




Carla Ramos Barboza da SILVA\*

 <https://orcid.org/0000-0003-3707-6263>

Fernanda Birolli MARTINS\*\*

 <https://orcid.org/0000-0001-6803-5574>

Mauricio Fernando FAVALEÇA\*\*\*

 <https://orcid.org/0000-0002-7844-6104>

Recebido em: 04 de outubro de 2018

Aprovado em: 06 de maio de 2019

## USO DE ANTIBIÓTICOS INALATÓRIOS NO TRATAMENTO DA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### THE USE OF INHALED ANTIBIOTICS FOR THE TREATMENT OF MECHANIC VENTILATION ASSOCIATED PNEUMONIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

#### RESUMO

**Introdução:** A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma infecção associada à assistência à saúde com importante morbimortalidade nas unidades de terapia intensiva (UTI). A maioria dos tratamentos antimicrobianos é intravenosa (IV), porém, atualmente devido à resistência bacteriana a esses antibióticos IV, a via inalatória passou a ser utilizada e pesquisada em pacientes com PAV. **Objetivo:** Revisão de literatura sobre o uso de antibióticos por via inalatória no tratamento da PAV. **Método:** Revisão bibliográfica acerca de antibióticos de uso inalatório no tratamento da PAV, com dados coletados de dezembro de 2017 a janeiro de 2018, em produções publicadas de 2013 a 2018 em bases de dados on-line relacionados à área da saúde - PubMed e Medline. **Resultados/Discussão:** Antibióticos nebulizados estão indicados em algumas doenças respiratórias, mas na PAV ainda apresentam baixo nível de evidência. As concentrações desses antimicrobianos nos pulmões são superiores àquelas atingidas pela intravenosa e sua menor concentração no sangue reduz efeitos colaterais sistêmicos. Algumas diretrizes atuais indicam o uso em tratamentos de PAV por bactérias multirresistentes à terapia IV, outras aguardam novos estudos com melhora nos níveis de evidência pelos riscos de efeitos colaterais como broncoespasmo e obstrução do fluxo expiratório por drogas nebulizadas. **Conclusão:** Antimicrobianos nebulizados podem ser promissores no tratamento de PAV, incluindo infecções por bactérias multirresistentes pela alta concentração dessas drogas nos pulmões. Apesar da ampla utilização de antimicrobianos ser comum nas UTIs, estudos ainda apontam baixo nível de evidência em relação a esta terapia. Todos os estudos desta revisão apontam para necessidade de novas pesquisas sobre essas drogas no tratamento da PAV.

**Descritores:** Antibióticos. Pneumonia. Ventilador. Nebulizadores.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The mechanic ventilation associated pneumonia (MVP) is a healthcare associated infection and the major cause of morbimortality in Intensive Care Units (ICU). Most of antimicrobial treatments are Intravenous (IV), however, nowadays due to bacterial resistance to those IV antibiotics, inhalation has been used and researched in patients with MVP. **Purpose:** Literature review about the use of inhaled antibiotics for MVP treatment. **Method:** Bibliographic review about inhaled antibiotics for MVP treatment, with data collection from December 2017 to January 2018, from productions published in the period of 2013 to 2018 at online database related to Healthcare area-PubMed and Medline. **Results/Discussion:** Nebulized antibiotics are indicated in some cases of respiratory illnesses, but for MVP they still present low level of evidence. The concentrations of those antimicrobial in the lungs are higher than those reached by intravenous route and its lower concentration in the blood reduces systemic side effects. Some current guidelines indicate the use for MVP by multi-resistant bacteria through IV route; some wait for new studies with better level of evidences by the risks of side effects such as bronchospasm and airflow obstruction by nebulized drugs. **Conclusion:** Nebulized antimicrobials might be promising for MVP treatment, including multi-resistant bacteria infections due to high concentration of those drugs in the lungs. Although the extensive use of antimicrobials is common in ICU, studies still point out the necessity for new researches about those drugs in the treatment of MVP.

\* Discente do curso de Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis – SP, carlaramos\_231194@hotmail.com

\*\* Discente do curso de Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis – SP, ferbmartins@yahoo.com.br

\*\*\* Docente do curso de Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis – SP, mauriciofavaleca@gmail.com



**Keywords:** Antibiotics. Pneumonia. Respirator. Nebulizers.

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pulmonar associada à assistência à saúde é uma causa importante de mortalidade e morbidade dentro das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo a ventilação mecânica o principal fator de risco para ocorrência desta Pneumonia. Segundo Mensen, a mortalidade atribuída à pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) pode chegar a 13%. Há também um aumento do tempo de ventilação mecânica em 7,6 a 11,5 dias com prolongamento do tempo de hospitalização dos pacientes (MUSCEDERE; DAY; HEYLAND, 2010; KOLLEF; HAMILTON; ERNST, 2012).

