



*UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA*  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail [coipa@ufu.br](mailto:coipa@ufu.br)  
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



EPIDEMIOLOGIA DE PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO  
MECÂNICA POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES INTERNADOS NA  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS DE UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO.

LUIZ FERNANDO BARBARESCO

Uberlândia  
Fevereiro - 2010



*UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA*  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail [coipa@ufu.br](mailto:coipa@ufu.br)  
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



EPIDEMIOLOGIA DE PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO  
MECÂNICA POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES INTERNADOS NA  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS DE UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

---

Luiz Fernando Barbaresco

---

Prof. Dr. Geraldo Batista Melo (orientador)

---

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho (co-orientador)

Uberlândia  
Fevereiro - 2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

B229e Barbaresco, Luiz Fernando, 1985-  
Epidemiologia de pneumonias associadas à ventilação mecânica por  
*Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na unidade de terapia  
intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro [manuscrito]  
/ Luiz Fernando Barbaresco. - 2010.  
56 f. : il.

Orientador: Geraldo Batista Melo.

Co-orientador: Paulo P. Gontijo Filho (co-orientador)

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.  
Inclui bibliografia.

1. Infecção hospitalar - Teses. 2. Pneumonia - Epidemiologia - Teses.  
I. Melo, Geraldo Batista. II. Gontijo Filho, Paulo Pinto. III. Universidade  
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e  
Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 616.98:615.478

---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Programa de Pós Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
Telefax: (034)3218-2333 E-Mail [coipa@ufu.br](mailto:coipa@ufu.br)  
Av. Pará 1720 - Campus Umuarama 38400-902 Uberlândia MG



**Luiz Fernando Barbaresco**

**“EPIDEMIOLOGIA DE PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA  
POR *Pseudomonas aeruginosa* EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA DE ADULTOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
BRASILEIRO”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 25 de fevereiro de 2010.

Prof. Dr. Milton de Uzeda – UFRJ

Profa. Dra. Lizandra F. de Almeida e Borges – UNICERP

Prof. Dr. Geraldo Batista de Melo – ICBIM/UFU

*Dedico este trabalho a todos que contribuíram com  
a concretização desta imensurável conquista*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus porque a tua destra me sustentou quando minhas forças se fizeram nulas, e a tua palavra me guiou em meio às intempéries que encontrei pelo caminho.

Aos meus pais, Osmar e Valéria, pela confiança e apoio incondicional ofertado durante toda a trajetória.

À minha irmã Ana Flávia, pelo elo fraternal inegável que se revelou na forma de companheirismo e amizade.

À minha namorada, Munick, por sua sublime paciência e compreensão.

Aos amigos e irmãos da Primeira Igreja Presbiteriana de Tupaciguara, em especial, ao Rev. Cícero Donizete.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Geraldo B. Melo, por sua dedicação constante para a concretização deste projeto.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Paulo P. Gontijo, pelos ensinamentos de valiosa contribuição com esta pesquisa.

Aos colegas e equipe profissional do laboratório, pela amizade, companheirismo e acima de tudo pelo comprometimento com a realização de todas as tarefas.

Ao Prof. Dr. Milton de Uzeda e Prof<sup>ª</sup>. Dra Denise von Dollinger de Brito, por gentilmente comporem a banca examinadora.

A Prof<sup>ª</sup>. Dra. Lizandra por aceitar o convite à suplência na banca examinadora.

Aos profissionais da UTI de Adultos do HC-UFU, os quais contribuíram de maneira significativa com a realização do trabalho.

*“Nos gloriamos nas tribulações; sabendo que a tribulação produz a paciência. E a paciência a experiência, e a experiência a esperança”.*

*Romanos 5: 3-4*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHI – Broth Heart Infusion

IC - Confidence Intervals

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CVC – Catéter vascular central

EUA – Estados Unidos da América

HC-UFU - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

HC – Hospital de Clínicas

mL – Mililitro

MBL - Metallo- $\beta$ -lactamase

NNISS – National Nosocomial Infections Surveillance System

OF – Oxidativo-Fermentativo

OR - Odds Ratio

ORSA – *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina

OSSA – *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina

PAV – Pneumonia associada à ventilação

SNG – Sonda naso-gástrica

SVD – Sonda vesical de demora

TSA – Trypticase Soy Agar

TSB= Trypticase Soy Broth

UFC/mL - Unidade Formadora de Colônia por mililitro

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva.



