

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RODRIGO CRUVINEL FIGUEIREDO

**PERFIL DO AR EXALADO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE
PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA**

CRICIÚMA, SETEMBRO DE 2020

RODRIGO CRUVINEL FIGUEIREDO

**PERFIL DO AR EXALADO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE
PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde
Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

CRICIÚMA, SETEMBRO DE 2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

F475p Figueiredo, Rodrigo Cruvinel.

Perfil do ar exalado no diagnóstico precoce de pneumonia associada à ventilação mecânica / Rodrigo Cruvinel Figueiredo. - 2020.

40 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2020.

Orientação: Felipe Dal Pizzol.

1. Pneumonia. 2. Ventilação mecânica. 3. Respiração artificial. 4. Nariz eletrônico. 5. Compostos orgânicos voláteis. 6. Pneumonia nosocomial. I. Título.

CDD 23. ed. 615.836

Bibliotecária Elisângela Just Steiner - CRB 14/1576
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD

DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 365

Com início às 14h (quatorze horas) do dia vinte e cinco de setembro de 2020 (dois mil e vinte), realizou-se, via ferramenta digital *Google Meet*, o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **RODRIGO CRUVINEL FIGUEIREDO**, sob a orientação do **Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol** intitulada “**PERFIL DO AR EXALADO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA**”. A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado, Profa. Dra. Cristiane Ritter (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovado e Prof. Dr. Thiago Costa Lisboa (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS) – Conceito final: Aprovado. Com o resultado final: **APROVADO**, o aluno finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 15h (quinze horas), dos quais eu, Fernanda Nunes Peruchi, Assistente Administrativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol, Coordenador do Programa. Criciúma, 25 (vinte e cinco) de setembro de 2020 (dois mil e vinte).

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
Coordenador do PPGCS

Fernanda Nunes Peruchi
Assistente Administrativo

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo as normas ABNT e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de fisiopatologia experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital São José – Criciúma SC.

Dedico este trabalho à minha mãe Vera, ao meu pai Carlos Augusto e a minha esposa Tatiana que sempre me deram apoio e incentivo para busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador Dr. Felipe Dal Pizzol pela disposição para atender-me mesmo nas situações mais difíceis. Agradeço a Doutoranda Renata Gonçalves por não me deixar desistir diante das dificuldades e estar sempre de prontidão em me orientar. Serei eternamente grato aos dois por participarem da minha formação no mestrado.

Um agradecimento especial aos amigos de turma do mestrado os quais desde o início me incentivaram a ingressar no avanço dos estudos.

A todos os professores que passaram por mim durante estes dois anos de Mestrado.

Vocês foram essenciais para minha formação.

A todos, meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A pneumonia associada a ventilação mecânica é uma das principais causas de infecção nosocomial em pacientes críticos internados em terapia intensiva. É considerada uma infecção associada aos cuidados em saúde e necessita de um conjunto de critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e microbiológicos para um diagnóstico definitivo. O uso do aparelho analisador de gases do tipo nariz eletrônico já vem sendo utilizado na prática clínica para o auxílio diagnóstico de algumas doenças pulmonares como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica, além de ser ferramenta útil na propedêutica diagnóstica de doenças inflamatórias e neoplásicas em outros sistemas orgânicos. O objetivo deste estudo é demonstrar a predição do ar exalado dos pacientes submetidos a ventilação mecânica no diagnóstico a beira leito desta pneumonia e, com isso, torna precoce, sendo ao mesmo tempo eficiente, o diagnóstico desta patologia. Foram colhidas amostras de ar através do ramo expiratório do circuito de ventilação mecânica ao longo da internação de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do Hospital São José – Criciúma SC. O trabalho analisou 83 participantes subdivididos em dois grupos, aqueles que desenvolveram a pneumonia e outro grupo que não desenvolveu a patologia. Através da análise de três padrões de ar identificados, conseguiu-se um valor preditivo para diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica. As análises das amostras de ar captadas nas primeiras 12 horas de ventilação mecânica invasiva foram capazes de prever pneumonia associada a ventilação mecânica ($p=0,018$). Entretanto, nenhuma das outras amostras de ar colhidas ao longo da internação dos pacientes foram capazes de caracterizar gravidade ou prever, em precoce ou tardia, a pneumonia associada a ventilação mecânica. O presente estudo demonstra que a utilização de um aparelho analisador de gases pode ser útil na predição diagnóstica de pneumonia associada a ventilação mecânica em pacientes internados em terapia intensiva.

Palavras-Chave: Pneumonia; ventilação mecânica; nariz eletrônico; analisador de gases; compostos orgânicos voláteis.

ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia is one of the main causes of nosocomial infection in critically ill patients admitted to intensive care. It is considered an infection associated with health care and requires a set of clinical, laboratory, radiological and microbiological criteria for a definitive diagnosis. The use of the electronic nose gas analyzer device has already been used in clinical practice to aid the diagnosis of some lung diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease, besides being a useful tool in the diagnostic propaedeutic of inflammatory and neoplastic diseases in other organic systems. The aim of this study is to demonstrate the prediction of exuded air of patients submitted to mechanical ventilation in the bedside diagnosis of this pneumonia and, thus, makes the diagnosis of this pathology early, while being efficient. Air samples were collected through the expiratory branch of the mechanical ventilation circuit during the hospitalization of patients in the intensive care unit of Hospital São José – Criciúma SC. The study analyzed 83 participants subdivided into two groups, those who developed pneumonia and another group that did not develop the pathology. Through the analysis of three identified air patterns, a predictive value was achieved for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. The analyses of the air samples captured in the first 12 hours of invasive mechanical ventilation were able to predict ventilator-associated pneumonia ($p=0.018$). However, none of the other air samples collected during the hospitalization of patients were able to characterize severity or predict, early or late, ventilator-associated pneumonia. The present study demonstrates that the use of a gas analyzer device may be useful in the diagnostic prediction of ventilator-associated pneumonia in patients admitted to intensive care.

Keywords: Pneumonia; mechanical ventilation; electronic nose; gas analyzer; volatile organic compounds.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COVs	Compostos Orgânicos Voláteis
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GC-MS	Espectrometria de Massa Acoplada à Cromatografia Gasosa
FiO2	Fração Inspirada de Oxigênio
kDa	Quilodalton
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IOT	Intubação Orotraqueal
O2	Oxigênio
PaO2	Pressão Parcial de Oxigênio
PAV	Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica
PCA	Análise do Componente Principal
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C Reativa
SAPS III	Simplified Acute Physiology Score III
SOFA	Sepsis Related Organ Failure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sTREM-1	Receptor de Gatilho Expresso em Células Mieloides Solúvel
TLR	Toll-like receptors
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 MÉTODOS	16
3.1 Pacientes	16
3.2 Procedimentos	16
3.3 Analisador de Gases	17
3.4 Desfecho primário	18
3.5 Desfecho secundário	18
3.6 Considerações estatísticas	19
3.7 Aspectos éticos e de boas práticas clínicas	20
3.8 Aprovação do estudo	20
3.9 Confidencialidade dos dados dos pacientes	20
3.9.1 Declaração de conflito de interesse	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXO I – FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA	37
ANEXO II – APROVAÇÃO DO ESTUDO	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico sobre a ventilação mecânica

Antes do surgimento da ventilação mecânica, os pacientes que apresentavam insuficiência respiratória eram considerados muito próximos da morte imediata. Com a evolução tecnológica, a insuficiência respiratória foi a primeira disfunção orgânica passível de tratamento e permitiu que, ao longo dos anos, unidades de cuidados intensivos se tornassem o ambiente mais adequado para o tratamento de pacientes críticos. Foi no início do século XX durante a epidemia de Poliomielite Bulbar e o advento de ventiladores mecânicos do tipo “pulmão de aço”, que se iniciou o tratamento mais intensivo e organizado dos casos de insuficiência respiratória. Esta modalidade ventilatória usava o princípio da pressão negativa, em que o tórax do paciente permanecia dentro de uma caixa fechada geradora desta pressão, permitindo assim, a expansibilidade pulmonar. Durante a década de 1950, o anestesiolegista Bjorn Ibsen em Copenhague, consagrou-se pelo uso da pressão positiva como técnica ventilatória mais eficiente e que permitia a ventilação de forma mais prolongada. A partir deste marco científico, a ventilação mecânica por pressão positiva foi difundida e, atualmente ainda é o principal fundamento dos aparelhos mais modernos de ventilação mecânica (SLUTSKY, 2015).

