

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA

Ana Carolina Souza Oliveira

**Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na mortalidade**

Orientadora: Prof. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Co-orientador: Prof. Dr Thulio Marquez Cunha

Uberlândia

2015

Ana Carolina Souza Oliveira

**Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência  
bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na  
mortalidade**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Co-orientador: Prof. Dr Thulio Marquez Cunha

Uberlândia

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

- O48p Oliveira, Ana Carolina Souza, 1978-  
2015 Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na mortalidade / Ana Carolina Souza Oliveira. - 2015.  
81 f.
- Orientadora: Denise Von Dolinger de Brito Röder.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.
1. Ciências médicas - Teses. 2. Pneumonia - Teses. 3. Bacterioses - Teses. 4. Mortalidade - Teses. I. Röder, Denise Von Dolinger de Brito, . II. Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

---

CDU: 61

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Souza-Oliveira, Ana Carolina

Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na mortalidade.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: 31/3/2015

Banca Examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dra. Karinne Spirandelli Carvalho Naves

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

Aos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI) da Universidade Federal de Uberlândia e aos seus familiares, que em um momento de tantas incertezas, sofrimento e até mesmo alegrias, depositam toda confiança e esperança na equipe da UTI

## AGRADECIMENTOS

A minha orientadora **Denise Von Dolinger de Brito Röder** pela oportunidade e disponibilidade na concretização desta conquista.

Ao meu co-orientador **Thulio Marquez Cunha** também pela oportunidade para o meu crescimento pessoal e profissional e pela confiança.

A minha mãe, **Daurea**, o meu grande exemplo de pesquisadora e que sempre me incentivou a me tornar uma pessoa e profissional melhor.

Ao meu pai, **Sebastião**, por sempre acreditar em mim e me incentivar em minhas superações.

A minha irmã **Cecília**, um anjo que Deus colocou em minha vida, que com toda sua experiência profissional e o seu amor incondicional me ajudou imensamente em todas as etapas para conclusão do meu mestrado.

Ao meu esposo, **Rodrigo**, pelo amor e por compreender todos os meus momentos de ausência.

A minha filha, **Ana Cecília**, que mesmo tão pequena, já se mostrou muito companheira permitindo que eu tivesse uma gravidez tranquila mesmo com tantos desafios.

Aos meus amores, **Godofredo, Quitéria, Líris e Lóris**, grandes companheiros em toda minha vida profissional, mesmo naqueles dias exaustivos e intermináveis.

A minha grande amiga, **Liliane** pela amizade, companheirismo, incentivo e imensa ajuda em tudo já precisei tanto em minha vida pessoal e quanto profissional.

Aos **amigos da Unidade de Terapia Intensiva de Adulto** da Universidade Federal de Uberlândia pelo imensa ajuda, incentivo e compreensão pelos meus momentos de ausência.

Ao médico responsável pela comissão de infecção hospitalar da Universidade Federal de Uberlândia, **Gustavo Camargo Lopes**, pelo incentivo e pela ajuda em todos os momentos que foram necessários.

A amiga, **Fabiola**, pela amizade e por compartilhar de sua experiência sua experiência pessoal e profissional em todos os momentos.

... E aprendi que se depende sempre de tanta e muita gente diferente. Toda pessoa sempre é as marcas das lições diárias de tantas outras pessoas. E é tão bonito quando a gente entende que a gente é tanta gente onde quer que a gente vá. E é tão bonito quando a gente sente que nunca está sozinho por mais que pense estar... (Gonzaguinha, Caminhos do Coração)

## RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), é a infecção nosocomial mais prevalente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), associada a elevada taxa mortalidade (14-70%). O objetivo do estudo foi avaliar os fatores que influenciam o óbito dos pacientes com PAV, com destaque para à resistência bacteriana, descalonamento e erros de prescrição de antibióticos. Foi realizado estudo retrospectivo realizado na UTI de adultos da Universidade Federal de Uberlândia, em que foram incluídos 120 casos de PAV. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para análise das variáveis qualitativas, o teste t de Student para variáveis quantitativas e a regressão logística múltipla para determinar os preditores de mortalidade. Foi identificado elevada mortalidade por PAV de 35% com alta taxa de resistência antimicrobiana. O descalonamento de antibióticos e a presença de bactérias resistentes não influenciaram na mortalidade. O principal erro de prescrição de antibióticos foi o atraso no inicio do antibiótico (66,6%). Dentre os erros de prescrição de antibióticos, os pacientes que utilizaram dose de ataque incorreta morreram 4 vezes mais ( $P=0,031$ ) e os que não ajustaram pela função renal morreram 3 vezes mais ( $P=0,000$ ). A análise de regressão logística múltipla constatou que o ajuste incorreto pela função renal foi o único fator que interferiu na mortalidade (1,803-42,531,  $R^2$  de 0,469) . Em conclusão, os erros de prescrição de antibióticos influenciaram na mortalidade de pacientes com PAV, reforçando que tratamento adequado da PAV ainda é um desafio que merece ser continuamente reavaliado, para que a resposta clínica esperada com a terapêutica seja garantida.

**Palavras-chave:** Mortalidade. Descalonamento. Ventilação mecânica. Erros prescrição. Resistência bacteriana. Pneumonia.

## ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most prevalent nosocomial infection in intensive care unit (ICU), associated with high mortality rate (14-70%). The objective of this study is evaluate the factors that influence the death of patients with VAP, especially bacterial resistance, prescription errors and de-escalation of antibiotics. Was developed a retrospective study in adult ICU of the Federal University of Uberlândia, which included 120 patients with VAP. We used the chi-square test for qualitative variables, the Student t test for quantitative variables and multiple logistic regression to determine the predictors of mortality. Was identified high mortality of VAP (35%), with a high rate of antimicrobial resistance. The de-escalation of antibiotics and the presence of resistant bacteria had no effect on mortality. The more frequent error prescription of antibiotics was the delay in the start of antibiotic (64.4%). Among the antibiotic prescription errors, patients using incorrect attack dose died 4 times more ( $P = 0.031$ ) and who did not correction by renal function died 3 times more ( $P = 0.000$ ). The multiple logistic regression analysis found that the incorrect adjustment for renal function was the only factor that interfered in mortality (1,803-42,531,  $R^2$  de 0,469). In conclusion, antibiotic prescription errors influenced mortality of patients with VAP, stressing that adequate treatment of VAP is still a challenge that deserves to be continually reassessed, so that the expected clínical response to therapy be guaranteed.

**Keywords:** Mortality. De-escalation. Errors prescription. Bacterial resistance. Mechanical ventilation. Pneumonia.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica .....	1
1.2 Resistência Antimicrobiana.....	4
1.3 Terapêutica na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.....	7
1.4 Descalonamento de Antimicrobianos .....	8
1.5 Erros de Prescrição de Antimicrobianos .....	9
2. OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivos Gerais .....	13
2.2 Objetivos Específicos .....	13
3. METODOLOGIA.....	14
3.1 Local do Estudo .....	14
3.2 Tipo de Estudo.....	14
3.3 Critérios de inclusão e exclusão .....	14
3.4 Desenvolvimento do Estudo.....	15
3.5 Definições .....	19
3.6 Análise Estatística.....	25
3.7 Aspéctos Éticos.....	25
4. RESULTADOS .....	26
5. DISCUSSÃO .....	36
6. CONCLUSÃO.....	49

REFERÊNCIA .....	50
ANEXOS .....	62

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Descrição dos erros de prescrição de antimicrobianos .....	18
<b>Tabela 02:</b> Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pela função renal .....	23
<b>Tabela 03:</b> Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pelo peso (IMC maior que 30) .....	24
<b>Tabela 04:</b> Características clínicas e índices prognósticos dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia .....	27
<b>Tabela 05:</b> Características clínicas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia considerando o desfecho clínico alta ou óbito ....	29
<b>Tabela 06:</b> Descrição do perfil bacteriológico dos pacientes com diagnóstico de Pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia .....	31
<b>Tabela 07:</b> Descrição da evolução para o óbito em relação a resistência antimicrobiana das bactérias causadoras de Pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia .....	31
<b>Tabela 08:</b> Descrição da evolução para o óbito de acordo conduta adotada em relação ao antimicrobiano empírico prescrito inicialmente de pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia .....	32
<b>Tabela 09:</b> Avaliação dos erros de prescrição de antimicrobianos na Pneumonia associada à ventilação mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.....	33

**Tabela 10:** Avaliação dos fatores de interferência no desfecho dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal Uberlândia ..... 34

**Tabela 11:** Regressão logística múltipla dos fatores preditores de óbito da pneumonia associada à ventilação mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal Uberlândia..... 35

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AM** Ampicilina

**ATB** antimicrobiano

**APACHE II** Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System

**CCIH** Comissão de Infecção Hospitalar

**CrCl** Clearance de creatinina

**EPIC II** Extended Prevalence of Infection in Intensive Care

**ESBL**  $\beta$ -lactamases de espectro estendido

**DM** Diabetes mellitus

**HC-UFG** Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

**HAS** Hipertensão arterial sistêmica

**IMC** Índice de massa corpórea

**MR** Multirresistente

**MRSA** *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina

**PAV** Pneumonia associada à ventilação mecânica

**PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>** Relação entre a pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio

**SAPS III** Simplified Acute Physiology Score III

**SB** Sulbactam

**SMX** Sulfametazol

**TMP** Trimetoprima

**UTI Adulto/HC-UFU** Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

**UTI** Unidade de Terapia Intensiva

## 1 Introdução

### 1.1 Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

O paciente hospitalizado está constantemente exposto ao risco de aquisição de novas infecções, sendo este diretamente relacionado à gravidade da doença, comorbidades associadas, estado nutricional e imunológico, tempo de internação e procedimentos diagnósticos e terapêuticos (EMMERSON, 2000; VICENTE, 2003; LIMA; ANDRADE; HASS, 2007). Os pacientes internados na Unidade Terapia Intensiva (UTI) possuem vários fatores, que os predispõem para aquisição de novos processos infecciosos, que influenciam de maneira desfavorável a evolução, os custos e o tempo de internação hospitalar (ANGUS et al., 2001; BURKE, 2003).

Apesar dos pacientes hospitalizados em UTI representarem uma pequena parcela do total de pacientes internados, cerca de 20-25% das infecções hospitalares desenvolvem-se nestes pacientes, com altas taxas causadas por germes multirresistentes (MR) (FRAISE, 1997; CRAVEN; STEGER, 1996; SINGH; YU, 2000).

Pacientes críticos necessitam de constante monitorização por métodos invasivos, como cateterização urinária, cateteres intravasculares, intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Estes dispositivos rompem a barreira de defesa do hospedeiro predispondo ao desenvolvimento das principais infecções diagnosticadas UTI como: a infecção urinária, a bacteremia relacionada ao cateter central e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (BARBAS, 2006).

A pneumonia pode ser causada por microaspiração de micoorganismos da orofaringe previamente colonizada, inalação de aerossóis contendo bactérias, aspiração de conteúdo gástrico ou menos frequentemente, pela disseminação hematogênica de um foco distante (KOLLEF; MICCK, 2005; SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005).

Os principais fatores de risco para pneumonia hospitalar são: condições relacionadas a contaminação da orofaringe e/ou estômago, fatores que favorecem a aspiração de secreções para as vias aéreas inferiores ou refluxo gastrointestinal (intubação endotraqueal, uso de sonda gástrica ou enteral, posição supina, coma, imobilização), inadequada higienização das mãos e condições próprias do hospedeiro (idade, estado nutricional e imunológico e comorbidades) (TEJERINA et al., 2006; SBPT, 2007; CASON et al., 2007; MATEOS et al., 2011; RESENDE et al., 2013).

O Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) foi um estudo multicêntrico, internacional, prospectivo, de prevalência de infecções em UTI realizado

em apenas 1 dia, em que foram avaliadas características demográficas, fisiológicas, bacteriológicas, terapêuticas e de mortalidade compreendendo um total de 14.414 pacientes, sendo que destes 1.235 foram provenientes de 90 UTI brasileiras. Silva e colaboradores avaliaram os dados brasileiros originados do estudo EPIC II, sendo que dos 1.235 participantes do estudo 61,6% apresentavam infecção no dia da coleta de dados, com o principal foco o pulmonar (71,2%). O estudo demonstrou altas taxas de infecção (61,6%) e mortalidade (28,4%), além da clara relação entre infecção e mortalidade, já que dos que foram a óbito 37,6% estavam infectados contra 13,2% não infectados (VICENT et al., 2009; SILVA et al., 2012).

A PAV é considerada a infecção nosocomial mais prevalente nas UTI (SAFDAR; CRNICH; DENNIS, 2005; ROCHA et al., 2008; JOSEPH et al., 2010), com incidência de 9% a 27% dos pacientes com prótese ventilatória, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados, do tipo de UTI e população avaliados (RELLO et al., 2002; CAMARGO et al., 2004; ATS/IDSA, 2005; JOSEPH et al., 2010). Pacientes que desenvolvem PAV possuem aumento da mortalidade, tempo de hospitalização, prolongamento da necessidade de ventilação mecânica e aumento dos custos (KOLLEF et al., 2006; BONTEM, 2011; RESENDE et al., 2013).

O diagnóstico de PAV é complexo e baseado em critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e microbiológicos. O diagnóstico pode ser desafiador, já que é baseado em critérios clínicos, os quais geralmente são muitos sensíveis mas pouco específicos, além de muitas vezes ser difícil de distingui-la de outras condições clínicas que acometem pacientes internados em UTI. A interpretação do raio x de tórax geralmente não é tão simples, em que são frequentes a má qualidade das imagens, a interferência de dispositivos e a presença de infiltrados pulmonares secundários a outros processos não infecciosos (ATS/IDSA, 2005; KLOMPAS, 2007; DALMORA et al., 2013).

Um dos critérios mais utilizados para o diagnóstico de PAV é o definido pelo protocolo de manejo de pneumonia nosocomial, associada à ventilação mecânica e associada a cuidados de saúde em adultos da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America* (2005), em que deve-se suspeitar de PAV em um paciente que está em ventilação mecânica há pelo menos 48 horas e evolui com o aparecimento de um infiltrado pulmonar novo ou progressivo na radiografia do tórax, associado a pelo

menos dois sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais sugestivos de um processo infeccioso, tais como: febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia ( $<35^{\circ}\text{C}$ ); leucocitose ( $>10.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ), secreção traqueal purulenta e alteração da relação entre a pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) (ATS/IDSA, 2005).

No Brasil, existem poucos dados sobre a prevalência de infecções nas UTI, assim como o impacto no desfecho desses pacientes. Em estudo realizado em 99 hospitais brasileiros, a pneumonia representou 28,9% de todas infecções nosocomiais, sendo que 50% destas ocorreram em pacientes que estavam sob ventilação mecânica (PRADE, 1995). Em outros estudos nacionais, a taxa de PAV foi de 26,3%, em hospital do Rio de Janeiro inferior à detectada em Minas Gerais de 30,5% (CAMARGO et al., 2004; RODRIGUES et al., 2009).

A PAV é subdividida em precoce quando é diagnosticada até o quarto dia após o inicio do uso da prótese ventilatória ou tardia quando ocorre a partir do quinto dia. (ATS/IDSA, 2005). PAV precoce geralmente é causada por bactérias mais sensíveis o que se associa a um melhor prognóstico e resposta terapêutica, já a de início tardio possui maior incidência de bactérias multirresistentes, tendo assim maior morbimortalidade (ATS/IDSA, 2005; RESTREPO et al., 2013). Apesar da validade desta classificação tem sido relatados casos de pneumonia de início precoce causada por microrganismos multiresistentes, os quais são comumente associados a pneumonia de início tardio. Este fato reforça a importância do conhecimento da microbiota local e do seu perfil de sensibilidade, fundamental para adoção de protocolos que refletem a realidade de cada local, permitindo o emprego racional de métodos diagnósticos e terapêuticos ( KOLLEF, 2000; NIEDERMAN, 2001; SBPT, 2007).

Os principais agentes causadores da PAV precoce são: o *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobactériaceas sensíveis* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Serratia marscenses*) e *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. Em geral, as PAV tardias tem sido associadas aos patógenos resistentes a múltiplos antimicrobianos, como: *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobactériaceas resistentes* (RELLO et al., 2002; VALLES et al., 2003; ATS/IDSA, 2005; KOLLEF; MICCK, 2005; PARK, 2005; SBPT, 2007).

