osteomielite.

Doenças agudas graves, grandes cirurgias e o trauma maior podem desencadear reação aguda sistêmica, inespecífica, associada à resposta imune que, paradoxalmente, é relacionada a uma resistência diminuída à infecção (LORD et al., 2014; XIAO et al., 2011). Infecção é a consequência de contaminação associada a fatores que desequilibram a relação entre os tecidos e potenciais patógenos. A carga bacteriana, a desregulação imune e a lesão dos tecidos podem favorecer o aparecimento de infecções.

No trauma, medidas visando reduzir a carga de contaminação devem ser feitas, com limpeza, irrigação e tratamento cirúrgico apropriado. A profilaxia antibiótica é um dos elementos para redução da carga bacteriana, e idealmente deveria se restringir ao tempo de exposição ao momento de maior contaminação. Uma das principais consequências do uso de antimicrobianos é a alteração da flora e potencial emergência de bactérias resistentes. Infelizmente, a maioria dos estudos sobre antibióticos profiláticos não investigaram adequadamente este aspecto, que é particularmente relevante em ambientes de terapia intensiva, onde o assunto da resistência bacteriana é mais importante. No trauma, as evidências disponíveis são de baixa qualidade ou adaptadas de cenários diferentes do paciente com trauma múltiplo e raramente focaram nos efeitos ecológicos da exposição a antibióticos (MAGIORAKOS et al., 2012; POOLE et al., 2014).

Um dos princípios da terapia antimicrobiana para profilaxia da infecção de sítio cirúrgico é que eles devem ter uma concentração bactericida no sangue e nos tecidos no momento da incisão cirúrgica (BERRÍOS-TORRES et al., 2017). No trauma isso pode não ser possível, pois há lesão de tecidos antes mesmo da chegada ao hospital. Além disso, em pacientes extremamente graves, a ressuscitação e a hemostasia podem ter prioridade no tratamento dos pacientes. As consequências desta limitação à prática considerada ideal ainda precisam ser medidas.

Violações de protocolo ou erros de prescrição são comuns no uso clínico de antibióticos profiláticos (NAMIAS et al., 1999; ZIVANOVIC et al., 2017), podendo levar principalmente ao aumento no seu tempo de uso. Namias et al. (1999) descreveram que 61% dos antibióticos profiláticos foram prescritos por mais que um dia, com um custo estimado em US\$ 44.893 para esta população e período estudado, sendo também notado que episódios de bacteremia ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam mais que 4 dias de antibióticos.

Um estudo retrospectivo incluiu 151 pacientes internados em uma UTI de trauma que desenvolveram pneumonia nosocomial (HOTH et al., 2003), destes, 61% não receberam antibióticos profiláticos ou receberam por menos de 24h, o restante utilizou antibioticoprofilaxia prolongada. O segundo grupo teve o diagnóstico da primeira pneumonia mais tarde, mas, no entanto, os agentes causadores da pneumonia eram mais frequentemente bactérias Gram negativas e neles foram notadas duas vezes mais complicações possivelmente relacionadas a antibióticos (colite por *Clostridium*, infecção por *Candida*, infecção relacionada a corrente sanguínea, sepse).

Outro estudo encontrou uma maior exposição a antibióticos profiláticos como variável independente para desenvolvimento de VAP por *Acinetobacter spp* multi-droga resistente (MDR) numa série de pacientes internados em CTI de trauma (AMIN et al., 2011).

2.9 Pneumonia em pacientes neurológicos agudos

Pacientes com doenças neurológicas agudas admitidos em CTI têm uma incidência desproporcionalmente maior de VAP precoce que outros pacientes de CTI geral sem doenças neurológicas (HEDRICK et al., 2008; BORNSTAIN et al., 2004). Enquanto a incidência de VAP tardia é responsável por 62% a 73% dos casos de

pneumonia no CTI, a frequência de VAP precoce em pacientes com trauma craniano é reportada entre 20% a 60% (EWIG et al., 1999; KALLEL et al., 2005; CROCE et al., 2006), e para pacientes com hemorragia subaracnóidea espontânea em torno de 48% (CINOTTI et al., 2014). A VAP pode levar ao aumento no tempo de ventilação mecânica, no tempo de internação no CTI e nos custos de tratamento (CINOTTI et al., 2014; HEDRICK et al., 2008; BORNSTAIN et al., 2004).

Um dos desafios para o tratamento da VAP é a cobertura antibiótica para bactérias multirresistentes. Nesse sentido, um escore foi proposto e validado em duas coortes prospectivas de pacientes com lesões neurológicas agudas. A utilização deste escore possivelmente teria resultado em menos antibióticos de amplo espectro, comparando-se com as recomendações da ATS/IDSA de 2005, mas com um risco maior de tratamento inadequado em pacientes com bactérias multirresistentes (ROQUILLY et al., 2016).

Num grupo de pacientes com trauma, dos quais 51% com trauma craniano, um grupo francês encontrou uma incidência de lesão pulmonar aguda (atualmente classificada como síndrome do desconforto respiratório [SARA], em graus variáveis) de 15%. Neste estudo, a análise multivariada identificou a infecção por *Haemophilus influenzae* como o único fator de risco isolado para a SARA (STÉPHAN et al., 2006).

Assim como em várias iniciativas multi-institucionais para a prevenção de VAP, resultados de um protocolo implementado em 181 CTIs na Espanha foram publicados recentemente (ÁLVAREZ-LERMA et al., 2017). Os princípios básicos e mandatórios do protocolo são os mesmos da maioria dos pacotes para prevenção de VAP. No entanto, duas de outras três medidas altamente recomendadas pelo protocolo são incomuns: descontaminação digestiva seletiva (SDD, será abordado mais à frente) e curso curto de antibióticos sistêmicos após a intubação de pacientes com redução de consciência. Esta intervenção teve 39.8% de adesão, mais que o dobro que a SDD (17.7%). No total, toda a intervenção resultou em uma redução de um pouco mais de 50% na incidência de VAP nos CTIs participantes, com resultado sustentado 21 meses após sua implementação.

2.10 Exposição a antimicrobianos e VAP

A incidência de VAP precoce em pacientes comatosos admitidos no hospital levou à investigação do uso de antibióticos profiláticos para tratamento desta

complicação em três estudos reportados em meta-análise recentemente publicada (Righy et al. 2017):

- Sirvent et al (1997) estudaram 100 pacientes com trauma craniano ou acidente vascular encefálico ou neurocirúrgicos com valores na Escala de Coma de Glasgow (ECG) ≤ 12 em um estudo randomizado, controlado, com o uso de cefuroxima (duas doses, intervalo de 12h). A incidência de VAP precoce no grupo controle foi de 36%, e no grupo intervenção foi de 16% ($p=0,02$). Este estudo mostrou ainda que o uso prévio de qualquer antibiótico reduziu a incidência de VAP.

- Acquarolo et al (2007) estudaram 38 pacientes comatosos com valores na ECG ≤ 8 em um estudo randomizado com o uso de ampicilina-sulbactam (três dias de tratamento). A incidência de VAP precoce no grupo controle foi de 57,8%, e no grupo intervenção foi de 21% ($p=0,022$).

- Vallés et al (2013) estudaram 129 pacientes comatosos com valores na ECG ≤ 8 em um estudo prospectivo com controles históricos com o uso de ceftriaxone, ertapenem ou levofloxacino (única dose nas primeiras 4h de intubação). A incidência de VAP precoce no grupo controle foi de 22,4%, e no grupo intervenção foi de 2,8% ($p=0,02$).

Na meta-análise dos três estudos acima, a administração de antibióticos para a prevenção de VAP precoce mostrou-se protetora, com Risco Relativo (RR) de 0,32 (IC 95% 0,19 – 0,54), mas sem evidência de benefício na mortalidade (RR= 1,03; IC 95% 0,7 – 1,53) (RIGHY et al., 2017).

Bornstain et al (2004) demonstraram que o uso de antibióticos era associado à redução na incidência de VAP com início entre três a sete dias numa grande população mista de pacientes submetidos a ventilação mecânica. Fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia neste período foram: sexo masculino, valores na ECG entre 6 e 13, maior presença de disfunções orgânicas e uso de sucralfato.

O uso de hipotermia terapêutica (HT) e controle da temperatura por metas tem sido proposto para o tratamento da encefalopatia hipóxico-isquêmica após parada cardíaca (RAVETTI et al., 2009). Uma das complicações mais comuns da técnica, no entanto, é o aumento na incidência de VAP precoce. Num contexto de controle da temperatura corporal, baixa sensibilidade de biomarcadores e da propedêutica radiológica, seu diagnóstico é particularmente difícil (KAKAVAS et al., 2012). Numa coorte retrospectiva de pacientes que receberam HT, o uso de antibióticos nos

primeiros sete dias de tratamento foi associado a uma menor mortalidade (DAVIES et al., 2013).

Em pacientes de um departamento de cirurgia geral e do aparelho digestivo, não necessariamente em CTI, a administração de profilaxia antibiótica foi uma das variáveis independentes, e provavelmente a única modificável, num modelo multivariado relacionado à redução da pneumonia precoce, definida como até o quarto dia após intubação para anestesia (DIEZ-SEBASTIAN et al., 2012).

Como a pneumonia após o acidente vascular cerebral é associada a aumento de mortalidade e piores desfechos funcionais (WESTENDORP et al., 2011), a administração de antibióticos 'preemptivos' para pacientes com doenças neurológicas agudas e disfagia parece ser uma estratégia interessante para evitar esta complicação. Em um estudo randomizado, a administração de amoxicilina/clavulanato + claritromicina em 48h após início dos sintomas não resultou em redução da incidência de pneumonia, nem alterou desfechos clínicos significativos (KALRA et al., 2015).

Paradoxalmente, em outro estudo recente, Tziomalos et al (2016) estudaram 110 pacientes com *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) >11 em um estudo prospectivo. Diferentemente dos achados dos estudos prévios, pacientes que receberam antibióticos tiveram mais infecções (51,4%) que os pacientes que não receberam antibióticos (16,4%, $p \leq 0,001$).

No entanto, uma modalidade de uso de antibióticos em pacientes gravemente enfermos, a descontaminação digestiva seletiva, mostra consistentemente resultados de benefício, inclusive na mortalidade, em pacientes gerais de terapia intensiva, com uma meta-análise sugerindo que a razão de chances de óbito seja de 0,73 (IC 95% 0,64 a 0,84); a descontaminação orofaríngea mostra igualmente uma razão de chances de 0,85 (IC 95% 0,74 a 0,97). Nesse mesmo estudo, o uso de clorexidina, muito popular em CTIs brasileiros, foi associado ao aumento na mortalidade, com razão de chances de 1,25 (1,05 a 1,50) (PRICE, 2014).

A SDD foi utilizada em vários grupos específicos de pacientes graves, e nominalmente, em pacientes vítimas de grandes traumas e queimados, com potencial para redução de mortalidade também nestes grupos (STOUTENBEEK et al., 2007).

O seguimento dos pacientes em relação ao aparecimento de bactérias multirresistentes tratados com SDD é controverso, com a maioria dos trabalhos mostrando ausência de mudança, mas com alguns poucos demonstrando resultados

distintos, ora redução no surgimento de bactérias multirresistentes, ora seu aumento (HOUBEN et al., 2014; DANEMAN et al., 2013). Apesar da crescente evidência a seu favor, a SDD ainda não é uma técnica amplamente utilizada, sendo mais popular em países do norte europeu (VAN SAENE et al., 2003), em ambientes onde o perfil microbiológico tem muito menos pressão endêmica de bactérias multirresistentes. Assim, seu impacto clínico e ecológico em CTIs com características diferentes precisa ser estudado.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar a associação entre a exposição a antimicrobianos profiláticos nas primeiras horas da admissão hospitalar e a ocorrência de VAP precoce em uma coorte retrospectiva de pacientes vítimas de trauma cranioencefálico e em ventilação mecânica, admitidos em um Centro de Terapia Intensiva (CTI) de hospital de emergência e trauma.