## LISTA DE FIGURAS

- **Figura 1:** Representação gráfica dos casos de pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) no período de setembro de 2008 a agosto de 2009 detectadas na UTI de adultos do HC-UFU.....24
- **Figura 2:** Frequência de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* com sensibilidade e resistência aos antimicrobianos, na etiologia de PAVs de adultos do HC-UFU, no período de setembro de 2008 à agosto de 2009.....25
- **Figura 3:** Distribuição mensal dos casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de Adultos do HC-UFU, no período de setembro de 2008 à agosto de 2009 .....27
- **Figura 4:** Distribuição temporal dos casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* e mortalidade total, entre setembro de 2008 e agosto de 2009.....28
- **Figura 5:** Relação entre PAV e contaminação das mãos dos profissionais de saúde por *Pseudomonas aeruginosa* na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro de 2008 à agosto de 2009 .....30
- **Figura 6:** Ocorrência mensal de *Pseudomonas aeruginosa* em fontes ambientais (água de torneira e ar) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.....31

## LISTA DE TABELAS

- **Tabela 1:** Infecções causadas por *P. aeruginosa* em pacientes submetidos à ventilação mecânica na UTI de adultos do HC UFU, entre setembro/2008 e agosto/2009.....25
- **Tabela 2:** Análise univariada dos fatores de risco para PAV por *Pseudomonas aeruginosa* e em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009 .....26
- **Tabela 3:** Fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.....27
- **Tabela 4:** Fatores prognósticos para a mortalidade total em 38 casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, entre Setembro/2008 à agosto/2009.....28

## RESUMO

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a infecção hospitalar mais frequente em unidades de terapia intensiva e *Pseudomonas aeruginosa* é o principal agente etiológico. O objetivo do estudo foi realizar um estudo epidemiológico de PAVs por *Pseudomonas aeruginosa*, com ênfase em aspectos na sua natureza endêmica e epidêmica, etiologia, via de transmissão, fatores predisponentes associados, fontes ambientais como reservatório e o prognóstico, numa unidade de terapia intensiva mista de adultos. O modelo de estudo foi caso (paciente com PAV por *Pseudomonas aeruginosa*) Vs controle (pacientes sem PAV), no período de setembro de 2008 à agosto de 2009. O diagnóstico foi realizado com base em critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (contagem de  $\geq 10^6$  UFC/mL de aspirado traqueal). As amostras de mãos dos profissionais de saúde (técnica de impressão), colonização de orofaringe dos pacientes (coleta com swab), superfícies (coleta de área demarcada), ar (exposição de placa), água de torneira e ralo de pias (coleta com swab) foram cultivadas em agar pseudomonas. Os isolados foram identificados por testes fenotípicos e os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos foram definidos através da técnica de difusão em gel (CLSI). *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente etiológico de PAV predominante (38%) no período de investigação, com uma frequência elevada de amostras multiresistentes. Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PAV foram: traqueostomia, uso de  $\geq 03$  antimicrobianos e a colonização prévia da mucosa de orofaringe. Verificou-se um surto polimicrobiano durante a investigação, causado por amostras susceptíveis e multiresistentes aos antimicrobianos, com evidência de transmissão pelas mãos dos profissionais de saúde. A mortalidade hospitalar nos pacientes com PAV foi de 36,84%, com prognóstico pior (62,50% Vs 18,18%,  $P \leq 0,05$ ) naqueles infectados por isolados multiresistentes. A importância de fontes ambientais, principalmente de água como fonte/reservatório deste microrganismo não foi confirmada. Os resultados sugerem que o paciente colonizado, em uso de vários antimicrobianos e as mãos contaminadas de profissionais de saúde foram os principais aspectos epidemiológicos a serem destacados.

Palavras-chave: Pneumonia associada à ventilação mecânica, *Pseudomonas aeruginosa*, unidade de terapia intensiva – epidemiologia

## ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common nosocomial infection in intensive care units and *Pseudomonas aeruginosa* is the main agent. The aim of the study was the epidemiology of VAP by *Pseudomonas aeruginosa*, with emphasis on areas in its endemic and epidemic nature, etiology, mode of transmission, predisposing factors associated environmental sources such as reservoir and prognosis in an intensive care unit mixed adults. The present study was case (patient with VAP due to *Pseudomonas aeruginosa*) vs control (patients without VAP) in the period September 2008 to August 2009. The diagnosis was made based on clinical, radiological and microbiological (counts  $\geq 10^6$  CFU / ml in tracheal aspirate). The samples from the hands of health professionals (printing technique), colonization of the oropharynx of patients (swab collection), surfaces (samples marked area) air (exposure of plates) and tap water and drain of sinks (swab collection ) were grown on agar pseudomonas. Isolates were identified by phenotypic tests and profiles of antimicrobial susceptibility were defined through the technique of gel diffusion (CLSI). *Pseudomonas aeruginosa* is the causative agent predominant in the VAP (38%) in the period of investigation, with a high frequency of multiresistant samples. The independent risk factors for the development of VAP were: tracheostomy, use  $\geq 03$  antimicrobials and prior mucosal colonization of the oropharynx. There was an outbreak during the investigation, caused by strains susceptible and multiresistant to antimicrobials, with evidence of transmission by the hands of health professionals. The hospital mortality in patients with VAP was 36.84%, with worse prognosis (62.50% Vs 18.18%,  $P \leq 0.05$ ) in those infected with multiresistant strains. The importance of environmental sources, mainly water as a source / reservoir of this microorganism has not been confirmed. Our results suggest that patients colonized in the use of various antimicrobials and the contaminated hands of health care workers were the main epidemiological aspects to be highlighted