A PAV é diagnosticada em pacientes com ventilação mecânica (VM) por um período maior que dois dias e que, no diagnóstico, o paciente estava utilizando ou havia removido a VM no dia anterior. A combinação de critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos identifica os casos de PAV, porém, a falta de consenso entre os critérios diagnósticos e a interpretação distinta entre os profissionais dificultam uma análise global dos índices de PAV, devendo estes itens ser avaliados de acordo com a realidade do seu país e do seu serviço (ANVISA, 2017).

A maioria das PAV é tratada empiricamente com esquemas de antimicrobianos intravenosos (IV) baseados na epidemiologia da instituição de saúde, embora a confirmação do diagnóstico etiológico seja importante para o ajuste terapêutico, aumentando a eficácia do tratamento, reduzindo a mortalidade, consumo de antimicrobiano, custos hospitalares e disseminação de bactérias multirresistentes (CARRARA; STRABELLI; UIP, 2017). Porém, atualmente, devido à ampla resistência bacteriana, as opções de antimicrobianos IV são poucas e o uso de antibióticos inalatórios passou a ser importante nas pesquisas para tratamento de infecções do trato respiratório.

Os antibióticos nebulizados estão sendo utilizados para tratamento de infecções respiratórias nos últimos 70 anos e como terapia adjuvante na PAV nas últimas duas décadas (KUHN, 2001; EHRMANN *et al.* 2013; WOOD; SWANSON, 2017). Eles são formalmente aprovados para pacientes com bronquiectasias ou fibrose cística, entre as drogas que estão sendo utilizadas apenas Colistina, Aztreonam e Tobramicina apresentam formulações aprovadas para esses pacientes com fibrose cística (MOJOLI *et al.* 2013).

De acordo com Poulakou *et al.* (2017), a nebulização antibiótica tem surgido como uma modalidade promissora em pacientes com VM. Em uma pesquisa com 192 Unidades de Terapias Intensivas (UTI) de continentes diferentes, 45,3% delas já utilizaram antibióticos em aerossol para PAV (SOLE-LLEONART *et al.* 2016). Estudos mostram que a concentração de

antibióticos nebulizados foi maior nos pulmões, atingindo de 30-200 vezes mais as secreções respiratórias em comparação com níveis sistêmicos e por apresentar menor concentração na corrente sanguínea, reduzem os seus efeitos colaterais sistêmicos (GOLDSTEIN *et al.*, 2012; LU *et al.* 2010).

As concentrações de antibióticos administrados pela via IV podem ser menores nos tecidos pulmonares, pois alguns antibióticos como os aminoglicosídeos, colistina e Vancomicina não atravessam efetivamente a barreira alvéolo-capilar e também podem ter concentração reduzida em áreas com consolidações pulmonares e em pacientes em estado muito grave (PALMER, 2015; BURKHARDT *et al.* 2009). O aumento na dosagem de antibióticos IV poderia melhorar as concentrações pulmonares, porém aumentaria o risco de toxicidade sistêmica como nefrotoxicidade e ototoxicidade (POGUE *et al.* 2011).

Uma grande meta-análise sobre o tratamento de PAV mostrou que houve falha terapêutica em 37% dos pacientes tratados com terapia IV (AARTS *et al.* 2008). Além disso, o crescente aumento de bactérias multidrogas resistentes (MDR), como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e enterobactérias, está associado a poucas opções terapêuticas e alta mortalidade (ZILBERBERG *et al.* 2014). Diretrizes atuais sugerem o uso de terapia antibiótica inalada em pacientes com PAV como adjuvante à terapia IV em casos de bactérias MDR ou em pacientes que estão falhando apenas com terapia endovenosa (KALIL *et al.* 2016).

Assim, essa pesquisa tem como objetivo investigar evidência científica para o uso de antibióticos nebulizados como estratégia no tratamento da pneumonia associada à ventilação mecânica.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão bibliográfica integrativa sobre a produção científica acerca do uso de antibióticos inalatórios no tratamento da PAV, com dados coletados de dezembro de 2017 a janeiro de 2018, com produções publicadas nas bases de dados PubMed e Medline.