A *Pseudomonas aeruginosa* produz um grande número de toxinas e componentes de superfície que torna especialmente virulenta em comparação com outros microrganismos. O mecanismo mais comum de infecção em pacientes sob ventilação mecânica é através de aspiração de secreções do trato respiratório superior previamente colonizados no processo de cuidados ou através de mãos contaminadas de membros da equipe (VALLES; MARISCAL, 2005).

A infecção causada por *Acinetobacter baumannii* está altamente relacionada com o uso prévio de antimicrobianos e contaminação do equipamento de ventilação mecânica e das mãos dos profissionais de saúde (SALAZAR; NIEVES, 2005; GARNACHO-MONTEIRO et al., 2005).

O *Staphylococcus aureus* está relacionado principalmente com infecções de pele e partes moles, corrente sanguínea relacionada a cateter e pneumonias, sendo um importante agente causador da PAV (RUBINSTEIN; KOLLEF; NATHWANI, 2008).

O *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, também denominado de *Methicillino resistente Staphylococcus aureus* (MRSA), refere-se a resistência intrínseca à meticilina, oxacilina, cefalosporinas, imipenem e aos aminoglicosídeos (BRASIL, 2007). O envelhecimento da população associado ao emprego da ventilação mecânica resultou também em um grande aumento no número de casos de pneumonia por MRSA (RUBINSTEIN; KOLLEF; NATHWANI, 2008).

PAV é causada principalmente por agentes gram negativos, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumanii* cada vez mais frequentes e associados a alta taxa de mortalidade e resistência aos tratamentos convencionais (RODRIGUES et al., 2009, PISKIN et al., 2012; RESTREPO et al., 2013).

PAV está associada a elevada taxa mortalidade (14-70%), podendo ser maior em infecções por bactérias resistentes e quando a terapia antimicrobiana é empregada de maneira incorreta, ou seja quando o antimicrobiano escolhido não tem atividade *in vitro* contra determinado microrganismo, além de não ser prescrito ou descalonado corretamente (KOLLEF, 2000; TEIXEIRA et al., 2004; NIEDERMAN, 2006; MELSEN et al., 2009).

## **1.2 Resistência Antimicrobiana**

PAV está frequentemente associada com elevadas taxas de bactérias resistentes aos principais antimicrobianos, sendo assim maior a possibilidade de tratamento

inadequado quando se utiliza o regime tradicional de antimicrobianos (KOLLEF, 2000; CHUNG et al., 2011).

O uso excessivo de antimicrobianos, além da presença de vários fatores que predispõem à transmissão de patógenos, fazem com as UTI sejam grandes reservatórios de bactéria multirresistentes (SINGH; YU, 2000).

As infecções por bactérias resistentes são causadas principalmente por MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii* e as *Enterobactériaceas* (*E.coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, dentre outras) (BRASIL, 2007).

Infecções por MRSA estão cada vez mais frequentes e os fatores de risco para mesmas incluem: uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro, internação em UTI, unidade de queimados ou por tempo prolongado, principalmente se for próximo a um paciente colonizado ou infectado por MRSA (BRASIL, 2007).

As bactérias Gram negativas são os principais agentes responsáveis pelas infecções nas UTI e possuem a alta taxa de resistência antimicrobiana (MEDELL et al., 2012; RESTREPO et al., 2013).

Dentre as bactérias multirresistentes por bacilos Gram negativos não fermentadores de glicose destacam-se as *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, sendo cada vez mais frequente a detecção de cepas resistentes a quase todos antimicrobianos disponíveis. Nestes casos, as opções terapêuticas são cada vez mais limitadas e os custo do tratamento elevados (BRASIL, 2007).

A *Stenotrophomonas maltophylia* e *Burkholderia cepacea* causam menor quantidade de infecções e acometem principalmente pacientes imunossuprimidos. São naturalmente resistentes aos carbapenêmicos, mas podem ser sensíveis às quinolonas, sulfas, aminoglicosídeos e ticarcilina/clavunato. Normalmente as infecções por estas infecções não são tratadas desde do inicio quando se suspeita do diagnóstico de PAV e isso acontece pelo fato delas serem resistentes aos antimicrobianos de uso habitual na prática clínica, já que o esquema antimicrobiano ao qual elas são sensíveis não fazem parte do esquema prescrito empiricamente para o tratamento da PAV (BRASIL, 2007).

A produção de enzimas, em particular as beta-lactamases, está entre os principais mecanismos de resistência antimicrobiana, responsáveis pela resistência à cefalosporinas e penicilinas de espectro estendido. *Pseudomonas* e *Acinetobacter*

produzem as metalo-beta-lactamases, subgrupo das beta-lactamases, que promove resistência aos carbapenêmicos (imipenem e meropenem). Para estas infecções, restam poucas opções de tratamento como as polimixinas, extremamente nefrotóxica e ototóxica (BRASIL, 2007).

As enterobactériaceas (*E.coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, dentre outras), bacilos Gram negativos fermentadores de glicose, possuem como principal mecanismo de resistência antimicrobiana a produção de β-lactamases de espectro estendido (ESBL), que são enzimas capazes de hidrolisar o anel β-lactâmico. Desta forma o antimicrobiano torna-se inativo, não conseguindo agir sobre as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana. As bactérias produtoras de ESBL são resistentes às cefalosporinas e penicilinas de espectro estendido, incluindo o monobactam, aztreonam. Os carbapenêmicos são as drogas de escolha para o tratamento para estas bactérias (GUTA, 2007; ROSSOLI, 2005).

A resistência aos carbapenêmicos em enterobacteriaceas através da produção de carbapenemases, representa uma grande preocupação, com altas taxas de mortalidade, podendo chegar a 40-50% (TUMBARELLO et al., 2012; NAVARRO-SAN FRANCISCO et al., 2013). As carbapenemases são capazes de hidrolizar tanto os carbapenêmicos, como também os demais beta-lactâmicos, como cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos (QUEENAN; BUSH, 2007). O tratamento destas infecções deve sempre associar dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a polimixina B ou polimixina E (colistina) associado a aminoglicosídeo (gentamicina ou amicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) ou tigeciclina (BRASIL, 2013).

A história da resistência antimicrobiana caminha juntamente com o inicio da antibióticoterapia e o aumento da resistência se deve a diversos fatores, destacando-se o uso exagerado e inadequado de antimicrobianos (TAVARES, 2002). Esta realidade é mais evidente em pacientes graves internados em UTI os quais possuem características próprias: como o contato frequente dos profissionais de saúde com os pacientes, maior frequência de transmissão cruzada de patógenos, necessidade de grande numero de procedimentos invasivos para monitorização hemodinâmica, maior gravidade dos pacientes com infecções severas e múltiplas, necessidade de ampla utilização de antimicrobianos, além de ser unidade fechada/restrita (MURTHY, 2001).

### **1.3 Terapêutica na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica**

Estudos demonstram a importância da terapia antimicrobiana correta na redução da taxa de mortalidade (LUNA et al., 1997; KOLLEF et al., 1999; TEIXEIRA et al., 2004).

Devem ser considerados alguns aspectos na escolha do antimicrobiano inicial como: avaliar os fatores de risco para o foco mais provável, considerar as comorbidades, estado imunológico e nutricional, conhecer os microrganismos mais isolados no hospital local, assim como seu perfil de resistência ( SINGH; YU, 2000; BARBAS, 2006; RANZINE; PRINA; TORRES, 2014).

A uso incorreto de antimicrobianos como: escolha sem comprovação científica ou microbiológica consistente, uso de profilaxia de amplo espectro e por tempo prolongado, associações incorretas de antimicrobianos, tratamento de colonizações, doses e tempo de tratamentos inadequados, tem relação direta com a emergência de resistência e resposta clínica insatisfatória (MURTHY, 2001).

É fundamental tanto o diagnóstico precoce, quanto a rapidez da administração de antimicrobianos de amplo espectro, mesmo antes das informações bacteriológicas estarem disponíveis, devendo este ser reavaliado e readequado de acordo com a evolução clínica e resultado das culturas. A indicação de antimicrobianos antes do resultado microbiológico baseado no foco infeccioso mais provável define a terapia empírica, que deve ser reavaliada após identificação do patógeno causador. (HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012; DELLINGER et al., 2013).

Apesar da importância do tanto do inicio precoce quanto da prescrição correta dos antimicrobianos para a evolução satisfatória dos pacientes, estudos demonstram que o emprego destas práticas muitas vezes ocorre de forma incorreta (SILVA et al., 2000; HU; LIU; PENG, 2003; PEREIRA et al., 2007). Em estudo realizado na Turquia em que foi avaliada a adequação do uso de antimicrobianos em relação ao diagnóstico e resultados bacteriológicos em UTI, foi detectado inadequação do uso de antimicrobianos em 47,3% dos casos avaliados (ERBAY et al., 2005).

O impacto da escolha correta do antimicrobiano inicial na redução da mortalidade é tanto maior quanto mais grave for o quadro clínico e infeccioso, sendo portanto seu

efeito maior no choque séptico do que na sepse grave e maior na sepse grave do que na sepse (RELLO; RODRIGUES, 2003)

Kuman e colaboradores demonstraram em estudo realizado em 2006 a importância da início precoce do esquema antimicrobiano para o sucesso terapêutico, enfatizando que para cada hora de atraso na administração do esquema antimicrobiano adequado nas primeiras 6 horas após o inicio da hipotensão a sobrevivência reduziu em média 7,6% (KUMAR et al., 2006). Em estudo posterior realizado em 2009, foi avaliado o impacto da prescrição do antimicrobiano inicial adequado em 5715 pacientes com choque séptico, sendo detectado que em 20% dos pacientes a terapêutica inicial foi prescrita de maneira inadequada e associada com a redução de cinco vezes na sobrevivência ( KUMAR et al., 2009).

#### **1.4 Descalonamento de antimicrobianos**

A utilização de antimicrobianos de amplo espectro pode predispor a emergência de agentes multirresistentes, desta forma, de acordo com a resposta clínica e dos resultados microbiológicos é indicado a descalonização dos antimicrobianos com objetivo de reduzir a resistência antimicrobiana, toxicidade e custos (DAVIS, 2006; HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012).

A terapia inicial empírica de amplo espectro deve ser reavaliada de acordo com a evolução clínica e após a identificação do agente patogênico que demora em média cerca de 3 a 5 dias para estar disponível, com o intuito de evitar a seleção de organismos resistentes, toxicidade e custos. Portanto, assim que o patógeno causador do processo infeccioso for identificado, o agente antimicrobiano prescrito inicialmente de forma empírica deve ser reconsiderado (HOFFKEN; NIEDERMAN, 2002; DELLINGER et al., 2013).

A descalonização é definida pela interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança do antimicrobiano para outro com cobertura de menor espectro e a escalonização ocorre quando é realizada a adição de um novo antimicrobiano ou mudança do antimicrobiano para outro com cobertura de maior espectro (RELLO., et al, 2004; EACHEMPATI., et al, 2009; GOMES SILVA., et al, 2010; MOREL., et al , 2010).

Heenen e colaboradores (2012) avaliaram a descalonização de antimicrobianos em pacientes com diagnóstico de sepse grave por um período de 1 ano, incluindo um total de 167 pacientes e 216 episódios de sepse. As principais infecções foram as pulmonares

(44%) e abominais (38%), sendo que a descalonação foi realizada em 43% , a escalonação em 10% e não foram modificados os antimicrobianos em 36%. (HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012). Estudos na Europa (RELLO., et al, 2004; ALVAREZ-LERMA., et al, 2006) e Estados Unidos (KOLLEF., et al, 2006), concluíram que a descalonação foi realizada em 22 a 51% dos pacientes e naqueles em que ela foi empregada a mortalidade foi significativamente menor em relação aos que mantiveram o emprego do mesmo antimicrobiano.

### **1.5 Erros de Prescrição de Antimicrobianos**

Os *guidelines* representam apenas uma orientação terapêutica, assim ao se escolher o esquema terapêutico inicial adequado é preciso também considerar prevalência local e o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados na unidade em que o paciente está internado. A variabilidade de microrganismos responsáveis pelas infecções hospitalares difere entre os hospitais, bem como entre unidades diferentes dentro do mesmo hospital, desta forma o tratamento para PAV pode diferir entre hospitais e dentro do mesmo hospital dependendo da unidade em que o paciente encontra-se internado (RELLO et al., 1999; SINGH; YU, 2000; NAMIAS et al., 2000; GRUSON et al., 2000; SBPT, 2007).

A escolha correta do antimicrobiano inicial, além da prescrição adequada, constituem um processo complexo que envolve uma equipe multidisciplinar. Qualquer erro durante todo o processo irá comprometer a segurança e evolução dos pacientes, além de constituir fator de risco independente para mortalidade (KOLLEF, 2000; NIEDERMAN, 2006; LUNA et al., 2006; SBPT, 2007).

Erros de prescrição representam erros de medicação, sendo conceituados como qualquer incidente prevenível que possa causar dano ao paciente decorrente da utilização inapropriada de medicamentos. Os erros ocorrem por práticas profissionais incorretas como por exemplo: falha na prescrição, na comunicação, etiquetagem, preparação, dispensação e administração de medicamentos (OTERO; DOMÍNGUEZ-GIL, 2000; ACKROYD-STOLARZ; HARTENELL; MACKINNON, 2005; DANG et al., 2007). Estas inadequações comprometem a segurança e a evolução dos pacientes, tendo impacto direto no aumento da morbimortalidade, prolongamento do tempo de

internação e aumento dos custos hospitalares (BATES et al., 1995, MARQUES et al., 2008).

A classificação adotada pelo guideline da *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP, 1993) categoriza os erros de medicamentos, de acordo com os seguintes itens:

1. Erros de prescrição: escolha incorreta do medicamento (baseado nas indicações da literatura, contraindicações, alergias conhecidas, interações medicamentosas); dose, velocidade de infusão, prescrição ilegível que possa induzir ao erro e instruções incorretas prescritas pelo médico.
2. Erros de omissão: não administração de uma dose prescrita.
3. Erros de horário: administração de medicamento fora do intervalo de tempo pré definido na prescrição (adiantamento ou atraso).
4. Erros de administração de uma medicação não autorizada: administração de medicamento não autorizado pelo médico responsável pelo paciente.
5. Erros de dose: administração de uma dose maior ou menor que a prescrita ou administração de doses duplicadas ao paciente.
6. Erros de apresentação: administração de um medicamento em uma apresentação diferente da prescrita pelo médico.
7. Erros de preparo: medicamento incorretamente formulado ou manipulado antes da administração.
8. Erros de técnica de administração: uso de procedimentos inapropriados ou técnicas inadequadas na administração da medicação.
9. Erros com medicamentos deteriorados: administração de medicamentos com data de validade expirada ou quando a integridade física ou química está comprometida.
10. Erro de monitoramento: falha em rever um esquema prescrito para a devida adequação ou detecção de problemas, ou falha em usar apropriadamente dados clínicos ou laboratoriais para avaliar a resposta do paciente à terapia prescrita.
11. Erros em razão da aderência do paciente: comportamento inadequado do paciente quanto a proposta terapêutica.
12. Outros erros de medicação: quaisquer outros não enquadrados acima.

Erros de medicação são muitos frequentes, como demonstrado em estudo que detectou a ocorrência de um erro de medicação por dia para cada paciente internado em

hospitais norte-americanos (BATES, 1995). Apesar da eficácia dos antimicrobianos depender diretamente do seu uso adequado, em estudo brasileiro foi identificado uma frequência elevada de inadequações em relação aos antimicrobianos, ocorrendo em 5,2% pelo diagnóstico clínico incorreto e em 43,7% pela falta de ajuste da dose pela função renal (43,7%) (CARNEIRO et al., 2011).

Antimicrobianos estão entre os medicamentos mais comumente utilizados em UTI, portanto, é imprescindível a vigilância constante sobre a prescrição e administração dos mesmos, já que o emprego inadequado traz consequências a curto e a longo prazo, não apenas para o indivíduo, como resposta clínica inadequada, mas também para coletividade, com ênfase na resistência bacteriana (DOEM; TILLOSON, 2002; CURCIO et al., 2009; CURCIO et al., 2011). A resistência antimicrobiana consiste em problema crescente e mundialmente importante, fazendo com que muitas classes de antimicrobianos tornem-se menos efetivas e com resposta clínica aquém do esperado nos últimos anos (WUNDERINK, 1995; AVORN; SOLOMAN, 2000; KOLLEF, 2005).