A ventilação sob pressão positiva, no princípio do seu advento, exigia o posicionamento de dispositivos endotraqueais para que se conseguisse a insuflação do ar para dentro dos pulmões. Atualmente, em situações específicas, já se consegue a ventilação com pressão positiva de forma não invasiva, através do uso de máscaras faciais especiais acopladas a aparelhos de ventilação mecânica. Mesmo com o avanço tecnológico da ventilação não invasiva, nos casos mais graves, são requeridos os dispositivos traqueais (tubo orotraqueal e cânula de traqueostomia) para uma ventilação precisa, segura e mais prolongada.

A ventilação mecânica invasiva sob pressão positiva permite uma ventilação mais eficiente e duradoura, ao passo que também predispõe o paciente a situações de risco relacionados ao procedimento. Dentre estas situações pode-se citar o risco de lesões pulmonares induzidas pela ventilação (barotrauma), lesões traqueais

(traqueomalácea), disfagia, lesões de cordas vocais e quadros infecciosos como a traqueobronquite e a pneumonia associada a ventilação mecânica (KOMPLAS, 2019).

1.2 Fisiopatogenia da Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAV)

Por ser a ventilação mecânica invasiva um método que atinge o trato respiratório inferior (traqueia e brônquios), as infecções relacionadas a este tipo de ventilação são graves e de caráter sistêmico. O mecanismo fisiopatológico principal para o desenvolvimento de pneumonia nos indivíduos em ventilação mecânica invasiva gira em torno de processos aspirativos em direção a árvore brônquica. O biofilme de microrganismos presentes nos dispositivos invasivos como sondas nasogástricas/nasoentéricas, o próprio tubo orotraqueal, a colonização do aparelho de terapia respiratória, a contaminação cruzada através das mãos dos profissionais da saúde e o uso de antibióticos, predis põem a disseminação de germes patogênicos no trato respiratório inferior e conseqüente invasão do epitélio de proteção. A presença do patógeno na via respiratória ativa diretamente a célula epitelial através dos receptores TLR (Toll-like receptors) ou indiretamente através da sinalização de outras células epiteliais por meio de citocinas inflamatórias (Interleucina 1 e Fator de Necrose Tumoral-alfa). Ambas as vias de sinalização inflamatória ativam o sistema NF-Kappa-beta no núcleo celular, responsável pela transcrição de outras citocinas/quimiocinas atraentes de neutrófilos, fatores estimulantes de colônias e moléculas de adesão de neutrófilos. Os neutrófilos ativados produzem elastases, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, capazes de matar os microrganismos intracelulares e os presentes na luz dos alvéolos. À medida que o processo inflamatório avança no epitélio alveolar, compromete a difusão das moléculas de oxigênio para os capilares pulmonares gerando assim, áreas perfundidas de sangue, porém, incapazes de entregarem o oxigênio para circulação capilar pulmonar. Este efeito de áreas perfundidas e incapazes de permitirem a passagem do oxigênio pela membrana alveolar é denominado Efeito Shunt, responsável pela hipoxemia e conseqüente insuficiência respiratória dos indivíduos com lesão da membrana alvéolo-capilar (MIZGERD, 2008).

Esta cascata de reações inflamatórias e de estresse oxidativo no epitélio pulmonar também alteram a qualidade dos Compostos Orgânicos Voláteis (COVs) eliminados na expiração, sendo estes gases motivos de pesquisa para detecção precoce de doenças pulmonares. COV são os produtos do metabolismo e, em

determinadas circunstâncias, refletem diretamente o estado celular, tecidual e da microbiota do indivíduo em estudo. São moléculas de baixo peso (< 1 kDa) consideradas o resultado da interação entre fatores genéticos, de transcrição e de expressão proteica. O estresse oxidativo presente na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, pulmonares, autoimunes, inflamatórias e oncológicas é o principal responsável pela produção destes compostos (AMANN et al., 2014; CALENIC et al., 2015). A formação de biomarcadores voláteis resultantes do estresse oxidativo celular permite a criação de protocolos diagnósticos e de acompanhamento terapêutico no manejo de várias doenças. Além disso, o aprimoramento tecnológico na detecção destes biomarcadores facilita o diagnóstico precoce antes mesmo do aparecimento de sintomas específicos (Ex. no rastreio e diagnóstico de câncer colorretal) (PENG et al., 2010) (PEREIRA et al., 2015).

1.3 Epidemiologia da PAV

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma das principais causas de infecção nosocomial em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva no mundo (RODRIGUES et al., 2009). Historicamente, reportava-se uma prevalência que variava entre 10 e 20% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica. Todavia, dados recentes mostram que esta taxa é menor (5 a 15%), embora ainda não possa ser afirmado se o achado é resultante das ações de prevenção empregadas ou da aplicação mais acurada dos critérios diagnósticos (GUTIÉRREZ et al., 2019).

A PAV tem mortalidade estimada em 10% e é preditora de risco de morte em pacientes internados em UTI. Além do impacto na sobrevida, esta condição aumenta o tempo de internação em UTI e hospitalar, além de aumentar os custos hospitalares (KLOMPAS et al., 2014).

1.4 Medidas de prevenção de PAV

As estratégias de prevenção da PAV resultam em menor duração da ventilação mecânica (VM), menor tempo de internação, mortalidade e custos hospitalares. Dentre as práticas básicas para evitar este agravo, citam-se: evitar a intubação orotraqueal sempre que possível, reduzir a sedação e realizar o despertar diário para

os pacientes que não apresentem contraindicações, avaliando a possibilidade de progredir o desmame de VM e a extubação, mobilização precoce, evitar o acúmulo de secreção subglótica em pacientes com previsão de permanência sob suporte ventilatório acima de 48 a 72 horas (necessidade de tubo com dispositivo para aspiração subglótica), elevação da cabeceira do leito a 30 a 45°, higiene oral com clorexidine e controlar pressão do balonete do tubo orotraqueal (BASSI, et al, 2017).

1.5 Diagnóstico de PAV

A definição de PAV engloba os casos ocorridos após 48 horas de intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica, até a suspensão do suporte ventilatório. Pode ainda ser classificada em PAV precoce, aquela cujo diagnóstico é dado em tempo menor ou igual a 96 horas do início da VM ou em PAV tardia na qual o diagnóstico é firmado após as 96 horas da instalação da VM. Para o diagnóstico de PAV, é necessário que o paciente apresente critérios radiológicos (infiltrado pulmonar novo ou com piora em relação a exames anteriores), clínicos (febre, taquicardia, presença de secreção traqueal purulenta), laboratoriais (leucocitose ou leucopenia, piora da troca gasosa avaliada através da relação PaO_2/FiO_2) e microbiológicos (confirmação através de cultura semiquantitativa de lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal), detalhados no Anexo 1 (FERNANDES, 2013).

Os principais agentes causadores desta infecção são bactérias do tipo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias, variando conforme a microbiota da UTI, uso prévio de antibióticos, tempo de internação e de suporte ventilatório (KALIL et al., 2016).

Uma série de biomarcadores, como a procalcitonina (PCT), a proteína C reativa (PCR) e o receptor de gatilho expresso em células mielóides solúvel (sTREM-1), vêm sendo estudados com o intuito de auxiliar na acurácia do diagnóstico de PAV, porém o consenso mais recente de manejo desta condição não avalizou o uso destas ferramentas (Kalil, et al., 2016). Com o propósito de realizar um diagnóstico definitivo e mais precoce, uma nova metodologia ainda é necessária. Há algum tempo a análise de COVs presentes no ar exalado dos pulmões vem ganhando importância na determinação de biomarcadores para rastreio, diagnóstico e monitoração do tratamento de doenças oncológicas, inflamatórias, infecciosas e até psiquiátricas (COVINGTON et al. 2015) (ALTOMARE et al., 2013) (Tabela 1).