Na busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras em inglês: “antibiotics”, “pneumonia”, “ventilator” e “nebulizers”. A pesquisa resultou em 34 artigos no Medline e 25 artigos no Pubmed. Após a leitura dos títulos e resumos de todos os artigos, foram incluídos neste estudo aqueles que contemplavam o uso de diversos antibióticos por via inalatória no tratamento da pneumonia associada à ventilação mecânica. Alguns estudos foram excluídos

dessa pesquisa por não relacionarem os antibióticos nebulizados especificamente ao tratamento da PAV, por não esclarecerem satisfatoriamente suas metodologias ou por não serem realizados em humanos. Foram selecionados onze estudos para esta revisão, oito deles estavam em ambas as bases de dados, dois, somente no Medline e um, somente no Pubmed. Após a seleção, todos os estudos escolhidos foram lidos na íntegra e participaram desta revisão.

Quadro 1 - Artigos selecionados

Autoria	Título	Ano	País	Base de Dados
Bassetti M, Vena A, Castaldo N, Righi E, Peghin M	New antibiotics for ventilator-associated pneumonia.	2018	Estados Unidos da América	Pubmed
Ackerman BH, Reigart CL, Stair-Buchmann M, Haith LR Jr, Patton ML, Guilday RE	Use of nebulized antimicrobial agents in burned and mechanically ventilated patients with persistent <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , or <i>Enterobacteriaceae</i> .	2013	Estados Unidos da América	Medline
Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J	Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient.	2016	Inglaterra	Medline
Solé-Lleonart C, Roberts JA, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, Felton T, Bassetti M, Luyt CE, Pereira JM, Riera J, Welte T, Qiu H, Rouby JJ, Rello J	Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: A call for international guidelines.	2016	Inglaterra	Pubmed e Medline
Nakwan N, Lertpichaluk P, Chokephaibulkit K, Villani P, Regazzi M, Imberti R	Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following a Single Dose of Nebulized Colistimethate in Mechanically Ventilated Neonates.	2015	Inglaterra	Pubmed e Medline
Wood GC, Swanson JM	An update on aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults.	2017	Estados Unidos da América	Pubmed e Medline
Poulakou G, Siakallis G <sup>1</sup> , Tsiodras S, Arfaras-Melainis A, Dimopoulos G	Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges.	2017	Inglaterra	Pubmed e Medline
Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, Luyt CE, Riera J, Palmer LB, Pereira JM, Felton T, Dhanani J, Bassetti M, Welte T, Roberts JA	Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical	2017	Inglaterra	Pubmed e Medline

	Microbiology and Infectious Diseases.			
Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, Chastre J, Blot S, Luyt CE, Riera J, Vos MC, Monsel A, Dhanani J, Roberts JA	Key conceptual considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients.	2017	Inglaterra	Pubmed e Medline
Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT	Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis.	2015	Estados Unidos da América	Pubmed e Medline
Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Blot S, Poulakou G, Chastre J, Palmer LB, Bassetti M, Luyt CE, Pereira JM, Riera J, Felton T, Dhanani J, Welte T, Garcia-Alamino JM, Roberts JA, Rello J	Nebulization of antiinfective agents in invasively mechanically ventilated adults: A systematic Review and Meta-analysis.	2017	Estados Unidos da América	Pubmed e Medline

Fonte: Dos próprios autores.

### 3 RESULTADOS DA SELEÇÃO E DISCUSSÃO

Os tratamentos de PAV atuais são baseados no uso de antimicrobianos endovenosos, porém as taxas clínicas de cura, raramente, excedem 60% e as taxas de recorrência permanecem altas CHASTRE *et al.* 2008; JENKINS *et al.* 2009). A presença de bactérias MDR além de causar aumento da mortalidade, restringe o número de antibióticos em seu tratamento sendo que nos últimos anos existe um número limitado de novas drogas no combate a estes microrganismos.

De acordo com Bassetti *et al.* (2016), a terapia antimicrobiana em aerossol seria uma forma de administrar altas doses de antibióticos contra os patógenos, diretamente, no local da infecção, reduzindo a toxicidade sistêmica, fato que ocorre se aumentarmos a dose dos antimicrobianos intravenosos. Os autores também referem-se algumas terapias em desenvolvimento para PAV com drogas nebulizadas como Amicacina, Fosfomicina e Tobramicina e relatam que os avanços são promissores, com uma melhora nos nebulizadores que permitem uma entrega maior das partículas no pulmão. Porém, alertam quanto à necessidade de padronização para administração dessas drogas em aerossol e a necessidade de novas terapias para o tratamento de bactérias MDR.