3.2 Objetivos secundários

- ✓ Avaliar a incidência de infecção por bactérias multirresistentes em pacientes expostos ou não a antibióticos profiláticos por mais de 24h.
- ✓ Avaliar desfechos clínicos, necessidade de procedimentos cirúrgicos, sobrevida hospitalar e funcionalidade em pacientes expostos ou não a antibióticos profiláticos por mais de 24h.
- ✓ Avaliar desfechos clínicos nos subgrupos de pacientes com Escala de Coma de Glasgow 3 a 8 e 9 a 12, expostos ou não a antibióticos profiláticos por mais de 24h.

MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O estudo “Avaliação do impacto do uso de antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce: um estudo retrospectivo” foi aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, com CAAE: 65275517.2.0000.5119 (ANEXOS A e B).

O estudo foi elaborado de acordo com a Resolução 466 / 2012 e leis complementares. Pela natureza retrospectiva, restrita à consulta de dados secundários, foi aceito o pedido de dispensa de assinatura do Consentimento Informado para o participante da pesquisa.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva de pacientes internados entre 01 de janeiro a 31 de agosto de 2016 no CTI de Adultos do HJXXIII da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O CTI Adulto possui 42 leitos e está em hospital referência regional para Trauma, Toxicologia e Queimados.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes consecutivos provenientes dos setores de emergência do HJXXIII vítimas de trauma cranioencefálico (TCE) e necessidade de ventilação artificial por cânula endotraqueal à admissão no CTI Adulto.

4.4 Critérios de exclusão

- Menores de 18 anos de idade;
- Pacientes cuja internação no CTI seja inferior a 96h;
- Escala de Coma de Glasgow >12 no atendimento pré-hospitalar ou à admissão no hospital;
- Readmissões no CTI durante a mesma internação;

- Pacientes com mais de 24h de evento causador da doença aguda antes da admissão no hospital ou com mais de 48h de ventilação mecânica antes da admissão no CTI Adulto;
- Pacientes que receberam antibióticos para tratamento de infecções suspeitas ou confirmadas em menos de 48h da admissão hospitalar;
- Infecção ou colonização prévia conhecida por bactérias multirresistentes ou *Candida*;
- Pacientes com lesão neurológica devastadora, com consideração precoce para limites de tratamento, ou evolução iminente para morte encefálica.

4.5 Definições

Foram considerados antibióticos profiláticos os antibióticos prescritos no CTI com indicação de prevenção de complicações cirúrgicas ou de trauma, sem evidência de infecção ativa. Não foram auditados os antibióticos administrados no perioperatório. A instituição possui guia de uso de antibióticos para profilaxia, mas não há auditoria prospectiva de tempo de descontinuação. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

1. Grupo $\leq 24h$: pacientes que não utilizaram antibióticos profiláticos ou que utilizaram antibióticos profiláticos por menos que 24h
2. Grupo $>24h$: pacientes que utilizaram antibióticos profiláticos por mais que 24h

O diagnóstico e tratamento de VAP foi guiado por protocolos do CTI Adulto, adaptadas de diretrizes da ATS/IDSA (2005). VAP precoce e VAP tardia foram definidas quando antibióticos terapêuticos foram iniciados para infecções respiratórias, conforme identificado nas justificativas clínicas para início de antibióticos (termos mais comuns: 'pneumonia', 'pneumonia associada à VM', 'VAP', 'PAV', 'sepsis pulmonar', ou descrição clínica compatível) em paciente sob ventilação mecânica entre dois e quatro dias, e mais que quatro dias, respectivamente.

Classificamos também a complicação infecciosa associada à ventilação (IVAC – *infectious-related ventilator-associated complication*) como: início de antibióticos para possível ou provável infecção respiratória e temperatura $>38^{\circ}C$ ou $\leq 36^{\circ}C$ ou leucócitos globais $\geq 12000/mm^3$ ou $\leq 4000/mm^3$ em pacientes sob ventilação mecânica por mais que 48h (adaptado dos critérios CDC, MAGILL et al. 2013).

Estes casos foram subdivididos em dois grupos:

1. VAP possível: critérios IVAC + (culturas positivas OU presença de secreção purulenta)
2. VAP provável: critérios IVAC + (culturas positivas E presença de secreção purulenta)

Segundo protocolos institucionais, os pacientes com suspeita de VAP foram submetidos a coleta de aspirado traqueal e hemoculturas, com as amostras imediatamente enviadas para processamento no laboratório do hospital. Os resultados de culturas aeróbicas de aspirados traqueais foram considerados positivos quando o crescimento foi superior a 10^5 UFC/mL de bactérias potencialmente patogênicas.

A sensibilidade bacteriana foi classificada como proposto por Magiorakos et al (2012), sendo:

- *Multidrug-resistant* (MDR): O isolado não é sensível a pelo menos um agente em três subtipos ou classes de antimicrobianos. Estafilococos resistentes a oxacilina são considerados MDR independentemente da susceptibilidade a outros antibióticos.
- *Extensively drug-resistant* (XDR): O isolado não é sensível a pelo menos um agente em todos os subtipos ou classes, à exceção de dois ou menos antimicrobianos.
- *Pandrug-resistant* (PDR): Ausência de sensibilidade a todos agentes ou subtipos de antimicrobianos.

Pacientes com crescimento de mais de um tipo de bactéria nas culturas foram classificados como MDR caso pelo menos uma das amostras fosse MDR, XDR ou PDR.

4.6 Variáveis

Variáveis clínicas e laboratoriais foram obtidas de prontuários e bases de dados clínico-administrativas da admissão até o 14º dia de internação no CTI. Os sujeitos da pesquisa foram classificados em relação ao *Acute Physiology And Chronic Evaluation* II (APACHE II) (KNAUS et al., 1985) e *Simplified Acute and Physiology Score* 3 (SAPS 3) (MORENO et al., 2005) usando dados clínicos e laboratoriais.

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) utilizada foi aquela que precedeu à intubação endotraqueal. Se o paciente fez o procedimento em ambiente pré-hospitalar, o valor relatado pelas equipes de transporte foi utilizado. Foram classificados com TCE moderado aqueles pacientes com ECG entre 9 e 12, e TCE grave aqueles com ECG 3 a 8.

Foram também notados: sexo, tipo de trauma ou cirurgia, número de segmentos corporais com lesão (se trauma), hábitos de vida ou doenças prévias; número de hemocomponentes nas primeiras 24h; febre, presença e características da secreção traqueal, pressão parcial de oxigênio na gasometria arterial, fração inspirada de oxigênio, leucócitos e proteína C reativa (PCR) sérica diariamente desde à admissão ao 14º dia (D0 a D14); radiografia de tórax, uso de antimicrobianos profiláticos e terapêuticos, hemoculturas, cultura semi-quantitativa de aspirado traqueal, cultura de líquido pleural e outros testes diagnósticos para o primeiro evento indicado como pneumonia; realização de traqueostomia, tempo em ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e no CTI, mortalidade hospitalar, desfecho neurológico classificado pela Glasgow Outcome Score (GOS) (JENNETT et al., 1975) à alta hospitalar. A ficha de coleta de dados encontra-se disponível neste documento (APÊNDICE A).

A GOS categoriza pacientes com lesões cerebrais agudas em cinco categorias: 1 – morte; 2 – estado vegetativo persistente; 3 – seqüela neurológica grave; 4 – seqüela neurológica moderada; 5 – seqüela neurológica mínima ou boa recuperação. Para fins de classificação de estado funcional neurológico à alta hospitalar, os pacientes classificados como GOS 1, 2 e 3 foram classificados como de desfecho ‘Desfavorável’, enquanto aqueles com GOS 4 e 5 foram classificados como desfecho ‘Favorável’ (MCMILLAN et al., 2016).

4.7 Cálculo amostral

Considerando os três estudos que avaliaram o impacto do uso de antimicrobianos na VAP precoce em pacientes comatosos:

Estudo	Sirvent JM et al 1997		Acquarolo A et al 2007		Vallés J et al 2013	
Grupos	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
VAP precoce	8 (16%)	18 (36%)	4 (21%)	11 (57,8%)	2 (2,8%)	13 (22,4%)

Observou-se uma incidência média de VAP precoce no grupo placebo de 38,7%, com uma redução média do desfecho de 25,5%.

Utilizando-se o teste-Z para a diferença entre duas proporções, bicaudal, com uma incidência de VAP precoce no grupo a ser estudado de 40%, com uma redução no desfecho de 20%, um erro α 0,05 e um poder estatístico ($1-\beta$) de 0,90, com o uso de antibióticos profiláticos em 50% dos pacientes admitidos, seriam necessários 218 pacientes (109 para cada braço) para o estudo (cálculo utilizando-se o G Power 3.1.9.2).

4.8 Análise Estatística

Os dados coletados foram anotados em ficha própria para o estudo, depois transcritos para banco de dados com o auxílio do programa EpiData (EpiData Association, Denmark) e foram analisados utilizando-se o *software* R (versão 3.4.1).

Na análise descritiva das variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, enquanto na descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de posição, tendência central e dispersão.

Para avaliar a homogeneidade dos indivíduos em cada grupo e também estratificado em cada uma das Escalas de Glasgow em relação às variáveis do estudo foram utilizados os testes Exato de Fisher (AGRESTI, 2002), qui-quadrado (AGRESTI, 2002) e de Mann-Whitney (HOLLANDER;WOLFE, 1999).

A fim de avaliar os fatores que foram associados à ocorrência de VAP precoce realizou-se inicialmente análise univariada via teste qui-quadrado (AGRESTI, 2002), teste exato de Fisher (AGRESTI, 2002) e teste de Mann-Whitney (HOLLANDER; WOLFE, 1999). Através da análise univariada foram selecionados os potenciais preditores para a discriminação dos grupos, sendo considerado um nível de significância igual a 25%. A partir das variáveis selecionadas na análise univariada, foi ajustado um modelo multivariado de regressão logística e neste modelo foi aplicado o método Backward (EFROYMSON, 1960).

Para verificar se modelo ajustado estava adequado e se possuía boa capacidade preditiva foram calculadas algumas medidas de qualidade de ajuste, sendo elas: Pseudo R^2 (NAGELKERKE, 1991) e teste de Hosmer-Lemeshow (HOSMER; LEMESHOW, 2000).

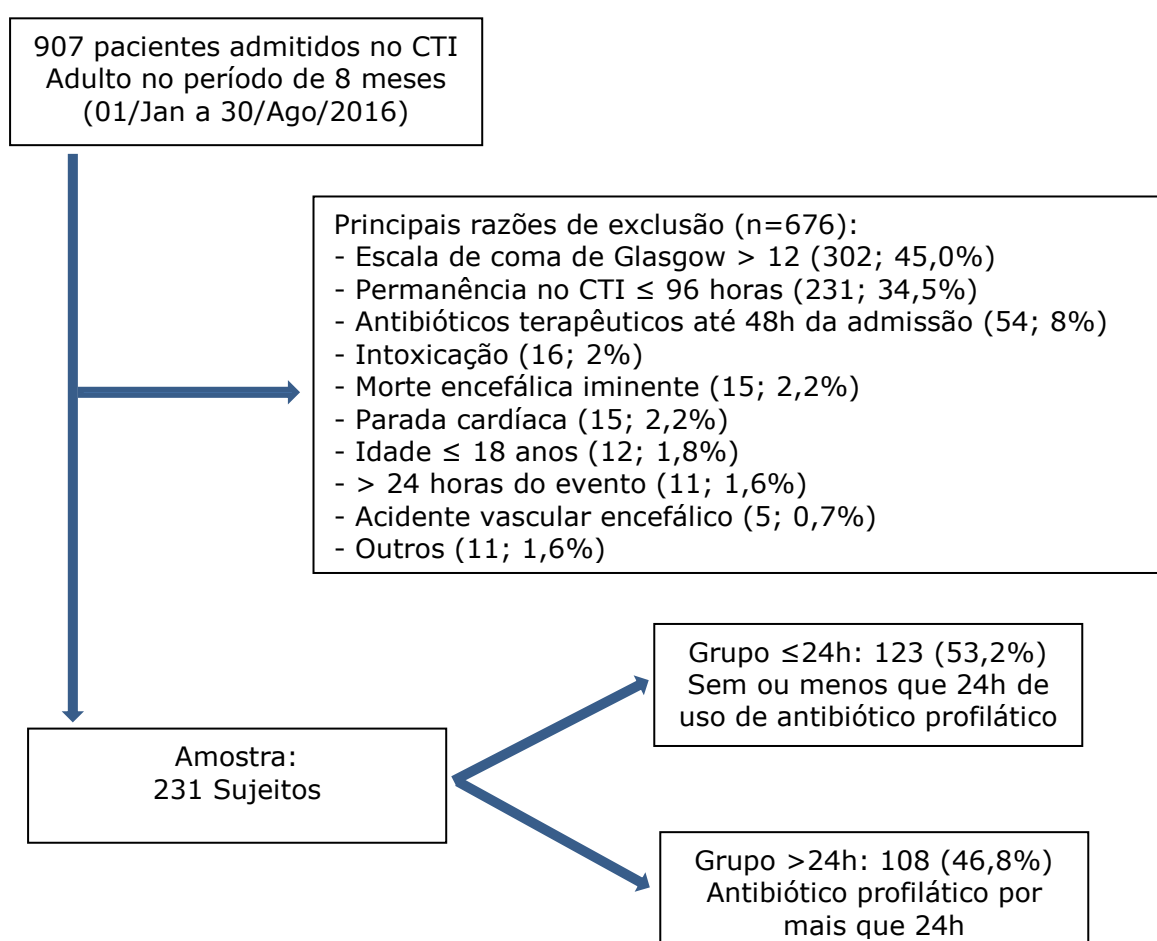
Variáveis com valor $p \leq 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