Tabela 1

Aplicabilidade dos Compostos Orgânicos Voláteis na prática clínica	
Pulmão	Asma
	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
	Hipertensão Arterial Pulmonar
	Tuberculose
	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Trato Gastrointestinal	Colite por C. difficile
	Doença inflamatória intestinal
	Cirrose hepática
	Esteatose hepática
	Hepatite alcoólica
Oncologia	Câncer de pulmão
	Câncer de esôfago, estômago e cólon.
	Câncer de cabeça e pescoço
	Câncer de mama
	Câncer de fígado
Autoimune	Artrite Reumatoide
Psiquiatria	Esquizofrenia

Fonte: (Wilson, 2015) (Taucher, et al., 1997).

Os COVs exalados são tipicamente analisados por ferramentas laboratoriais de ponta, como na espectrometria de massa acoplada à cromatografia gasosa (GC-MS), na espectrometria de mobilidade (FAIMS), ou através de sensores de reconhecimento do tipo nariz eletrônico (Spanel, et al., 2000) (HUMPHREYS et al., 2010). O

funcionamento deste último método consiste na interação dos sensores químicos e dos componentes orgânicos voláteis liberados durante a expiração. A geração de diferentes grupos de assinatura após o reconhecimento de padrões de algoritmos e modelos estatísticos leva a uma classificação dos odores como “compatíveis” ou “não compatíveis” (HOCKSTEIN et al. 2005) (CHIU, WANG, CHANG, 2014).

Não existe um método diagnóstico padrão ouro para identificação de PAV, na prática este diagnóstico é feito pela combinação de alterações clínicas, laboratoriais, de imagem, microbiológicas e julgamento clínico pela equipe assistencial, muitas vezes sendo necessário realização de tomografia computadorizada de tórax para se chegar a um diagnóstico mais preciso. Dentre todas estas variáveis necessárias para o diagnóstico de PAV, ainda não existe uma variável que prediz a pneumonia de forma precoce.

Considerando a não existência de um método único e eficiente, o propósito deste estudo é avaliar o perfil do ar exalado na detecção precoce e predição de PAV nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a predição do perfil do ar exalado medido pelo nariz eletrônico para o diagnóstico de PAV.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a predição do perfil do ar exalado para determinar a gravidade da PAV;
Analisar a predição do perfil do ar exalado para o diagnóstico de PAV precoce e tardia.

3 MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foi realizada uma coorte prospectiva, no serviço de Terapia Intensiva do Hospital São José – Criciúma SC, que incluiu pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e que foram submetidos a ventilação mecânica invasiva. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam algum tipo de imunodeficiência, sob cuidados paliativos exclusivos, em insuficiência hepática grave ou renal com demanda de terapia dialítica substitutiva. Também foram excluídos pacientes que apresentaram outros tipos de doenças pulmonares parenquimatosas, como por exemplo, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e bronquiectasias. Os dados de pacientes que permaneceram sob ventilação mecânica por menos de 48 horas foram utilizados como controle adicional.

3.2 PROCEDIMENTOS

A primeira medida do perfil do ar exalado foi feita durante as primeiras 12 horas de instalação da ventilação mecânica. As demais medidas foram realizadas diariamente, uma vez ao dia, até três dias após o diagnóstico de PAV ou o completo desmame da ventilação mecânica, o que ocorresse primeiro.

A coleta do ar exalado foi realizada de forma asséptica, através do acoplamento da agulha do aparelho analisador de gases na via expiratória do ventilador mecânico. Esta coleta, a depender do tipo de aparelho de ventilação mecânica utilizado, foi feita logo após a passagem do ar pelo filtro bacteriológico presente no “Y” do circuito ou diretamente após o filtro presente próximo a válvula exalatória do aparelho. O tempo necessário de análise e captação do ar era sinalizado de forma automática pelo próprio display do aparelho do nariz eletrônico, através de sinal sonoro e visual.

Todos os resultados das amostras coletadas foram armazenados, durante todo o período de coleta do estudo, em planilha apropriada no próprio software fornecido pelo fabricante do aparelho para posterior análise dos dados. As amostras coletadas foram adquiridas com o aparelho calibrado com ar ambiente. Isto permitiu a comparação dos diferentes padrões de classes de Compostos Orgânicos Voláteis encontrados em relação a uma amostra de ar “pura”.

Durante todo o período de coleta dos dados, foram registrados os dados demográficos, a presença de patologias crônicas preexistentes, escore prognóstico (SAPS-III) e outras informações clínicas relevantes dos pacientes incluídos no estudo. Além disso, foram colhidos o escore de disfunção orgânica SOFA (Sepsis Related Organ Failure) no 1º, 3º e 7º dias após a inclusão e os valores de Proteína C Reativa diários.

Os diagnósticos de PAV foram determinados pelos critérios já utilizados no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital São José – Criciúma SC. Estes critérios obedeciam ao fluxograma de diagnóstico de PAV estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA) e todos os diagnósticos dos casos incluídos no estudo foram endossados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do próprio hospital (CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE / ANVISA, 2017).

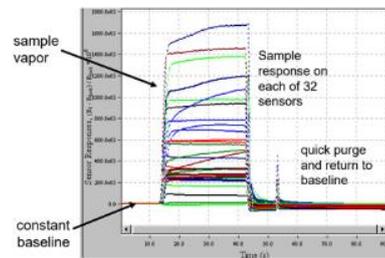
3.3 ANALISADOR DE GASES

A tecnologia aplicada para captação e identificação dos COVs no estudo foi o *Cyranose 320*®. Este é um nariz eletrônico portátil, de pequeno porte, disponível para comercialização, dotado de 32 canais que pode ser utilizado à beira do leito de maneira não invasiva (Figura 1). O aparelho permite a análise rápida dos gases exalados já que possui uma tecnologia de aprendizado dos odores e pode ser útil na identificação de padrões específicos relacionados a pneumonia associada a ventilação mecânica. O aparelho é composto por uma pequena bomba, uma fonte de energia, microcircuitos e um nanosensor de 32 canais. Cada canal deste sensor consiste em um composto de polímero de carbono capaz de criar uma via de condução única para cada sensor. Quando o polímero de carbono entra em contato com moléculas da amostra, ele se dilata de maneira variável, rompendo a via de condução do polímero e alterando a resistência elétrica do sensor. A resposta de cada sensor particular a um determinado odor (e suas moléculas voláteis) é uma função da característica do polímero do sensor (SAHOTA et al., 2016) (ARASARADNAM et al., 2016).

Figura 1 Foto demonstrativa do aparelho Cyranose 320®.



Cyranose 320 – Sensor Response



Fonte: Cyranose® 320. Sensigent.com

3.4 DESFECHO PRIMÁRIO

- Diagnóstico de PAV

3.5 DESFECHO SECUNDÁRIO

- Tempo de internação em UTI
- Tempo de ventilação mecânica
- PAV precoce (entre 48 e 96 horas após intubação) e tardia (após 96 horas após a intubação)

3.6 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

As considerações estatísticas foram feitas com base em estudos utilizando o *Cyranose 320*[®] em outras doenças pulmonares, estimando uma incidência de PAV de 35% no padrão 1 de ar e uma incidência de 15% no padrão 2 para um poder de 80% e significância de 0,05, calculou-se amostra de 70 pacientes.

A análise primária foi realizada comparando o perfil do ar exalado entre os pacientes com e sem PAV. Para análise primária, foi considerado o primeiro ar coletado após a inclusão no estudo, o ar coletado nas 24 horas que antecederam o diagnóstico clínico de PAV e a mudança no perfil do ar entre estes dois tempos. Este período foi selecionado tendo em vista a hipótese de que a mudança precoce no perfil do ar exalado pode prever o subsequente desenvolvimento de PAV. Para o grupo sem PAV, foi considerado o ar coletado 96 horas após o início da VM para fins de comparação com o ar coletado nas 24 horas que antecederam o diagnóstico de PAV. Este período foi selecionado para permitir comparação entre os perfis em tempo semelhante de VM no grupo controle (sem PAV).