Apesar de ser classificada como uma recomendação fraca e de baixa evidência, as diretrizes da American Thoracic Society (ATS) e da Infectious Diseases Society of America (ISDA), de 2016, orientam o uso de antibióticos inalatórios associados a sistêmicos em casos

de bacilos gram negativos suscetíveis apenas a aminoglicosídeos ou polimixinas (KALIL, A. C. *et al.* 2016). Também recomendam que em casos de bactérias resistentes a carbapenêmicos e somente sensíveis às polimixinas que, além da droga IV, seja utilizada colistina inalatória, sendo a colistina mais indicada que a polimixina b para esta forma de administração. As diretrizes acreditam ser razoável o uso da terapia inalada como último recurso em pacientes que não respondem à terapia intravenosa, visto que os níveis de concentração da droga nas secreções pulmonares estão 10 a 25 vezes acima da concentração inibitória mínima (MIC), podendo ser benéfica a adição das drogas inaladas à terapia IV (KALIL *et al.* 2016).

Em contrapartida, a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID), apesar de reconhecer que a nebulização de antibióticos é uma prática cada vez mais utilizada e que diversas pesquisas estão sendo realizadas na área e outros ensaios clínicos randomizados necessitam ser realizados, recomenda evitar o uso de antibióticos nebulizados na prática clínica devido a um fraco nível de evidência da sua eficácia e do potencial de riscos de eventos adversos decorrentes da terapia (RELLO *et al.* 2017).

Segundo Rello *et al.* (2017), para se obter uma eficácia terapêutica com a nebulização de antibióticos em pacientes com VM, devem ser seguidos alguns requisitos técnicos específicos, como manter o paciente com uma sedação que leve a uma coordenação entre o paciente e o ventilador para uma melhor entrega da droga. Referem também melhor eficácia entre os nebulizadores de malha vibratória e que as configurações devem ser específicas para o uso desses antibióticos, assim como, os circuitos dos ventiladores para que reduzam a deposição da droga na traqueia e brônquios. Alertam para os efeitos colaterais como obstrução do fluxo expiratório e broncoespasmo e afirmam que caso os requisitos técnicos não sejam seguidos, há um alto risco de falha no tratamento dos pacientes com PAV (RELLO *et al.* 2017).

Quanto ao modo ventilatório, estudos experimentais sugerem o modo volume controlado com volume corrente de 8 ml/kg, com frequência respiratória de 12 a 15, uma relação 50% I:E e 20% do tempo em pausa inspiratória para gerar melhor entrega da droga, no entanto, essas configurações podem não ser toleradas em muitos pacientes (RELLO *et al.* 2017).

Em uma revisão sobre novos antibióticos para pneumonia associada à ventilação mecânica, Bassetti *et al.* (2018) apontam estudos com Amicacina e Fosfomicina entre outros antibióticos com potenciais para uso inalatório como o Ciprofloxacino, Arbekacin, Murepavadin. Os autores acreditam que a combinação de formulações de drogas nebulizadas feita especificamente para este uso, com dispositivos de alta eficiência para entrega do

antimicrobiano aos pulmões, tem potencial para superar os desafios atuais no tratamento da pneumonia com aerossóis e assim poder ser uma opção no tratamento de PAV, haja vista a grande preocupação com a escassez de antibióticos IV disponíveis no tratamento de bactérias MDR (BASSETTI, M. *et al.* 2016).

Uma revisão bibliográfica realizada por Wood e Swanson (2017) indicou que a adição de antibióticos em aerossóis pode melhorar a eficácia no tratamento de PAV, cinco estudos mostraram melhorias dos resultados com antibióticos inalatórios, enquanto três não mostraram benefício (WOOD; SWANSON, 2017). Destacam-se também dois estudos que sugeriram um resultado equivalente entre monoterapia IV e em aerossóis, porém, apesar do sucesso, os autores alertam para realização de monoterapia em aerossol apenas em ensaios clínicos em centros onde a técnica de administração ideal é utilizada e que há um perigo da utilização nos casos de comprometimento sistêmico por infecção na corrente sanguínea.