Key words: Pneumonia associated with mechanical ventilation, *Pseudomonas aeruginosa*, intensive care unit, epidemiology

## SUMÁRIO

1 - Introdução.....	13
2.1 Objetivos.....	18
3.1 Hospital.....	19
3.2 Desenho do Estudo .....	19
3.3 Coleta de material .....	20
3.4 Técnicas Microbiológicas.....	21
3.5 Termo de Consentimento e Comitê de ética.....	23
3.6 Análise Estatística.....	23
4 - Resultados .....	24
5 - Discussão.....	32
6 - Conclusão .....	39
7 - Referências .....	40
8 - Anexo I.....	55
9 - Anexo II.....	56
10 - Anexo III .....	57

## 1 - Introdução

Dentre as infecções hospitalares, a pneumonia é a segunda mais comum e a principal em unidades de terapia intensiva (UTIs) (KARABEY et al, 2002; GIARD, 2008a) Nessas unidades, ocorrem na forma de pneumonias associadas a ventilação mecânica (PAV), as quais são adquiridas após 48 horas de internação e uso de prótese ventilatória. (HILBURN et al.,2003, BLAMOOUN et al., 2009; HUTCHINS et al., 2009;).

Os casos de PAV correspondem a complicações frequentemente associadas à características apresentadas pelos pacientes, onde é verificada uma relação entre o uso de ventilação mecânica por um tempo prolongado, presença de comorbidades, idade avançada, terapia antimicrobiana empírica e permanência em UTI. (SILVESTRI et al., 2005; TEIXEIRA et al., 2007; PARKER et al., 2008) As PAVs são classificadas em precoces e tardias (RELLO et al., 2006), representadas pelo diagnóstico anterior aos cinco primeiros dias de entubação orotraqueal, ou identificação após os cinco primeiros dias, respectivamente. (WUNDERINK, 2008; GIARD, 2008; MEDEIROS, 2008; YOO et al., 2008).

O diagnóstico de PAV é complexo, incluindo características clínicas, radiológicas e microbiológicas. (TROUILLET et al., 1998; LEROY et al., 2003; ALP & VOSS, 2006). mas, os dados radiológicos e clínicos estão ligados à uma baixa especificidade (NIEDERMAN, 2005; KOLLEF, 2005; MEHTA et al., 2007; ). Entretanto, a utilização de técnicas microbiológicas permite uma identificação mais acurada e precisa de PAVs. A avaliação microbiológica utiliza espécimes clínicos minimamente contaminados por bactérias presentes no trato respiratório superior, como o lavado broncoalveolar e o escovado protegido (NAFZIGER & WIBLIN, 2003; BRUN-BUISSON et al., 2005; BAHRANI-MOUGEOT et al., 2007; FOGLIA et al., 2007; ). Embora a utilização de aspirado traqueal seja considerada pior pela sua menor especificidade quando comparado a métodos mais específicos baseados em broncoscopia, culturas quantitativas desse

material clínico apresenta resultados satisfatórios, particularmente quando da detecção de bactérias multiresistentes (BERGMANS & BONTEN, 2004; BRUN-BUISSON et al., 2005; NSEIR et al., 2008; KOULENTI et al., 2009). Outro aspecto importante a ser ressaltado, deve-se ao baixo custo desta técnica (BAHRANI-MOUGEOT et al., 2007; MEDFORD et al., 2009;)

Considerando a etiologia de PAVs precoces, destaca-se a participação de microrganismos como: *Haemophilus* spp, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina (OSSA) e representantes da família Enterobacteriaceae. Enquanto nas PAVs tardias, destacam-se os patógenos resistentes aos antimicrobianos como *S. aureus* resistente a oxacilina (ORSA), *Acinetobacter baumannii*, outros bacilos Gram-negativos não-fermentadores e principalmente *Pseudomonas aeruginosa* (RELLO et al., 2006; FERRARA, 2006; LEE et al., 2007; ROSENTHAL et al., 2008; ROCHA et al., 2008).

Atualmente, *Pseudomonas aeruginosa* é o principal agente de PAV em unidades de terapia intensiva, com uma média de aproximadamente 50% dos episódios. (ZAVASCKI et al., 2005; BHAT et al., 2007; BARAN et al., 2008; CEZARIO et al., 2009). Essas pneumonias ocorrem predominantemente em pacientes críticos e imunocomprometidos. Esses casos estão associados com aumento significativo de morbidade e mortalidade nessas unidades, além da emergência de amostras resistentes aos antimicrobianos pseudomonicidas (ALOUSH et al., 2006; PARKER et al., 2008; FURTADO et al., 2009;). Embora PAV seja a principal infecção hospitalar relacionada à este microrganismo, sua importância na etiologia de infecções de trato urinário, sítio cirúrgico e, principalmente, corrente sanguínea, também é valorizada (ANDRADE et al., 2003; MICEK et al., 2005; LAUTENBACH et al., 2006; KERR, 2009).