Uma análise secundária foi realizada somente nos pacientes com PAV para determinar a capacidade do perfil do ar exalado prever desfechos clinicamente relevantes (tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI). Para tanto, além das coletas citadas anteriormente foram utilizados dados do ar coletado no dia após este diagnóstico. Assim, foi possível determinar não apenas o valor preditivo de coletas transversais do ar exalado, mas também o impacto da mudança temporal no perfil do ar exalado e sua relação com o desfecho.

Os dados do perfil do ar exalado foram reduzidos por análise do componente principal (PCA) dos 32 sensores originais para os quatro principais componentes de cada uma das coletas pelo próprio software do aparelho. Estes componentes do PCA foram utilizados para determinar padrões de ar exalado e assim realizar análise univariada para os desfechos. Após, regressões binárias foram realizadas incorporando no modelo todas as variáveis com $p < 0,025$ na análise univariada em relação ao desfecho. Os resultados das regressões foram expressos como RR (IQ); em todas as análises, foi adotado como nível para significância estatística um p-valor $< 0,05$ bicaudado.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS E DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas nos seguintes documentos:

- Resolução nº 466, de 12 de outubro de 2012 e complementares do CNS/MS;
- Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações.

3.8 APROVAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Extremo sul Catarinense com o número de protocolo CAAE: 07789019.0.0000.5364 conforme o Anexo III.

3.9 CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS DOS PACIENTES

Os dados obtidos do prontuário médico foram mantidos em caráter confidencial pelos investigadores em armários e arquivos eletrônicos de acessos restritos com a garantia de anonimato de todos os dados coletados.

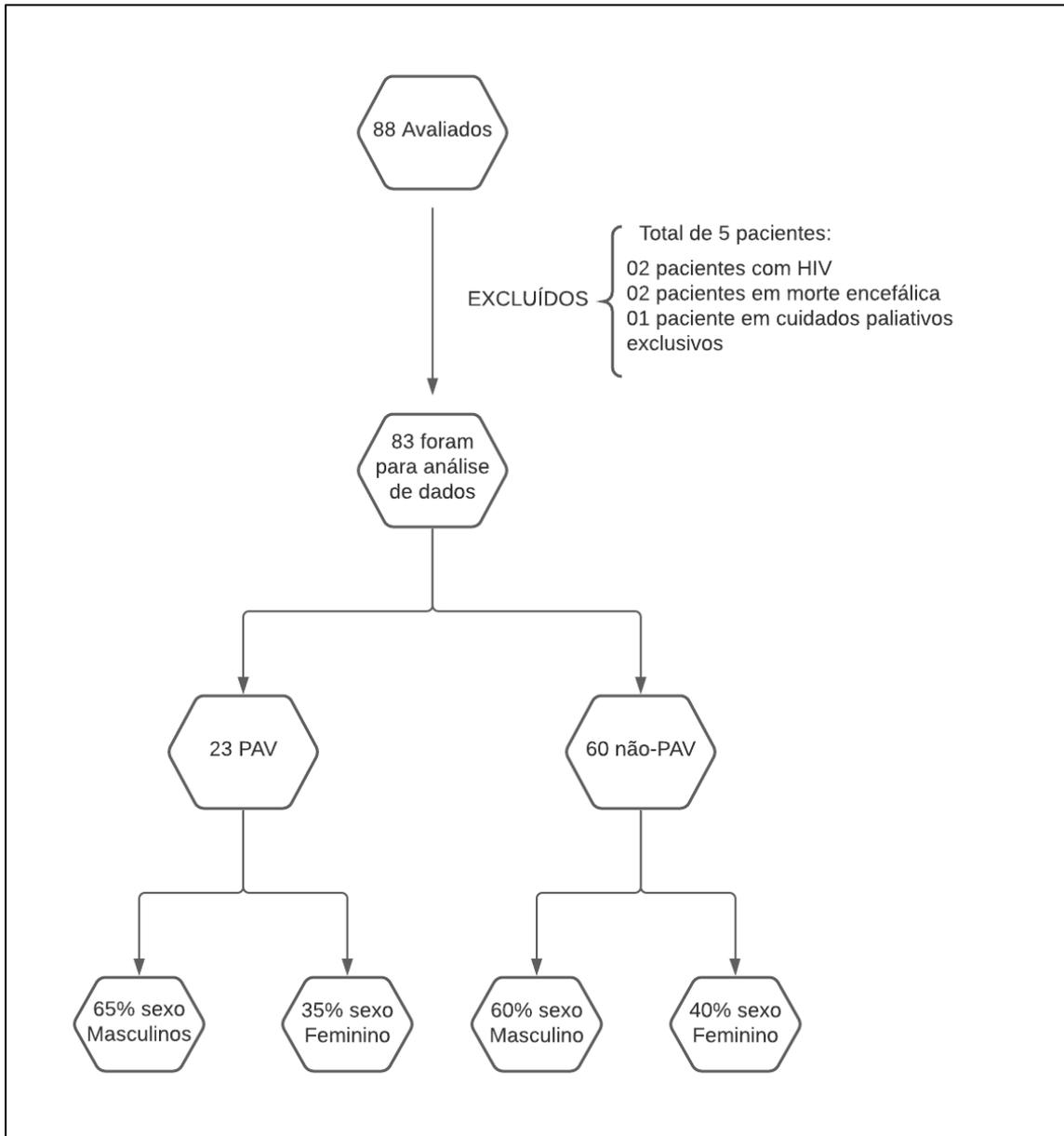
3.9.1 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

O *Cyranose 320*[®] é um aparelho comercialmente disponível, mas nem os proponentes deste estudo, nem seu financiador, reconhecem algum conflito de interesse comercial ou de outro tipo com a empresa fabricante.

4 RESULTADOS

A **Figura 02** demonstra como foi a formação da coorte dos pacientes submetidos a análise dos gases através do nariz eletrônico. Foram avaliados 88 pacientes e, respeitando os critérios de exclusão pré-definidos, inclusos 83 pacientes na análise final. Foram excluídos 02 pacientes com diagnóstico de HIV, 02 pacientes com diagnóstico de morte encefálica e 01 paciente em cuidados paliativos exclusivos.

Figura 2 Fluxograma dos participantes no estudo.

