

Artigo original

Antibióticos por via inalatória – uma opção para prevenção e tratamento das pneumonias.

Inhalatory antibiotics - an option for prevention and treatment of pneumonias.

João Mariné¹.

RESUMO

O tratamento das pneumonias hospitalares ou associadas à ventilação mecânica representa, ainda hoje, um grande desafio, seja pela presença de bactérias resistentes, pela concentração inadequada de antibióticos no tecido pulmonar e pelos efeitos colaterais dos antibióticos utilizados. Este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão da literatura em relação à possibilidade da utilização de antibióticos, por via inalatória, na prevenção e no tratamento destas pneumonias. Apesar do pequeno número de trabalhos e de pacientes avaliados, existem evidências que nos permitem recomendar o uso desta via como alternativa de tratamento para estas pneumonias.

Descritores: Antibiótico inalado, pneumonia hospitalar, pneumonia associada à ventilação mecânica.

ABSTRACT

The treatment of nosocomial pneumonia or ventilation-associated pneumonia is a challenge, by the presence of resistant bacteria, the inadequate concentration of antibiotics in the pulmonary tissue and the side effects of the used antibiotics. This study aims a review of the literature in relationship to the use of inhalatory antibiotics in the prevention and treatment of pneumonia. Despite few trials and patients evaluated there are evidence that permits to indicate the use of inhalatory antibiotics as a alternative to the treatment of this group of pneumonias.

Keywords: Inhaled antibiotic, nosocomial pneumonia, ventilation associated pneumonia.

INTRODUÇÃO

O tratamento das pneumonias hospitalares, em certas ocasiões, apresenta algumas dificuldades, por vezes relacionadas com o mau rendimento dos métodos diagnósticos na tentativa de identificação do agente causador da infecção. Isto gera a necessidade da instituição de esquemas antibióticos empíricos de tratamento, ou, em outras situações, o desenvolvimento de resistência, pelo uso indiscriminado dos antibióticos, e sua má concentração a nível pulmonar quando administrados sistemicamente, notadamente drogas frequentemente usadas, como betalactâmicos, aminoglicosídeos e vancomicina.¹⁻³

A administração de drogas por via inalatória constitui o fundamento do tratamento de doenças brônquicas e pulmonares, como asma e doenças pulmonares obstrutivas crônicas.^{4,5} As orientações atuais reforçam

a necessidade da instituição do tratamento por via inalatória, tendo em vista maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais. Baseados nos bons resultados obtidos com o uso de antibióticos inalados, em pacientes portadores de fibrose cística e de bronquiectasias⁶⁻¹² e, mais recentemente, em pacientes portadores de traqueobronquite nosocomial,^{13,14} tem havido grande interesse no desenvolvimento de esquemas de tratamento e no aperfeiçoamento de métodos de liberação de medicações, na prevenção e no tratamento de pneumonias hospitalares e associadas a ventilação mecânica.^{15,16}

A maior experiência acumulada no uso de antibióticos inalados é com o grupo de aminoglicosídeos, principalmente nos pacientes portadores de fibrose cística, com a finalidade de erradicar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e, assim, prevenir pos-

1. Médico responsável pelo Serviço de Pneumologia do Hospital do Andaraí.

Endereço para correspondência: João Mariné. Hospital do Andaraí, Serviço de Pneumologia, Unidade de Pacientes Internados, Rua Leopoldo, 280, 7º andar, Andaraí, CEP 22041-170, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: 2575-7092.

síveis infecções, frequentes neste grupo de pacientes. Mais recentemente, o uso de derivados da polimixina B, abandonado durante muito tempo pelos efeitos colaterais graves, tem despertado grande interesse de pesquisadores pela ação importante contra bactérias multi-drogas resistentes, como o próprio *Pseudomonas* e *Acinetobacter baumannii* e pela demonstração de menor toxicidade renal do que relatada em trabalhos mais antigos.¹⁷⁻²⁰

Embora existam trabalhos demonstrando a efetividade da ação de antibióticos liberados através de dispositivos manuais inalatórios com pó seco (*dry powder*), em pacientes com fibrose cística²¹ e com pneumonias, seja na prevenção ou no tratamento, recomenda-se o uso de nebulizadores, já que a quantidade de medicação inalada é quatro vezes maior com o uso de nebulizadores do que com outros dispositivos manuais.²² Uma parte considerável dos pacientes candidatos a receber medicação por via inalatória está sob ventilação mecânica, e existe um número muito grande de fatores que interferem na quantidade de deposição de medicação no trato respiratório inferior que necessitam ser controlados. Estes fatores e a melhor maneira de administrar medicações por via inalatória foram objetos de recente e exaustiva revisão publicada por Dhand, em 2008.¹⁵