Investigações que se propõem a analisar os erros de medicação são de grande relevância, uma vez que estes erros influenciam diretamente na resposta ao tratamento e evolução dos pacientes (AVERY et al., 2013). Em estudo multicêntrico realizado em 2008 com informações de cinco hospitais brasileiros em que o objetivo foi identificar os erros de medicamentos, foi identificado um total de 30,24% de erros de medicação, em que 18,5% destes ocorreram com antimicrobianos, sendo: 87,7% em relação ao horário, 6,9% de dose, 3,2% de medicamento não autorizado e 1,5% de via de administração (MARQUES et al., 2008).

Dentre os principais fatores que aumentam o potencial para erros na prescrição de medicamentos estão: quantidade insuficiente de profissionais de saúde, carga horária excessiva, variedade de medicamentos, dificuldade de atualização constante dos profissionais de saúde, uso de vários medicamentos por paciente, aumento das exigências para reduzir os custos e aumentar os resultados (HATCHER et al., 2004; COIMBRA; SILVA, 2004; MIASSO et al., 2006).

Considerando-se a importância e a ampla utilização de antimicrobianos é fundamental que o seu uso seja seguro e adequado, o que é reforçado em vários estudos que demonstram a necessidade da utilização de políticas de vigilância para o uso

racional e correto dos mesmos (SILVA et al., 2000; HU; LIU; PENG, 2003; COIMBRA; SILVA, 2004; McDougall et al., 2005).

Como PAV continua sendo associada com morbimortalidade significativa, a escolha do tratamento empírico inicial deve levar em consideração o risco de infecção por organismos resistentes, além do antimicrobiano ser prescrito e descalonado de maneira correta considerando a escolha, dose, posologia e duração do mesmo. Apesar das orientações disponíveis na literatura quanto diagnóstico e tratamento da PAV, a terapêutica ainda varia substancialmente entre as diversas instituições, com taxa de terapia incorreta bastante elevada, variando de 10-73% (RELLO et al., 2002; LEROY et al., 2003; KOLLEF et al., 2006).

Estudos que buscam analisar as características locais e os fatores que influenciam na evolução para o óbito dos pacientes são de grande valia, na medida que buscam conhecer a realidade local e propor mudanças para redução da morbimortalidade baseadas nas características próprias de cada população.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Avaliar os fatores que podem influenciar no óbito dos pacientes com diagnóstico de PAV, com destaque para resistência bacteriana, erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar perfil microbiológico e suscetibilidade antimicrobiana dos agentes causadores da Pneumonia associada à ventilação mecânica.
- Analisar descritivamente os erros de prescrição de antimicrobianos prescritos para tratamento da Pneumonia associada à ventilação mecânica.
- Avaliar a influência de outros fatores (clínicos e demográficos) na mortalidade de pacientes com diagnóstico de PAV (idade, gênero, tempo de internação, comorbidades, diagnóstico de internação, índices prognósticos).

### **3 Metodologia**

#### **3.1 Local do Estudo**

O presente estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UTI Adulto/HC-UFG) que é um hospital universitário vinculado ao Sistema Único de Saúde, constituído de 520 leitos e classificado pelo Ministério da Saúde como nível de complexidade III.

A UTI Adulto/HC-UFG é composta de 30 leitos, e oferece assistência à pacientes clínicos, cirúrgicos, neurológicos e politraumatizados. É composta de uma equipe multiprofissional sendo: médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, além dos demais profissionais da equipe. Como é um hospital universitário fazem também parte da equipe profissionais dos Programas de Residência Médica e Multiprofissional (enfermagem, fisioterapia, nutrição, entre outros).

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFG) é um hospital de referência para região e possuiu cerca de 1638 internações por mês com média de internação de 8,63 dias. Já a UTI Adulto/HC-UFG tem em média de 67 internações por mês, com tempo médio de internação na unidade de 13,4 dias.

#### **3.2 Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo em que foi realizado revisão de 467 prontuários referentes a todos pacientes internados na UTI Adulto/HC-UFG no período de 01 de janeiro a 31 de julho de 2013.

#### **3.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no presente estudo pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que tiveram o diagnóstico de PAV descrito no prontuário, independente da causa que motivou a internação na UTI Adulto/HC-UFG. Nos pacientes que tiveram mais de um episódio de PAV diagnosticado durante o período do estudo, foi incluído apenas o primeiro caso de PAV identificado. Foram excluídos do estudo os pacientes com idade inferior a 18 anos.

### 3.4 Desenvolvimento do Estudo

O estudo consistiu na avaliação das características clínicas e epidemiológicas, assim como avaliação dos fatores que influenciaram no óbito dos pacientes com diagnóstico de PAV, que estiveram internados na UTI Adulto/HC-UFU durante o período do estudo.

Os prontuários dos pacientes incluídos no estudo foram identificados através do registro de internação na UTI Adulto/HC-UFU e disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico do Hospital.

Para coleta de dados foi preenchida uma ficha individual (ANEXO B) em que foram obtidos a partir dos registros em prontuário: idade; sexo; peso; índice de massa corpórea (IMC); diagnóstico da internação (neurológico, infeccioso, cardiovascular, trauma, respiratório, outro), tipo de internação (clínica ou cirúrgica), tipo de PAV (precoce ou tardia), comorbidades (hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), cardiopatia, tabagismo, etilismo, usuário de drogas ilícitas, pneumopatia, imunossupressão, outros); índices prognósticos (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System (APACHE II) e Simplified Acute Physiology Score III (SAPS III), bactéria causadora e seu perfil de sensibilidade, características do antimicrobiano empírico inicial e do novo antimicrobiano (tempo de inicio, dose de ataque, dose de manutenção, posologia, creatinina, clearance de creatinina, duração), conduta em relação ao antimicrobiano (mantido, escalonado, descalonado), os erros de prescrição dos antimicrobianos (quanto ao tempo de inicio, posologia, dose de ataque, dose de manutenção, ajuste pela função renal, ajuste pelo peso, orientação da literatura e duração) e desfecho (alta ou óbito).

O diagnóstico de PAV foi realizado pelos médicos assistentes da UTI Adulto do HC-UFU e baseado nos critérios da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA, 2005) definidos por: ventilação mecânica há pelo menos 48 horas com infiltrado pulmonar novo ou progressivo na radiografia do tórax; associado a pelo menos dois sinais clínicos e/ou alterações laboratoriais sugestivos de um processo infeccioso - febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia ( $<35^{\circ}\text{C}$ ); leucocitose ( $>10.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ) e secreção traqueal purulenta e alteração da oxigenação (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>). Sendo PAV precoce quando diagnosticada até o quarto

dia após o inicio da ventilação mecânica e tardia quando ocorreu a partir do quinto dia. (ATS/IDSA, 2005).

Geralmente, diante da suspeita de quadro infeccioso, fez parte da rotina UTI Adulto/HC-UFG a coleta de culturas e dentre elas a cultura de secreção traqueal, para investigação do agente etiológico responsável pela infecção. Os aspirados de secreção traqueal foram coletados através de técnica estéril pela equipe da fisioterapia ou enfermagem. As informações para o estudo quanto o agente etiológico responsável pela PAV e perfil de sensibilidade foram obtidas a partir das informações descritas nos prontuários

Através dos registros no prontuário, foi obtida a conduta adotada em relação à terapia antimicrobiana após obtenção do perfil de sensibilidade através da cultura quantitativa, podendo ser: descalonamento (interrupção do uso do antimicrobiano ou mudança para outro com cobertura de menor espectro); escalonamento (adição de novo antimicrobiano ou mudança para outro com cobertura de maior espectro); ou manutenção (mantido o antimicrobiano inicialmente prescrito ou substituição por outro com o mesmo perfil de cobertura (RELLO., et al, 2004, EACHEMPATI., et al, 2009; GOMES SILVA., et al, 2010; MOREL., et al , 2010 ).

Os erros de prescrição de antimicrobianos foram classificados da seguinte forma: escolha incorreta (escolha do diferente do orientado pela literatura); erro de dose de ataque e/ou manutenção (prescrição de dose maior ou menor que o indicado); erro de posologia (intervalo entre as doses menor ou maior que o indicado); atraso no início do antimicrobiano (intervalo de tempo superior a uma hora entre a prescrição e administração da primeira dose do antimicrobiano); ajuste inadequado pelo peso (não correção da dose prescrita pelo peso do paciente); ajuste incorreto pela função renal e erro de duração (prescrição por número de dias maior ou menor que o indicado) (Tabela 01).

Para avaliação se ocorreu o erro em cada item da prescrição avaliado (dose de ataque e de manutenção; posologia; ajuste da dose pelo peso e função renal; tempo para o início do antimicrobiano e duração do tratamento) foram consideradas orientações da literatura, com modificações levando em conta as características próprias da . Considerando que o objetivo destes protocolos é o de orientar o tratamento, é

fundamental que a escolha da terapêutica siga as orientações destes, mas que também esteja de acordo com a realidade local. Portanto, o erro para cada um destes itens avaliados, foi definido quando a conduta adotada não seguiu as recomendações da literatura para o tratamento da PAV adaptado a realidade local.

Para análise quanto a adequação conforme a literatura foram consideradas as recomendações do Guideline de manejo de pneumonia nosocomial, associada à ventilação mecânica e associada a cuidados de saúde em adultos da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA, 2005). As orientações do *The Sanford guide to antimicrobial therapy* também foram utilizadas para decisões quando dose e posologia indicadas e ajustes, quando necessários, pelo peso (IMC menor que 18 ou maior que 30) e função renal (GILBERT et al., 2014). O erro de ínicio do antimicrobiano foi definido pelo *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* (DELLINGER et al., 2013) quando o intervalo de tempo entre a prescrição da primeira dose do antimicrobiano pelo médico assistente e administração da mesma ao paciente foi superior a uma hora

**Tabela 01: Descrição dos erros de prescrição de antimicrobianos**

<b>Item</b>	<b>Definição</b>	<b>Erro</b>
Dose	quantidade do medicamento	prescrição de uma dose maior ou menor
Posologia	intervalo entre as doses	número de horários menor ou maior ou número de horas diferente entre as doses
Tempo de inicio do antimicrobiano	intervalo de tempo entre a prescrição e a administração da primeira dose do antimicrobiano	intervalo de tempo superior a uma hora entre a prescrição e administração da primeira dose do antimicrobiano
Orientação literatura	baseado nas indicações da literatura	prescrição de antimicrobiano não orientado pela literatura
Ajuste da dose pelo peso	quantidade a ser prescrita de acordo com o peso do paciente	Não correção da dose prescrita pelo peso, com administração de uma dose maior ou menor
Ajuste pela função renal	quantidade a ser prescrita de acordo com a função renal atual do paciente	não correção da dose prescrita pelo pela função renal, com administração de uma dose maior ou menor
Duração do tratamento	número de dias de uso do antimicrobiano	número de dias maior ou menor que o indicado

As avaliações foram feitas por caso, ou seja naqueles em que foi prescrito mais de um antimicrobiano foi realizada apenas uma análise por caso englobando todos antimicrobianos avaliados.

Bactéria multirresistente é definida como aquela resistente a três ou mais classes de antimicrobianos. Já quando o *Staphylococcus* é agente isolado é considerado a resistência ou não a oxacilina (DELINGER et al., 2013). De acordo com as características locais o perfil de resistência da UTI Adulto/HC-UFGU foi definido da seguinte forma: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* sensíveis ou não a oxacilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp* resistentes aos carbapenêmicos (imipenem e meropenem), enterobactériaceas (*E.coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp*) pela produção de beta-lactamases de espectro

estendido (ESBL) e *Stenotrophomonas maltophylia* pela resistência ao sulfametazol trimetoprima.

### **3.5 Definições:**

#### **3.5.1 Adequação do antimicrobiano conforme orientação da literatura:**

Segundo as orientações do Guideline de manejo de pneumonia nosocomial, associada à ventilação mecânica e associada a cuidados de saúde em adultos da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America* de 2005 (2005) (ATS/IDSA, 2005), ao se prescrever o antimicrobiano empírico inicial deve-se levar em consideração: o tempo de internação hospitalar, tratamentos prévios, perfil de suscetibilidade antimicrobiana da unidade, além dos riscos para infecção por agentes multirresistentes. Os fatores de risco para resistência antimicrobiana na PAV incluem os seguintes itens: uso de antimicrobiano nos últimos 90 dias, internação atual superior a 5 dias, resistência frequente aos antimicrobianos na unidade hospitalar avaliada, terapia e/ou doença imunossupressora, existência de fatores de risco para pneumonia associada a cuidados de saúde como: internação superior a 2 dias nos últimos 90 dias, residência em lar de idosos ou instalações de cuidados prolongados, uso de terapia por home-care (incluindo uso de antimicrobianos), diálise crônica nos últimos 30 dias, tratamento de feridas (no início) ou familiar com patógenos multirresistentes (TROUILLET et al., 1998; ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

Pacientes que estão internados por um período inferior a 5 dias e que não possuem fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por agentes multirresistentes são aqueles classificados como de baixo risco. O tratamento deve incluir um β-lactâmico (se necessário associado ao inibidor de β-lactâmase) sem ação contra *Pseudomonas spp.* (ceftriaxone, ertapenem, amoxicilina-sulbactam, ampicilina- sulbactam, amoxicilina-clavulanato) ou uma fluoroquinolona (ciprofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina) (ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

Já os pacientes com alto risco para desenvolvimento de infecção por microrganismos multirresistentes incluem aqueles internados por um período igual ou superior a cinco dias ou que apresentem fatores de risco para infecção por bactérias potencialmente resistentes Este grupo de pacientes deve receber inicialmente uma combinação de antimicrobianos para proporcionar uma cobertura de amplo espectro e

minimizar o potencial risco de tratamento inadequado. O tratamento empírico inicial deve incluir uma cefalosporina antipseudomonas (cefepime, ceftazidime) ou um carbapenêmico antipseudomonas (imipenem, meropenem) ou um  $\beta$ -lactâmico com inibidor de  $\beta$ -lactâmase (piperacilina-tazobactam) associado a uma quinolona antipseudomonas (ciprofloxacina, levofloxacina) ou um aminoglicosídio (amicacina, gentamicina, tobramicina). Dependendo do quadro clínico e do perfil da unidade onde o paciente está sendo tratado, pode-se ou não associar um agente antiestafilocócico, sendo os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplamina) e as oxazolidonas (linezolida) opções de tratamento para *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

A escolha da terapêutica deve basear-se nos padrões de susceptibilidade antimicrobiana local e efeitos colaterais esperados, porém deve também levar em conta as terapias que o paciente fez uso recentemente, esforçando-se, se possível, para não repetir a mesma classe de antimicrobianos (ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

Em pacientes com baixo risco para bactérias resistentes ou quando o agente etiológico é um gram positivo pode ser prescrito a monoterapia. Já em infecções de alto risco para resistência antimicrobiana deve-se preferir inicialmente a terapia combinada, sendo possível a troca para monoterapia após a identificação do agente etiológico com o conhecimento do seu perfil de sensibilidade e na ocorrência de melhora do quadro clínico do paciente (ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

Nas infecções polimicrobianas as análises quanto ao óbito foram feitas por caso, ou seja quando uma das bactérias era multirresistente a infecção para aquele caso avaliado também foi considerada multirresistente.

### **3.5.2 Adequação do antimicrobiano quanto a duração do tratamento:**

De um modo geral os antimicrobianos são prescritos para o tratamento das pneumonias hospitalares por cerca de 14 a 21 dias, não sendo muitas vezes avaliado a necessidade de suspensão ou manutenção do tratamento de acordo com a evolução do quadro clínico apenas completando o tempo inicialmente previsto. De um modo geral, desde que o paciente apresente melhora clínica e laboratorial evidente a duração do tratamento pode ser reduzida para 7 dias, com exceção da infecção causada por *Pseudomonas aeruginosa* ou por outros agentes resistentes em que a duração deve ser de pelo menos 14 dias (ATS/IDSA, 2005; SBPT, 2007).