RESULTADOS

5 Resultados

No período do estudo (01/Jan a 30/Ago/2016), 907 pacientes foram admitidos no CTI Adulto. Destes, 231 foram incluídos. Os principais motivos para não inclusão estão descritos na Figura 2. Não houve diferença estatisticamente significativa das características demográficas (sexo e idade) entre os pacientes incluídos e não incluídos no estudo. A figura 1. descreve o fluxo de pacientes no estudo.

Figura 2 – Seleção de pacientes para o estudo. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.



Não foram notados pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias, insuficiência hepática crônica ou imunossupressão conhecida nesta população.

O tempo médio para diagnóstico de VAP foi de 6,35 (DP=2,97) dias, com tempo médio de tratamento antimicrobiano de 7,03 (DP=9,26) dias. A mortalidade hospitalar foi de 31,9%, com desfecho neurológico favorável estimado à alta hospitalar em 42%

dos indivíduos. A tabela 1 descreve as principais características da população, discriminados pela exposição ou não a antibióticos profiláticos por mais que 24h.

Tabela 1 – Características clínicas e tratamento inicial dos pacientes segundo Grupos \leq e $>$ 24h. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

	Total (n=231)	Grupo \leq 24 (n=123)	Grupo $>$ 24 (n=108)	O.R. (IC-95%)	Valor-p
Idade, anos, média (E.P)	41,0 (1,5)	43,2 (1,6)	38,6 (1,5)	-	0,055
Sexo Masculino	186 (81,2)	105 (86,1)	81 (75,7)	0,50 (0,26; 0,99)	0,045
Diabetes	13 (5,8)	8 (6,7)	5 (4,7)	0,68 (0,22; 2,15)	0,509
HAS	27 (11,8)	17 (14,5)	10 (10,1)	0,66 (0,3; 1,47)	0,273
ICC	3 (1,3)	2 (1,7)	1 (0,9)	0,37 (0,09; 5,18)	1,000
DRC	4 (1,8)	2 (1,9)	2 (1,8)	0,74 (0,19; 6,61)	1,000
Uso de drogas ilícitas	28 (12,2)	13 (11,2)	15 (13,8)	1,27 (0,58; 2,76)	0,553
Tabagismo	17 (7,5)	6 (5,6)	11 (10,1)	1,88 (0,7; 5,02)	0,205
Alcoolismo	55 (24,1)	29 (24,2)	26 (24,8)	1,03 (0,57; 1,88)	0,919
Trauma fechado/contuso	207 (90,0)	114 (91,2)	93 (84,5)	0,53 (0,24; 1,18)	0,116
Trauma, arma fogo	17 (7,4)	3 (2,4)	14 (12,7)	4,44 (1,6; 17,56)	0,002
Trauma, arma branca	5 (2,2)	4 (3,2)	1 (0,9)	0,22 (0,06; 2,41)	0,375
Trauma de face	42 (18,2)	25 (19,8)	17 (15,5)	0,74 (0,38; 1,45)	0,379
Trauma torácico	38 (16,5)	19 (15,1)	19 (17,3)	1,18 (0,59; 2,36)	0,647
Trauma abdominal	29 (12,7)	17 (14,3)	12 (10,9)	0,74 (0,34; 1,60)	0,437
Trauma, coluna cervical	18 (7,8)	11 (8,7)	7 (6,4)	0,71 (0,27; 1,9)	0,494
Trauma, coluna torácica	11 (4,8)	8 (6,3)	3 (2,7)	0,36 (0,13; 1,62)	0,228
Trauma, coluna lombar	10 (4,3)	6 (4,8)	4 (3,6)	0,64 (0,23; 2,68)	0,754
Fratura, fêmur	18 (7,8)	7 (5,6)	11 (10,0)	1,89 (0,71; 5,06)	0,199
Fratura, tíbia/fíbula	22 (9,5)	11 (8,7)	11 (10,0)	1,16 (0,48; 2,8)	0,738
Fratura, membro superior	19 (8,3)	9 (7,1)	10 (9,2)	1,31 (0,51; 3,36)	0,569
Fratura, ossos longos	47 (19,9)	19 (15,1)	28 (25,5)	1,92 (1,00; 3,68)	0,048
Fratura exposta	24 (10,4)	6 (4,8)	18 (16,4)	3,88 (1,48; 10,17)	0,003
Craniotomia	124 (57,6)	77 (61,6)	87 (79,1)	2,36 (1,32; 4,23)	0,004
Craniectomia	38 (16,5)	18 (15,2)	20 (19,1)	1,32 (0,67; 2,60)	0,428
Implante de PIC ou DVE	144 (62,6)	69 (56,0)	75 (70,0)	1,75 (1,01; 3,01)	0,044
Cirurgia Vascular	12 (5,1)	2 (1,6)	10 (9,1)	6,15 (0,79; 3,62)	0,009
Cirurgia no Tórax	16 (7,0)	10 (8,0)	6 (5,5)	0,69 (0,79; 3,62)	0,178
Drenagem de tórax	31 (13,5)	13 (10,4)	18 (16,4)	1,69 (0,79; 3,62)	0,178
Cirurgia abdominal	12 (5,2)	4 (3,2)	8 (7,3)	1,90 (0,70; 7,29)	0,234
Traqueostomia	144 (63,2)	84 (68,8)	60 (56,5)	0,59 (0,34; 1,01)	0,056
Tempo para traqueostomia, dias	9,04 (0,6)	9,41 (0,5)	8,53 (0,7)	-	0,109
Escala de coma de Glasgow	6,7 (2,7) §	6,7 (0,2)	6,6 (0,3)	-	0,644
APACHE II	17,5 (5,9) §	17,8 (0,5)	17,3 (0,6)	-	0,429
SAPS 3	56,6 (9,5) §	56,5 (0,9)	56,7 (0,9)	-	0,789

Nota: Dados apresentados como Média (E.P), Média (D.P) § ou n (proporção no Grupo), OR: Odds ratio; I.C: intervalo de confiança; E.P: erro Padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; ICC, insuficiência cardíaca; DRC, doença renal crônica; PIC, fibra óptica para medida de pressão intracraniana; DVE, drenagem ventricular externa; APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

Antibióticos profiláticos foram administrados em 167 (72,3%) pacientes no CTI. O Grupo >24h era composto por 108 pacientes (46,8%) e 123 pacientes (53,2%) formaram o Grupo ≤24h, incluindo 64 pacientes que não utilizaram e 59 pacientes que utilizaram por 24h ou menos de antibióticos profiláticos.

Pacientes mais jovens, do sexo feminino, com trauma por arma de fogo, fraturas de ossos longos, fraturas expostas e submetidos a craniotomia ou cirurgia vascular tiveram maior frequência de uso de antibióticos profiláticos por mais que 24h. A incidência de traqueostomia mostrou tendência não estatisticamente significativa ($p=0,056$) menor no Grupo >24h. Os desfechos clínicos dos pacientes estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição de desfechos primário e secundário. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

	Total (n=231)	Grupo ≤ 24 (n=123)	Grupo > 24 (n=108)	O.R. (IC-95%)	Valor-p
VAP	196 (84,8)	109 (88,9)	87 (80,9)	0,53 (0,26; 1,11)	0,088
VAP precoce (4 dias)	66 (28,6)	45 (36,6)	21 (19,4)	0,42 (0,25; 0,81)	0,004
VAP (7 dias)	127 (55,0)	72 (58,5)	55 (50,9)	0,74 (0,44; 1,24)	0,246
IVAC	111 (48,1)	59 (47,6)	52 (49,1)	1,06 (0,64; 1,77)	0,978
Possível VAP	104 (45,3)	56 (45,5)	48 (44,4)	0,96 (0,57; 1,61)	0,978
Provável VAP	53 (22,9)	36 (29,3)	17 (15,7)	0,45 (0,24; 0,86)	0,015
Dias para início de antibiótico terapêutico para VAP	6,3 (3,0) §	6,1 (0,3) †	6,70 (0,3) †	-	0,087
Dias de duração de tratamento para VAP	7,0 (9,1) §	7,9 (1,1) †	5,88 (0,5) †	-	0,299
Dias vivo e livre de VM em 28 dias	14,2 (8,5) §	13,8 (0,7) †	14,63 (0,8) †	-	0,353
Tempo CTI, em dias	15 (9; 21) *	17,8 (1,3) †	15,4 (0,9) †	-	0,352
Tempo Hospital, em dias	34 (20; 63) *	61,1 (6,1) †	44,8 (4,7) †	-	0,035

Nota: Dados apresentados como Média (D.P) §, Média (E.P) †, *Mediana, 1ºQ; 3ºQ ou n (proporção no Grupo), D.P, desvio-padrão; E.P, erro-padrão; VAP, pneumonia associada à ventilação mecânica; IVAC, complicação infecciosa associada à ventilação mecânica; VM: ventilação mecânica, CTI: Centro de Terapia Intensiva, GOS: Glasgow Outcome Score scale.

Os indivíduos do Grupo >24h apresentaram menor frequência de VAP precoce, quando comparados ao grupo sem ATB profilático ou ≤24 horas ($p=0,004$). Houve diferença significativa de Provável VAP entre os grupos, sendo que os indivíduos do

Grupo >24h apresentaram uma porcentagem menor de Pneumonia Provável VAP quando comparado ao Grupo \leq 24h ($p=0,015$).

Houve também diferença significativa do tempo de internação hospitalar entre os grupos ($p=0,035$), sendo que os indivíduos do Grupo >24h apresentaram uma média de tempo no hospital menor do que os indivíduos do Grupo \leq 24h. A tabela 3 apresenta a distribuição dos desfechos por Grupo \leq e > 24h.

Tabela 3 – Distribuição dos desfechos secundários e análise de subgrupo. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

	Total (n=231)	Grupo \leq 24 (n=123)	Grupo > 24 (n=108)	O.R. (IC-95%)	Valor-p
Resistência bacteriana					
MDR / XDR	34 (35,1)	17 (27,4)	17 (48,6)	1	0,036
MS	63 (64,9)	45 (72,6)	19 (52,8)	0,40 (0,17; 0,95)	
Destino					
Alta hospitalar para casa	122 (53,3)	62 (50,4)	60 (56,6)	1	0,102
Óbito	73 (31,9)	37 (30,1)	36 (34,0)	1,01 (0,56; 1,80)	
Transferência hospitalar	34 (14,8)	24 (19,5)	10 (9,4)	0,43 (0,19; 0,98)	
Desfecho neurológico					
Desfavorável (GOS 1,2,3)	134 (58,0)	71 (57,7)	63 (58,3)	1	0,925
Favorável (GOS 4,5)	97 (42,0)	52 (42,3)	45 (41,7)	0,98 (0,58; 1,65)	

Nota: Dados apresentados como n (proporção no Grupo), MDR: multidroga resistente, XDR: resistência estendida a múltiplas drogas, MS: sensíveis a múltiplas classes de antimicrobianos, GOS: Glasgow Outcome Score.