Quanto aos antibióticos, destaca-se a maior segurança no uso de amiglicosídeos como a Amicacina na dose 400 mg 2 vezes ao dia, gentamicina e tobramicina 300 mg 2 vezes ao dia, deixando as cefalosporianas para uma segunda opção, haja vista a menor experiência com a classe e que a colistina 150 mg duas vezes ao dia deve ser reservada para uso em bactérias MDR, o tempo de duração da terapia em aerossol é até o término da terapia IV.

Apenas a Colistina, Aztreonam e Tobramicina existem em formulações aprovadas para inalação em pacientes com fibrose cística, as demais drogas utilizadas não são formuladas para uso em nebulização e apresentam maior risco de eventos adversos. O tamanho das moléculas desejadas variam de 1 a 5  $\mu\text{m}$  e os nebulizadores a jato são os mais utilizados devido a sua facilidade de uso e ao baixo custo, porém, os nebulizadores de malha vibratória são os que apresentam menor variabilidade com partículas de drogas homogêneas de tamanho desejado, deposição máxima nos alvéolos, mesmo assim, ainda não temos um nebulizador ideal, a formulação ideal do antibiótico e a técnica padronizada para garantir a melhor entrega em aerossol (POULAKOU, 2017).

Os custos da terapia inalatória para PAV não foram estimados nos estudos e, se aprovados para uso, é desconhecido quanto estes antibióticos formulados para nebulização custarão, mas baseando-se no custo da formulação da tobramicina usado na fibrose cística, imagina-se que serão mais caros (WOOD; SWANSON, 2017).

De acordo com Zampieri, o uso de antibióticos nebulizados parece estar associado com taxas mais altas de cura clínica, porém não houve diferenças na cura microbiológica, duração

da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e mortalidade. Apesar do achado, o estudo afirma a necessidade de outros estudos para confirmar essas taxas, pois as evidências disponíveis são de baixa qualidade e muito heterogêneas (ZAMPIERI, 2015).

Essa heterogeneidade de estudos clínicos publicados também é citada por Poulakou como uma dificuldade em retirar conclusões robustas sobre o uso dessas drogas nebulizadas, os autores deste estudo relatam que os antibióticos nebulizados são menos propensos a causar resistência antimicrobiana quando comparado aos antibióticos intravenosos (POULAKOU *et al.* 2017).

Solé-Lleonart refere que a nefrotoxicidade pode ser menor quando os antibióticos são nebulizados em vez de administrados IV e que existe um aumento de 9% do risco de complicações respiratórias em pacientes gravemente hipoxêmicos (SOLÉ-LLEONART *et al.* 2017).

A prevalência do uso de antibióticos inalatórios foi de dois terços das UTIs, segundo Solé-Lleonart *et al.* (2016), sendo países asiáticos e europeus os mais propensos a utilizar este tipo de terapia, os antibióticos mais utilizados, segundo o questionário aplicado, foram Colistina, Tobramicina e Amicacina. A Ribavirina foi o único agente antiviral e a Anfotericina B, o único antifúngico. O referido estudo levantou a heterogeneidade na indicação de uso, características do paciente, escolha e dosagem do antibiótico e uma necessidade de diretrizes baseada na literatura, sendo construído por uma equipe multidisciplinar de especialistas incluindo microbiologistas, médicos intensivistas, pneumologistas, farmacêuticos e enfermeiros.

### 3 CONCLUSÃO

Pneumonia associada à ventilação mecânica é muito prevalente em pacientes graves intubados em Unidades de Terapia Intensiva, aumentando a mortalidade, a morbidade, o tempo de internação e os custos no ambiente hospitalar. Nos últimos anos, o índice de bactérias MDR vem aumentando e causando uma preocupação mundial. Atualmente, os consensos e protocolos utilizados no tratamento de PAV têm melhores evidências no uso de antibióticos intravenosos, alguns desses antibióticos como Amicacina e Polimixina apresentam maiores riscos de efeitos colaterais e nem sempre, associados a outros antimicrobianos, conseguem obter sucesso no tratamento. O uso de nebulização de antimicrobianos pode ser uma forma promissora de

tratamento para pacientes com PAV devido à alta concentração dessas drogas encontrada nos pulmões, porém os estudos analisados mostram a necessidade de novas pesquisas com drogas em formulações específicas para este uso.