A resolução da infecção é diagnosticada a partir de critérios clínicos e laboratoriais. Dentre os critérios avaliados na resolução da PAV temos: redução da quantidade e melhora do aspecto da secreção traqueal, resolução da instabilidade hemodinâmica, assim como normalização do leucograma, curva térmica e relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (IOANAS et al., 2004).

No presente estudo foi considerado tempo do tratamento correto quando a duração do antimicrobiano seguiu as orientações descritas anteriormente, esteve de acordo com as orientações da Comissão de Infecção Hospitalar (CCIH) da UTI Adulto/HC-UFG e houve melhora dos parâmetros de infecção: leucograma (4.000-10.000 mm<sup>3</sup>), curva térmica (35-38°C), resolução ou melhora da instabilidade hemodinâmica (suspenção ou redução da dose das drogas vasoativas – noradrenalina, vasopressina, adrenalina), normalização da relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ( $> 300$ ) e redução da quantidade e melhora do aspecto da secreção traqueal.

### **3.5.3 Adequação do antimicrobiano quanto dose de ataque e manutenção, posologia e ajuste da dose pelo peso e função renal:**

Foram consideradas as orientações do Guideline de manejo de pneumonia nosocomial, associada à ventilação mecânica e associada a cuidados de saúde em adultos da *American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America de 2005* (ATS/IDSA, 2005) e do *The Sanford guide to antimicrobial therapy* (GILBERT et al., 2014).

Na tabela 02 estão as orientações quanto: dose de ataque , dose de manutenção e posologia.

Na insuficiência renal ocorre redução da excreção de metabólitos, principalmente daqueles eliminados predominantemente pelos rins. O prolongamento da meia vida de eliminação e consequentemente os efeitos deletérios pelos níveis tóxicos dos fármacos ocorrem em proporção direta com a piora da função renal. Desta forma, deve-se ajustar individualmente a dose e/ou posologia dos medicamentos de acordo com a função renal, reduzindo assim a incidência de efeitos colaterais.

As alterações na taxa de filtração glomerular são estimadas pelo clearance de creatinina (CrCl) calculado pela fórmula de Cockcroft e Gault (GILBERT et al., 2014) :

- Paciente não obeso:

Homens : CrCl (ml/min) =  $(140 - \text{idade}) \times \text{peso(kg)} / (72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)})$ .

Mulheres: CrCl (ml/min) =  $(140 - \text{idade}) \times \text{peso(kg)} \times 0,85 / (72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)})$ .

- Paciente obeso (IMC>30):

Homens:  $(137 - \text{idade}) \times [(0,285 \times \text{peso em kg}) + (12,1 \times \text{altura em metros}^2)] / 51 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$ .

Mulheres:  $(140 - \text{idade}) \times [(0,285 \times \text{peso em kg}) + (9,74 \times \text{altura em metros}^2)] / 60 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$ .

A dose e a posologia indicadas conforme correção necessária pelo clearance de creatinina são melhor detalhadas na tabela 02, e são divididas considerando função renal normal, clearance de creatinina entre 10 e 50 ml/min e menor que 10 ml/min.

Na insuficiência renal, tanto aguda quanto crônica, a indicação de terapia substitutiva renal (diálise) ocorre geralmente quando o clearance de creatinina encontra-se entre 10 a 15ml/min. Nos antimicrobianos dialisáveis para manter o efeito terapêutico de alguns antimicrobianos torna-se necessário a reposição do mesmo após o procedimento dialítico (DESEN, 2001; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). As doses e posologias para pacientes dialíticos, além de doses extras pós diálise, quando necessárias, estão descritas também na tabela 02.

**Tabela 02: Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pela função renal**

Antimicrobiano	Dose função renal normal	Dose insuficiência renal			Dose extra após hemodiálise
		Cr Cl - 10-50	Cr Cl < 10	Hemodiálise	
Ampicilina (AM) + Sulbactam (SB)	2g AM +1g de SB 6/6hs	2g AM +1g 8/8 hs a 12/12 hs	2g AM +1g 24/24 hs	1,5g AM + 0,75g SB de 12/12 hs	1,5g AM + 0,75g
Cefepime	1 a 2g 8/8 hs ou 12/12hs	2g de 12/12 hs a 24/24 hs	2g de 24/24 hs	2g de 12/12 hs a 24/24 hs	1g
Ceftriaxone	1g 12/12hs	1g 12/12hs	1g 12/12hs	1g 12/12hs	
Ciprofloxacina	0,4 g 12/12 hs ou de 8/8hs	0,4g 24/24 hs	0,2g 24/24 hs	0,2g 24/24 hs	
Clindamicina	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	0,6 a 0,9g 8/8hs	
Ertapenem	1g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	0,5g 24/24 hs	dose < 6h da hemodiálise - 150 mg extra
Imipenem	0,5 g 6/6 hs ou 1g de 8/8hs	0,25g 6/6 hs ou 12/12 hs	0,125 a 0,25g 12/12 hs	0,5 a 1g 12/12 hs	0,5 a 1g
Levofloxacina	0,75 g 24/24 hs	Cr Cl 20-49: 0,75g 48/48hs	Cr Cl < 20: 0,75g (ataque)/ 0,5g 48/48hs	0,75g (ataque)/ 0,5g de 48/48hs	
Meropenem	1g 8/8 hs	1g 12/12 hs	0,5g 24/24 hs	1g 12/12 hs	1g
Moxifloxacina	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	0,4g 24/24 hs	
Oxacilina	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	2g 4/4 hs	
Piperacilina Tazobactam	3,375 a 4,5g 6/6 a 8/8 hs	2,25g 6/6hs	2,25g 8/8hs	2,25g 8/8hs	0,75g
Polimixina	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	
Sulfametazol (SMX)+Trime- toprima (TMP)	5 a 20mg/kg/dia (TMP) dividido em 6/6hs ou 12/12hs	Cr Cl < 20: 2,5 a 10mg/kg/dia dividido em 6/6hs ou 12/12hs	Não é recomendado mas se usado: 5 a 10mg/kg 24/24 hs	Não é recomendado mas se usado: 5 a 7,5 mg/kg 8/8hs	
Teicoplanina	6mg/kg/dia	6mg/kg 48/48 hs	6mg/kg 72/72hs	6mg/kg 48/48 hs	
Tigeciclina	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	02,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	2,5 mg/kg (ataque)/ 1,5mg/kg de 12/12hs	

A dose e posologia descritas na tabela 02 são indicadas para indivíduos com peso normal, ou seja com IMC de 18 a 25, sendo o IMC calculado pela fórmula: peso/(altura<sup>2</sup>/peso). Na tabela 03 estão descritas as orientações de ajuste posológico pelo peso para os antimicrobianos com informações pertinentes na literatura publicada.

**Tabela 03: Ajuste de dose e posologia de antimicrobianos pelo peso (IMC maior que 30)**

Antimicrobiano	Dose ajustada para o peso
Cefepime	2g de 8/8hs
Levofloxacina	Não é necessário ajuste posológico
Moxifloxacina	Não é necessário ajuste posológico
Piperacilina	6,75g de 8/8hs
Vancomicina	Usar o peso real. 25 a 30mg/kg (ataque em pacientes 5 a 20mg/kg de 8/8hs a 12/12hs.

### **3.5.4 Adequação do antimicrobiano quanto ao início do tratamento e alterações de horário:**

De acordo com as orientações do *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* (DELLINGER et al., 2013) a administração por via intravenosa de agentes antimicrobianos deve ocorrer o mais precoce possível, de preferência durante a primeira hora de reconhecimento do processo infeccioso grave. O atraso na administração de antimicrobiano está diretamente relacionado ao aumento de forma significativa da mortalidade (KUMAR et al., 2006; FERRER et al., 2009; CASTELLANOS-ORTEGA et al., 2010; DELLINGER et al., 2013).

Foi definido, em nosso estudo, como atraso no inicio do antimicrobiano ocorreu quando o intervalo de tempo entre a prescrição da primeira dose do antimicrobiano pelo médico assistente e administração da mesma ao paciente foi superior a uma hora.

### **3.6 Análise Estatística:**

Através do teste de Kolmogorov-Smirnov foi identificado que as médias entre os grupos da variáveis quantitativas tiveram distribuição normal, sendo então aplicado o teste t de Student. Para análise das variáveis qualitativas utilizou-se o teste qui-quadrado.

Para avaliação dos preditores de mortalidade na UTI , utilizou-se a regressão logística múltipla, tendo por variável dependente a ocorrência de óbito e como variáveis independentes: descalonamento, erros de prescrição (dose de ataque e manutenção, posologia, tempo de início do antimicrobiano, ajuste pela função renal, duração), idade maior que 60 anos, internação prolongada (>21 dias), bactérias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, *Staphylococcus aureus* e multirresistente).

Utilizou-se o software SPSS® versão 17,0 e os resultados apresentaram diferenças significativas se  $P < 0,05$ .

### **3.7 Aspectos Éticos:**

O estudo foi desenvolvido após a sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia – número do protocolo 775.657 (ANEXO A).

## 4 Resultados

Inicialmente foram revisados 467 prontuários referentes a todos pacientes internados na UTI Adulto/HC-UFG durante o período de 01 de Janeiro a 31 de Julho de 2013. Deste total, 150 casos apresentavam suspeita diagnóstica inicial de PAV descrita em prontuário, porém 18 casos foram descartados após discussão da hipótese diagnóstica pelo médico assistente com a comissão de infecção hospitalar, pois concluiu-se que estes não preenchiam os critérios diagnósticos necessários para PAV. Durante o período avaliado foram identificado 132 casos de PAV em 120 pacientes, já que 12 pacientes tiveram duas infecções. Nestes pacientes que tiveram mais de um episódio de PAV diagnosticado, foi incluso no presente estudo apenas o primeiro caso de PAV identificado.

Foi detectado 32% de taxa de PAV na UTI Adulto/UFG com mortalidade de 35% (42 pacientes) dos pacientes com PAV. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (74%) e com idade média de  $49 \pm 19$  anos. O tempo médio de internação foi 35 dias (mediana de 26 dias) com o mínimo de 9 e o máximo de 61 dias (Tabela 04).

Os pacientes foram internados principalmente por motivos clínicos (55%), sendo a principal causa etiológica a neurológica (acidente vascular encefálico, traumatismo crânio encefálico) totalizando 42% dos pacientes. As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (25,8%) e o tabagismo (11,7%), sendo que alguns pacientes tiveram mais de uma comorbidade identificada. Os dados clínicos encontram-se descritos na Tabela 04.

Quanto aos índices prognósticos foi encontrado APACHE II médio de  $19,5 \pm 7,5$  pontos e mortalidade de  $29 \pm 21\%$ , SAPS III médio de admissão de  $61,9 \pm 15,4$  pontos e mortalidade de  $42 \pm 23\%$ , SAPS III médio com 7 dias de internação, calculado de 27 pacientes, de  $59,9 \pm 14,6$  pontos com mortalidade de  $38 \pm 25\%$  e SAPS III médio com 28 dias de internação, obtido de 3 pacientes, de  $73,6 \pm 9,6$  pontos e probabilidade de óbito de  $52 \pm 17\%$ . Os dados dos índices prognósticos de admissão estão descritos na Tabela 04.

**Tabela 04.** Características clínicas e índices prognósticos dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>n= 120</b>	
Masculino ( %)	89 (74%)
Idade (média em anos)	49 ±19
Peso (média em kg)	69,6± 8,9
IMC (média em kg/m <sup>2</sup> )	24,4 ±2,1
Dias Internação (média)	35 ±26 dias

#### Índices Prognósticos

APACHE II (pontos)	19,5 ±7,5
Mortalidade APACHE II (%)	29 ±21
SAPS III Admissão (pontos)	61,9±15,4
Mortalidade SAPS III Admissão (%)	42±23

<b>Diagnóstico de Internação</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Neurológico	48	40
Trauma	28	23
Infeccioso	14	12
Respiratório	12	10
Cardiovascular	12	10
Outros *	6	5

<b>Comorbidades</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
HAS	31	25,8
Tabagismo	15	18,2
Cardiopata <sup>°</sup>	8	6,7
Etilismo	14	16,9
DM	9	10,9
Usuário de drogas ilícitas	6	7,2
Pneumopatia <sup>oo</sup>	5	5
Imunossupressão	5	4,6
Outros**	29	35,1

IMC= Índice de Massa Corpórea; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica, DM= Diabetes Mellitus; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; SAPS III= Simplified Acute Physiology Score II; \*= queimado e pancreatite; \*\*= dislipidemia, acidente vascular encefálico, epilepsia e transtorno psiquiátrico; <sup>°</sup>=insuficiência cardíaca, valvulopatia; <sup>oo</sup>doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar.

A comparação das características clínicas e índices prognósticos em relação a alta ou óbito da UTI estão apresentadas Tabela 05. Nos pacientes que tiveram como desfecho o óbito, a idade foi maior ( $P=0,000$ ), os índices prognósticos possuíam valores mais elevados ( $P=0,003$  (APACHE II) e  $P=0,002$  (SAPS III)) e a descompensação cardiovascular foi o principal motivo de internação ( $P=0,000$ ). Na análise das comorbidades, identificou-se significância entre alta e hipertensão arterial sistêmica ( $P=0,001$ ) e entre óbito e diabetes mellitus ( $P=0,008$ ), cardiopatia ( $P=0,000$ ) e pneumopatia ( $P=0,039$ ). O tempo médio de internação foi 38% superior no grupo que evoluiu para óbito ( $P=0,001$ ) (Tabela 05).

**Tabela 05.** Características clínicas e prognósticas dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia considerando o desfecho clínico alta ou óbito.

	<b>Alta</b>	<b>Óbito</b>	<b>P value</b>
Masculino (n/%)	56 (63%)	33 (37%)	0,756
Idade (média em anos)	41 ± 15	61 ± 18	0,000*
Peso (média em kg)	71± 7	68± 10	0,126
IMC (média em kg/m <sup>2</sup> )	24,4 ± 2,1	22,4 ± 1,7	0,890
Dias Internação (média)	29 ± 19 dias	47 ± 33 dias	0,001*

  

<b>Índices Prognósticos</b>			
	<b>Alta</b>	<b>Óbito</b>	<b>P value</b>
APACHE II (pontos)	18,2 ± 7,2	21,7 ± 7,1	0,028*
Mortalidade APACHE II (%)	25 ± 18	38 ± 25	0,003*
SAPS III Admissão (pontos)	57,7 ± 13,3	67,7 ± 15,3	0,001*
Mortalidade SAPS III Admissão (%)	35 ± 20	49 ± 24	0,002*

  

<b>Diagnóstico de Internação</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Neurológico	36 (30)	12 (10)	0,131
Trauma	26 (22)	2 (2)	0,001*
Respiratório	6 (5)	8 (7)	0,091
Infeccioso	6 (5)	6 (5)	0,101
Cardiovascular	2 (2)	10 (8)	0,001*
Outros **	2 (2)	4 (3)	0,260

  

<b>Comorbidades</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Tabagismo	12 (10)	3 (4)	0,513
HAS	20 (17)	11 (13)	0,001*
Etilismo	12 (10)	2 (2)	0,130
DM	2 (3)	7 (8)	0,008*
Cardiopata <sup>°</sup>	1 (1)	7 (9)	0,000*
Usuário de drogas ilícitas	5 (6)	1 (1)	0,208
Pneumopata <sup>oo</sup>	1 (1)	4 (3)	0,039*
Imunossupressão	3 (2)	2 (2)	0,868
Outros***	13 (16)	16 (19)	0,286

IMC= Índice de Massa Corpórea; HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica, DM= Diabetes Mellitus; DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; SAPS III= Simplified Acute Physiology Score II; \*\*= queimado e pancreatite; \*\*\*= dislipidemia, acidente vascular encefálico, epilepsia e transtorno psiquiátrico; <sup>°</sup>=insuficiência cardíaca, valvulopatia; <sup>oo</sup>=doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar; \*= $P <0,05$

Noventa e sete pacientes (80,8%) desenvolveram PAV tardia, sendo que houve maior mortalidade na PAV tardia em relação a PAV precoce (48% X 17%,  $P=0,014$ ).