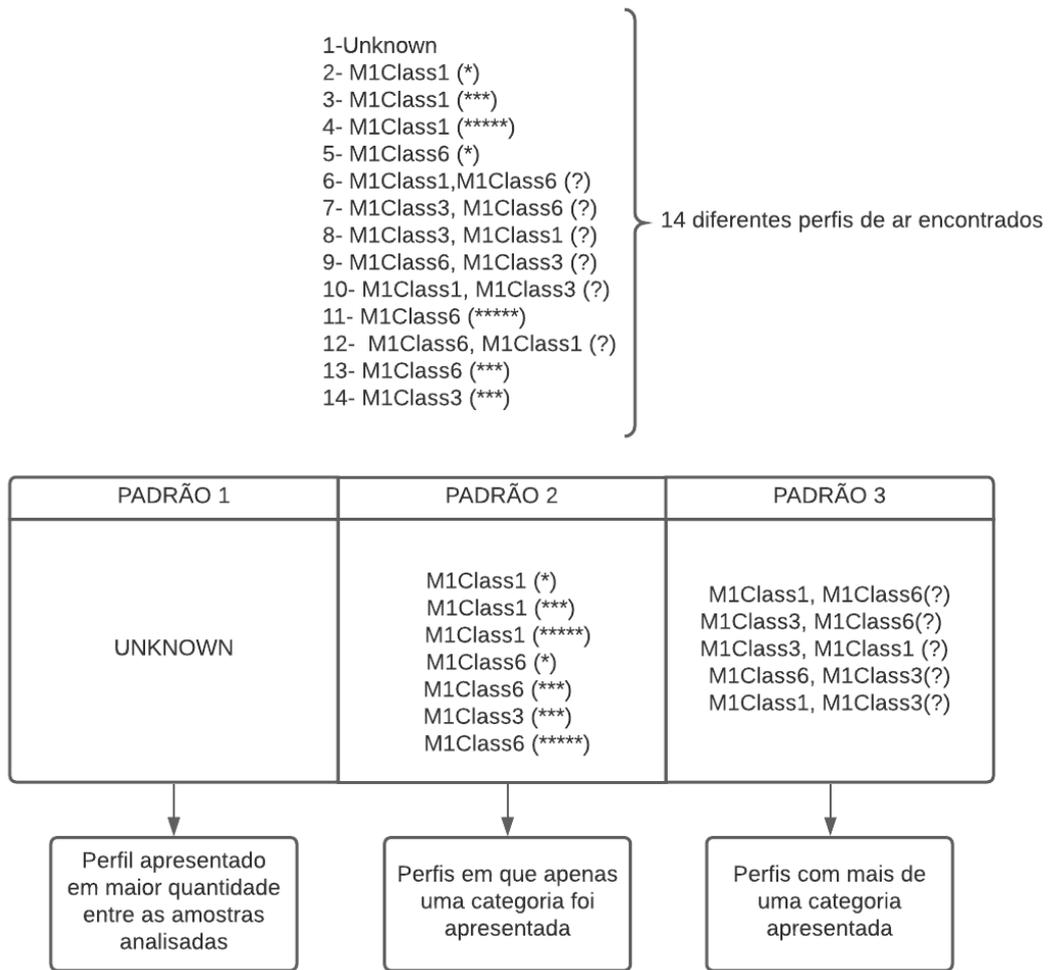


Fonte: Do autor (2020).

Onde PAV = Pneumonia Associada Ventilação Mecânica.

Durante toda a análise dos gases, no decorrer da coleta dos dados, foram identificados 14 diferentes perfis de ar. A **Figura 03** ilustra quais foram os perfis de ar encontrados e como foi realizado o agrupamento dos diferentes perfis, já que do ponto de vista estatístico não seria possível realizar, com o número de pacientes incluídos, uma análise utilizando todos esses perfis. Em consequência deste agrupamento dos perfis de ar exalados, foram criados 3 diferentes padrões de ar, padrão 1, padrão 2 e padrão 3.

Figura 3 Processo de formação dos diferentes padrões de ar.



Fonte: Do autor (2020)

Onde: M1 = Método 1 (o aparelho disponibiliza 5 diferentes tipos de métodos ("treinos") para detecção dos compostos orgânicos voláteis presentes nas amostras de ar); Class = Qualidade da amostra de ar; * = Intensidade com que a característica do ar foi detectada (varia de zero a 5 asteriscos, sendo 5 a melhor intensidade); Presença de duas qualidades de ar (Exemplo: M1Class1,M1Class3(?)) = detecção de dois tipos diferentes de ar na mesma amostra sendo o primeiro ar descrito o mais predominante.

Na comparação entre o grupo PAV e o grupo não PAV não houve diferença estatística entre as principais características dos pacientes no momento da inclusão. Idade média de 60 anos (P=0,29), predomínio do sexo masculino em ambos os grupos (P=0,66), pacientes internados principalmente por motivos clínicos (P=0,21), escore de gravidade SAPS com pontuação média de 52,5 (P=0,38) e escore de disfunção orgânica SOFA com pontuação média de 8,4 (P=16). (Tabela 2). Na regressão binária

nenhuma destas variáveis foram independentemente associadas a ocorrência de PAV.

Tabela 2 Características dos pacientes no momento da inclusão no estudo.

Variáveis	PAV (n=23)	N-PAV (n=60)	p	RR (IQ)
Idade				
anos, média (SD)	58 (16)	62 (15)	0.29	
Sexo				
Masculino, n (%)	15 (65,2)	36 (60)	0.66	
Motivo Internação				
Clínico, n (%)	14 (60)	30 (50)		REF
Cirurgia urgência, n (%)	8 (34,7)	18 (30)	0.21	0.52 (0.15-1.7)
Cirurgia eletiva, n (%)	1 (4,3)	12 (20)		1.43 (0.15-1.3)
Comorbidades				
nenhuma, n (%)	8 (34,7)	19 (31,6)		
Pulmonar, n (%)	2 (8,6)	6 (10)	0.95	
Outras*, n (%)	13 (56,5)	35 (58,3)		
SAPS , média (SD)	50 (18)	55 (20)	0.38	
SOFA D1 , média (SD)	7.9 (2.6)	9 (3.5)	0.16	0.85 (0.71-1.01)
PCR D1 , média (SD)	84 (86)	106 (90)	0.32	

Fonte: Dados do autor (2020).

Onde SD = Desvio Padrão; PAV = Pneumonia Associada a Ventilação; N-PAV = grupo não PAV; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score; D1 = Dia 1; PCR = Proteína C Reativa; * = Doenças Cardiovasculares e Diabetes.

Dentre as características encontradas dos pacientes que apresentaram o padrão 1, 2 ou 3 de ar exalado também não houve diferença quanto as variáveis analisadas. (Tabela 3)

Tabela 3 Características dos pacientes em relação a cada padrão de ar encontrado nas primeiras 12 horas de admissão entre os grupos PAV e não PAV.

Variáveis	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	P
Idade				
<i>Anos, média (SD)</i>	65 (15)	57 (17)	61 (12)	0.89
Sexo				
<i>Masculino, n (%)</i>	18 (58)	21 (63)	12 (63)	0.88
Motivo internação				
<i>Clínico, n (%)</i>	19 (61)	15 (45)	10 (52)	0.30
Comorbidades pulmonares, n (%)				
	3 (9,6)	3 (9)	2 (10)	0.84
SAPS, média (SD)	53 (22)	57 (18)	48 (19)	0.29
SOFA D1, média (SD)	8.5 (3.4)	8.8 (3.1)	8.8 (3.6)	0.19
PCR D1, média (SD)	86 (85)	121 (97)	82 (77)	0.18

Fonte: Dados do autor (2020).

Onde SD = Desvio Padrão; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score; D1 = Dia 1; PCR = Proteína C Reativa.

Os padrões de ar analisados nas primeiras 12 horas após a instalação da ventilação mecânica (ar admissão) foram preditores quanto ao desenvolvimento de PAV durante a internação ($p=0,018$). Entretanto, a análise dos padrões de gases exalados 24 horas antes do diagnóstico clínico de PAV (ar pré-PAV) não foram

preditores do desenvolvimento de PAV ($p=0,35$). Em relação a mudança dos padrões de ar analisados ao longo da internação dos participantes, também não houve alteração significativa ($p=0,3$). (Tabela 4). Somente os padrões do ar exalado na admissão foram independentemente associados a presença de PAV.

Tabela 4 Relação entre os padrões de ar encontrados e o desenvolvimento de PAV.

	PAV (n=23)	N-PAV (n=60)	p	RR (IQ)
Ar admissão				
Padrão 1, n (%)	3 (13)	28 (46)	0.018	REF
Padrão 2, n (%)	13 (56)	20 (33)		8.05 (1.8-35)
Padrão 3, n (%)	7 (30)	12 (20)		5.9 (1.2-29)
Ar pré-PAV				
Padrão 1, n (%)	6 (26)	15 (25)	0.35	
Padrão 2, n (%)	11 (47)	11 (18)		
Padrão 3, n (%)	6 (26)	8 (13)		
Mudança*				
Sim, n (%)	9	18	0.3	

Fonte: Dados do autor (2020).

Onde PAV = Pneumonia Associada a Ventilação; N-PAV = grupo não PAV; Ar admissão = amostra de ar analisada até 12 horas após inclusão; Ar pré-PAV = amostra de ar analisada 24 horas antes do diagnóstico clínico de PAV; * mudança do padrão de ar durante a internação dos participantes.

O tempo médio de ventilação mecânica e dias de internação em UTI foram maiores no grupo PAV, conforme esperado. O grupo PAV apresentou em média 13 dias de ventilação mecânica comparado a 5 dias do grupo não-PAV ($P=0,0001$). O mesmo ocorrendo com os dias de internação na UTI sendo 17 dias em média no grupo PAV e 9 dias no grupo não-PAV ($P=0,0001$). Apesar disso, o padrão do ar exalado coletado na admissão não teve relação com tempo de VM ($p=0,28$) ou com os dias de

internação na UTI ($p=0,40$). Isto também se repete para o ar pré-pav ($p=0,40$ e $p=0,41$) e para o ar após o diagnóstico de PAV ($p=0,58$ e $p=0,23$).