A maioria dos episódios de pneumonia hospitalar nos EUA ocorrem em pacientes com ventilação mecânica. Entre os pacientes submetidos a esse procedimento invasivo, aproximadamente 60% desenvolvem essa infecção (KOLLEF et al., 2006; KIKUCH et al., 2007) A taxa de incidência de PAV é de 5.5 / 1000 dias de ventilação mecânica, nesse país (NNIS, 2004).

Dentre as infecções detectadas nestes ambientes, destaca-se a pneumonia associada à ventilação mecânica, normalmente ocasionada por *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *S. aureus*. (MEYER et al., 2009; McCLURE et al., 2009) A espécie *P. aeruginosa* é o segundo patógeno hospitalar associado à pneumonia em hospitais dos EUA e o principal patógeno em UTI. No Brasil, é responsável por cerca de 10% das infecções adquiridas (GALES et al., 2003; ALOUSH et al., 2006;) Além disso, atribui-se a este patógeno um aumento significativo nas taxas de mortalidade em pacientes que desenvolveram algum tipo de infecção em UTI, aumentando o período de internação (ZAVASCKI et al., 2006; CORVEC et al., 2008).

A incidência de PAV nestas unidades varia de 9% a 40%, dependendo da população estudada e dos critérios de diagnóstico utilizados (ALP et al., 2004; KOLLEF et al., 2008; CEZARIO et al., 2009; JUNIOR et al., 2007) A casuística do National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) mostra que o problema é maior em pacientes adultos do que nas crianças com taxas de 4,7% em UTIs pediátricas e 34,4% em UTIs de adultos (NNIS, 2004; RAJESH et al., 2008; YVES et al., 2009).

Em especial a espécie *P. aeruginosa*, é causa comum de infecções sérias, incluindo casos de PAV. Um estudo realizado na Europa demonstrou a emergência de amostras resistentes. Entre 9166 amostras de Gram-negativos isolados de 7308 pacientes em 118 UTIs na Bélgica, França, Portugal, Espanha e Suécia entre junho de 1994 e junho de 1995, esta espécie foi o germe mais comumente detectado, cerca de 24% dos isolados (CHASTRE et al., 2008; ECKMANS et al., 2008)

*P. aeruginosa* é um microrganismo ubiqüitário de existência saprófita em ambientes aquáticos e um dos principais oportunistas nos pacientes hospitalizados (TRAUTMANN et al., 2005; SEKIGUCHI et al., 2007; PEIX et al., 2009; BRADBURY et al., 2009). Raramente acomete indivíduos hígidos, porém, no ambiente hospitalar, sua importância médica está relacionada principalmente com sua ubiqüidade, resistência intrínseca e expressão de Metallo- $\beta$ -lactamase. (THUONG et al., 2003; BHAT et al., 2007; TENG et al., 2007; YAKUPOGULLAR et al., 2008). Embora não seja considerado um componente da microbiota humana, pode ser encontrada em intestino grosso e menos frequentemente na mucosa da orofaringe e pele. (VALLE'S et al., 2004; PANAGEA et al., 2005; MEE-MARQUE et al., 2005; BAHRANI-MOUGEOT et al., 2007) Nas UTIs



onde o problema de infecção é mais significativo, o excesso de pacientes é um dos fatores dificultadores no que tange à higienização das mãos dos profissionais de saúde( ROCHA, 2007). No Brasil (ROCHA, 2009) e em países onde faltam recursos humanos e financeiros essa situação é mais expressiva (DAS et al., 2008; SILVESTRI et al., 2005). Na UTI do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, a não aderência à lavagem de mãos foi maior, segundo monitoramento realizado nesta unidade (BORGES et al., 2009). As mãos dos profissionais podem apresentar uma microbiota transitória, ou mesmo, tornar-se persistentemente colonizada por microrganismos, principalmente, patógenos hospitalares como *S. aureus* e bacilos Gram-negativos (PITTET et al., 2006; WHITBY et al., 2007; PITTET et al., 2009)

O contato direto por meio das mãos dos profissionais de saúde está intimamente associado com a epidemiologia das infecções hospitalares (WIDMER et al., 1993; PETIGNAT et al., 2006). Por isso, correspondem à principal via de transmissão de patógenos nessas unidades. Fato que está relacionado ao cuidado do paciente infectado, o que permite um contato direto com fluidos biológicos (MOOLENAAR et al., 2000; NOGUEIRAS et al., 2001; KACA et al., 2005; KERR, 2009). Embora a lavagem das mãos permaneça como uma das principais medidas de prevenção de infecções hospitalares, a adesão dos profissionais de saúde é baixa, favorecendo a transmissão de microrganismos no ambiente hospitalar. (PITTET et al., 2004; PITTET et al., 2008;).