Dos 120 casos de PAV 117 (97,5%) tiveram cultura positiva e em 7 casos (5,2%) a infecção foi polimicrobiana (causada por 2 bactérias). Das 136 bactérias identificadas, 100 (73,5%) foram causados por microrganismos gran negativos. Houve predomínio de PAV por *Pseudomonas aeruginosa*, seguido por *Staphylococcus aureus* e por *Acinetobacter baumannii* (Tabela 06).

Foram detectadas 45,6% de infecções mutirresistentes, com 69,2% destas infecções por *Acinetobacter baumannii*, 47,6% das por *Pseudomonas aeruginosa*, 36,7% por *Staphylococcus aureus* e 42,3% das enterobactériaceas ESBL. Dentre os isolados em que o mecanismo de resistência é  $\beta$ -lactamase de espectro estendido foi encontrado 40,0% de *Serratia spp*, 16,6% de *Enterobacter spp*, 62,5% de *Klebsiella pneumoniae* spp e 50% de *Escherichia coli* (Tabela 06). Em relação as *Stenotrophomonas maltophilia* e *Staphylococcus epidermidis* não foi detectado nenhuma bactéria resistente. Não houve nenhuma bactéria produtora de carbapenemase. Não identificamos diferença entre PAV precoce e tardia causada por bactéria resistente (27% X 46%,  $P=0,104$ ).

**Tabela 06.** Descrição do perfil bacteriológico dos pacientes com diagnóstico de Pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Bactéria</b>	<b>Geral</b>		<b>Multirresistentes</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	42	30,8	20	47,6
<i>Staphylococcus aureus</i> **	30	23,8	11	36,7
<i>Acinetobacter baumannii</i> *	26	19,0	18	69,2
<i>Serratia spp</i> ****	10	7,4	4	40,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ***	10	7,4	0	0,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *****	8	5,9	5	62,5
<i>Enterobacter spp</i> *****	6	4,4	1	16,6
<i>Escherichia coli</i> *****	2	1,5	1	50,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	2	1,5	1	50,0
Todas bactérias	136	100	61	45,6

\*= resistente aos carbapenêmicos (imipeneme e meropenem); \*\*= resistente a oxacilina (MRSA); \*\*\*= resistente a sulfametazol trimetoprima; \*\*\*\*= produção de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL).

Não houve diferença estatisticamente significante de mortalidade entre as infecções causadas por organismo multirresistentes e não multirresistente (Tabela 07).

**Tabela 07.** Descrição da evolução para o óbito em relação a resistência antimicrobiana das bactérias causadoras de Pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

<b>Bactérias Sensíveis</b>			<b>Bactérias Multiresistentes*</b>				<i>P value</i>
<b>n</b> total	<b>N</b> óbito	<b>Porcentagem óbito</b>	<b>n</b> total	<b>N</b> óbito	<b>Porcentagem óbito</b>		
67	21	31,3	50	20	40,0	0,332	

**Bactérias Multiresistentes\***- MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina), ESBL (produção de beta-lactamase de espectro estendido), *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter spp* resistentes aos carbapenêmicos (imipeneme e meropenem).

O antimicrobiano inicial foi mantido, escalonado e descalonado em 57%, 33% e 10% dos casos respectivamente. Não foi identificado diferença de mortalidade entre aqueles em que a conduta foi o descalonamento em relação a manutenção ou escalonamento (Tabela 08).

**Tabela 08.** Descrição da evolução para o óbito de acordo conduta adotada em relação ao antimicrobiano empírico prescrito inicialmente de pacientes com diagnóstico de Pneumonia associada à ventilação mecânica internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

ATB descalonado			ATB não descalonado			<i>P value</i>
n total	N óbito	Porcentagem óbito	n total	N óbito	Porcentagem óbito	
12	02	16,6	108	40	33,3	0,160

ATB= antimicrobiano.

O erro de prescrição de antimicrobiano mais frequente foi o atraso no início do antimicrobiano, seguido por inadequação quanto a posologia e erros quanto a dose de manutenção (Tabela 09).

**Tabela 09.** Avaliação dos erros de prescrição de antimicrobianos na Pneumonia associada à ventilação mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

	<b>Incertos</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Atraso no início do antimicrobiano*	80	66,6
Erro de posologia	26	21,6
Erro de dose de manutenção	20	16,6
Ajuste incorreto pela função renal	19	15,8
Erro de duração	10	8,3
Erro de dose de ataque	5	4,1
Ajuste inadequado pelo peso	0	0
Escolha incorreta	0	0

\*= atraso superior a 1 hora para o inicio do antimicrobiano.

Na análise para determinar a influência dos erros de prescrição no óbito detectou-se que os pacientes que utilizaram dose de ataque incorreta morreram 4 vezes mais ( $P = 0,031$ ) e os que não ajustaram pela função renal morreram 3 vezes mais ( $P = 0,000$ ) (Tabela 10).

Detectou-se também que os pacientes com idade superior aos 60 anos morreram mais ( $P = 0,000$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10.** Avaliação dos fatores de interferência no desfecho dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

	<b>Alta</b> <b>n (%)</b>	<b>Óbito</b> <b>n (%)</b>	<b>P value</b>
Idade > 60 anos	18 (15,0)	29 (24,1)	0,000*
Internação na UTI > 21 dias	31 (25,8)	18 (15)	0,106
<b>Erros de prescrição</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P value</b>
Erro de dose de ataque	1 (0,83)	4 (3,3)	0,031*
Erro de dose de manutenção	11 (9,2)	9 (7,5)	0,304
Erro de posologia	17 (14,2)	9 (7,5)	0,964
Atraso no inicio do antimicrobiano	55 (45,8)	25 (22,9)	0,223
Ajuste incorreto pela função renal	5 (4,2)	15 (12,5)	0,000*
Erro de duração	8 (6,6)	2 (1,7)	0,299
<b>Conduta</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P value</b>
Descalonado	10 (8,3)	2 (1,7)	0,160
Escalonado	25 (20,8)	15 (12,5)	0,685
Mantido	41 (34,1)	27 (22,5)	0,419
<b>Bactérias</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P value</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MR*	9 (6,6)	11 (8,0)	0,087
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (16,2)	20 (14,7)	0,186
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR *	9 (6,6)	9 (6,6)	0,254
<i>Acinetobacter baumannii</i> *	14 (10,3)	12 (8,8)	0,519
<i>Staphylococcus aureus</i> **	25 (18,4)	5 (3,7)	0,120
<i>Staphylococcus aureus</i> MR **	7 (5,1)	4 (2,9)	0,914
<i>Enterobacteriacea</i>	19 (13,0)	7 (5,1)	0,394
<i>Enterobacteriacea</i> ***	7 (23)	4 (57)	0,914

MR= multirresistente; \*= resistente aos carbapenêmicos (imipeneme e meropenem); \*\*= resistente a oxacilina (MRSA); \*\*\*= resistente a sulfametazol trimetoprima; \*\*\*\*= produção de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL); UTI= Unidade de terapia Intensiva.

A análise de regressão logística múltipla constatou que ajuste incorreto pela função renal foi o único preditor independente de óbito (1,803-42,531, R<sup>2</sup> de 0,469) (Tabela 11).

**Tabela 11-** Regressão logística múltipla dos fatores preditores de óbito da pneumonia associada à ventilação

mecânica dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

		<b>Óbito</b>	<b>IC (95%)</b>	
	Frequência	O.R.	Limite inferior	Limite superior
Descalonado	02	3,439	0,436	27,100
Erro de dose de ataque	04	6,254	0,456	85,725
Erro de dose de manutenção	09	1,232	0,248	6,116
Erro de posologia	09	0,391	0,082	1,865
Atraso no inicio do antimicrobiano	25	0,877	0,284	2,710
<b>Ajuste incorreto pela função renal</b>	<b>15</b>	<b>8,756</b>	<b>1,803</b>	<b>42,531</b>
Erro de duração	02	0,178	0,023	1,409
Idade > 60 anos	29	0,137	0,047	1,398
Internação na UTI > 21 dias	18	1,034	0,374	2,883
Pseudomonas aeruginosa	20	0,297	0,082	1,075
Acinetobacter baumanii	12	0,318	0,079	1,279
Staphylococcus aureus	05	1,367	0,326	5,742
Bactéria multirresistente	20	0,848	0,301	2,393

R<sup>2</sup> de 0,469; OR=odds ratio; IC= intervalo de confiança

## 5 Discussão

Mesmo estando disponíveis na literatura orientações quanto o tratamento da PAV, ela ainda é a infecção mais prevalente nas UTI, além de estar associada com elevada taxa mortalidade (TEIXEIRA et al., 2004; NIERDERMAN, 2006). Alta incidência de PAV de 32%, também foi encontrada em estudos brasileiros (GUIMARÃES; ROCCO, 2006) e em estudo multicêntrico no Canadá (HEYLAND et al., 1999), e está de acordo com a frequência descrita na literatura variando de 6 a 52%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e do tipo de UTI e população avaliados (JOSEPH et al., 2010).

As características clínicas e demográficas dos pacientes internados na UTI Adulto/HC-UFG, como gênero, idade, diagnóstico e tempo de internação, comorbidades e índices prognósticos, foram semelhantes aos encontrados na literatura (KOLLEF et al., 2006; ARVANITIS et al., 2014; RESTREPO et al., 2013). Estes são relevantes na medida em que nos permite comparar os dados do presente estudo de maneira mais verossímil.

O predomínio do sexo masculino também foi encontrado em uma série de estudos que também realizaram um levantamento de gênero de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva com diagnóstico de PAV (HEYLAND et al., 1999; CARNEIRO et al., 2011, PISKIN et al., 2012; CHAARI et al., 2013; AVARNITIS et al., 2014). A desproporção do sexo masculino (3 homens para cada mulher), também foi evidenciada em outras UTI (RELLO et al., 2002; SILVA JUNIOR et al., 2007; AVARNITIS et al., 2014), sendo este dado provavelmente explicado pelo fato destes hospitais, assim como o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, serem referência em trauma, ocorrência que ocorre predominantemente no sexo masculino.

A idade média dos pacientes encontrada no presente estudo de aproximadamente 49 anos, foi também evidenciada em uma série de outros estudos de pacientes com PAV (SILVA et al., 2011; MEDELL et al., 2012; RESTREPO et al., 2013). No estudo descritivo observacional realizado por Medell et al (2012) de caracterização de pacientes com PAV verificaram média de idade mais elevada de 55 anos, diferentes de outros com média ainda superior de 66 anos ( SILVA JUNIOR et al., 2007), 63 anos (PISKIN et al., 2012) e 79 anos (HEYLAND et al., 1999, RODRIGUES et al., 2009). A

diferença de idades ocorre pelas características próprias de cada população e região no qual os dados foram coletados (RODRIGUES et al., 2009).

A idade maior que 60 anos foi o único fator de risco independente para mortalidade de pacientes com PAV, fato demonstrado em outras publicações sobre o tema (AVARNITS et al., 2014; BLOT et al., 2014) em que a idade também foi o único preditor de óbito identificado. Em estudo multicêntrico desenvolvido por Blot et al (2014) apesar da PAV não ocorrer com mais frequência entre os idosos, a mortalidade associada a estes foi significativamente maior e com aumento diretamente proporcional com idade ( $P= 0,036$ ). Este estudo, enfatiza a relação entre a idade e mortalidade, já que os idosos apresentam maior numero de comorbidades e comprometimento funcional próprio do envelhecimento capazes influenciar de forma negativa na evolução destes pacientes (GUIMARÃES; ROCCO, 2006).

Com relação ao tempo de internação, evidenciou-se no presente estudo que os pacientes ficaram em média 35 dias na UTI Adulto/HC-UFG . Por meio da análise das características epidemiológicas de pacientes com PAV, o estudo de Silva e colaboradores (2011) identificaram que a média de dias de internação foram de 20 dias. Tempos médios de internação semelhantes ao estudo de Silva e colaboradores (2011) e inferiores aos encontrados no presente estudo foram descritos nos artigos de Silva Junior e colaboradores (2007) com tempo de internação médio de 23 dias, no estudo de Avarnitis et al (2014) com mediana de 18 dias e na investigação realizada por Rodrigues et al (2009) com mediana de 12 dias. Uma das justificativas possíveis do fato de no nosso estudo o tempo médio de internação na UTI Adulto/HC-UFG ser superior ao encontrado nos demais seria que o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia não se dispõe de uma unidade semi intensiva com cuidados intermediários, sendo que, dessa maneira, o paciente só recebe alta da UTI caso esteja em condições clínicas de ir diretamente para a enfermaria.

O perfil dos pacientes avaliados na UTI Adulto/HC-UFG foi semelhante ao encontrado em outros estudos publicados sobre o tema, com predomínio das internações por motivos clínicos (TEIXEIRA et al., 2004; RODRIGUES et al., 2009), sendo a principal causa etiológica a neurológica (41,7%) seguido pelo trauma (25,8%) (SILVA

et al., 2011). Isto permitiu a comparação dos resultados do atual estudo com tais estudos sobre o tema.

Quanto aos índices prognósticos, APACHE II médio de 19 pontos também foi descrito por Kollef e colaboradores (2006) e Parker e colaboradores (2008) e estes autores destacam que ,de uma maneira geral, os índices de mortalidade de pacientes com diagnóstico de PAV ainda continuam a ser inaceitavelmente elevados, refletindo a morbimortalidade associada a mesma. Índices prognósticos também foram descritos como capazes de diferenciar sobreviventes ou não da PAV, como em estudo em que pacientes com valores mais elevado de APACHE II morreram mais (20.9 pontos x 19 pontos,  $P= 0.046$ ) (KOLLEF et al., 1999).

Com relação às comorbidades encontradas neste estudo, verificou-se que as doenças cardiovasculares foram as mais comuns totalizando aproximadamente 36% dos pacientes, sendo que, destes, 25,8% tinham hipertensão arterial sistêmica e 10,8% eram cardiopatas. No estudo de Chaari et al., (2013), de um total de 92 pacientes incluídos para análise, cerca de 15% apresentavam história prévia de doença pulmonar obstrutiva crônica ou diabetes mellitus e aproximadamente 39% tinham hipertensão arterial sistêmica antes de serem internados. Guimarães e Rocco (2006) investigaram uma amostra de 278 pacientes internados em um hospital do Rio de Janeiro e tiveram como principais comorbidades a doença pulmonar em 14% da amostra, seguido por cirrose hepática em 11,9% e insuficiência renal crônica em 9% dos pacientes. Pawar et al., 2003 e Piskin et al., 2012 também evidenciaram a doença respiratória como sendo a principal doença de base nos pacientes que desenvolveram PAV. A presença de doenças crônicas como diabetes melittus, cardiopatia e pneumopatia influenciaram no prognóstico desfavorável dos pacientes com PAV, fato também demonstrado por Resende et al (2013) em que a presença de comorbidades mostrou associação significativa com o óbito ( $P = 0,029$ ). Outros fatores diferentes dos identificados nesta investigação, como imunossupressão e insuficiência renal aguda ou crônica também afetaram de forma negativa a evolução de pacientes com PAV, e consequentemente na taxa de mortalidade (CHASTRE; FAGON, 2002; RODRIGUES., et al, 2009; GUIMARÃES; ROCCO., 2006).

A elevada taxa de mortalidade em pacientes com PAV encontrada no presente estudo (35%), está de acordo outras publicações brasileiras com porcentagem de 32,1% (ROCHA et al., 2008) e 44,3% (GUIMARÃES; ROCCO., 2006). Contudo, índices maiores de mortalidades foram evidenciadas por Silva et al (2011) e Alp et al (2004), com porcentagens de 50,8% e 52,6% respectivamente. Através da realização de um estudo de revisão sistemática sobre a mortalidade de PAV, Melsen et al (2009) verificaram por meio da análise de 52 estudos, com um total de aproximadamente 4800 pacientes, uma variação da porcentagem de mortalidade de 14% a 70%. Segundo os autores esta grande diferença das porcentagens encontradas pode ser justificada pela heterogeneidade das populações avaliadas e variedade dos critérios diagnósticos de PAV adotados em diferentes unidades de atendimento. Estes dados reforçam a importância da realização de estudos sobre os fatores capazes de influenciar na mortalidade da PAV, a qual ainda continua bastante elevada.