Houve diferença significativa da frequência de isolamento de bactérias multirresistentes entre os grupos ($p=0,036$), sendo que os indivíduos do Grupo >24h apresentaram uma porcentagem maior de bactérias resistentes (48,6%) quando comparado ao Grupo \leq 24h (27,4%) no primeiro episódio de VAP observado ao longo dos 14 dias de seguimento.

A avaliação do uso de antibiótico profilático de acordo com o subgrupo de interesse 'Escala de Coma de Glasgow' está apresentada na tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição do subgrupo de interesse 'Escala de Coma de Glasgow'. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

	Total (n=231)	Grupo \leq 24 (n=123)	Grupo > 24 (n=108)	O.R. (IC-95%)	Valor-p
Escala de Coma de Glasgow					
3 a 8	177 (76,6)	95 (77)	82 (75,5)	1	0,955
9 a 12	54 (23,4)	28 (23)	26 (24,5)	1,09 (060; 1,98)	

Nota: Dados apresentados como n (proporção no Grupo).

Analisando-se os subgrupos de gravidade do TCE, entre os pacientes admitidos com ECG 3 a 8, os indivíduos do Grupo > 24h tiveram uma porcentagem maior de mulheres (25,0% vs. 12,6%; $p=0,035$), idade maior (43,64 vs. 37,36; $p=0,021$), maior número de casos de trauma por arma de fogo (13,6% vs 3,1%; $p=0,010$), foram mais submetidos a craniotomia (79,0% vs. 63,3%; $p=0,022$), receberam mais hemotransusão nas primeiras 48h de admissão hospitalar (48,7% vs. 38,5%; $p=0,047$), tiveram menos VAP precoce (18,5% vs. 38,5%; $p=0,006$), foram submetidos a menos traqueostomias (53,2% vs. 69,5%; $p=0,033$) e tiveram menos dias de internação hospitalar (44,9 vs. 60,6; $p=0,038$).

No subgrupo de pacientes admitidos com ECG 9 a 12, houve diferença significativa dos indivíduos com o Grupo > 24h em relação à maior frequência de fraturas expostas (25,9% vs. 3,7%; $p=0,050$), maior uso de hemocomponentes (63,0% vs. 32,0%; $p=0,026$), com maior uso de concentrado de hemácias ($p=0,008$) e plaquetas ($p=0,021$), e maior incidência de resistência bacteriana na cultura de aspirado traqueal no primeiro episódio de VAP (85,7% vs. 21,4%; $p=0,016$).

Após a análise multivariada, foram selecionadas as variáveis com associação e significância estatística menor que 25%. A análise multivariada dos fatores que foram associados à ocorrência de VAP estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores associados para VAP precoce. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C. 95%	Valor-p
Sexo masculino	1,51	(0,62; 3,7)	0,364	-	-	-
ICC	3,31	(0,23; 48,36)	0,381	-	-	-
Trauma de face	1,71	(0,76; 3,86)	0,192	-	-	-
Procedimento Cirúrgico	0,58	(0,18; 1,87)	0,360	-	-	-
Craniotomia	0,89	(0,39; 2,06)	0,791	0,54	(0,29; 1,01)	0,054
Craniectomia	0,53	(0,2; 1,46)	0,222	-	-	-
Cirurgia torácica	2,17	(0,39; 12)	0,376	-	-	-
Fratura Exposta	0,47	(0,12; 1,85)	0,281	-	-	-
Drenagem de tórax	1,10	(0,28; 4,25)	0,892	-	-	-
Transusão 48h no hospital	1,11	(0,43; 2,83)	0,834	-	-	-
Grupo > 24h	0,55	(0,27; 1,09)	0,084	0,47	(0,25; 0,87)	0,016
Plasma fresco congelado mL	0,80	(0,52; 1,23)	0,313	-	-	-
Plaquetas mL	0,94	(0,73; 1,22)	0,638	-	-	-
Hemocomponentes	1,00	(1; 1)	0,667	-	-	-

Nota: O.R., Odds ratio; I.C., intervalo de confiança; ICC, insuficiência cardíaca.

Conforme demonstrado na tabela 5, a exposição a antibióticos profiláticos na população estudada associou-se de forma independente ao não desenvolvimento de VAP precoce. Nesse sentido, a chance de indivíduos do Grupo >24h apresentarem VAP foi 0,47 (0,25; 0,87) vezes menor que a chance de indivíduos do Grupo ≤24h ($p=0,016$). Indivíduos que fizeram craniotomia tiveram uma menor associação, no entanto não significativa, com o aparecimento de VAP precoce (OR 0,54 IC95% 0,29; 1,01 $p=0,054$). Não foi verificada multicolinearidade entre estas duas variáveis. Pelo teste de Hosmer-Lemeshow, o modelo se apresentou adequado ($p>0,05$).

5.1 Apresentação dos antibióticos utilizados e perfil de microorganismos prevalentes nos pacientes

Os dados abaixo mostram a exposição a antibióticos profiláticos, tratamento antimicrobiano indicado para VAP e perfil bacteriano das pneumonias.

Tabela 6- Antibióticos profiláticos utilizados na população estudada. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

Antibiótico	n	%
Cefazolina	159	74,30
Metronidazol	28	13,08
Amoxicilina/Clavulanato	11	5,14
Gentamicina	7	3,27
Clindamicina	5	2,34
Ceftriaxona	4	1,87

A cefazolina foi o antibiótico mais utilizado para profilaxia cirúrgica, e foi o único antibiótico na quase totalidade dos casos do Grupo ≤24h. Amoxicilina/Clavulanato foi utilizada em casos de trauma facial com tamponamento.

Tabela 7 – Distribuição dos antibióticos terapêuticos utilizados no primeiro episódio de VAP em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

Antibiótico	n	%
Vancomicina	78	21,04
Piperacilina + Tazobactam	52	14,10
Cefepime	50	13,45
Polimixina B	43	11,71
Meropenem	42	11,50
Oxacilina	30	8,03
Amoxicilina + Clavulanato	22	5,86
Ceftriaxona	10	2,82
Cefotaxima	9	2,39
Teicoplanina	9	2,39
Metronidazol	8	2,17
Ciprofloxacino	6	1,74
Clindamicina	4	1,08
Outros	6	1,74

Antibióticos tipicamente utilizados para VAP precoce foram administrados em 52% dos tratamentos, enquanto que aqueles para VAP tardia, foram utilizados em 48% das oportunidades.

Tabela 8 - Microrganismos isolados em culturas semi-quantitativas de aspirados traqueais. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

Microrganismo	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível a oxacilina (MS)	24	21,62%
<i>Acinetobacter sp.</i> resistente a carbapenêmicos (XDR)	17	15,32%
<i>Klebsiella sp.</i> sensível a betalactâmico (MS)	12	10,81%
<i>Enterobacter sp.</i> (MS)	8	7,21%
<i>Haemophilus sp.</i> (MS)	9	8,11%
<i>Escherichia coli</i> (MS)	7	6,31%
<i>Acinetobacter sp.</i> sensível a carbapenêmico (MS)	6	5,41%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (MS)	5	4,50%
<i>Klebsiella sp.</i> resistente a betalactâmico (MDR)	2	1,80%
<i>Pseudomonas sp.</i> sensível a betalactâmico (MS)	4	3,60%
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxacilina (MDR)	3	2,70%
<i>Serratia sp.</i> (MS)	3	2,70%
Enterobacteriaceas sensíveis a betalactâmico (MS)	2	1,80%
Outros Gram negativos, resistentes a colistina (XDR)	3	2,70%
Outros Gram negativos (MDR)	4	3,60%
Outros Gram positivos (MDR)	2	1,80%

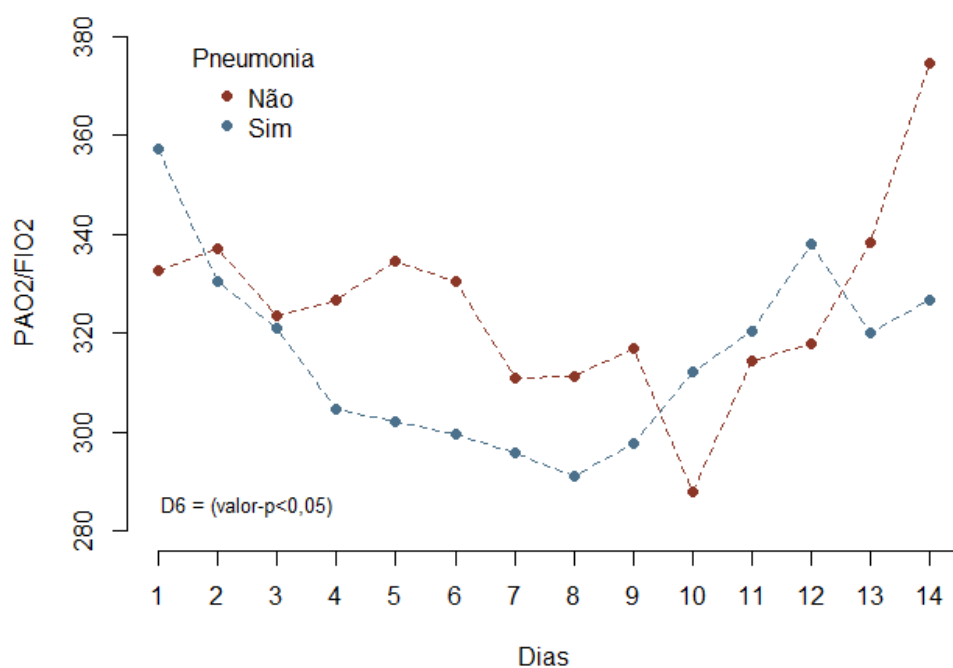
Nota: MDR, multidroga resistente; XDR, resistência estendida a múltiplas drogas; MS, sensíveis a múltiplas classes de antimicrobianos.

Noventa e sete pacientes tiveram culturas semi-quantitativas de aspirados traqueais consideradas positivas. Destas, 34 (35,1%) foram classificadas como resistentes ou com resistência estendida.

5.2 Avaliação diária de critérios diagnósticos para IVAC

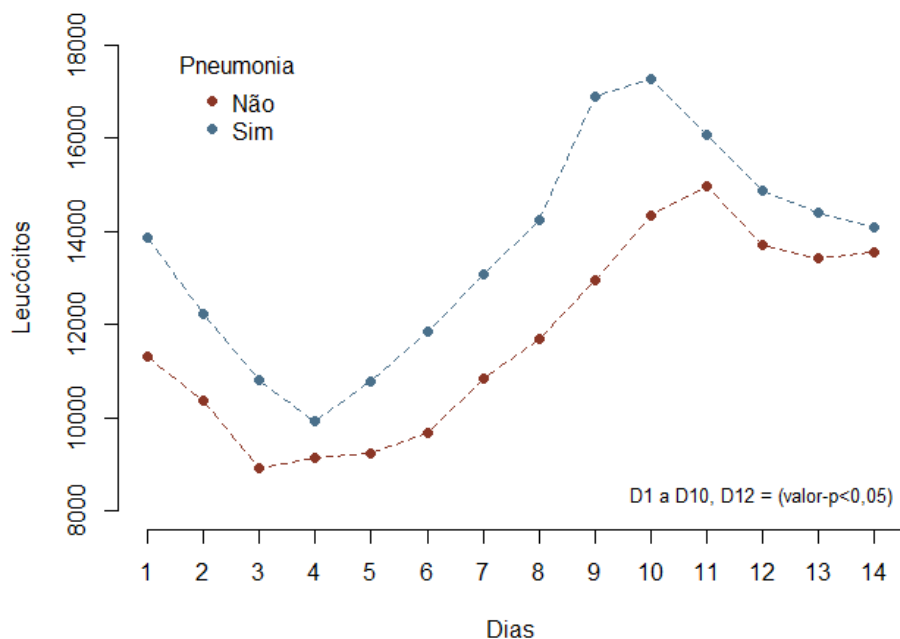
Os gráficos 1,2, 3 e 4 mostram a evolução diária dos critérios diagnósticos de IVAC sendo respectivamente a relação PaO_2/FiO_2 , a dosagem global de leucócitos, a dosagem da PCR e a mediana da temperatura axilar em graus Celsius, ao longo de 14 dias.