Existe uma falta de consenso na prescrição desses antibióticos inalatórios para PAV, e em diversas UTIs do mundo, ainda há muitas divergências quanto a sua indicação e benefício para prevenção e tratamento de PAV, se como terapia adjuvante ao tratamento IV ou uso como monoterapia. Também não está definido o nebulizador ideal, seu modo de utilização assim como as configurações ideais do ventilador mecânico. Atualmente, os estudos mostram um baixo nível de evidência com os antibióticos inalatórios na PAV, no entanto, devido à emergência de bactérias MDR, esses medicamentos estão sendo utilizados e tornam-se uma esperança em casos onde a terapia IV não está obtendo sucesso. Espera-se que novos estudos mais homogêneos com essas drogas nebulizadas possam ser realizados e que as respostas possam surgir através de consensos e protocolos para uso desses antibióticos em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

- AARTS, M. A. W. *et al.* Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Crit Care Med.** v. 36, p.108-17, 2008.
- AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. 2017; v.1 2, p.143.
- BASSETTI, M. *et al.* Characteristics of na ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. **Ann. Intensive Care.** v. 6, n.5, 2016.
- BASSETTI, M. *et al.* New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. **Curr. Opin. Infect Dis.** v.31, n.2, p.177-86, Apr. 2018.
- BURKHARDT, O. *et al.* Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. **Int J Antimicrob Agents.** v.34, n.1, p.101-102, 2009.
- CARRARA, D.; STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. **Controle de infecção: a prática do terceiro milênio.** Rio de Janeiro: Guanabara, 2017.
- CHASTRE, J. *et al.* Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. **Crit Care Med.** v.36, n.4, p. 1089-96, Apr.2008.
- EHRMANN, S. *et al.* Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. **Intensive Care Med.** v.39, n.6, p.1048-56, jun. 2013.



GOLDSTEIN, I. *et al.* Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. **Am J Respir Crit Care Med.** v.166, n.10, p.1375-81, 2002.

JENKINS, S. *et al.* Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with *Pseudomonas* infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. **Curr Med Res Opin.** v.25, n.12, p.3029-36, Dec. 2009.

KALIL, A. C. *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clin Infect Dis.**v.63, n.5, p. e61-e111, sep. 2016.

KOLLEF, M. H.; HAMILTON, C. W.; ERNST, F. R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. **Infect Control Hosp Epidemiol.** v.33, n.3, p. 250-6, mar.2012.

KUHN, R. J. Formulation of aerosolized therapeutics. **Chest.** v.120, p.94s-8s, sep. 2001; 120: 94S–8S.

LU, Q. *et al.* Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **Intensive Care Med.** v.36, n.7, p.1147-55, Apr.2010

MELSEN, W. G. *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. **Lancet Infect Dis.** v. 13, n.8, Aug.2013.

MOGAYZEL JUNIOR, P. J. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. **Am J Respir Crit Care Med.** v.187, n.7, Apr.2013.

MOJOLI, F. *et al.* The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. **Intensive Care Med.** v.39, n.3, p.535-36, 2013.

MUSCEDERE, J. G.; DAY, A.; HEYLAND, D. K. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. **Clin Infect Dis.** v.51(suppl 1), p. S120–5, Aug.2010.

PALMER, L. B. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. **Curr Opin Pulm Med.** v.21, n.3, p. 239–249, May 2015.

POGUE, J. M. *et al.* Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. **Clin Infect Dis.** v.53, n.9, p. 879–884. Nov.2011.

POULAKOU, G. *et al.* Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. **Expert Review of Anti-infective Therapy.** v.15, n.3, p. 211-229, mar. 2017.

RELLO J, *et al.* Key conceptual considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. **Clinical Microbiology and Infection.** v.23, n.9, mar 2017.



RELLO, J. *et al.* Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Microbiology and Infection**. v.23, n.9, p. 629-39 Sep. 2017.

SOLÉ-LLEONART, C. *et al.* Intratracheal administration of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults: an international survey on delivery practices and safety. **Respir Care**. v.61, n.8, p. 1008-1014, Aug.2016.

SOLÉ-LLEONART, C. *et al.* Nebulization of antiinfective agents in invasively mechanically ventilated adults. **Anesthesiology**. V.126, n.5, p. 890-908, May 2017.

WOOD, G. C.; SWANSON, J. M. An update on aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. **Annals of Pharmacotherapy**. v.51, n.12, p. 1112-21, Dec.2017.

ZAMPIERI, F. G. *et al.* Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**. v. 19, Apr. 2015.

ZILBERBERG, M. A. *et al.* Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. **Crit Care**. v.18, n.6, Nov.2014.