A identificação do agente microbiológico através das culturas ocorreu em 97,5% das PAV diagnosticadas no atual estudo, porém índices inferiores foram encontrados por Piskin et al (2012) com 90% de identificação do agente, por Avanitis et al (2014) com 84,5%, por Medell et al (2012) com 82,05% e por Rello et al (2002) com 71,6%. Apesar da positividade da cultura de secreção traqueal não fazer parte dos critérios diagnósticos de PAV, a discordância os achados e a literatura pode significar que na Unidade de Terapia Intensiva do HC-UFGM casos de PAV estão sendo subdiagnosticados. O diagnóstico e a interpretação do raio x de tórax pode ser desafiador em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, em que são frequentes a má qualidade das imagens, a interferência de dispositivos e a presença de infiltrados pulmonares secundários a outros processos não infecciosos.

Microrganismos distintos são descritos como agentes causadores da PAV, e a frequência de cada um deles pode variar por fatores como : presença de comorbidades, tempo de internação e característica locais do hospital e população avaliados. Os três principais agentes responsáveis na UTI Adulto/HC-UFGM: *Pseudomonas aeruginosa* (30,8%), *Staphylococcus aureus* (23,8%) e *Acinetobacter baumannii* (19,0%), também foram os principais encontrados por Rodrigues et al (2009) em coorte prospectiva com 64 pacientes com 28% das PAV por *Acinetobacter baumannii*, 19% por *Pseudomonas aeruginosa* e 20% por *Staphylococcus aureus*. Em outros estudos encontramos

diferença entre os três principais agentes causadores da PAV, como no estudo de prospectivo realizado por Lee et al (2013) em que ao avaliaram a epidemiologia de 247 casos de PAV em 31 hospitais encontraram 27,9% causada por *Staphylococcus aureus*, 16,3% por *Pseudomonas* spp e 13,3% por *Klebsiella* spp . Já em estudo realizado por Medell et al (2012) dos 61 pacientes avaliados 33,3% das PAVs foram por *Acinetobacter baumannii*, 23,5% por *Pseudomonas aeruginosa* e 7,8% por *Escherichia coli*. Park (2005) em estudo epidemiológico conclui que apesar dos agentes causadores da PAV em sua maioria serem bactérias que atingem os pulmões, durante a aspiração de secreções da orofaringe ou por inoculação direta nas vias respiratórias , os principais agentes de determinada instituição e unidade irá depender principalmente da microbiologia local e do seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

Em estudo das características clínicas e epidemiológicas associadas a PAV do tipo coorte prospectivo realizado por Resende et al (2013) houve o predomínio por agentes Gram negativos (84,4%), assim como no presente estudo (73,5%), e também observado por outros autores (RODRIGUES et al., 2009; LEE et al., 2013). O perfil da UTI Adulto/HC-UFG, com predomínio por bactérias Gram negativas e dentre elas a *Pseudomonas aeuginosa* seguida pelo *Acinetobacter baumanii*, é semelhante a outros países na América do sul (RODRIGUES et al., 2009; MEDELL et al., 2012), Estados Unidos (RESTREPO et al., 2013) e Turquia (PISKIN et al., 2012). PAV está relacionada frequentemente com elevadas taxas de bactérias resistentes, sendo que a incidência de *Acinetobacter* spp e *Pseudomonas* spp multirresistentes está cada vez mais frequente e associado ao aumento do tempo de internação na UTI, duração da ventilação mecânica e possibilidade de tratamento incorreto, quando se utiliza da terapêutica habitual (RESTREPO et al., 2013; RODRIGUES et al., 2009, PISKIN et al., 2012, CHUNG et al., 2011).

Foi identificado menor quantidade de infecções polimicrobianas (5,2%) do que o detectado em outros estudos 6,1% (PISKIN et al., 2012), 7,7% (TEIXEIRA et al, 2004), 24,5% (MEDELL et al., 2012) e 60,0% (RESTREPO et al., 2013). Esta diferença pode ser justificada pela grande variabilidade microbiológica das infecções, dentre elas a PAV, dependendo do hospital avaliado bem como das diversas unidades dentro de um mesmo hospital (NAMIAS et al., 2000; GRUSON et al., 2000).

O predomínio de PAV tardia (80,8%) também foi identificado por outros autores (RELLO et al., 2002; RODRIGUES et al., 2009), porém diferente de outros estudos (KOLLEF, 2000; MEDELL et al., 2012) encontramos alta de taxa de bactérias resistentes tanto na PAV tardia quanto na precoce, já que normalmente se espera que a PAV precoce seja geralmente causada por bactérias mais sensíveis associadas a um melhor prognóstico e as de início tardio sejam causadas por bactérias resistentes tendo assim maior morbimortalidade (RESTREPO et al., 2013; ATS/IDSA, 2005). Restrepo et al (2013) também não observaram diferença de prevalência entre patógenos resistentes associados a PAV tardia ou precoce, e concluiram que terapia para PAV precoce também deve incluir antimicrobianos efetivos para potenciais bactérias resistentes. Pneumonia de início precoce causada por germes resistentes, os quais são comumente associados a pneumonia de início tardio tem sido relatados e este fato reforça a importância do conhecimento da microbiota local e do seu perfil de sensibilidade, fundamental para adoção de protocolos locais que refletem a realidade de cada local, permitindo o emprego racional de métodos diagnósticos e terapêuticos (KOLLEF, 2000, NIEDERMAN, 2001; SBPT, 2007).

O fato da PAV estar associada frequentemente com elevadas taxas de bactérias multirresistentes aos principais agentes antimicrobianos, pode limitar as opções terapêuticas na prática clínica e influenciar de forma negativa no desfecho dos pacientes (CHUNG et al ., 2011). Maior mortalidade na PAV tardia também foi descrita por Kollef e colaboradores (1995) em análise por regressão logística múltipla em que a PAV tardia por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia* foi fator de risco independente para mortalidade hospitalar.

Não diferindo da literatura também foi detectado alta taxa de germes MR sendo 69,2% das infecções por *Acinetobacter baumannii*, 47,6% das causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e 36,7% por MRSA. Elevada resistência antimicrobiana também foi encontrada por Teixeira e colaboradores (2004) com 80% dos *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina e 56,2% das PAV por *Pseudomonas aeruginosa* e 87,5% dos *Acinetobacter baumanii* causadas por cepas MR.

Em estudo multicêntrico de avaliação de prevalência e fatores de risco para PAV por germes multirresistentes, foram fatores associados a aquisição de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* mutiresistente, a internação superior a 48 horas antes da

admissão na UTI ( $P=0,001$ ) e tempo de internação prolongado ( $P =0,002$ ). O isolamento de patógenos de alto risco na secreção traqueal foi associado a maior mortalidade hospitalar ( $P =0,05$ ), maior tempo de internação na UTI ( $P =0,05$ ) e hospitalar ( $P =0,05$ ) (PARKER et al., 2008).

Infecções por *Acinetobacter baumannii* são cada vez mais frequentes e associadas a alta taxa de resistência aos tratamentos convencionais. Chaari e colaboradores (2013) em estudo retrospectivo buscaram identificar os fatores preditivos para a evolução desfavorável para pacientes por PAV causadas por *Acinetobacter baumannii*. A taxa de mortalidade foi elevada de 60,9% e na análise multivariada a evolução para choque séptico foi fator preditivo para o prognóstico ruim ( $P <0,001$ ).

O envelhecimento da população associado ao emprego da ventilação mecânica resultou em um grande aumento de casos de pneumonia por MRSA, representando hoje uns dos principais agentes etiológicos da PAV (RUBINSTEIN; KOLLEF; NATHWANI, 2008). Em vigilância prospectiva em 11 hospitais canadenses a pneumonia por MRSA teve mortalidade elevada (28%), sendo esta associada a gravidade da doença na apresentação e concentração inibitória mínima elevada para vancomicina (TADROS et al., 2013).

O impacto da resistência antimicrobiana na PAV foi avaliado através da análise de prontuários de 200 pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Bactérias resistentes ocorreram em 25% dos pacientes e foi associada ao aumento da idade, hemodiálise e PAV tardia. Na presença de germes multiresistentes houve aumento do tempo de permanência na UTI ( $P=0,02$ ) e prolongamento da duração ventilação mecânica ( $P =0,03$ ) (AVARNITIS et al., 2014).

O surgimento e o crescimento da resistência antimicrobiana constituem uma ameaça à saúde pública, já que estão cada vez menos disponíveis, e até menos não disponíveis, antimicrobianos eficazes para controle das infecções causadas por estas bactérias resistentes. Este aumento da resistência antibacteriana acomete tanto as infecções por gram positivos quanto por gram negativos, e esta situação se torna mais preocupante quando consideramos que o número de novos antimicrobianos é limitado, não crescendo na mesma proporção da resistência aos fármacos. (BOLCHER et al., 2009; MAGIORAKOS et al., 2012).

A ausência de associação entre resistência bacteriana e mortalidade também foi descrita na literatura (COMBES et al., 2004; COMBES et al., 2006; RESENDE et al.,

2013) e pode ser explicada pela grande diferença entre as populações de pacientes avaliadas, comorbidades pré existentes, gravidade da infecção e taxa de tratamento empírico inadequado. Em estudos, em que foi demonstrada a associação entre mortalidade e resistência antimicrobiana, diferiram do presente estudo, em relação a idade, já que os pacientes eram mais velhos, com idade média de 63.4 anos (KOLLEF et al., 1995) e 62.3 anos (PARKER et al., 2008) e pela presença de maiores taxas de comorbidades, sendo que 25% dos pacientes eram cardiópatas e 20% apresentavam doenças pulmonares (PARKER et al., 2008). Estes achados reforçam a associação entre maior comprometimento do estado funcional com a idade e presença de doenças crônicas (GUIMARÃES E ROCCO., 2006).

A escolha do tratamento empírico inicial deve levar em consideração as características da unidade e o risco de infecção por organismo MR, pois apesar das melhorias no diagnóstico, tratamento e prevenção da PAV está continua sendo associada com morbimortalidade significativa (RELLO et al., 2002). As orientações para esta escolha inicial devem ser atualizadas regularmente e baseadas na exposição prévia do paciente a antimicrobianos, comorbidades e padrões de suscetibilidade aos antimicrobianos locais.

A escolha do esquema terapêutico inicial inadequada consiste em um fator de risco independente para mortalidade (KOLLEF, 2000; NIEDERMAN, 2006; LUNA et al., 2006), mesmo que posteriormente seja feito a correção para tratamento adequado (SANDIUMENGE et al., 2003; CARMO NETO et al., 2006). Em estudo com 384 pacientes, multicêntrico, coorte, retrospectivo em que um dos objetivos foi avaliar o impacto da terapia empírica inadequada para pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, a mortalidade em trinta dias foi maior naqueles que receberam terapia empírica incorreta ( $P=0,03$ ) (NIEDERMAN (2006).

Kollef et al (2006) em estudo envolvendo 20 UTI nos Estados Unidos (398 pacientes), coorte, prospectivo, observacional, ao avaliarem as características clínicas e padrões de terapêutica entre pacientes com PAV, detectaram que os tratamentos ainda variam substancialmente entre as diversas instituições e a taxa de mortalidade continua inaceitavelmente elevada.

O *Surviving Sepsis Campaign de 2012* enfatiza a importância da reavaliação diária do antimicrobiano de acordo com resultado das culturas para o descalonamento, quando possível, com objetivo de reduzir a resistência antimicrobiana, toxicidade e custos (DELINGER et al., 2013). Alta taxa de manutenção do esquema de antimicrobiano (57% de manutenção X 43% descalonados ou escalonados) já foi descrita na literatura (KOLLEF et al., 2006). Assim como Rello et al (2004) acredita-se que a baixa porcentagem de descalonamento possível identificada em nosso estudo foi decorrente da alta taxa de infecção por bactérias multirresistentes com predomínio em nossa amostra de cepas não fermentadoras de glicose (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumanii*). Apesar do objetivo do descalonamento ser o de possibilidade de reduzir a resistência antimicrobiana, toxicidade e custos (DAVIS, 2006; HEENEN; JACOBS; VINCENT, 2012), é menos provável de ser praticado em infecções por germes resistentes, fato também descrito por ALVAREZ-LERMA et al (2006), já que a redução do espectro inicial de antimicrobianos ocorreu em apenas 23% dos pacientes com patógenos resistentes, em comparação a 68% dos sensíveis ( $P<0,001$ ).

Estudo multicêntrico desenvolvido nos Estados Unidos (KOLLEF et al., 2006) e investigações na Espanha (RELLA et al., 2004) e Grécia (GIANTSOU et al., 2007) detectaram mortalidade significativamente menor quando o descalonamento de antimicrobianos foi realizado, porém em outras investigações adicionais, assim como neste estudo, não foi encontrado associação entre descalonamento e mortalidade (SOO HOO et al., 2005; ALVAREZ-LERMA et al., 2006; EACHEMPATI et al., 2009). A diferença de resultados no impacto do descalonamento sobre a mortalidade ocorre já que fatores de confusão também podem interferir nos resultados, como a dificuldade de diferenciar se o impacto sobre a mortalidade ocorreu pelo descalonamento em si ou pela terapia adequada, já que existe associação entre terapêutica adequada e maiores taxas de descalonamento (NIERDMAN; SOULOUNTSI, 2011). Num destes estudos, Giantsou e colaboradores (2007) incluíram apenas pacientes recebendo terapia apropriada e observaram redução significativa na mortalidade, quando o descalonamento foi realizado (12%) em comparação quando não era (43%) ( $P<0,05$ ). Diferenças no perfil de suscetibilidade antimicrobiana também podem justificar a diferença na mortalidade, como em estudo multicêntrico em que a mortalidade foi significativamente menor quando a terapia foi descalonada ( $P=0,001$ ), porém a taxa de bactérias resistentes

(14,3% por *Pseudomonas aeruginosa*, 2% por *Acinetobacter baumanii* e 14,8% por MRSA 14,8) foi bem inferior a do atual estudo que pode ter influenciado na diferença de resultados encontrados (KOLLEF et al., 2006).

Mesmo estando disponíveis na literatura orientações quanto ao tratamento da PAV, as terapêuticas ainda variam substancialmente entre as diversas instituições com taxa de terapia inadequada ainda é bastante elevada variando em alguns estudos de 10 a 73% e taxa de mortalidade associada ser ainda inaceitavelmente elevada (KOLLEF et al., 2006; DUPONT et al., 2001; LEROY et al., 2003; TEIXEIRA et al., 2007). O complexo sistema que envolve a prescrição de medicamentos possui diversas circunstâncias facilitadoras da ocorrência de erros. Em estudo prospectivo envolvendo 4031 pacientes buscou-se avaliar a incidência de eventos adverso relacionado a medicamentos. Foram detectados 247 eventos adversos e 194 de erros potenciais, sendo destes 1% fatal, 12% de risco de vida e 87% graves e significativos. A maioria destes erros ocorreu na fase de preparação, sendo 60% do total de erros eram evitáveis (BATES et al., 1995). Estes erros em potenciais geralmente não relatados pelos profissionais que cometem o quase erro geralmente não são notificados, perpetuando desta forma as falhas do sistema e os prejuízos aos pacientes.

Erros na prescrição de antimicrobianos trazem consequências a curto e a longo prazo, não apenas para o indivíduo como resposta clínica inadequada e aumento da morbimortalidade, como também para coletividade, contribuindo para o aumento resistência bacteriana (CURCIO et al., 2009).

O erro quanto ao início de antimicrobianos, erro mais frequente detectado em nosso estudo, ocorreu provavelmente pela falta de comunicação entre as equipes multidisciplinares para que o antimicrobiano fosse administrado de imediato, assim que fosse feito o diagnóstico de PAV. No complexo sistema que envolve a prescrição de medicamentos também são descritas outras circunstâncias facilitadoras da ocorrência de erros, como falta de atenção, carga horária excessiva, falta de comunicação entre as equipes e déficit de conhecimento e treinamento dos prescritores (DEAN et al., 2002). Erros irão influenciar na eficácia dos fármacos, na resposta ao tratamento, na segurança do paciente, além de constituir fator predisponente para a resistência antimicrobiana (MOUTON et al., 2002; CASTRO, 2005).