Infecções epidêmicas (surtos) têm sido relatadas mundialmente em associação íntima com a existência de água contaminada em unidade de tratamento intensivo. Embora, o papel da água de torneira como reservatório para a espécie *Pseudomonas aeruginosa* em unidades de terapia intensiva permaneça controverso. (REUTER et al., 2002; TRAUTMANN et al., 2006; ROGUES et al., 2007)

Em alguns casos a detecção de surtos causados por *Pseudomonas aeruginosa* está intimamente ligado à contaminação ambiental. (BUKHOLM et al., 2002; AUMERAN et al., 2007; ECKMANNNS et al., 2008; HOTA et. al., 2009) Estes relatos indicam a obtenção de clones a partir dos pacientes e amostras ambientais, principalmente, locais úmidos, sendo frequente a relação entre água de torneira e a presença concomitante de pacientes colonizados, sugerindo a interação entre fontes

ambientais e disseminação de patógenos (; CHOLLEY et al., 2008; ECKMANNNS et al., 2008; HOLMES et al., 2009)

A importância do ar na contaminação das superfícies e da colonização da mucosa do trato respiratório superior por *Pseudomonas aeruginosa* deve ser considerada levando em conta a frequência e presença dos microrganismos nas superfícies passíveis de contato durante a arrumação dos leitos e provável contaminação das mãos dos profissionais de saúde no desenvolvimento de suas atividades (LIVESLY et al., 1998; SHIOMORI et al., 2002; LEMMEN et al., 2004; BERGMANS, 2004;; DUERINK et al., 2006) Estes pacientes têm a microbiota normal do trato respiratório superior, apresentando bactérias tipicamente hospitalares como: *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram-negativos, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e representantes da Família Enterobacteriaceae (SAFDAR et al., 2005; KOLLEF, 2005; PARK, 2005).

A maioria dos pacientes desenvolve PAV por microaspiração de secreções contendo patógenos a partir da orofaringe previamente colonizada, mas pode resultar também da aspiração de conteúdo gástrico, inalação de aerossóis contaminados de circuitos do respirador, disseminação hematogênica de um foco de infecção distante e de extensão direta de uma infecção contínua, como no espaço pleural (KOLLEF, 2005; SAFDAR et al., 2005). Particularmente, o tubo endotraqueal é um procedimento invasivo que compromete as barreiras de defesa do trato respiratório inferior, fazendo da ventilação mecânica o principal fator de risco para pneumonias em pacientes hospitalizados em UTIs (BAHRANI-MOUGEOT et al., 2007; SILVA et al., 2007; DURAIRAJ et al., 2009;)

Justifica-se pelo exposto, a importância epidemiológica da espécie *P. aeruginosa* e a relevância das pesquisas que fomentem a vigilância em UTIs. Em função disso, torna-se relevante a implementação de estudos que priorizem a epidemiologia e a vigilância nestes setores, ao passo que os dados obtidos subsidiarão medidas de controle, haja vista que as infecções nosocomiais representam o principal problema entre pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva. Esse quadro proporciona um aumento significativo na morbidade, mortalidade e custos, fato esse que é comum, particularmente em países em desenvolvimento

## **2 - Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar um estudo epidemiológico dos casos de pneumonias associada à ventilação mecânica (PAV) por *P. aeruginosa* na unidade de terapia intensiva de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

### **2.2 Objetivos Específicos**

2.2.1 Determinar a taxa de incidência de PAV por *P. aeruginosa* no período de um ano

2.2.2 Verificar a frequência de colonização de orofaringe dos pacientes internados e por um período maior que 48 horas

2.2.3 Evidenciar os principais fatores de risco intrínsecos e extrínsecos para PAV

2.2.4 Avaliar a contaminação das mãos dos profissionais de saúde

2.2.5 Avaliar a contaminação da água de torneira e ralos de pia, superfícies e ar da unidade.

2.2.6 Determinar os perfis de resistência aos antimicrobianos das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*

## **3 - Material e Métodos**

### **3.1 Hospital**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um hospital de ensino, com 510 leitos, que oferece nível terciário de atendimento. A Unidade de Terapia Intensiva de adultos é uma unidade mista, clínico-cirúrgica com 15 leitos.

### **3.2 Desenho do Estudo**

O modelo de estudo foi caso *vs* controle, os casos incluíram pacientes com PAV por *Pseudomonas*, os controles corresponderam aos pacientes submetidos à entubação orotraqueal sem o diagnóstico de PAV. A vigilância para a detecção de casos incluiu a busca ativa com visitas regulares na Unidade de Terapia Intensiva de Adultos (anexo I).

#### **Definição de PAV (pneumonia associada à ventilação mecânica)**

Pacientes submetidos à ventilação mecânica por um período  $\geq 48$  horas internados na UTI, com desenvolvimento de infiltrado radiológico novo e/ou progressivo e pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos / laboratoriais: secreção respiratória purulenta, temperatura corpórea superior à 38° C ou inferior a 35°, contagem de leucócitos maior que 10.000 / mm<sup>3</sup> de sangue e cultura quantitativa de aspirado traqueal  $\geq 10^6$  UFC/mL (RAJESH, 2008; ALP e VOSS, 2006; LEROY et al., 2003).