PREVENÇÃO

O desenvolvimento de medidas profiláticas de pneumonias, em pacientes internados, continua sendo objeto de pesquisas. As recomendações atuais permanecem sendo: manter a cabeceira dos leitos elevada, evitar o uso de sedativos, manter um controle severo da glicemia e intensificar as medidas habituais de controle de infecção. Apesar destas medidas, quase 30% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica desenvolvem pneumonia.²³ Uma medida efetiva de prevenção teria um enorme impacto no desenvolvimento destas pneumonias. Os primeiros trabalhos que estudaram o uso de antibióticos na prevenção das pneumonias usaram, principalmente, instilação de medicação através de tubos endotraqueais.^{24,25} Foram estudos pequenos, com resultados discordantes, além de mostrarem desenvolvimento de resistência em um número considerável de pacientes que usaram aminoglicosídeos. Os trabalhos realizados nos anos 70 e 80 do século passado²⁶⁻²⁸ não mostraram redução estatisticamente significativa nas taxas de ocorrência de pneumonia hospitalar e um deles²⁸ relatou aumento da mortalidade devido a pneumonia, no grupo tratado com antibióticos aerossolizados, e emergência de organismos atípicos, causando pneumonia hospitalar. Todos estes fatos fizeram com que a pesquisa e o uso de antibióticos por aerossol para prevenção de pneumonias ficasse abandonado por mais de 10 anos.

Os maus resultados destes estudos se deveram a vários fatores: as técnicas de diagnóstico de pneumonia, na época, não eram ainda bem desen-

volvidas e não havia o uso de culturas quantitativas; alguns estudos usavam antibióticos instilados nos tubos traqueais, e não aerossolizados, o que criava uma distribuição irregular nos pulmões; todos os pacientes incluídos nos estudos eram de Unidades de Terapia Intensiva e independente do risco para o desenvolvimento de pneumonia, todos os pacientes usaram antibióticos durante todo o período de permanência na Unidade de Terapia Intensiva. Estes últimos fatores foram responsáveis pelo aumento da resistência bacteriana que se observou nestes trabalhos.

Os estudos mais recentes na prevenção de pneumonias tiveram como base a limitação dos pacientes de alto risco para o desenvolvimento de pneumonias e a limitação da duração do tratamento.²⁹⁻³¹ Estes estudos mostraram que a limitação da profilaxia diminuiu, de modo significativo, a incidência de pneumonias, sem o aparecimento de doença provocada por germes atípicos ou o desenvolvimento de resistência bacteriana.

TRATAMENTO

Os resultados do tratamento das pneumonias hospitalares ou associadas a ventilação mecânica mostram 75% de resultados favoráveis, com todo o espectro de antibióticos disponíveis. As taxas de cura, quando se trata de infecção provocada por bactérias multiresistentes, como *P. aeruginosa* ou *S. aureus*, são em torno de 50%.

Os trabalhos envolvendo o tratamento de pacientes com pneumonia hospitalar usando antibióticos aerossolizados são raros e envolvem um número pequeno de pacientes, quando comparados com os trabalhos relacionados à prevenção.

Os antibióticos mais frequentemente utilizados nos estudos publicados são os do grupo dos aminoglicosídeos e do grupo das polimixinas, principalmente da colistina, que foi abandonada durante muito tempo devidos aos seus efeitos colaterais.

Aminoglicosídeos

Em uma revisão realizada por Wood³, seis dos sete trabalhos revisados, que utilizaram aminoglicosídeos em aerossol ou instilados em tubos traqueais, mostraram resultados positivos no tratamento de pneumonias hospitalares. O trabalho que incluía o maior número de pacientes³² mostrou que houve melhores resultados nos pacientes que utilizaram antibióticos sistêmicos associados aos instilados em tubos endotraqueais.

Mesmo em pacientes imunocomprometidos, como os portadores de doença neoplásica maligna, tem-se obtido sucesso no tratamento de pneumonias associadas a ventilação mecânica, provocadas por bactérias Gram-negativas com o uso de aminoglicosídeos inalados.³³

Colistina

A colistina é um antibiótico do grupo das polimixinas, que são um grupo muito eficiente no tratamento da maioria das infecções provocadas por bactérias Gram negativas, e tem sido usada, atualmente, no tratamento de infecções por *Pseudomonas* e por *Acinetobacter*-multidroga resistentes, apesar dos efeitos colaterais, principalmente relacionados a nefro e neurotoxicidade.

A maior limitação dos trabalhos que utilizaram colistina como antibiótico aerossolizado é o pequeno número de pacientes avaliados.^{34,35} O trabalho com o maior número de pacientes, 71³⁶, mostrou erradicação microbiológica, tanto de *Pseudomonas* quanto de *Acinetobacter*, em cerca de 92% dos pacientes, mas os resultados são discutíveis, já que cerca de um terço dos pacientes não apresentavam pneumonia e sim colonização de vias aéreas.

Tem sido utilizada colistina inalada no tratamento de pneumonias em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes HIV-positivos, existem relatos de bons resultados no tratamento de pneumonias provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*.^{37,38}

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
2. Ioannidou E, Siempos I, Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:1216-26.
3. Wood G, Swanson J. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drugs* 2007;67(6):903-14.
4. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
5. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2008 in www.ginasthma.org.
6. McCoy K, Quittner A, Oermann C, Gibson R, Rtsch-Bogart G, Montgomery B. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921-8.
7. Rubin B. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2008;21:71-6.
8. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiratory Medicine* 1999;93(7):476-80.
9. De Lima LS, Bogossian M. Clinical response to inhalation and oral antibiotics in patients with bronchiectasis. *Rev Assoc Med Bras* 1999;45(3):229-36.
10. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005;127:1420-6.
11. Barker A, Couch L, Fiel S, Gotfried M, Ilowite J, Meyer K, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:481-5.
12. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin-suitable for childhood bronchiectasis. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;295:113-9.