O fato de não ter sido identificado aumento da mortalidade naqueles pacientes em que houve atraso no inicio do antimicrobiano no presente estudo, foi discordante de estudos que enfatizam a relação entre a administração precoce de antimicrobianos durante a primeira hora de reconhecimento do processo infeccioso grave e redução da mortalidade, como o realizado por LEVY et al (2010) e Kumar et al (2006). LEVY et al (2010) em estudo com um total de 15.022 pacientes em que avaliaram o impacto do tratamento precoce e agressivo, incluindo a administração de antimicrobianos dentro da primeira hora do reconhecimento da sepse grave e choque séptico. O não atraso na terapia adequada foi associado a redução importante da taxa de mortalidade de 37% para 30,8% ( $P=0,001$ ). Kumar et al (2006) em estudo coorte retrospectivo avaliou o impacto do atraso no início da terapia antimicrobiana adequado em 2.731 pacientes adultos com choque séptico. Dos pacientes avaliados, 78,9% receberam a terapia antimicrobiana efetiva somente após manutenção de hipotensão persistente, com forte associação entre o atraso no inicio antimicrobiano eficaz e mortalidade ( $P <0,0001$ ). A administração do antimicrobiano eficaz na primeira hora de hipotensão documentada foi associada a taxa de sobrevivência de 79,9%. A sobrevivência reduziu em média 7,6% a cada hora de atraso na administração do antimicrobiano adequado.

O inicio de antimicrobianos assim que se detecta a presença de infecção pode ser um desafio, desde a escolha do antimicrobiano empírico a conscientização de toda equipe multidisciplinar sobre a importância do tratamento correto e precoce.

A prescrição dos antimicrobianos com dose de ataque incorreta foi determinante para o aumento da mortalidade. Erros de medicações comprometem a segurança e a evolução dos pacientes, tendo impacto direto no aumento da morbimortalidade, prolongamento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares (MARQUES et al., 2008).

O aumento da mortalidade em 4 vezes ( $P=0,031$ ) naqueles pacientes em que a dose de ataque foi incorreta, provavelmente foi consequência da concentração alvo do antimicrobiano não ser atingida de forma adequada. O desconhecimento e a desatenção na administração inicial de doses mais elevadas ou com intervalos mais curtos (dose de ataque incorreta) foram determinantes para evolução e desfecho desfavoráveis nestes pacientes.

Quanto a dose de manutenção foi encontrado 16,6% de erros, resultado semelhante (17%) ao descrito em estudo coorte e prospectivo realizado por Baker e colaboradores (2002). Estes erros de dose comprometem a qualidade do tratamento proposto, já que doses inferiores não irão atingir a concentração sanguínea e nível terapêutico adequado e doses superiores aumentam a toxicidade e a incidência de efeitos colaterais.

Foi verificado que em 21,6% o intervalo entre as doses não foi prescrito de maneira correta. A posologia incorreta ocorreu por prescrição de numero horários menor ou maior que indicado ou por numero de horas desiguais entre as doses prescritas. O desconhecimento da importância do cumprimento dos horários para eficácia dos medicamentos e a desatenção ao selecionar os pré programados na prescrição eletrônica que não possuem o mesmo numero de horas entre as doses estão entre os principais fatores para os potenciais erros. Dean et al (2002) em estudo prospectivo investigaram principais causas para a ocorrência de erros de prescrição. Os resultados sugeriram que a maioria dos erros ocorrem por falta de atenção, carga horária excessiva, falta de comunicação entre a equipe e por déficit de conhecimento e treinamento dos prescritores.

O tempo de tratamento ideal para PAV ainda é controverso. Em infecções não complicadas a prática habitual era, até recentemente, de manter a duração do tratamento por no mínimo 15 dias. Estudos atuais reforçam que a duração de tratamento de 7- 8 dias é tão eficaz quanto cursos de antimicrobianos mais longos, desde que o paciente apresente a resposta terapêutica esperada. Em revisão sistemática comparou-se o tempo de tratamento de longa (10-15 dias) e curta (7-8 dias) duração para PAV. Não foi encontrada diferença de mortalidade e recaídas entre os grupos e houve um aumento de dias livres de antimicrobianos em favor do tratamento de curta duração (DIMOPOULOS et al., 2013). Apesar da equivalência clínica entre diferentes abordagens terapêuticas, a duração do tratamento deve ser sempre individualizada, a depender da gravidade, tempo de resposta terapêutica individual e da virulência do germe causador (BORGATTA, RELLO, 2014). Foi identificado 8,3% de tempo de tratamento incorreto, com duração inferior à resposta clínica adequada ou tempos mais longos que o necessário. A individualização do tratamento é com certeza a melhor

maneira para se manter o equilíbrio entre a segurança terapêutica e pressão microbiológica indutora de resistência antimicrobiana.

As estratégias para minimizar o tratamento inadequado incluem a consulta a um especialista em doenças infecciosas, conhecimento microbiota predominante e do seu perfil de sensibilidade e uso de diretrizes para a prática de antimicrobianos (KOLLEF, 2000). Na UTI Adulto/HC-UFU o fato de todos antimicrobianos serem orientados pela CCIH, além da evolução clínica e resposta terapêutica serem acompanhadas em conjunto entre as equipes, fez com que fossem encontradas discrepâncias entre a terapêutica prescrita e a indicada pela literatura. Esta é a mesma justificativa para também não termos encontrado erro de ajuste de dose quanto ao peso.

A análise de regressão logística múltipla constatou que o ajuste incorreto da dose e/ou posologia pela função renal foi o único preditor independente de óbito identificado.

Apesar de na UTI Adulto/HC-UFU a função renal ser avaliada diariamente, e do conhecimento da necessidade de ajuste da dose e/ou posologia na insuficiência renal, o numero significativo de erros encontrado no ajuste incorreto pela função renal (15,8%) provocaram aumento da mortalidade em 3 vezes ( $P=0,001$ ), além de ser preditor independente de óbito. Este erro provavelmente ocorreu por desatenção da necessidade de ajuste da dose pelo clearance de creatinina atual, pela facilidade de copiar a prescrição eletrônica do dia anterior e pela não importância na prescrição de dose extra pós hemodiálise. A influência negativa no desfecho destes pacientes foi decorrente dos efeitos deletérios pelos níveis tóxicos quando não foi realizado a redução de dose indicada ou por não ter atingido o nível terapêutico apropriado naqueles em que a dose extra pós hemodiálise não foi fornecida, fato também descrito por Carneiro et al (2011) que detectaram taxa extremamente elevada (43,7%) de ajuste inadequado pela função renal.

## 6 Conclusão

Nos pacientes que tiveram como desfecho o óbito, a idade foi maior, os índices prognósticos possuíam valores mais elevados, a descompensação cardiovascular foi o principal motivo de internação, houve predomínio de comorbidades como diabetes mellitus, cardiopatia e pneumopatia , além dos pacientes apresentaram maior tempo de internação.

Houve predomínio de PAV por *Pseudomonas aeruginosa*, seguido por *Staphylococcus aureus* e por *Acinetobacter baumannii*, com alta taxa de bactérias multiresistentes.

O descalonamento de antimicrobianos e a presença de bactérias multirresistentes não influenciaram na mortalidade.

O principal erro de prescrição de antimicrobianos identificado foi o atraso no inicio do antimicrobiano. Dentre os erros de prescrição antimicrobianos, os pacientes que utilizaram dose de ataque incorreta e os que não ajustaram pela função renal morreram mais .

O único preditor independente de óbito identificado na Pneumonia associada à ventilação mecânica foi o ajuste incorreto da dose e/ou posologia pela função renal atual do paciente.

## REFERÊNCIA

ACKROYD-STOLARZ, S; HARTNELL, N; MACKINNON, N.J. Approaches to improving the safety of the medication use system. **Healthcare quarterly**, Toronto, v.8, Spec No, p.59-64, 2005.

ALP.E. et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, London, v.3, n.17, p.1-7, Sep 2004.

ALVAREZ-LERMA, F. et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: A prospective observational study. **Critical Care**, London, v.10, n.3, p.1-11, May 2006

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). Guidelines on preventing medication errors in hospitals. **American journal of hospital pharmacy**, Bethesda, v.50, n.2, p.305-314, Feb 1993.

AMERICAN THORACIC SOCIETY / INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (ATS/IDSA). Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.171, n.4, p.388-416, Feb 2005.

ANGUS, D.C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.29, n.7, p.1303-1310, Jul 2001.

AVARNITIS, M. et al. The Impact of Antimicrobial Resistance and Aging in VAP Outcomes: Experience from a Large Tertiary Care Center. **PLOS ONE**, San Francisco, v.9, n.2, p.1-7, Fev 2014.

AVERY, A.J. et al., 2013. The prevalence and nature of prescribing and monitoring errors in English general practice: a retrospective case note review. **The British journal of general practice**, London, v.63, n.613, p.543-553, Aug 2013.

AVORN, J., SOLOMON, D.H. Cultural and Economic factors that (mis) shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia , v.133, n.2, p.128-135, Jul 2000.

BARBAS, C.S.V. et al. Principais Infecções Hospitalares em UTI. In: KNOBEL, E. **Condutas no paciente grave**. 3ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.1119-1130.

BASTOS, M.G; BREGMAN, R; KIRSZTAJN. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.56, n.2, p.248-253, Nov 2010.

BATES, D.W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. **JAMA**, Chicago, v.274, n.1, p.29-34, Jul 1995.

BLOT, B. et al. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.42, n.3, p.601-609, Mar 2014.

BONTEM, M.J.M. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. **Clinical Infection Diseases**, Oxford, v.52, n.1, p.115-121, Jan 2011.

BORGATTA, B; RELLO, J. How to approach and treat VAP in ICU patients **BMC infectious diseases**, London, v.14,n.211, p1-4, Apr 2014.

BOUCHER, H.W. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infection Diseases**, Oxford, v.48, n.1, p1-12, Jan 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes**, 2007. Disponível em:<[http://www.professores.uff.br/jorge/manual%20\\_controle\\_bacterias.pdf](http://www.professores.uff.br/jorge/manual%20_controle_bacterias.pdf)>. Acesso em: 20 de nov. 2013.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multiresistentes**, 2013. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fb/Soft+Word+NOTA+T%C3%89CNICA+ENTEROBACTERIAS+17+04+2013%281%29.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 20 de nov. 2013.

BURKE, J.P. Infection control- a problem for patient safety. **New England journal of medicine**, Boston, v.348, n.7, p. 651-656, Feb 2003.

CAMARGO, L. F. A. et al. Ventilator associated pneumonia: comparison between quantitative and qualitative cultures of tracheal aspirates. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.8, n.6, p. 422-430, Dec 2004.

CARMO NETO, E. et al. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica: Análise de Fatores Epidemiológicos na Confecção de Profilaxia e Terapêutica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, n.18, v.4, p.344-50, Out./Dez, 2006.

CARNEIRO,M. et al. O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.57, n.4, p.421-424, Jul./Aug 2011.

CASON, C.L. et al. Nurses implementation of guidelines for ventilator- associated pneumonia from the centers for disease control and prevention. American journal of critical care : an official publication, **American Association of Critical-Care Nurses**, Aliso Viejo Ca, v.16, n.1, p.27-38, Jan 2007.

CASTELLANOS-ORTEGA, A. Et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.38, n.4, p.1036–1043, Apr 2010.

CASTRO, M.S. Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos em antimicrobianoterapia. In: OLIVEIRA, A.C. **Infecções hospitalares epidemiologia prevenção e controle**. Rio de Janeiro: Medsi, 2005. p.357-367.

CHAARI, A. et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v.17, n.12, p.1225- 1228, Dec 2013.

CHASTRE, J; FAGON, J. Ventilator-associated pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.165, n.7, p.867-903, Apr 2002.

CHUNG, D.R. et al. High prevalence of multidrug-resistant non fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.184, n.12, p.1409-1417, Dec 2011.

COIMBRA, J.A.H; SILVIA, H.B.C. Segurança na utilização de medicamentos: dificuldades de detecção dos erros de medicação e algumas propostas de prevenção. **Ciência, Cuidado e Saúde**. Maringá, v. 3, n. 2, p. 153-160, Mai/Ago. 2004

COMBES, A. et al. Impact of methicillin resistance on outcome of staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.170, n.7, p.786-792, Oct 2004.

COMBES, A. et al. Impact of piperacillin resistance on the outcome of pseudomonas ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, New York, v.32, n.12, p.1970-1978, Dec 2006.

CRAVEN, D. E., STEGER, K.A. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention. **Seminars in respiratory infections**, Philadelphia, v.11, n.1, p.32–53, Mar 1996.

CURCIO,D. et al. Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an Observational Study. **Journal of chemotherapy**, Leeds, v.21, n.5, p.527-534, Nov 2009.

CURCIO, D.J. et al. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. **Revista Argentina de microbiología**, Buenos Aires, v.43, n.3, p.203-211, Jul./Set 2011.

DALMORA, C.H, et al. Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des)construção. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v.25, n.2, p.81-86, Apr./Jun 2013.

DANG, D. et al. Quest for the ideal: a redesign of the medication use system. **Journal of nursing care quality**, Hagerstown, v.22, n.1, p.11-17, Jun/Mar 2007.

DAVIS, K.A. Ventilator-associated pneumonia: a review. **Journal Intensive Care Medicine**, Thousands Oaks, v.21, n.4, p.211-226, Jul./Aug 2006.

DEAN, B. et. al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. **Lancet**, London, v.359, n. 9315, p.1373-1378, Apr 2002.

DELLINGER, R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. **Intensive Care Medicine**, New York, v.39, n.2, p.165-228, Fev 2013.

DESSEN, M. Abordagem da insuficiência renal aguda. **Revista SOCERJ**, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.74-80, Apr./Mai./Jun 2001.

DIMOPOULOS,G. et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, Chicago, v.144, n.6, p.1759-1767, Dec 2013.

DOEM, G.V., TILLOTSON, G.J. What have we learning about antimicrobial prescribing? **Antimicrobics and Infectious Diseases**, New York, v.18, n.18, p.81-86, 2002.

DUPONT, H. et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, New York, v.27, n.2, p.355–362, Fev 2001.

EACHEMPATI, S.R. et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? **The Journal of Trauma**, Baltimore, v.66, n.5, p.1343–1348, May 2009.

EMMERSON, M. Antibiotic usage and prescribing policies in the intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, New York , v.26, Suppl.1, p.S26-S30, 2000.

ERBAY, A. et al. A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. **Journal of Hospital Infection**, London , v.59, n.1, p.53–61, Jan 2005.

FERRER, R. et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.180, n.9, p.861–866, Nov 2009.

FRAISE, A.P. Antibiotic resistance. Epidemiology of resistance in intensive therapy units (ITUs). **Journal of medical microbiology**, Reading, v.46, n.6, p.447–449, Jun 1997.

GARNACHO-MONTEIRO, J, et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clínical findings. **Intensive Care Medicine**, New York, v.31, n.5, p.649-655, May 2005.

GIANTSOU, E el al. Deescalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. **Intensive Care Medicine**, New York, v.33, n.9, p.1533-1540, Sep 2007.

GILBERT, D. N et al. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 44ed. Sperryville :Copyright, 2014. 242p.

GOMES SILVA, B.N. et al. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **The Cochrane database of systematic reviews**, Chichester, v.8, n.12, CD007934, Dec 2010.

GRUSON, D. et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic resistant gram-negative bacteria. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.162, (3 Pt 1), p.837–843, Sep 2000.

GUTA, V. An update on newer beta-lactamases. **The Indian journal of medical research**, Mumbai, v.126, n.5, p.417-427, Nov 2007.

GUIMARÃES, M.M., ROCCO,J.R. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. **Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo**, v.32, n.4, p.339-346, 2006.

HATCHER, I. et al. An intravenous medication safety system preventing high-risk medication errors at the point of care. **The Journal of nursing administration**, Hagerstown, v.34, n.10, p.437-439, Oct 2004.

HEENEN, S., JACOBS, F., VINCENT.J.P. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.40, n.5, p.1404-1409, May 2012.

HEYLAND,D.K . et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.159,(4 Pt 1), p.1249-1256, Apr 1999.

HOFFKEN, G., NIEDERMAN, M. S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. **Chest**, Chicago, n. 122, n.6, p. 2183–2196, Dec 2002.

HU, S., LIU, X., PENG, Y. Assessment of Antibiotic Prescription in Hospitalised Patients at a Chinese University Hospital. **Journal of Infection**, New York, v.46, n.3, p. 161-163, Apr 2003.