Gráfico 1- Relação PaO_2/FiO_2 diária em 14 dias. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.



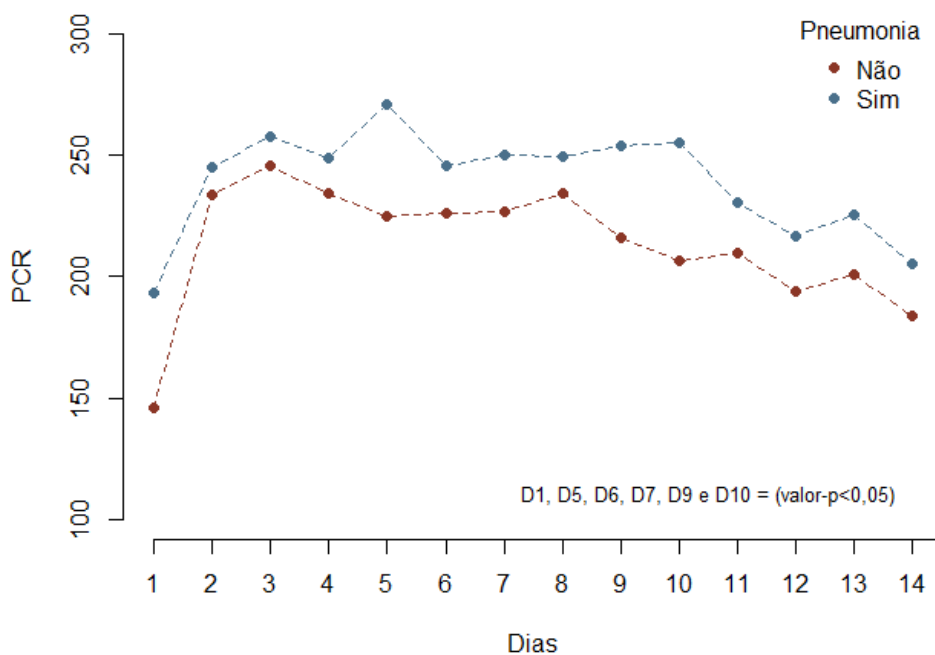
Não houve diferença da PaO_2 ou da FiO_2 isoladamente entre os pacientes com ou sem IVAC, mas a PaO_2/FiO_2 foi significativamente menor nos pacientes com IVAC no sexto dia de internação ($p=0,022$).

Gráfico 2 - Dosagem global de leucócitos em 14 dias. Belo Horizonte, Mg, Brasil, 2016.



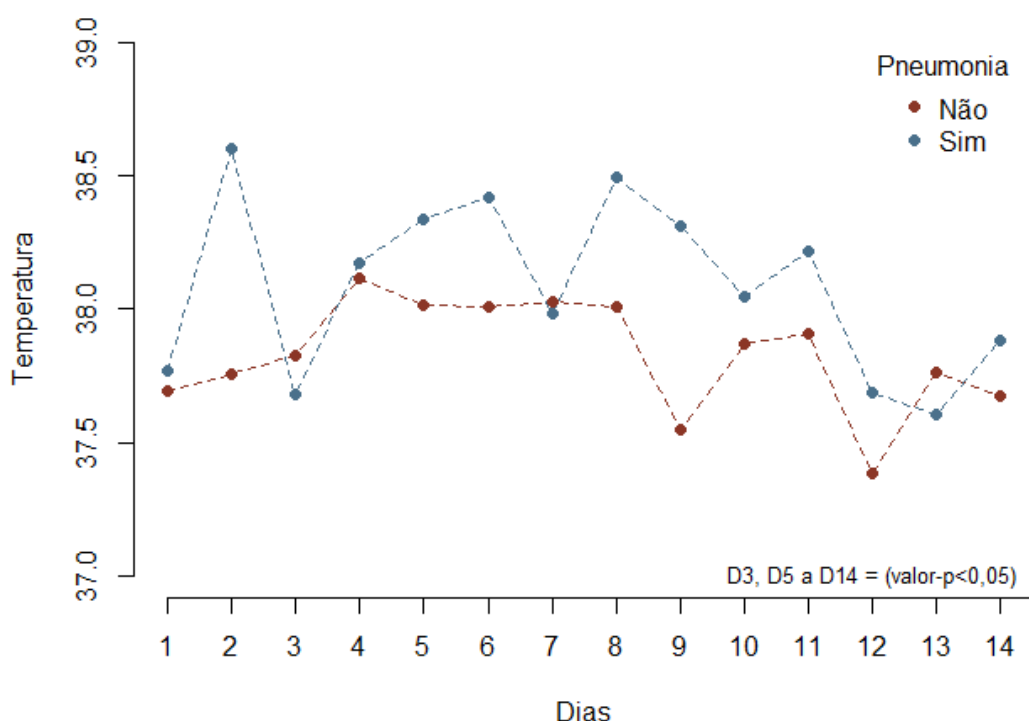
Foi verificada diferença significativa na contagem global de leucócitos entre o grupo com IVAC e sem IVAC entre o primeiro até o décimo e no décimo-segundo dia.

Gráfico 3 - Dosagem da Proteína C reativa em mg/dL em 14 dias. Belo Horizonte, Mg, Brasil, 2016.



A dosagem da proteína C reativa (PCR) também foi feita diariamente e comparada na tabela entre IVAC e não-IVAC em cada um dos 14 dias de acompanhamento, sendo verificado uma diferença significativa nos dias D1, D2, D5, D6, D7, D9 e D10 onde sempre quem tinha VAP apresentava uma média de PCR maior se comparado a quem não tinha VAP.

Gráfico 4 - Mediana da Temperatura axilar máxima, em °C, em 14 dias. Belo Horizonte, Mg, Brasil, 2016.



Usando-se o teste de Mann-Whitney, tem-se que para os dias D3, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13 e D14, os indivíduos com IVAC apresentaram uma mediana da maior temperatura axilar superior aos indivíduos sem pneumonia.

Comparou-se ainda a variável “presença de secreção purulenta” para cada um dos 14 dias de acompanhamento, sendo observado uma diferença significativa a partir dos dias D5 a D11 e no D14, onde se observa que indivíduos com IVAC apresentaram uma porcentagem maior de secreção se comparados aos indivíduos sem pneumonia.

5.3 Uso de hemocomponentes nas primeiras 48 horas de admissão hospitalar

A distribuição do uso de hemocomponentes por grupo está apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 - Uso de hemocomponentes estratificados por uso de antibióticos profiláticos, Total e por subgrupo: Grupo ≤ 24 h e >24 h. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2016.

	Total (n=231)	Grupo ≤ 24 (n=123)	Grupo > 24 (n=108)	O.R. (IC-95%)	Valor-p
Pacientes que usaram hemocomponentes em 48h	94 (42,3)	39 (33,3)	55 (52,4)	2,20 (1,24;3,62)	0,004
CHM unidade/paciente (Média, DP)	0,94 (1,64)	0,72 (0,12)	1,16 (0,18)	-	0,018
PFC unidade/paciente (Média, DP)	0,82 (1,97)	0,62 (0,15)	1,03 (0,21)	-	0,067
Plaquetas, unidade/paciente (Média, DP)	0,39 (1,71)	0,45 (0,17)	0,30 (0,14)	-	0,985
Criprecipitado, unidade/paciente (Média, DP)	0,06 (0,65)	0,01 (0,01)	0,13 (0,09)	-	0,481

Nota: D.P, desvio-padrão, CHM, concentrado de hemácias; PFC, plasma fresco congelado,

Houve diferença significativa no número de pacientes que usaram hemocomponentes nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar entre os grupos de tempo de uso de antibióticos profiláticos (valor-p=0,004), sendo que os indivíduos do Grupo >24 h apresentaram uma porcentagem maior quando comparado ao Grupo ≤ 24 h. Esta diferença parece ter sido secundária principalmente à maior necessidade de transfusão de concentrados de hemácias (p=0,018).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Na população avaliada neste estudo, a maior exposição a antibióticos com intenção profilática foi associada a menor ocorrência de VAP precoce, menor tempo de internação hospitalar, porém com maior ocorrência de bactérias multirresistentes no primeiro episódio de VAP em 14 dias. Não houve diferença notável entre os grupos em relação à ocorrência de VAP ou mortalidade. O desenho do estudo não permite implicar causalidade, mas estas associações merecem discussão de suas razões potenciais.

Trata-se de população jovem e predominantemente masculina, típica daquela encontrada em hospitais de trauma (STÉPHAN et al., 2006). Os critérios de inclusão consideraram pacientes com TCE grave e moderado (ECG 3 a 8 e ECG 9 a 12, respectivamente) e alto risco de complicações infecciosas pulmonares, para explorar populações semelhantes a outros estudos (SIRVENT et al., 1997; ACQUAROLO et al., 2005; VALLÉS et al., 2013).

Os critérios de exclusão tiveram o propósito de excluir pacientes que não tivessem indicação de uso de antibióticos profiláticos para procedimentos cirúrgicos, evitando-se criar grupos com vieses muito marcantes, e pacientes com baixo risco ou impacto da VAP em seus desfechos clínicos. Neste aspecto, esta coorte foi representativa deste objetivo, pois 84,8% dos indivíduos receberam antibióticos com finalidade terapêutica com justificativa clínica de pneumonia. Neste estudo encontrou-se uma incidência de VAP precoce de 36,6% no Grupo ≤ 24 h com uma diferença entre os grupos de exposição a antimicrobianos de 17,2%, muito próximo ao planejado pelo cálculo amostral.

A VAP foi diagnosticada em média 6,35 (2,97) dias após a admissão no CTI, sendo que o D6 de seguimento foi o único dia que todos os critérios observados – PaO₂/FiO₂, leucócitos, PCR, temperatura e secreção purulenta – foram significativamente diferentes entre os grupos que apresentaram e não apresentaram VAP. Estes critérios representam as variáveis clínicas e laboratoriais habitualmente utilizadas na decisão de tratamento de infecções relacionadas à ventilação mecânica invasiva. Nesta série de casos não foi possível a revisão independente dos achados radiológicos. O tempo entre o início de ventilação mecânica invasiva e o diagnóstico de VAP em populações semelhantes habitualmente situa-se em 4 a 6 dias (EWIG et al., 1999; VALLÉS et al., 2013).

Prolongar o uso de antibióticos profiláticos é uma prática notada em outras instituições, normalmente associada a desvios de boas práticas clínicas (HOTH et al., 2003; NAMIAS et al., 1999). O protocolo de antibióticos profiláticos do HJXXIII não prevê o uso deles por mais que um dia na maioria das situações estudadas e vários dos tratamentos representariam violações de protocolo. Este estudo não buscou associar padrões de uso prolongado de antibióticos profiláticos.

O Grupo >24h foi composto por 46,8% dos pacientes. Mais mulheres estavam representadas no Grupo >24h ($p=0,045$), o que não nos pareceu clinicamente significativo. No entanto, algumas diferenças representam potenciais indicações formais pelo protocolo da instituição do uso de antibióticos profiláticos prolongados, como para pacientes com fraturas expostas.

