



## **Artigo comentado AMIB**

### **Comitê de Seps e Infecção**

Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically-ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial  
Niederman NS, Alder J, Bassetti M, et al. Lancet Infect Dis 2019. DOI:  
10.1016/S1473-3099(19)30574-2

Pneumonia hospitalar (PH) e pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM) são infecções comuns em UTIs, associadas a morbimortalidade significativa. A taxa de cura clínica não é ideal (36 – 69% em estudos clínicos), em decorrência do perfil crescente de resistência antimicrobiana, das concentrações intralveolares insuficientes para uma resposta satisfatória e pelo perfil de toxicidade dos antimicrobianos IV. Dentro deste contexto, se justifica avaliar o real benefício da antibioticoterapia inalatória.

Delineamento: ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de fase 3, multicêntrico (Europa, América do Sul, Estados Unidos e Ásia). Randomização estratificada por região e por APACHE, com randomização 1:1 e sigilo de alocação preservada (randomização por central telefônica).

População em estudo: pacientes >18 anos, com diagnóstico clínico-radiológico de pneumonia com fatores de risco para Gram-negativos multirresistente, intubados em VM, hipoxêmicos ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ ) e com CPIS  $\geq 6$ . Critérios de exclusão: uso prévio (>48h) de antibiótico sistêmico para cobertura pneumonia por Gram-negativo.

Intervenção e comparativo: amicacina inalatória (400mg de 12/12h por 10 dias) versus placebo. Uso concomitante de antibioticoterapia IV, direcionado

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)



através de diretrizes locais e de perfil antimicrobiano. Grupos intervenção e placebo receberam uma média de 18 dias de antibiótico IV.

Desfechos: o desfecho primário de eficácia foi sobrevida até a visita tardia de follow up (entre dias 28 e 32). Uma vez atingindo o desfecho primário, haveria a análise de desfechos secundários de eficácia: mortalidade relacionada a pneumonia, resposta clínica precoce (queda no CPIS até dia 10), dias em VM, tempo de internação na UTI.

Resultados principais: foram randomizados 725 pacientes (362 no grupo amicacina e 363 no grupo placebo), com um APACHE II médio de 20 pontos em ambos os grupos. Aproximadamente metade dos pacientes apresentaram PAVM, 29% PH e 16% pneumonia adquirida na comunidade. Pouco mais da metade dos patógenos isolados apresentaram algum perfil de resistência, sendo apenas 1% deles panresistentes. Não houve diferença na sobrevida entre os grupos (75% no grupo amicacina e 77% no grupo placebo: OR 0,98; IC 95% 0,69 – 1,4;  $p = 0,95$ ). Desfechos secundários não foram testados para significância uma vez que o desfecho primário não apresentou diferença entre os grupos, porém sem diferença aparente entre eles.

Comentários: estudo com delineamento adequado, de qualidade metodológica aceitável, que planejou avaliar a superioridade da intervenção em um desfecho primário clinicamente relevante. A variabilidade da terapia padrão em cada centro, como também o uso prolongado de antibioticoterapia sistêmica (> 7 dias) podem limitar o impacto da terapia em estudo. Os achados deste estudo vêm ao encontro de estudos prévios no assunto, sugerindo que, caso haja um real benefício da antibioticoterapia inalatória, ela deve se dar como uma intervenção de resgate, em pacientes portadores de pneumonia causada por patógenos panresistentes.