### **Classificação das PAVs**

As PAVs foram classificadas como precoces quando ocorreram em até 05 dias após o início da ventilação mecânica e tardias quando acima desse tempo. (RELLO et al., 2006)

### **3.3 Coleta de material para a pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes, profissionais de saúde e ambiente.**

#### **Aspirado Traqueal**

O espécime foi coletado de pacientes com suspeita clínica e radiológica de PAV, por meio de sonda nº12, durante o toailete da árvore respiratória, no início da manhã, por fisioterapeutas ou enfermeiros. O material foi transportado em tubo estéril para o laboratório de microbiologia.

#### **Colonização de orofaringe**

O material de orofaringe dos pacientes internados por  $\geq 48$  horas na Unidade, foi obtido com o auxílio de *swab* estéril. O material foi transportado em tubo contendo caldo TSB (DIFCO®). Foram realizadas coletas em intervalos de 48 horas; os pacientes foram acompanhados até ser verificado de colonização positivo, diagnóstico de PAV, alta ou óbito.

#### **Mãos dos profissionais de saúde da Unidade**

A mão dominante (dedos e palma) do profissional foi pressionada sobre uma placa de Petri (90 mm) com ágar pseudomonas, após o cuidado de pacientes infectados ou manipulação de fluidos, secreções, mucosas e pele não intacta.

## **Água de torneira, ar e superfícies**

**Água de torneira:** Foram amostradas a partir das torneiras e ralos, com o uso de *swab* estéril.

**Ar:** exposição de placas de Petri de 90mm de diâmetro contendo ágar *Pseudomonas* de acordo com o sistema 1/1/1, ou seja, a um metro de distância de qualquer obstáculo, a um metro de distância do piso, por uma hora (PASQUARELLA et al, 2000)

**Superfícies:** A coleta foi realizada sobre uma área 2x2 cm, utilizando-se um molde e *swab* estéril.

### **3.4 Técnicas Microbiológicas**

#### **3.4.1 Cultivo primário**

##### **Aspirado Traqueal**

O transporte foi realizado em tubo estéril, seguindo-se o processamento; o espécime clínico foi diluído nos volumes de  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  e  $10^{-3}$  em solução salina e volumes de 0,1 mL destas diluições foram inoculados em placas de Petri contendo agar *Pseudomonas* e incubados a 37°C por 24 horas.

##### **Orofaringe / Mãos dos Profissionais/ Água de torneira/ Ar/ Superfícies**

No laboratório, o material obtido por meio de técnica de impressão, colonização de orofaringe, amostragem de pias e exposição de placas foi cultivado em placas de Petri com agar *Pseudomonas*, seguindo-se incubação a 37°C por 24 horas. Colônias apresentando pigmentação verde-azulada foram identificadas.

### **3.4.2 Identificação das amostras**

As colônias foram caracterizadas como *P. aeruginosa* pelos seguintes testes: reação de citocromo-oxidase positiva, oxidação da glicose pelo teste de OF, atividade de diidrólise da arginina e hidrólise de acetamida, como controle foi utilizado a *P. aeruginosa* ATCC 27 853 (KONEMAN , 1997; KISKA, GILLIGAN, 1999).

### **3.4.3 Estocagem**

As colônias representativas de *P. aeruginosa* foram cultivadas em ágar TSA pela técnica de esgotamento para o isolamento e obtenção de culturas puras. Posteriormente, as amostras ora isoladas foram sub-cultivadas em caldo BHI (DIFCO®) acrescido de 15% de glicerol, incubados a 37°C por 24 horas e a suspensão resultante estocada a -20°C (KONEMAN, 1997).

### **3.4.4 Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos**

As amostras estocadas foram sub-cultivadas em Ágar TSA pela técnica de esgotamento e incubadas a 37°C por 24 horas. Cerca de 3 a 5 colônias representativas foram semeadas em 5mL de caldo TSB. A suspensão foi incubada a 37°C até atingir uma turvação equivalente à escala 0,5 de MacFarland, que corresponde à concentração de, aproximadamente, 10<sup>8</sup> UFC/mL, e semeada em Ágar Mueller-Hinton (DIFCO®) com auxílio de *swab* de modo a obter crescimento confluyente. Os discos com antimicrobianos

foram aplicados sobre a superfície das placas seguindo-se de incubação a 37°C por 24 horas (CLSI, 2008). Os seguintes antimicrobianos foram utilizados: aztreonam (30µg), ceftazidima (30µg), cefepime (30 µg), ciprofloxacina (5µg), gentamicina (10µg), imipenem (10 µg), piperacilina-tazobactam (10/100µg), polimixina B (300 µg). Como amostra padrão foi utilizada a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 853

### **3.5 Termo de Consentimento e Comitê de ética**

Todos os pacientes incluídos no estudo ou seus responsáveis foram esclarecidos sobre os objetivos do trabalho proposto e a coleta foi realizada mediante a concordância com termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos II). O trabalho foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia protocolo 134/08 em 26 de maio de 2008.