Não há um marcador sensível e específico para VAP (CROCE et al., 2006; KALIL et al., 2016; TORRES et al., 2017); os parâmetros utilizados para o diagnóstico de VAP neste estudo foram critérios internacionais de diagnóstico e tratamento, adaptados de forma retrospectiva às diretrizes do CDC (MAGILL et al., 2013). Foram escolhidos desde critérios potencialmente muito sensíveis – a administração de antibióticos para tratamento de infecções respiratórias por julgamento clínico – até critérios mais específicos como a ‘VAP provável’, que necessita do início de antibióticos, adicionado a febre ou leucocitose, e também secreção purulenta e culturas positivas. Um achado interessante foi que a exposição a mais antimicrobianos se associou à menor ocorrência de VAP provável. Considerando-se a necessidade de culturas positivas, a diferença encontrada de menor incidência pode ser secundária à redução do crescimento bacteriano nas culturas semi-quantitativas, podendo haver o aumento de falso-negativos por este método ou à uma associação entre a exposição a antibióticos e a menor ocorrência de VAP no critério mais específico dentre os estudados.

A associação de maior uso de hemocomponentes, principalmente concentrados de hemácias, nos pacientes com maior tempo de exposição a antibióticos não encontra boa justificativa na literatura. Não temos dados de presença de choque hemorrágico ou uso de vasopressores, o que poderia indicar maior gravidade do Grupo >24h. Apesar disso, a exposição a hemocomponentes parece estar associada a maior incidência de eventos infecciosos (TORRANCE et al., 2015), o que não foi observado nesta população.

O impacto da exposição a antimicrobianos profiláticos além de 24h em pacientes de CTI de trauma ou cirúrgicos foi explorada anteriormente (EWIG et al., 1999; HOTH et al., 2003; NAMIAS et al., 1999), com a demonstração de aumento de custos, mudança no padrão de colonização bacteriana para bactérias Gram negativas com maior resistência bacteriana. No entanto, o efeito de adiar ou evitar a VAP também foi demonstrado (HOTH et al., 2003; BORNSTAIN et al., 2004) anteriormente.

Neste estudo encontramos que a ocorrência de VAP precoce, se definida como aquela entre dois e quatro dias de diagnóstico, foi menor no Grupo >24h. Esta diferença não foi observada em uma análise exploratória se considerada VAP precoce como sendo aquela ocorrida entre dois e sete dias de ventilação invasiva (BORNSTAIN et al., 2004). No entanto, em um ambiente com uma alta incidência de infecções por bactérias multirresistentes (35,1% no primeiro episódio de VAP), a maior exposição a antibióticos parece ter afetado a etiologia do primeiro episódio de VAP em 14 dias, com o aumento na identificação de bactérias multirresistentes de 27,4% para 48,6% ($p=0,036$) comparando-se os grupos estudados.

Pacientes vítimas de trauma têm uma associação de inflamação, imunossupressão, lesão de órgãos e cirurgia de emergência com um curso frequentemente prolongado na UTI (TORRANCE et al., 2015) e colonizados por bactérias da comunidade, tornando-os modelos muito próximos do ideal para a descontaminação digestiva seletiva (SDD). Este grupo de pacientes representa uma das primeiras populações estudadas nos estudos clínicos randomizados (Quinio et al. 1996) que testaram essa estratégia profilática e uma série de publicações subsequentes mostraram benefícios em relação da SDD para prevenção de infecções, provavelmente redução de mortalidade e eventualmente até redução das taxas de resistência bacteriana (van Saene et al. 2003, Houben et al. 2014). A exposição a antibióticos profiláticos poderia funcionar como uma estratégia incompleta de SDD, explicando assim os achados.

Os indivíduos do Grupo >24h apresentaram uma duração média de permanência no hospital menor do que os indivíduos do Grupo $\leq 24h$ ($p=0,041$). Talvez a diferença (não significativa) observada de frequência de traqueostomia (68,8% vs. 56,5%; $p=0,052$) possa justificar estes achados, pois a traqueostomia pode resultar em redução de tempo no CTI, mas em prolongamento da internação hospitalar (CLEC'H et al., 2007). Neste estudo não houve diferença no tempo de internação na UTI entre os grupos (15,4% vs. 17,8% $p=0,352$).

Analisando-se os subgrupos predefinidos do estudo, entre os pacientes admitidos com TCE grave, os indivíduos do Grupo >24h tiveram um menor número de VAP precoce, foram submetidos a menos traqueostomias, e menor permanência hospitalar que os do Grupo ≤ 24 h. A ocorrência de pneumonia, associada a limitações na capacidade de avaliação de disfagia (Roquilly et al. 2013) e a hiperatividade adrenérgica (Mefroidt et al. 2017) são grandes limitantes para a extubação nesta população. O uso de antibióticos preemptivos em pacientes com doenças neurológicas mais graves foi estudado em algumas séries, com demonstrada redução da incidência de VAP precoce, mas não de outros desfechos clínicos importantes (RIGHY et al., 2017), incluindo a frequência de traqueostomias.

No subgrupo de pacientes admitidos com TCE moderado, notou-se que os indivíduos do Grupo >24h apresentaram uma porcentagem maior de isolamento de bactérias resistentes, possivelmente identificando um subgrupo onde esta exposição possa ter sido deletéria. Ademais, isso ocorreu sem o benefício da redução do número de pneumonias diagnosticadas, diferentemente do observado no grupo com maior acometimento neurológico.

As principais limitações deste estudo são relacionadas ao seu desenho retrospectivo, feito em um único CTI e com a definição de critérios para VAP muito sensíveis. Apesar de muitos dos dados utilizados terem sido coletados sistematicamente em prontuário ou em bases de dados administrativos, o desenho retrospectivo introduz viés inevitável na qualidade das informações obtidas. Especificamente neste estudo, a impossibilidade de revisão das radiografias de tórax limitou a avaliação deste critério.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Em uma população de pacientes com TCE admitida em CTI em ventilação mecânica invasiva, a maior exposição a antibióticos profiláticos foi associada a redução na ocorrência de VAP precoce e de VAP Provável, mas também ao aumento na etiologia de bactérias multirresistentes na primeira VAP em 14 dias. Nos casos de TCE grave, a maior exposição a antimicrobianos foi associada a redução de VAP precoce, menor número de traqueostomias e menor tempo de internação hospitalar, enquanto que no subgrupo de TCE moderado houve associação com o aumento de bactérias multirresistentes como agente etiológico da primeira VAP em quatorze dias.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ACQUAROLO A. et al. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 510 - 516, Apr. 2005.

AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. New York: Wiley, 2002.

ÁLVAREZ-LERMA F. et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 181 - 188, Feb. 2018.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (ATS IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 388 - 416, Feb. 2005.

AMIN P.B., et al. Prophylactic antibiotic days as a predictor of sensitivity patterns in Acinetobacter pneumonia. **Surg Infect (Larchmt)**. V. 12, n. 1, p. 33 - 8. Feb. 2011

ASEHNOUNE K. et al. BI-VILI study group. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 7, p. 957 – 970, Jul. 2017.

BERTON, D. C.; KALIL, A. C.; TEIXEIRA, P. J. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 30, n. 10, CD006482, Oct. 2014.

BORNSTAIN C. et al. Outcome rea Study Group. Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. **Clinical Infectious Disease**, v. 38, n. 10, p. 1401 – 1408, May. 2004.

BOUADMA, L. et al. Ventilator-Associated Events: Prevalence, Outcome, and Relationship with Ventilator-Associated Pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 9, p. 1798 – 1806, 2015.

BRANCH-ELLIMAN, W.; WRIGHT, S. B.; HOWELL, M. D. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost-Benefit Analysis. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 192, n. 1, p. 57 – 63, Jul. 2014.

BRATZLER, D. W. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 70, n. 3, p. 195 – 283, Feb. 2013.

CAKIR, E. et al. Hospital-acquired pneumonia developed in nonintensive care units. **Respiration**, v. 78, p. 416 – 422, 2009.

CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. **The New England of Journal Medicine**, v. 355, n. 25, p. 2619 – 2630, Dec. 2006.

CAROFF, D. A. et al. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 4, p. 830 – 840, Apr. 2016a.

CAROFF, D. A.; SZUMITA, P. M.; KLOMPAS, M. The Relationship Between Sedatives, Sedative Strategy, and Healthcare-Associated Infection: A Systematic Review. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 10, p. 1234 – 1242, Oct. 2016b.

CARUSO, P. et al. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 1, p. 32 – 38, Jan. 2009.

CAVALCANTI, A. B. et al. Effect of a Quality Improvement Intervention With Daily Round Checklists, Goal Setting, and Clinician Prompting on Mortality of Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. **Journal of American Medical Association**, v. 315, n. 14, p. 1480 – 1490, Apr. 2016.

CINOTTI, R. et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 5, p. 823 – 830, May, 2014.

COMBES, A. et al. for the PNEUMA Trial Group. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 35, p. 146 – 154, 2007.

CORRÊA, R. A. et al. Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 6, p. 643 – 651, nov, 2014.

CROCE, M. A. et al. The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. **Journal of Trauma**, v. 60, n. 3, p. 523 – 527, Mar. 2006.

DANEMAN, N. et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infection Disease**, v. 13, n. 4, p. 328 – 341, Apr. 2013.

DAVIES, K. J. et al. Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest. **Resuscitation**, v. 84, n. 5, p. 616 – 619, May. 2013.

DEVABHAKTHUNI, S. et al. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 46, n. 4, p. 530 – 540, Apr. 2012.

DIEZ-SEBASTIAN, J.; HERRUZO, R.; GARCIA-CABALLERO, J. Prevention of early-onset pneumonia in surgical patients by chemoprophylaxis. **American Journal of Surgery**, v. 204, n. 4, p. 441 – 446, Oct. 2012.

EFROYMSON, M. A. Multiple regression analysis. *Mathematical methods for digital computers*, 1, 191-203, 1960.

ESPERATTI, M. et al. Validation of predictors of adverse outcomes in Hospital-acquired Pneumonia in the ICU. **Critical Care Medicine**, v. 41, p. 2151 – 2161, 2013.

EWIG, S. et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 159, n. 1, p. 188 – 198, Jan. 1999.

FAGON, J. Y. et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, p. 621 – 630, 2000.

FAUST, A. C. et al. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. **Anesthesia & Analgesia**, v. 123, n. 4, p. 903 – 909, Oct. 2016.

FRAT, J. P. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. **The New England of Journal Medicine**, v. 372, n. 23, p. 2185 – 2196, Jun. 2015.

GRGURICH, P. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working towards a gold standard. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, p. 140 – 150, 2013.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, p. 924 – 926, 2008.

HEDRICK, T. L. et al. Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. **Journal of Trauma**, v. 63, n. 3, p. 714 – 720, Mar. 2008.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. *Nonparametric Statistical Methods*. New York: John Wiley & Sons, 1999.

HOSMER, D. W; LEMESHOW, S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley, 2000.

HOTH, J. J. et al. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. **Journal of Trauma**, v. 55, n. 2, p. 249 – 254, Aug. 2003.

Houben, A. J. et al. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 797 – 804, Mar. 2014.

Hua, F. et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 10, CD008367, Oct. 2016.

Jennett, B.; Bond, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **The Lancet**, v. 1, n. 7905, p. 480 – 484, Mar. 1975.

Kakavas, S. et al. Early-onset pneumonia after out-of-hospital cardiac arrest. **Journal of Infection**, v. 70, n. 6, p. 553 – 562, Jun. 2015.

Kallel, H. et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. **Journal of Trauma**, v. 59, n. 3, p. 705 – 710, Sep., 2005.

Kalra, L. et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. **The Lancet**, v. 386, n. 100006, p. 1835 – 1844, Nov. 2015.

Klompas, M. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 35, Suppl 2, p. 133 – 154, 2014a.

Klompas, M. et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. **Journal of American Medical Association**, v. 147, n. 5, p. 751 – 761, May. 2014b.

Klompas, M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. **American Journal of Infection Control**, v. 36, p. 309 – 332, 2008.

Klompas, M. What can we learn from international-ventilator associated pneumonia rates? **Critical Care Medicine**, v. 40, p. 3303 – 3304, 2012.

Knaus, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, p. 818 – 829, Oct. 1985.

Kollef, M. H. Recognition of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: still a confusing issue. **Respiratory Care**, v. 56, p. 1209 – 1212, 2011.

Kourenti, D. et al. EU-VAP/CAP Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 8, p. 2360 – 2368, 2009.