Outros antibióticos

Outros antibióticos também foram utilizados em trabalhos clínicos, para verificar a efetividade do uso de beta-lactâmicos aerossolizados,³⁹ com bons resultados quando associados ao uso sistêmico de cefotaxime e ceftazidime.

Existem trabalhos que utilizaram vancomicina por aerossol para erradicação de colonização por *S. aureus* multiresistente,⁴⁰ mas não existem descrições do uso de vancomicina no tratamento por via inalatória.

CONCLUSÕES

Apesar do pequeno número de trabalhos e de pacientes tratados, o uso de antibióticos por via inalatória é recomendado pela última publicação da ATS/IDSA.¹ A recomendação das sociedades pneumológicas é em relação ao desenvolvimento de trabalhos que incluam um maior número de pacientes e melhores desenhos metodológicos, para que se possa, definitivamente, recomendar o uso rotineiro de antibióticos por via inalatória, como parte do tratamento de pneumonias hospitalares ou associadas a ventilação mecânica.

13. Nseir S, Ader F, Marquette C. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(2):148-53.
14. Palmer L, Smaldone G, Chen J, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2008;36(7):2008-13.
15. Dhand R, Guntur V. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008;29:277-96.
16. Miller D, Amin M, Palmer L, Shah A, Smaldone G. Aerosol delivery and modern ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1205-9.
17. Falagas M, Kasiakou S, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infectious in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clinical Medicine e Research* 2006;4(2):138-46.
18. Falagas M, Kasiakou S. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection* 2007;35(1):3-10.
19. Michalopoulos A, Falagas M. Colistin and polymyxin b in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24(2):377-91.
20. Falagas M, Siempos I, Rafailidis P, Korbila I, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series. *Respir Med* 2009;103(5):707-13.
21. Labiris N, Holbrook A, Chrystyn H, Macleod S, Newhouse M. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1711-6.
22. Smaldone G. Aerosolized bronchodilators in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1029-30.
23. Croce M, Tolley E, Fabian T. A formula for prediction of posttraumatic pneumonia based on early anatomic and physiologic parameters. *J Trauma* 2003;54:724-30.
24. Klastersky J, Huysmans E, Weerts D, Hensgens C, Daneau D. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: a double-blind study. *Chest* 1974;65:650-4.
25. Klastersky J, Hensgens C, Noterman J, Mouawad E, Meunier-Car-

- pentier F. Endotracheal antibiotics for the prevention of tracheo-bronchial infections in tracheostomized unconscious patients. A comparative study of gentamicin and amikacin-polymyxin B combination. *Chest* 1975;68:302-6.
26. Greenfield S, Teres D, Bushnell L, Hedley-White J, Feingold D. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest* 1975;55:514-9.
 27. Klick J, du Moulin G, Hedley-White J, Teres D, Bushnell L, Feingold D. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest* 1973;52:2935-40.
 28. Feeley T, du Moulin G, Hedley-White J, Bushnell J, Gilbert J, Feingold D. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975;293:471-5.
 29. Lode H, Hoffken G, Kemmerich B, Schaberg T. Systemic and endotracheal antibiotic prophylaxis of nosocomial pneumonia in ICU. *Intensive Care Med* 1992;18(suppl 1):24-7.
 30. Rouby J, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas M, Bodin L, Jarlier V et al. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1994;20:187-92.
 31. Wood G, Boucher B, Croce M, Hanes S, Herring V, Fabian T. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002;22:972-82.
 32. Klastersky J, Carpentier-Meunier F, Kahan-Coppens I, Thys J. Endotracheally administered antibiotics for gram negative bronchopneumonia. *Chest* 1979;75:586-91.
 33. Ghannam D, Rodriguez G, Raad I, Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia; safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(3):253-9.
 34. Pines A, Raafat H, Plucinski K. Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. *BMJ* 1967;2:543-5.
 35. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulos S, Mastora Z, Falagas M. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008;102(3):407-12.
 36. Berlana D, Llop J, Fort E, Badia M, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple drug resistant gram negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:39-47.
 37. Zylberbeg H, Vargaftig J, Barbieux C, Pertuiset N, Rothschild C, Viard J. Prolonged efficacy of secondary prophylaxis with colistin aerosols for respiratory infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:641-3.
 38. Green S, Nathwani D, Gourlay Y, McMenemy J, Goldberg D, Kennedy D. Nebulized colistin (polymyxin E) for AIDS-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Int J STD AIDS* 1992;3:130-1.
 39. Stoutenbeek C, Saene H, Miranda D, Zandstra D, Langrehrd D. Nosocomial gram negative pneumonia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1986;12:419-23.
 40. Solis A, Brown D, Hughes J, van Saene H, Heave D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatric Pulmonol* 2003;36:189-95.