Dos 23 participantes do grupo PAV, $n = 12$ (52%) apresentaram PAV precoce e $n = 11$ (48%) PAV tardia. O ar da admissão foi capaz de predizer PAV, como vimos na tabela anterior, entretanto, não foi capaz de diferenciar PAV tardia e PAV precoce. (Tabela 5).

Tabela 5 Relação entre os padrões de ar e a temporalidade da PAV.

	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	p
Ar Admissão				
Precoce, n (%)	3 (100%)	7 (53,8)	2 (28,5)	
Tardia, n (%)	0	6 (46,1)	5 (71,4)	0,115
Ar Pré-PAV				
Precoce, n (%)	4 (66,6)	6 (54,5)	2 (33,3)	
Tardia, n (%)	2 (33,3)	5 (45,4)	4 (66,6)	0,501

Fonte do autor (2020).

Onde PAV = Pneumonia Associada a Ventilação mecânica; Precoce = PAV diagnosticada menos ou em até 96 horas a partir do início da ventilação mecânica invasiva; Tardia = PAV diagnosticada em mais de 96 horas do início da ventilação mecânica invasiva; Ar pré-PAV = amostra de ar analisada 24 horas antes do diagnóstico clínico de PAV; Ar Admissão = amostra de ar analisada até 12 horas após inclusão.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi investigado a capacidade da análise do ar exalado coletado pela via expiratória do circuito de ventilação mecânica em prever PAV. Atualmente, o diagnóstico de PAV, na prática clínica, ainda requer um conjunto de sinais, sintomas, alterações laboratoriais, alterações microbiológicas e radiológicas associados a um fator temporal (≥ 48 horas de ventilação mecânica invasiva) para se alcançar de fato um diagnóstico preciso (SPALDING, 2017). A ventilação mecânica invasiva requer um dispositivo endotraqueal para a liberação da pressão positiva e, conseqüentemente, a ventilação pulmonar e é este dispositivo o responsável direto pela predisposição dos pacientes em assistência ventilatória mecânica em desenvolver PAV durante sua internação. A busca por um diagnóstico precoce e fácil a beira leito é de grande importância para o início do tratamento da PAV (SCHNABEL, et al., 2015).

As variáveis próprias dos participantes no momento da inclusão no estudo foram semelhantes entre os grupos PAV e não PAV e, ao mesmo tempo, selecionados indivíduos idosos (em torno de 60 anos), internados principalmente por patologias clínicas, com scores de gravidade e disfunção orgânica de pontuações elevadas na admissão em UTI (score SAPS ≥ 50 pontos e score SOFA ≥ 7 respectivamente). O conjunto destas características predizem maiores tempo de ventilação mecânica, maiores tempo de internação em UTI e, conseqüentemente, chance aumentada de infecções relacionadas a assistência à saúde como a PAV (GUTIÉRREZ, et al., 2019).

Acredita-se que o indivíduo que desenvolve PAV apresente alguma mudança no perfil de ar exalado antes do diagnóstico clínico desta pneumonia e, portanto, uma das vantagens e prerrogativas deste estudo foi a comparação dos perfis de ar nos momentos da admissão e nos momentos próximos ao diagnóstico clínico de PAV. Assim, pôde-se comparar de forma temporal os diferentes tipos de ar ao longo da permanência dos pacientes em ventilação mecânica e, também, realizar uma comparação entre as amostras do grupo PAV e não PAV.

O ar pré-PAV (ar analisado durante as 24 horas que antecederam o diagnóstico de PAV) não foi capaz de prever pneumonia associada a ventilação mecânica conforme esperado pelos autores do estudo. Entretanto, a análise das amostras de ar das 12 horas da admissão (ar admissão) foi capaz de prever o diagnóstico de PAV. Isto pode ser explicado pelo fato do desenvolvimento da PAV ter relação com fatores

intrínsecos do próprio indivíduo, ou seja, algumas características próprias da população estudada, não identificadas neste estudo, foram capazes por si só de prever PAV. Dentre estas características deve-se destacar o grau de inflamação, a qualidade e a intensidade do estresse oxidativo presente na mucosa respiratória no momento da inclusão destes participantes. Este resultado também não foi, de alguma maneira, influenciado pelas características próprias dos indivíduos (idade, sexo, comorbidades, motivo de internação, SOFA, SAPS e valor de PCR) quando são distribuídos em relação ao padrão 1, 2 ou 3 de ar estudados, pois não houve diferença entre estas variáveis entre os três grupos. Os compostos orgânicos voláteis são frutos do estresse oxidativo presente no epitélio da árvore respiratória e esta inflamação pode ser facilitadora para o desenvolvimento de PAV neste grupo de pacientes (CALENIC et al, 2015). Outro resultado encontrado, e que corrobora por esta discussão, foi a não mudança do padrão do ar ao longo do acompanhamento dos participantes. Observou-se que nos pacientes que desenvolveram PAV o padrão do ar permaneceu semelhante desde o início da inclusão. Algo adquirido durante a internação (Exemplos: colonização de determinados microrganismos já presentes no sistema respiratório, episódios de microaspirações e outros fatores de risco já conhecidos na literatura), provavelmente não teve relação direta no desenvolvimento da PAV a ponto de mudar a qualidade do ar analisado. As características inflamatórias próprias do epitélio respiratório dos participantes, já no momento da inclusão, que podem ter sido responsáveis pela predição do ar admissão no diagnóstico de PAV (LOECHESA, et al., 2018).

Durante todas as análises do ar realizadas ao longo do trabalho, o aparelho foi calibrado e treinado a partir do ar ambiente e, esta maneira de avaliação pode ter influenciado nos resultados. O Cyranose 320[®] é uma ferramenta que possui a capacidade de aprender a detectar odores a partir de uma memória armazenada em seu software. Esta funcionalidade permite o uso do aparelho na detecção de odores específicos ou semelhantes em várias áreas da saúde, como na detecção precoce do câncer colorretal e no auxílio diagnóstico de algumas patologias do trato respiratório como na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (ALTOMARE, et al., 2013) (DRAGONIERI, et al., 2017). Há possibilidade, caso o aparelho seja treinado a partir de amostras de ar de indivíduos já com o diagnóstico firmado de PAV e com ar de cepas de microrganismos mais comuns em unidades de terapia intensiva, de que os resultados sejam mais preditores e que se identifique de uma maneira mais refinada

uma mudança do padrão de ar a ponto de caracterizar um diagnóstico precoce de PAV. Esta hipótese pode justificar o motivo de não ter ocorrido mudança significativa do padrão de ar durante a evolução dos casos que desenvolveram PAV, pois o aparelho não estava treinado (calibrado) para detecção específica de odores semelhantes de pacientes com diagnóstico de PAV.

O ar da admissão foi capaz de prever PAV, entretanto não foi eficaz para predição de gravidade no grupo PAV. Esperava-se que no grupo PAV a mortalidade também fosse maior que no grupo controle e isso não aconteceu, a taxa de mortalidade foi semelhante entre os grupos, (OLIVIERI, et al., 2018) (SAIED, et al., 2019). Conseqüentemente, nesta população estudada não se mostrou relação direta entre PAV e gravidade. Isto se deveu, provavelmente, pelo pequeno tamanho da amostra alcançada no grupo PAV. É possível haver uma relação direta entre o ar analisado como preditor de PAV e este mesmo ar prever gravidade em uma amostra populacional maior.

De forma semelhante tanto o ar admissão quanto o ar pré-PAV não foram capazes de diferenciar PAV-precoce e PAV-tardia. Isso pode ser decorrente da pequena amostra obtida no grupo PAV e, também, pela calibragem do aparelho ter sido em relação ao ar ambiente. É possível que o aparelho treinado e calibrado em amostras de ar de indivíduos com PAV, haja algum resultado em predição quanto a classificação temporal da PAV (precoce ou tardia).