IOANAS, M. et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.32, n.4, p.938-945, Apr 2004.

JOSEPH, N.M. et al. Ventilator-associated pneumonia: A review . **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, v.21, n.5, p.360-368, Oct 2010.

LEE, M.S.L. et al. The Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia in a Network of Community Hospitals: A Prospective Multicenter Study. **Infection control and hospital epidemiology**, Chicago, n.34, v.7, p.657-662, Jul 2013.

LEROY, O. et al. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, New York, n.29, v.12, p.2170-2173, Dec 2003.

LEVY, M.M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline based performance improvement program targeting severe sepsis. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, n.38, v.2, p.367-374, Feb 2010.

LIMA, M.E; ANDRADE, D; HASS, V.J. Avaliação Prospectiva da Ocorrência de Infecção em Pacientes Críticos de Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v.19, n.3, p.342-347, Jul-Set 2007.

LUNA, C.M. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, Chicago, v.111, n.3, p.676-685, Mar 1997.

LUNA, C.M. et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. **The European respiratory journal**, Sheffield, v.27, n.1, p.158-164, Jan 2006.

KLOMPAS, M. Does this ventilated patient have pneumonia? **JAMA**, Chicago, v.297, n.14, p. 1583-1593, Apr 2007.

KOLLEF, M.H. et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. **Chest**, Chicago, v.108, n.6, p. 1655-1662, Dec 1995.

KOLLEF, M.H. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Chest**, Chicago, v.115, n.2, p.462-474, Fev 1999.

KOLLEF, M. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v.31, suppl.4, p.S131-S138, Set 2000.

KOLLEF, M.H. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Current Anaesthesia and Critical Care**, Amsterdam, v.16, p.209-219, 2005.

KOLLEF, M.H., MICCK, S.T. Staphylococcus aureus pneumonia: a “super-bug” infection in the community and hospital settings. **Chest**, Chicago, v.128, n.3, p.1093-1097, Set 2005.

KOLLEF, M.H. et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. **Chest**, Chicago, n.129, v.5, p.1210-1218, May 2006.

KUMAR, A. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. **Critical Care**, London, v.34, n.6, p.1589-1596, Jun 2006.

KUMAR, A. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. **Chest**, Chicago, v.136, n.5, p.1237-1248, Nov 2009.

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

MARQUES, T.C. et al .Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.44, n.2, p. 305-314, Apr./Jun 2008.

MATEOS, J. E. et al. Valoración de los cuidados de enfermaria em la prevención de la pneumonia asociada a ventilación mecánica. **Enfermeria Intensiva**, Barcelona, v.22, n.1, p.22-30, 2011.

McDOUGALL, C. et al. Pseudomonas aeruginosa, Stafylococcus aureus, and fluroquinolone use. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.11, n.8, p. 1197-1204, Aug 2005.

MEDELL, M. et al. Clínical and microbiological characterization of pneumonia in mechanically ventilated patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Rio de Janeiro, v.16, n.5, p.442-447, Set 2012.

MELSEN, W.G. et al. Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.37, n.10, p. 2709-2718, Oct 2009.

MIASSO, A.I. et al. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, São Paulo, v.40, n.4, p.524-532, Jun 2006.

MOREL,J. et al. Deescalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. **Critical Care**, London, v.14, n.6, R225, Dec 2010.

MOUTON, J.W. et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs. **International journal of antimicrobial agents**, Amsterdam, v.19, n.4, p.355-358, Apr 2002.

MURTHY, R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. **Chest**, Chicago, v.119, suppl.2, p.S405-S411, Fev 2001.

NAMIAS, N. et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. **Journal of Trauma**, Baltimore, v.49, n.4, p.638–645, Oct 2000.

NAVARRO-SAN FRANCISCO, C. et al. Bacteraemia due to OXA-48 carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae: a major clínical challenge. **Clinical microbiology and infection**, London, v. 19, n. 2, p. 72-79, Feb 2013.

NIEDERMAN, M.S. Impact of antibiotic resistance on clínical outcomes and the cost of care. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, n.29, suppl.4, p.S114–S120, Apr 2001.

NIEDERMAN, M.S. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clínical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. **Clinical Infection Diseases**, Oxford, v.42, suppl.2, p.S72-S81, Jan 2006.

NIEDERMAN, M.S; SOULOUNTSI, V. De-Escalation Therapy: Is It Valuable for the Management of Ventilator-Associated Pneumonia? **Clinics in chest medicine**, Philadelphia, v.32, n.3, p.517-534, Sep 2011.

OTERO, M.J., DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v.24, n.4, p.258-266, Jul 2000.

PARK, D.R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. **Respiratory Care**, Philadelphia ,v.50, n.6, p.742-763, Jun 2005.

PARKER, C.M. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: Prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. **Journal of Critical Care**, Philadelphia, v.23, n.1, p.18-26, Mar 2008.

PAWAR, M. et. al. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, Philadelphia, v.17, n.1, p.22-8, Fev 2003.

PEREIRA, L.M.P. et al. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. **BMC Infections Diseases**, London, v.4, n.59, p.1-4, Dec 2007.

PISKIN, N. et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. **BMC Infections Diseases**, London, v.12, n.268, p.2-9, Out 2012.

PRADE, S.S. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Revista de Controle Infecção Hospitalar**, v.2, n.2, p.11-24, 1995.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 20, n. 3, p. 440-458, table of contents, Jul 2007.

RANZANI, T; PRINA, E; TORRES, A. Pneumonia nosocomial na unidade de terapia intensiva: é possível prever a falha do tratamento? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n.3, p. 208-211, 2014.

RELLO, J. et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v. 160, n.2, p.608-613, Aug 1999.

RELLO, J. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. **Chest**, Chicago, v. 122, n.6, p.2115-2121, Dec 2002.

RELLO, J.; RODRIGUES, A. Improving survival for sepsis: on the cutting edge. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.31, n.12, p.2807-2808, Dec 2003.

RELLO, J. et al. De-escalation therapy in ventilator associated pneumonia. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v.32, n.11, p.2183–2190, Nov 2004.

RESENDE, M.M. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study, **BMC Infections Diseases**, London, v.13, n.119, p.1-6, Mar 2013.

RESTREPO, M.I. et al. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clínical Studies. **Respiratory Care**, Philadelphia, v.58, n.7, p.1220-1225 , Jul 2013.

ROCHA, L. A. et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clínical-surgical intensive care unit of Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 12, n.1, p. 80-85, Feb 2008.

RODRIGUES, P.M.A. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: epidemiologia e impacto na evolução clínica de pacientes em uma unidade de terapia intensiva. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.35, n.11, p. 1-8, Nov 2009.

ROSSOLINI, G.M. Acquired metallo-beta-lactamases: an increasing clínical threat. **Clinical infectious diseases**, Oxford, v.41, n.11, p.1557-1558, Dec 2005.

RUBINSTEIN, E; KOLLEF, M.H, NATHWANI, D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical infectious diseases**, Oxford, v.46, suppl. 5, p.S378-S385, Jun 2008.

SAFDAR, N.; CRNICH, C.J.; MAKI, D.G. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. **Respiratory Care**, Philadelphia, v.50, n.6, p.725-739, Jun 2005.

SALAZAR, E; NIEVES, B. Acinetobacter spp: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, Caracas, v.25, n.2, p. 29-32, Fev 2005.

SANDIUMENGE, A. et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. **Intensive Care Medicine**, New York, v.29, n.6, p.876-883, Jun 2003.

SILVA, A.B. et al. Utilização de Ceftriaxona no Hospital Universitário de Passo Fundo. **Revista Médica HSVP**, Passo Fundo, v.11, n.26, p.26-30, Jan./Jun 2000.

SILVA JUNIOR, J.M. et al. Epidemiological and Microbiological Analysis of Ventilator-Associated Pneumonia Patients in a Public Teaching Hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v.11, n.5, p.482-488, Oct 2007.

SILVA, R.M. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: fatores de risco. **Revista Brasileira de Clínica Medica**, São Paulo, v.9, n.1, p. 5-11, Jan./Fev, 2011.

SILVA, E. et al. Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v.24, n.2, p143-150, Apr./ Jun 2012.

SINGH, N; YU,V. L. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. **Chest**, Chicago, v.117, n.5, p. 1496-1499, May 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes brasileiras para tratamento de pneumonias adquiridas no hospital e das associadas a ventilação mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 33, suppl.1, p.S1-S30, Abr 2007.

SOO HOO, G. W. et al. Impact of clínical guideline in the management of severe hospital acquired pneumonia. **Chest**, Chicago, v.128, n.4, p. 2778-2787, Oct 2005.

TADROS, M. et al. Epidemiology and Outcome of Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Canadian Hospitals. **PLOS ONE**, San Francisco, v.8, n.9, p.1-8, Sep 2013.

TAVARES, W. **Manual de antimicrobianos e quimioterápicos antiinfecciosos**. 3.ed. São Paulo:Atheneu, 2002.

TEJERINA, E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Journal of Critical care**, Orlando, v.21, n.1, p. 56-65, Mar 2006.

TEIXEIRA, P.J.Z. et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.30, n.6, p.540-48, Nov./Dez 2004.

TEXEIRA, P. Z. et al. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. **The Journal of hospital infection**, London, v.65, n.4,p. 361-367, Apr 2007.

TROUILLET, J. L. et. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. **American journal of respiratory and critical care medicine**, New York, v.157, p.531–539, Fev 1998.

TUMBARELLO, M. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. **Clinical infectious diseases**, Oxford, v. 55, n. 7, p. 943-50, Oct 2012.

VALLES, J. et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. **Intensive Care Medicine**, New York, v.29, n.11, p.1981-1988, Set 2003.

VALLÉS, J; MARISCAL, D. Neumonía por Pseudomonas aeruginosa. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, Madrid, v. 23, suppl.3, p.S30–S36, Dec 2005.

VICENTE, J.L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet**, London, v.361, n.9374, p.2068-2077, Jun 2003.

VICENT, J.L. et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**, Chicago, v.302, n.2, p.2323-2329. Dec 2009.

WUNDERINK, R.G. Ventilator-associated pneumonia. Failure to respond to antibiotic therapy. **Clinics in chest medicine**, Philadelphia,v.16, n.1, p.173-93, Mar 1995.

## ANEXO A- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Determinação da adequação da prescrição de antibióticos na Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica e Avaliação da descalonação e/ou escalonação conforme resultado das culturas, na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - MG.

**Pesquisador:** Denise Von Dolinger de Brito

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 13017513.6.0000.5152

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 775.657

**Data da Relatoria:** 22/08/2014

#### Apresentação do Projeto:

Apresentam uma Emenda ao Protocolo aprovado.

Emenda submetida com a seguinte justificativa da Pesquisadora:

"1- Inclusão de um novo membro na equipe executora -- Anna Gabriela Prado Moraes com currículo lattes CV: <http://lattes.cnpq.br/5623477312639332>. Novo termo com assinatura dos participantes da equipe executora foi anexado com a inclusão da mesma (ver documentos anexados). 2- Foi optado pela troca do tipo de estudo de prospectivo para retrospectivo (análise de prontuário) pela inviabilidade de tempo para conseguir o numero da amostra suficiente, já que o projeto está sendo realizado por aluna regular do mestrado acadêmico com término previsto para março de 2015.O projeto seguirá as mesmas características descritas anteriormente com a única diferença de ser realizado de forma retrospectiva ao invés de prospectivo."

#### Objetivo da Pesquisa:

Na Emenda 1 deste protocolo não houve mudança nos objetivos do estudo.

Mantiveram o seguinte objetivo Primário: Realizar vigilância com objetivo de identificar os pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica e avaliar a prescrição e ministração de antibióticos,assim como adequação conforme o resultado das culturas na Unidade

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLANDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 775.657

de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

Objetivo Secundário: -Avaliar se foram prescritos e ministrados os antibióticos de maneira apropriada na pneumonia associada a ventilação mecânica, assim como se foi realizada a descalonação e/ou escalonamento conforme o resultado das culturas, na UTI de adultos do HC-UFU, -Determinar a taxa de pneumonia associada a ventilação mecânica em pacientes adultos críticos, internados na UTI do HC-UFU, -Identificar os microorganismos responsáveis pela pneumonia associada a ventilação mecânica e determinar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos testados, - Avaliar a evolução e desfecho dos pacientes com Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica Unidade de Terapia Intensiva de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Na presente emenda 1 não houveram alterações nos riscos e benefícios do estudo. Riscos segundo o protocolo: O sujeito desta pesquisa possui o risco de identificação, que será minimizado através da codificação (os pacientes serão identificados por letras e em nenhum momento será exposto o nome dos pacientes inclusos). A realização do estudo será para melhoria da assistência prestada ao paciente, e só serão inseridos no trabalho aqueles pacientes que os familiares consentirem conforme o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes incluídos já seriam submetidos a prescrição de antibióticos para pneumonia associada a ventilação mecânica, assim como já seriam colhidos os exames para esclarecimento diagnóstico independente da execução do estudo. Não serão realizados exames adicionais ou submetido o paciente a qualquer procedimento adicional que não faça parte da rotina do setor. Benefícios segundo o protocolo: Quanto aos benefícios, conhecendo a taxa de pneumonia associada a ventilação mecânica, o perfil microbiológico das mesmas e a adequação do uso de antibióticos é possível propor medidas simples para redução da morbi mortalidade. Devido a alta incidência e mortalidade associada a pneumonia associada a ventilação mecânica busca-se identificar fatores modificáveis que influenciam diretamente na evolução dos pacientes. Através da identificação destes fatores locais busca-se trazer melhorias na evolução dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Houve alteração no estudo, passando de prospectivo para retrospectivo, não se alterou a metodologia da análise dos dados.

Há mérito social e científico no estudo proposto.

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 775.657

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos foram atualizados incluindo a nova pesquisadora na equipe, tendo sido informado o link do currículo lattes dela.

**Recomendações:**

nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação da emenda ao protocolo de pesquisa proposto.

A emenda ao protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: fevereiro de 2015.

**OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.**

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

✓ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS

**Endereço:** Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

**CEP:** 38.408-144

**UF:** MG

**Município:** UBERLÂNDIA

**Telefone:** (34)3239-4131

**Fax:** (34)3239-4335

**E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 775.657

466/12 ) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

✓ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

✓ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ✓ ANVISA ✓ junto com seu posicionamento.

UBERLÂNDIA, 02 de Setembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Sandra Terezinha de Farias Furtado**  
**(Coordenador)**

## ANEXO B- Ficha de coleta de dados

Ficha N°: _____	Sexo: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Idade: _____ anos Peso: _____ Kg IMC: _____ kg/cm <sup>2</sup>
APACHE II (Pontos): _____ Mortalidade APACHE II (%)	
SAPS III (Pontos) - Admissão : _____ 7 dias: _____ 28 dias: _____	Mortalidade SAPS III (%)-Admissão : _____ 7 dias: _____ 28 dias: _____
PAV precoce <input type="checkbox"/> PAV tardia <input type="checkbox"/>	
Diagnóstico da internação:	
Neurológico <input type="checkbox"/> Infeccioso <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> Respiratório <input type="checkbox"/>	
Internação: Clínica <input type="checkbox"/> Cirúrgica <input type="checkbox"/>	
Comorbidades:	
HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Usuário de drogas ilícitas <input type="checkbox"/> Pneumopata <input type="checkbox"/> Imunossupressão <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>	
Bactéria: _____	
Sensível à: _____ Resistente à: _____	
Antimicrobiano empírico inicial : _____	
Tempo de Início: _____ Dose de Ataque: _____ Dose de Manutenção: _____ Posologia: _____	
Creatinina: _____ Clearance de Creatinina: _____ Duração: _____	
Conduta:	
Mantido <input type="checkbox"/> Escalonado <input type="checkbox"/> Descalonado <input type="checkbox"/>	
Novo antimicrobiano: _____	
Tempo de Início: _____ Dose de Ataque: _____ Dose de Manutenção: _____ Posologia: _____	
Creatinina: _____ Clearance de Creatinina: _____ Duração: _____	
Erros de prescrição de antimicrobianos:	
Tempo de Início: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Posologia: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Dose de Ataque: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Dose de manutenção: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ajuste pela função renal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Ajuste pelo peso: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Orientação da literatura: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Duração: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Desfecho da UTI:	
Alta <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/>	