Kourenti, D.; Rello, J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of current treatment options and their impact on patient care. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, p. 1555 – 1569, 2006.

LORD, J. M. et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. **The Lancet**, v. 384, n. 9952, p. 1455 – 1465, Oct. 2014.

MAGILL, S. S. et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 12, p. 1742 – 1746, Dec, 2013.

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

MARTIN-LOECHES, I. et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. **Intensive Care Medicine**, v. 39, p. 672 – 681, 2013.

MCMILLAN, T. et al. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 8, p. 477 – 485, Aug. 2016.

MELSEN, W. G. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, p. 665 – 671, Aug. 2013.

MEYFROIDT, G.; BAGULEY, I. J.; MENON, D. K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 9, p. 721 – 729, Sep. 2017.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to valuation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345 – 1355, Oct. 2005.

NAGELKERKE, N. "A note on a general definition of the coefficient of determination." **Biometrika**, 1991.

NAIR, G. B; NIEDERMAN, M. S. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. **Intensive Care Medicine**, v. 41. N. 1, p. 34 – 38, 2015.

NAMIAS, N. et al. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. **Journal of American College Surgery**, v. 188, n. 3, p. 225 – 230, Mar. 1999.

OHI, H. et al. Hospital-acquired pneumonia in general wards of a Japanese tertiary hospital. **Respirology**, v. 9, p. 120 – 124, 2004.

PARATZ, J. D; STOCKTON, K. A. Efficacy and safety of normal saline instillation: a systematic review. **Physiotherapy**, v. 95, n. 4, p. 241 – 250, Dec. 2009.

PISKIN, N. et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. **BMC Infectious Diseases**, v. 12 p. 268, Oct. 2012.

POOLE, D. et al. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. **PLoS One**, v. 9, n. 11, e113676, Nov. 2014.

PRICE, R; MACLENNAN, G.; GLEN, J. SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 348, g2197, Mar, 2014.

QUINIO, B. et al. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Chest**, v. 109, n. 3, p. 765 – 772, Mar. 1996.

RANGEL, E. L. et al. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. **Journal of Trauma**, v. 67, n. 1, p. 91 – 95, Jul. 2009.

RAVETTI, C. G. et al. Study of resuscitated in- and out-hospital cardiorespiratory arrest patients undergoing therapeutic hypothermia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 4, p. 369 – 375, Dec. 2009.

RELLO, J.; LISBOA, T.; KOULENTI, D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 9, p. 764 – 774, 2014.

RESTREPO, M. I. et al. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. **Respiratory Care**, v. 58, p. 1220 – 1225, 2013.

RIGHY, C. et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 67, Dec. 2017.

ROQUILLY, A. et al. Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 8, p. 958 – 966, Oct. 2013.

ROQUILLY, A. et al. Empiric antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia after brain injury. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 4, p. 1219 – 1228, Apr. 2016.

ROSENTHAL, V. D. et al. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium's multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia

in 14 intensive care units in 11 hospitals of 5 cities within Argentina. **American of Journal Infection Control**, v. 17, 31290-7, Jan, 2018..

ROSENTHAL, V. D. et al. Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units from 14 developing countries of four continents: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 12, p. 3121 – 3128, Dec. 2012.

SHAN, J. et al. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a metanalysis. **Respiratory Care**, v. 56, n. 8, p. 1087 – 1094, 2011.

SIRVENT, J. M. et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 155, n. 5, p. 1729 – 1734, May. 1997.

SKRUPKY, L. P. et al. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. **Critical Care Medicine**, v. 40, p. 281 – 284, 2012.

SOLE, V. J. et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. **Critical Care Medicine**, v. 28, p. 2737 – 2741, 2000.

SOPENA, N.; SABRIA, M. Multicentre study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. **Chest**, v. 127, n. 213 – 219, 2005.

STÉPHAN, F. et al. Ventilator-associated pneumonia leading to acute lung injury after trauma: importance of *Haemophilus influenzae*. **Anesthesiology**, v. 104, n. 2, p. 235 – 241, Feb. 2006.

STOUTENBEEK, C. P. et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 2, p. 261 – 270, Feb. 2007.

TIMSIT, J. F. et al. Update on ventilator-associated pneumonia. **F1000 Research**, v. 29, n. 6, p. 2061, Nov. 2017.

TORRANCE, H. D. et al. Association between gene expression biomarkers of immunosuppression and blood transfusion in severely injured polytrauma patients. **Annals of Surgery**, v. 261, n. 4, p. 751 – 759, Apr. 2015.

TORRES, A. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology

and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 3, Sep. 2017.

TZIOMALOS, K. et al. Prophylactic antibiotic treatment in severe acute ischemic stroke: the Antimicrobial chemoprophylaxis for Ischemic STroke In Macedonia-Thrace Study (ARISTEIDIS). **Internal and Emergency Medicine**, v. 11, n. 7, p. 953 – 958, Oct. 2016.

UDY, A. A.; ROBERTS, J. A.; LIPMAN, J. How should we dose antibiotics for pneumonia in the ICU? **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, p. 189 – 195, Apr. 2013.

UMSCHEID, C. D. et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 32, n. 2, p. 101 – 114, Feb. 2011.

VALLÉS, J. et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. **Chest**, v. 143, n. 5, p. 1219 – 1225, May. 2013.

VAN SAENE, H. K. et al. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 5, p. 677 – 690, May. 2003.

VINCENT, J. L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. **Journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 8, p. 639 – 644, 1995.

WESTENDORP, W. F. et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 11, p. 110, 2011.

XIAO, W. et al. Inflammation and Host Response to Injury Large-Scale Collaborative Research Program. A genomic storm in critically injured humans. **Journal of Experimental Medicine**, v. 208, n. 13, p. 2581 – 2590, Dec. 2011.

XU, X. P., et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 7, p. e727 – e733, Jul. 2017.

ZIMLICHMAN, E. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 173, n. 22, p. 2039 – 2046, Dec. 2013.

ZIVANOVIC, V. et al. Differences in antimicrobial consumption, prescribing and isolation rate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* on surgical and medical wards. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0175689, May. 2017.

APÊNDICE



APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE TRANSCRIÇÃO DOS DADOS

ANTIBIÓTICOS PROFILÁTICOS E PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

IDENTIFICAÇÃO		
Nome (iniciais):	Data Nascimento (dd/mm/aaaa): ____/____/____	Sexo: ()M ()F
1) Registro:	2) Prontuário:	
3) Data do trauma/evento neurológico agudo: ____/____/____	Hora do trauma/evento neurológico: ____:____	
4) Atendimento inicial: 1-()SAMU 2-()UPA 3-()Não descrito 4-()Outro _____		
5) Data Internação no hospital: ____/____/____	Hora internação hospital: ____:____	
6) Data Internação CTI: ____/____/____	Hora internação CTI: ____:____	
7) Data alta CTI: ____/____/____	8) Data alta hospitalar: ____/____/____ Destino: 1-()Alta 2-()Óbito 3-()Transferência 4- Outro Especificar: _____	
COMORBIDADES		
9) Diabetes:	1- Sim 2- Não	14) IRC:
10) HAS:	1- Sim 2- Não	15) Ins. Hepática:
11) ICC:	1- Sim 2- Não	16) Imunossupressão:
12) DPOC:	1- Sim 2- Não	17) Obesidade:
13) Câncer:	1- Sim 2- Não	18) Outro:
Especificar: _____		Especificar: _____
Diabetes: anotação em prontuário de ser portador de DM, DMID, DMII, uso crônico de insulina ou metformina. Hipertensão arterial sistêmica: anotação em prontuário de ser hipertenso, HAS, ou uso crônico de captopril, enalapril, losartana, hidroclorotiazida, anidopilino. Insuficiência cardíaca: anotação em prontuário de ter insuficiência cardíaca. Câncer: anotação em prontuário de ter qualquer neoplasia atual. Insuficiência renal crônica: anotação em prontuário de IRC ou hemodiálise crônica. Insuficiência hepática: anotação de cirrose hepática, varizes de esôfago ou ascite crônica. Imunossupressão: uso crônico de corticosteroides ou sorologia positiva para HIV. Obesidade: anotação de obesidade no prontuário. Outro: outra doença crônica.		
HÁBITOS DE VIDA		
19) Drogadição:	1- Sim 2- Não	21) Alcoolismo:
Especificar: _____		1- Sim 2- Não
20) Tabagismo:	1- Sim 2- Não	22) Outro:
		1- Sim 2- Não
Especificar: _____		
CARACTERÍSTICAS DO TRAUMA		
23) Sem trauma:	1- Sim 2- Não	31) Trauma coluna torácica:
24) Aberto:	1- Sim 2- Não	32) Trauma coluna lombar:
25) Arma de fogo:	1- Sim 2- Não	33) Fratura de fêmur:
26) Arma branca:	1- Sim 2- Não	34) Fratura de pelve:
27) Fechado / Contuso:	1- Sim 2- Não	35) Fratura tibia / fibula:
28) TCE:	1- Sim 2- Não	36) Fratura de membro superior:
29) Trauma de face:	1- Sim 2- Não	1- Sim 2- Não
30) Trauma de coluna cervical:	1- Sim 2- Não	Outra: _____
APACHE II Score		
Anotar pior valor das primeiras 24h após a admissão no CTI		
37) Temperatura axilar (°C):	Menor Maior	44) PaCO2:
38) Frequência respiratória:	Menor Maior	Menor Maior
39) Pressão arterial média:	Menor Maior	45) PaO2:
40) Frequência cardíaca:	Menor Maior	Menor Maior
41) Hematócrito (%):	Menor Maior	46) FiO2 (%):
42) Leucócitos totais:	Menor Maior	Menor Maior
43) pH arterial:	Menor Maior	47) Creatinina:
		Menor Maior
		48) Sódio (Na):
		Menor Maior
		49) Potássio (K):
		Menor Maior
		50) VALOR APACHE II:
SAPS III Score		
Anotar piores dados da primeira hora após a admissão no CTI		
51) Temperatura:	Menor Maior	58) pH arterial:
52) Frequência respiratória:	Menor Maior	Menor Maior
53) Pressão arterial sistólica:	Menor Maior	59) PaO2:
54) Frequência cardíaca:	Menor Maior	Menor Maior
55) Escala de Coma de Glasgow:	Menor Maior	60) Lactato:
56) Leucócitos totais:	Menor Maior	Menor Maior
57) Plaquetas:	Menor Maior	61) FiO2 (%):
		Menor Maior
		62) Creatinina:
		Menor Maior
		63) Bilirrubinas totais:
		Menor Maior
		64) VALOR SAPS III:
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO:		
	1- Sim 2- Não	
65) Craniotomia:	1- Sim 2- Não	70) Abdome sem perfuração:
66) Implante de PIC ou DVE:	1- Sim 2- Não	1- Sim 2- Não
		71) Abdome com perfuração:
		1- Sim 2- Não

67) Craniectomia:	1- Sim 2- Não	72) Fratura exposta:	1- Sim 2- Não
68) Vascular:	1- Sim 2- Não	73) Drenagem de Tórax:	1- Sim 2- Não
69) Cirurgia no Tórax:	1- Sim 2- Não	74) Traqueostomia:	1- Sim 2- Não Data: ___/___/16
TRANSFUSÃO NAS PRIMEIRAS 48H DA ADMISSÃO NO HOSPITAL			
75) Concentrado de hemácias:	Bolsas ou mL	77) Plaquetas:	Bolsas ou mL
76) Plasma Fresco Congelado:	Bolsas ou mL	78) Crioprecipitado:	Bolsas ou mL

ANTIBIÓTICOS PROFILÁTICOS					
1- Recebeu Qual:		2- Não recebeu			
1 – Cefazolina,	3 – Gentamicina,	5 – Metronidazol,			
2 – Amoxicilina/Clav,	4 – Clindamicina,	6 – Outros:			

PNEUMONIA E DIAS VIVO, LIVRE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA	
D 0 é o dia no calendário de intubação endotraqueal.	Data: / /16
D1 é o primeiro dia às 8h que o paciente se encontra intubado	Data: / /16
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FIO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
D2 é o segundo dia às 8h que o paciente se encontra intubado	
Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FIO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR

D3 é o terceiro dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> VM às 8h 1- Sim 2- Não PaO2 _____ mmHg FiO2 _____ % Leucócitos _____ /mm³ PCR _____ mg/dL Tempmax _____ °C Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> Ausente Presente não purulenta Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> Sem infiltrado Infiltrado difuso / salpicado / reticular Consolidação / localização 		
<p align="center">ANTIMICROBIANO</p> TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	<p align="center">CULTURAS</p> Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
D4 é o quarto dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> VM às 8h 1- Sim 2- Não PaO2 _____ mmHg FiO2 _____ % Leucócitos _____ /mm³ PCR _____ mg/dL Tempmax _____ °C Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> Ausente Presente não purulenta Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> Sem infiltrado Infiltrado difuso / salpicado / reticular Consolidação / localização 		
<p align="center">ANTIMICROBIANO</p> TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	<p align="center">CULTURAS</p> Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
D5 é o quinto dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> VM às 8h 1- Sim 2- Não PaO2 _____ mmHg FiO2 _____ % Leucócitos _____ /mm³ PCR _____ mg/dL Tempmax _____ °C Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> Ausente Presente não purulenta Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> Sem infiltrado Infiltrado difuso / salpicado / reticular Consolidação / localização 		
<p align="center">ANTIMICROBIANO</p> TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	<p align="center">CULTURAS</p> Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		
TIPO: Início: _/ _/ _/ Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: _/ _/ 2016 MS MR XDR		

ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
D6 é o sexto dia às 8h que o paciente se encontra intubado	
Data: ___/___/2016 <ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
D7 é o sétimo dia às 8h que o paciente se encontra intubado	
Data: ___/___/2016 <ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 6/6 8/8 12/12 24/24 Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ___/___/2016 MS MR XDR

D8 é o oitavo dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 		Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização 	
ANTIMICROBIANO		CULTURAS	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
D9 é o nono dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 		Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização 	
ANTIMICROBIANO		CULTURAS	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
TIPO: Início: / / Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: ____ Dose: _____ Justificativa: _____		Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal Microorganismo: Sem crescimento Data da solicitação: ____/____/2016 MS MR XDR	
D10 é o décimo dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 		Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização 	

ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
D11 é o décimo primeiro dia às 8h que o paciente se encontra intubado Data: ___/___/2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Presente não purulenta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Presente purulenta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Consolidação / localização <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
D12 é o décimo segundo dia às 8h que o paciente se encontra intubado Data: ___/___/2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FiO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Presente não purulenta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Presente purulenta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ▪ Consolidação / localização <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ANTIMICROBIANO	CULTURAS
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>
TIPO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Início: ___/___/___ Frequência: 8/8 <input type="checkbox"/> 8/8h <input type="checkbox"/> 12/12 <input type="checkbox"/> 24/24 <input type="checkbox"/> Outra: ___ Dose: _____ Justificativa: _____	Tipo: Hemocultura <input type="checkbox"/> Aspirado Traqueal <input type="checkbox"/> Microorganismo: <input type="checkbox"/> Sem crescimento <input type="checkbox"/> Data da solicitação: ___/___/2016 MS <input type="checkbox"/> MR <input type="checkbox"/> XDR <input type="checkbox"/>

D13 é o décimo terceiro dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FIO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta 	Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização 	
ANTIMICROBIANO		CULTURAS	
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
D14 é o décimo quarto dia às 8h que o paciente se encontra intubado		Data: / /2016	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VM às 8h 1- Sim 2- Não ▪ PaO2 _____ mmHg ▪ FIO2 _____ % ▪ Leucócitos _____ /mm³ ▪ PCR _____ mg/dL ▪ Tempmax _____ °C ▪ Extubação hoje: 1- Sim 2- Não 	Secreção traqueal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente não purulenta ▪ Presente purulenta 	Descrição Raios-X de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem infiltrado ▪ Infiltrado difuso / salpicado / reticular ▪ Consolidação / localização 	
ANTIMICROBIANO		CULTURAS	
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
TIPO: Início: / /	Tipo: Hemocultura Aspirado Traqueal	Microorganismo: Sem crescimento	
Frequência: 6/6 8/8h 12/12 24/24 Outra: _____	Data da solicitação: / /2016	MS MR XDR	
Dose: _____ Justificativa: _____			
D15 VM 8h 1- Sim 2- Não	D22 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D16 VM 8h 1- Sim 2- Não	D23 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D17 VM 8h 1- Sim 2- Não	D24 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D18 VM 8h 1- Sim 2- Não	D25 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D19 VM 8h 1- Sim 2- Não	D26 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D20 VM 8h 1- Sim 2- Não	D27 VM 8h 1- Sim 2- Não		
D21 VM 8h 1- Sim 2- Não	D28 VM 8h 1- Sim 2- Não		

Realizado por: _____ Data: / /

ANEXOS



ANEXO A – Parecer da Diretoria de Ensino e Pesquisa da FHEMIG

FHEMIG
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS

DIGEPE – Gerência de Ensino e Pesquisa
Núcleo de Apoio ao Pesquisador – (31) 3239-9545 / 3239-9556

PARÊCER TÉCNICO 21/2017

SIGED:

De: DIGEPE / Gerência de Ensino e Pesquisa / Núcleo de Apoio ao Pesquisador
Para: NEP / HJXXIII
Data: Belo Horizonte, 16 de fevereiro de 2017.

Projeto de Pesquisa “Avaliação do impacto do uso de antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce: um estudo retrospectivo”

Unidade: HJXXIII

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Frederico Bruzzi de Carvalho

Ilmo(a). Coordenador(a) do NEP - HJXXIII

O projeto foi apresentado em uma cópia impressa e eletrônica, com *Check-list* preenchido e assinado; com *link* do Currículo *Lattes* dos pesquisadores envolvidos.

O objetivo geral é “avaliar o impacto da administração de antimicrobianos nas primeiras 24h e até 72 h da admissão hospitalar na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP) precoce em uma coorte retrospectiva de pacientes com relato de alteração aguda de consciência com um valor na Escala de Coma de Glasgow ≤ 12 , no atendimento pré-hospitalar ou à admissão no hospital, e em ventilação mecânica admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) de hospital de emergência e trauma”.

Serão coletados dados clínico-laboratoriais dos pacientes que forem internados na UTI através do prontuário físico e eletrônico (SIGH – Sistema de Informação e Gestão Hospitalar), utilizado pelo hospital sede da pesquisa. Critérios de inclusão e exclusão bem definidos.

O projeto está bem redigido com definições, variáveis de referência, desfecho primário e variáveis correspondentes. Foi apresentado cálculo amostral, descrito como será realizada a análise estatística.

Cronograma adequado assim como orçamento sendo citado que o custo é dos pesquisadores sem ônus para a instituição.

Aprovo o projeto e parablenizo os pesquisadores pela iniciativa.

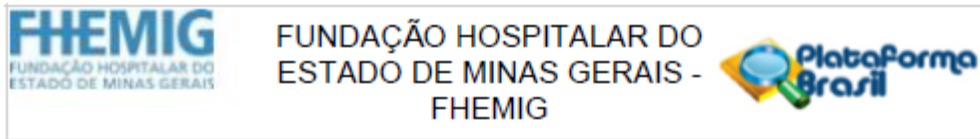
Marcelo Milhões Abrantes
FHEMIG/DIGEPE/Gerência de Ensino e Pesquisa/Núcleo de Apoio ao Pesquisador
Contatos: (31)3239-9545 e marcelo.abrantes@fhemig.mg.gov.br

SIGED



00005666 2271 2017

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto do uso de antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce: um estudo retrospectivo

Pesquisador: Frederico Bruzzi de Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65275517.2.0000.5119

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.958.538

Apresentação do Projeto:

Projeto devidamente encaminhado, contando com introdução e justificativa consistentes e bem referenciados.

A incidência de VAP precoce em pacientes com doenças neurológicas agudas é desproporcionalmente maior que em pacientes de UTI geral. Dentre as doenças neurológicas, o trauma craniano e o trauma múltiplo são causas comuns não infecciosas de internação em UTI. O uso profilático de antibióticos em pacientes graves sob ventilação mecânica invasiva e a descontaminação digestiva seletiva são práticas comuns em algumas UTIs em países Europeus, com benefício de mortalidade demonstrado em meta-análise. No entanto, não é prática amplamente adotada, principalmente no Brasil. Já o uso de antibióticos para profilaxia de infecções cirúrgicas é comum e amplamente utilizado em nosso meio, e poderia ter algum impacto na ocorrência de complicações infecciosas em outros sítios como, por exemplo, os pulmões.

Serão coletados dados clínico-laboratoriais dos pacientes que forem internados na UTI através do prontuário físico e eletrônico (SIGH – Sistema de Informação e Gestão Hospitalar), utilizado pelo hospital sede da pesquisa.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.956.538

Serão incluídos pacientes admitidos na UTI do Hospital João XXIII (HJXXIII) vítimas de trauma sistêmico grave ou doença neurológica aguda não traumática com um valor na Escala de Coma de Glasgow 12 no atendimento pré-hospitalar ou à admissão no hospital e necessidade de ventilação artificial por cânula endotraqueal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

- Avaliar o impacto da administração de antimicrobianos nas primeiras 24h e até 72h da admissão hospitalar na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (VAP) precoce em uma coorte retrospectiva de pacientes com relato de alteração aguda de consciência com um valor na Escala de Coma de Glasgow 12, no atendimento pré-hospitalar ou à admissão no hospital, e em ventilação mecânica admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) de hospital de emergência e trauma.

Objetivos secundários:

- Avaliar a incidência de infecção e colonização por bactérias multirresistentes em pacientes internados numa UTI de hospital de trauma.
- Avaliar o impacto da VAP precoce (<96h ou <7 dias) e tardia (>96h ou > 7 dias) no tempo de ventilação artificial, uso de próteses de vias aéreas, tempo de internação na UTI e mortalidade hospitalar de pacientes internados em uma UTI de hospital de trauma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- RISCOS: o estudo apresenta baixos riscos, pois se baseia em coleta de dados via prontuários e não há intervenção.
- BENEFÍCIOS: não há benefícios diretos para os pacientes envolvidos, mas há benefícios para a comunidade científica em geral e para a FHEMIG.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.466/2012 do CNS-MS.

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.956.538

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Projeto: devidamente descrito.
- TCLE: justificada a dispensa do termo.
- FR: devidamente preenchida e assinada.
- Parecer GEP: Aprovado.

Recomendações:

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa via Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- O estudo pode ser realizado com base na metodologia e nos documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_855830.pdf	02/03/2017 23:04:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PAV_precoce_ATB_profilat.pdf	02/03/2017 23:04:20	Frederico Bruzzi de Carvalho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_DIGEPE.pdf	02/03/2017 23:01:51	Frederico Bruzzi de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/03/2017 23:00:24	Frederico Bruzzi de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
 Bairro: Bairro Santa Efigênia CEP: 30.150-260
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3239-9552 Fax: (31)3239-9552 E-mail: cep@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS -
FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.956.538

BELO HORIZONTE, 09 de Março de 2017

Assinado por:
Vanderson Assis Romualdo
(Coordenador)

Endereço: Alameda Vereador Álvaro Celso, 100
Bairro: Bairro Santa Efigênia **CEP:** 30.150-260
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3239-9552 **Fax:** (31)3239-9552 **E-mail:** cep@fhemig.mg.gov.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

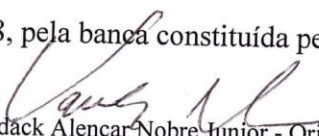
FOLHA DE APROVAÇÃO

"Avaliação do uso de antibióticos profiláticos na ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica precoce em pacientes vítimas de trauma: um estudo retrospectivo"

FREDERICO BRUZZI DE CARVALHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 20 de março de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Vandack Alencar Nobre Junior - Orientador
UFMG


Prof. Luciana Cristina dos Santos Silva
UFMG


Prof. Ricardo de Amorim Corrêa
UFMG

Belo Horizonte, 20 de março de 2018.