O trabalho conseguiu, de forma eficiente, incluir uma população que, de acordo com a literatura atual, representa os indivíduos mais propensos a desenvolver PAV durante a internação. Os resultados encontrados neste estudo encorajam a produção de outros trabalhos científicos com o uso do nariz eletrônico para o diagnóstico de PAV e os seus determinantes microbiológicos. Já existem estudos demonstrando a importância da análise do ar exalado em algumas infecções pulmonares, ou seja, na identificação do microorganismo responsável pela infecção (SUAREZ-CUARTIN, et al., 2018). A suspeição do germe causador da PAV a beira leito pode possibilitar o tratamento antimicrobiano precoce e minimizar o uso indiscriminado de antibióticos durante a espera pelos resultados de culturas de secreções respiratórias.

6 CONCLUSÃO

A utilização do aparelho nariz eletrônico *Cyranose 320*[®], através da análise do ar exalado durante as primeiras 12 horas do uso da ventilação mecânica invasiva, foi capaz de prever o desenvolvimento de pneumonia associada a ventilação mecânica na população estudada internada em unidade de terapia intensiva. Entretanto, as diversas amostras de ar captadas pelo nariz eletrônico não foram capazes de prever gravidade, assim como, identificar o desenvolvimento de pneumonia associada a ventilação mecânica precoce ou tardia entre os participantes.

REFERÊNCIAS

Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, Trizio L, Travaglio E, Tutino M, Dragonieri S, Memeo V, de Gennaro G. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer, *Br. J. Surg.* 2013;(100):144–150.

AMANN A, Costello Bde L, Miekisch W, Schubert J, Buszewski B, Pleil J, Ratcliffe N, Risby T. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva, *J. Breath Res.* 2014;(8):340-401.

Arasaradnam RP, McFarlane M, Daulton E, Skinner J, O'Connell N, Wurie S, Chambers S, Nwokolo C, Bardhan K, Savage R, Covington J. Non-invasive exhaled volatile organic biomarker analysis to detect inflammatory bowel disease (IBD)., *Dig. Liver Dis.* 2016(48):148–153.

Arasaradnam RP, McFarlane M, Ling K, Wurie S, O'Connell N, Nwokolo CU, Bardhan KD, Skinner J, Savage RS, Covington JA. Breathomics - exhaled volatile organic compound analysis to detect hepatic encephalopathy: a pilot study., *J. Breath Res.* 2016(10):160-172.

Bassi GL, Senussi T, Xiol EA. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2017, 30:214–220.

Calenic B, Miricescu D, Greabu M, Kuznetsov AV, Troppmair J, Ruzsanyi V, Amann A. Oxidative stress and volatile organic compounds: interplay in pulmonary, cardiovascular, digestive tract systems and cancer, *Open Chem.* 2015;13(1)32-45.

Chiu S, Wang J, Chang K. A Fully Integrated Nose-on-a-Chip for Rapid Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Ieee Trans. Biomed. Circuits Syst. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE).* 2014;8(6):765-778.

Covington JA, Van Der Schee MP, Edge AS, Boyle B, Savage RS, Arasaradnam RP. The application of FAIMS gas analysis in medical diagnostics, *Analyst.* 2015;140:67752015; 140:6775–6781.

Dragonieri S, Pennazza G, Carratu P, Resta O. Electronic Nose Technology in Respiratory Diseases, Lung 2017

Fernandes A. Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar (ABIH). Infecção do Trato Respiratório: Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica - PAV: diagnosticada após 48 horas de ventilação mecânica até sua suspensão. In: BRASÍLIA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. (Org.). Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2013;49-72.

Gutiérrez JM, Borromeo AR, Dueño AL, Paragas ED, Ellasus RO, Fabia RS, Abriam JA, Sonido AE, Hernandez MA, Generale JA, Sombillo RC, Lacanaria MG, Centeno MM, Laoingco JR, Domantay JA. Clinical epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients: protocol for a large-scale systematic review and planned meta-analysis, Systematic Reviews 2019 8:180.

Hockstein NG, Thaler ER, Lin Y, Lee DD, Hanson CW. Correlation of pneumonia score with electronic nose signature: a prospective study. Annals Of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2005;114(7):504-508.

Hockstein NG, Thaler ER, Torigian D, Miller WT Jr, Deffenderfer O, Hanson CW.. .. Diagnosis of pneumonia with an electronic nose: correlation of vapor signature with chest computed tomography scan findings. The Laryngoscope. 2004;114(10):1701-1705.

Humphreys L, Orme RM, Moore P, Charaklias N, Sahgal N, Pont NP, Magan N, Stone N, Kendall CA. Electronic nose analysis of bronchoalveolar lavage fluid. European Journal Of Clinical Investigation. Wiley-Blackwell. 2010;41(1):52-58.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD,

File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press (OUP). 2016;63(5):61-111.

Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, Magill SS, Maragakis LL, Priebe GP, Speck K, Yokoe DS, Berenholtz SM. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect. Control*. Cambridge University Press. 2014;35(8):915-936.

Klompas M. Ventilator-Associated Events: What They Are and What They Are Not. *Respir Care* 2019;64(8):953–961.

Loechesa IM, Rodriguezb AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia: USA. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Oct;24(5):347-352.

Mizgerd JP. Acute Lower Respiratory Tract Infection, *N Engl J Med* 2008;358:716-27.

Olivieri A, Del Monte D, Benacchio L, A, Baiocchi M, Allegri C, L, Carlot A, L, Bonato A, M, Medè A, Bianchin A, Peta M, M, Rampazzo R, Pedrini A, Dalsasso M, Saggiaro D, Zennaro A, Ori C, Pizzirani E. An Observational Veneto Research on Ventilator-Associated Pneumonia (OVeRVAP): attributable mortality and cumulative incidence of ventilator-associated pneumonia, *Minerva Anesthesiol*. 2018 Jul;84(7):811-819

Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Tisch U, Haick H. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors., *Br. J. Cancer*. 2010;(103):542-551.

Pereira J, Porto-Figueira P2, Cavaco C3, Taunk K4, Rapole S5, Dhakne R6, Nagarajaram H7, Câmara JS8. Breath analysis as a potential and non-invasive frontier in disease diagnosis: an overview., *Metabolites*. 2015;(5):3-55.

Rodrigues PMA, Carmo Neto E, Santos LRC, Knibel MF. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2005;35(11):1084-1091.

Sahota AS, Gowda R2, Arasaradnam RP3, Daulton E4, Savage RS5, Skinner JR6, Adams E7, Ward SA8, Covington JA. A simple breath test for tuberculosis using ion mobility: A pilot study., *Tuberculosis (Edinb)*. 2016(99):143–146.

Saied W, Bruno Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Jean Reignier, Marcotte G, Siami S, Bouadma L, Darmon M, Montmollin E, Argaud L, Kallel H, Garrouste-Orgeas M, Soufir L, Schwebel C, Souweine B, Glodgran-Toledano D, Papazian L, Timsit JF, OUTCOMEREA Study Group. A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia, *Crit Care Med*. 2019 Mar;47(3):345-352.

Schnabei RM, Boumans ML, Smolinska A, Stobberingh EE, Kaufmann R, Roekaerts PM, Bergmans DC. Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Medicine*. Elsevier BV. 2015;109(11):1454-1459.

Schnabel R, Fijten R, Smolinska A, Dallinga J, Boumans M, Stobberingh E, Boots A, Roekaerts P, Bergmans D, Schooten FJ. Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia, *Scientific Reports*, 2015.

Slutsky, A. S. *History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. American Journal of Respiratory and Critical Care* 2015.

Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions, *Crit Care Clin* 2017.

Spanel P, Smith D. Selected ion flow tube mass spectrometry analyses of stable isotopes in water: isotopic composition of H_3O^+ and H_3O^+ (H_2O)₃ ions in exchange reactions with water vapor, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2000;(11):866-875.