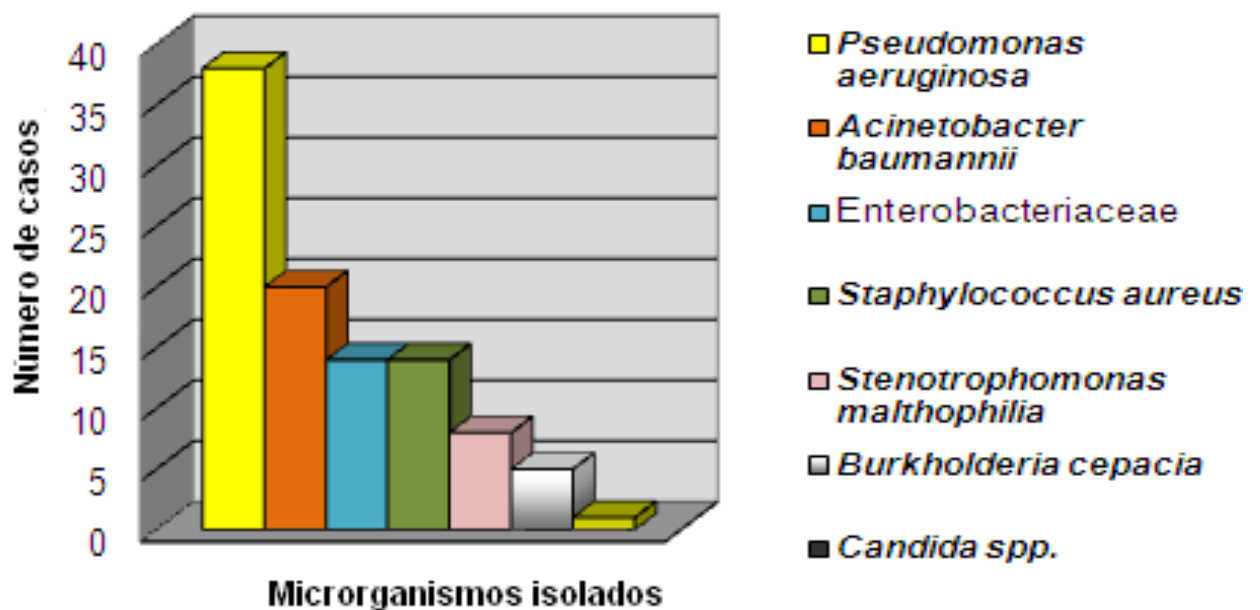
### **3.6 Análise Estatística**

As variáveis foram analisadas por meio dos testes de Qui-quadrado, teste Exato de Fischer, regressão logística múltipla e teste binomial; O valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado significativo; odds ratio e intervalo de confiança 95%. Os cálculos foram realizados pelo software BioStat, version 5.0



#### 4 - Resultados

Foram avaliados no estudo 220 pacientes que permaneceram hospitalizados por período  $\geq 48$  horas, em uso de prótese ventilatória. Desse total, 38 desenvolveram PAV tardia por *Pseudomonas aeruginosa* (casos) e nove apresentaram infecção por esse microrganismo em outros sítios. Evidenciou-se que 72 pacientes não apresentaram qualquer infecção (controle); 62 pacientes desenvolveram PAV por outros microrganismos, com destaque para outros não fermentadores como: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* (Figura 01), sendo excluídos juntamente com os outros. Os pacientes restantes (N = 48) foram excluídos do estudo por apresentarem diagnóstico de pneumonia comunitária e hospitalar diagnosticada em outros setores do HC UFU.



**Figura 01:** Representação gráfica dos casos de pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) no período de setembro/2008 a agosto de 2009 detectadas na UTI de adultos do HC-UFU.

A pneumonia foi a principal infecção causada por *Pseudomonas aeruginosa*, dentre os pacientes entubados, seguida de infecção do trato urinário (8,52%), corrente sanguínea (6,38%) e do sítio cirúrgico (4,25%) (Tabela 01).

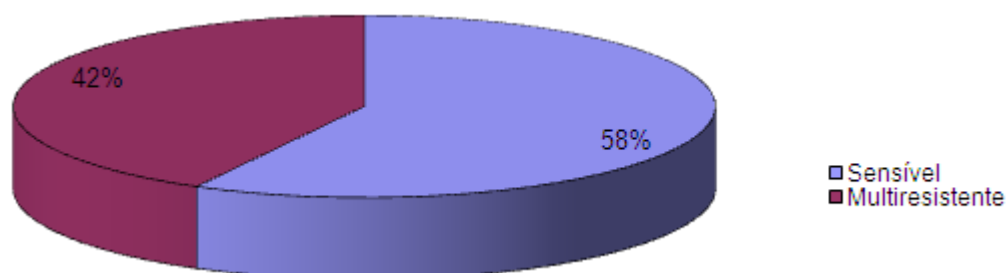
**Tabela 01:** Infecções causadas por *P. aeruginosa* em pacientes submetidos à ventilação mecânica na UTI de adultos do HC UFU, entre setembro/2008 e agosto/2009.

Infecção	N = 47 (%)
Pneumonia	38 (80,85)
ITU <sup>1</sup>	4 (8,52)
ICS <sup>2</sup>	3 (6,38)
Sítio Cirúrgico	2 (4,25)

1 – ITU - Infecção do Trato Urinário.