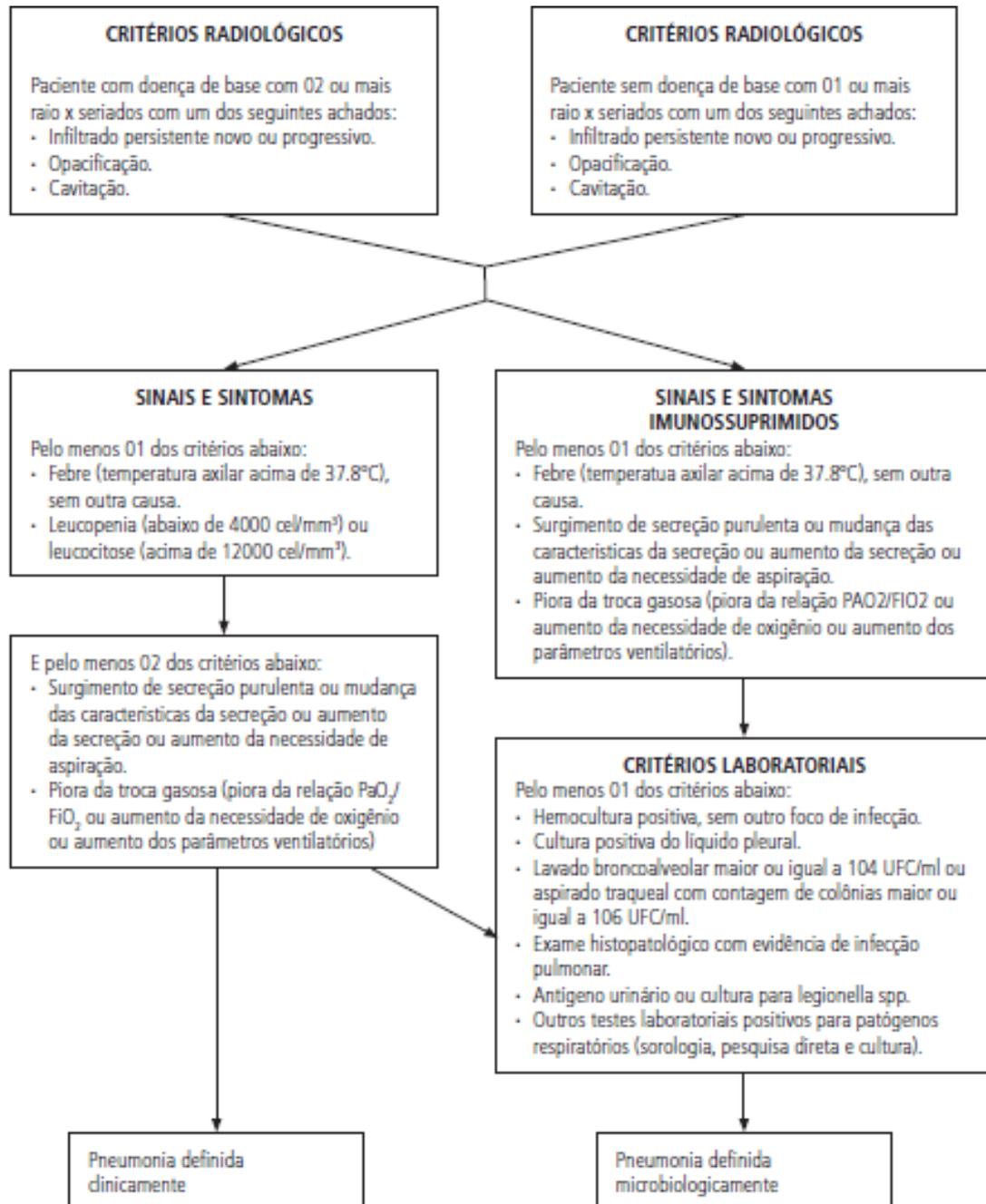
Suarez-Cuartin G, Giner J, Merino JL, Troyano AR, Feliu A, Perea L, Sanchez-Reus F, Castillo D, Plaza V, Chalmers JD, Sibila O. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* and airway bacterial colonization by an electronic nose in Bronchiectasis, *Respiratory Medicine* 2018 doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.008.

Taucher J, Hansel A, Jordan A, Fall R, Futrell JH, Lindinger W. Detection of isoprene in expired air from human subjects using proton-transfer-reaction mass spectrometry., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1997;(11):1230-1234.

Wilson AD, Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath., *Metabolites.* 2015;(5):140–163.
Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017; 55-59, 2ª Edição.

ANEXO I – FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Pneumonia associada à ventilação mecânica – PAV: infecção Diagnosticada após 48h de ventilação mecânica até a sua suspensão.



ANEXO II - APROVAÇÃO DO ESTUDO

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PERFIL DO AR EXALADO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Pesquisador: felipe dal pizzol

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07789019.0.0000.5364

Instituição Proponente: SOCIEDADE LITERARIA E CARITATIVA SANTO AGOSTINHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.322.470

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa que será realizada uma coorte, que incluirá todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, internados em UTI geral e submetidos a VM invasiva, após autorização da participação mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou familiar responsável. Serão excluídos do estudo os pacientes que apresentem algum tipo de imunodeficiência, sob cuidados paliativos exclusivos, em insuficiência hepática grave ou renal com demanda de terapia de dialítica substitutiva. Também serão excluídos pacientes que apresentem outros tipos de doenças pulmonares parenquimatosas, como por exemplo, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e bronquiectasias. Os dados de pacientes que permanecerem sob VM por menos de 48 horas serão utilizados como controle adicional.

A primeira medida do perfil do ar exalado será feita durante as primeiras 12 horas de instalação da VM. As

demais medidas serão realizadas diariamente, uma vez ao dia, até três dias após o diagnóstico de PAV ou o completo desmame da VM, o que ocorrer primeiro.

A coleta do ar exalado será realizada através do acoplamento de um saco coletor à saída expiratória do ventilador mecânico durante 10 ciclos respiratórios consecutivos. Em até 30 minutos após a coleta, o saco coletor será conectado ao nariz eletrônico para análise.

O Cyranose 320®, nariz eletrônico utilizado neste estudo, é um dispositivo portátil, composto por uma pequena bomba, uma fonte de energia, microcircuitos e um nanosensor de 32 canais. Cada canal deste sensor consiste em um composto de polímero de carbono capaz de criar uma via de condução através da combinação de polímeros única para cada sensor. Quando o polímero de carbono entra em contato com moléculas da amostra, ele se dilata de maneira variável, rompendo a via de condução do polímero de carbono e alterando a resistência elétrica do sensor. A resposta de cada sensor particular a um determinado odor (e suas moléculas voláteis) é uma função da característica do polímero do sensor.^{6,7} As análises serão realizadas com dois diferentes métodos no aparelho. Na condição basal, ocorrerá a calibração com ar ambiente. Em uma segunda análise, a ferramenta será "treinada" para determinar padrões de ar exalado

6

associados à PAV através da exposição ao ar exalado de 10 pacientes com diagnóstico de PAV de acordo com o Anexo 1.

Serão colhidos dados demográficos, presença de patologias crônicas preexistentes, escores de gravidade (SAPS-3 e SOFA) e informações clínicas diárias.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO GERAL**

Determinar a acurácia do perfil do ar exalado medido diariamente pelo nariz eletrônico no diagnóstico de PAV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a acurácia do perfil do ar exalado para diagnóstico de PAV microbiologicamente comprovada ou não;
- Determinar a acurácia do perfil do ar exalado para determinar a gravidade da PAV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos serão mínimos, devidamente descritos no projeto e no TCLE

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já aprovado, número de parecer: 3.189.826.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto já aprovado, número de parecer: 3.189.826.

AProvar.

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_1328245_E1.pdf	04/04/2019 09:05:00		Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFID.pdf	04/04/2019 09:01:43	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_Isencao_TCLE.pdf	04/04/2019 08:57:10	felipe dal pizzol	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_perfil.pdf	12/02/2019 16:12:11	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Carta_aceite.pdf	12/02/2019	felipe dal pizzol	Aceito

Outros	Carta_aceite.pdf	08:34:15	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/02/2019 17:18:43	felipe dal pizzol	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Nariz_PAV.pdf	01/02/2019 17:16:49	felipe dal pizzol	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 13 de Maio de 2019

Assinado por:
Ana Paula Ronzani Panatto
(Coordenador(a))