2 – ICS - Infecção de Corrente Sanguínea

*P. aeruginosa* foi o principal agente etiológico de PAV nesta unidade. Estas amostras apresentaram multiresistência (N = 16) aos antimicrobianos pseudomonicidas (imipenem, meropenem, cefepime, ciprofloxacina e gentamicina), ou seja, resistência  $\geq$  03 classes de antimicrobianos (Figura 02).



**Figura 02:** Frequência de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* com sensibilidade e resistência aos antimicrobianos, na etiologia de PAVs de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.

Os fatores risco relacionados ao desenvolvimento dessas pneumonias, apresentaram significância estatística em análise univariada, incluindo: ventilação mecânica  $\geq$  07 dias, traqueostomia, uso de  $\geq$  3 de antimicrobianos, uso de carbapenêmicos e neoplasia, *diabetes mellitus* e colonização de orofaringe (tabela 2). Estas características foram submetidas a análise de regressão logística múltipla; verificando-se que,

traqueostomia, uso de  $\geq 3$  antimicrobianos e colonização prévia de orofaringe foram fatores independentes para o desenvolvimento de PAV (Tabela 3).

**Tabela 2:** Análise univariada dos fatores de risco para PAV por *Pseudomonas aeruginosa* e em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009

Característica	CASO N = 38 (%)	CONTROLE N = 72 (%)	P	OR	IC 95%
<b>Dados Demográficos</b>					
Gênero masculino	30 (79)	41 (56,9)	0,55	2,74	1,1033 – 6,8239
Idade $\geq 60$ anos	10 (26,3)	22 (30,5)	0,59	0,70	0,2866 – 1,7326
<b>Procedimentos invasivos</b>					
VM <sup>1</sup> $\geq 7$ dias	36 (94,7)	30 (41,6)	0,0001*	25,20	5.6284 – 112.8268
Traqueostomia	26 (68,5)	8 (11,1)	0,0001*	17,33	6.3508 – 47.308
Cateter Vascular Central	34 (89,7)	62 (86,1)	0,8396	1,37	0,3996 – 4.7030
Sonda Nasogastrica	37 (97,3)	69 (95,8)	0,68	1,61	0,14 – 41,63
<b>Diagnóstico de admissão</b>					
Clínico	15 (39,5)	36 (50)	0,39	0,65	0.2937 – 1.4483
Cirúrgico	04 (10,5)	7 (9,72)	0,84	1,09	0.2987 – 3.9951
Trauma	19 (50)	29 (40,2)	0,43	1,48	0.6721 – 3.2714
<b>Terapia antimicrobiana</b>					
$\geq 3$ Antimicrobianos	28 (81,5)	16 (22,2)	0,0001*	9,80	3.9405 – 24.3726
Uso de Carbapenêmicos	23 (60,5)	15 (20,8)	0,0001*	5,82	2.4556 – 13.8257
<b>Comorbidades</b>					
Diabetes	07 (18,42)	02 (2,7)	0,01*	7,90	1,55 – 40.23
Cardiopatia	03 (7,8)	06 (8,33)	0,77	0,94	0.2222 – 4.0005
Neoplasia	08 (21,05)	04 (5,55)	0,03*	4,38	1.2281 – 15.6717
Colonização de orofaringe	28 (73,6)	35 (48,6)	0,02*	2,96	1.2560 – 6.9760

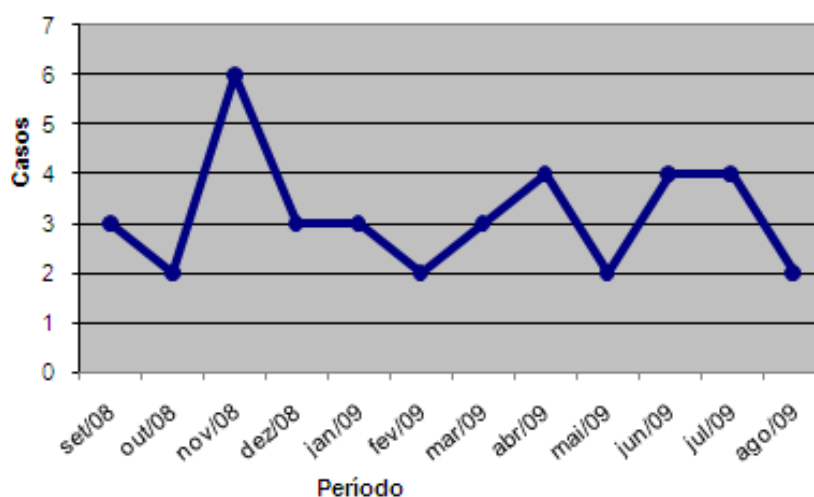
1 – Ventilação mecânica

**Tabela 3:** Fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009

Fatores de risco	<i>P</i>		OR <small>IC 95%</small>
VM <sup>1</sup> ≥ 7 dias	0,5819	1.6746	0.10 – 3.57
Traqueostomia	0,0002	13,1690	3.44 – 50.34
Uso de ≥ 3 antimicrobianos	0,0013	15.71	2.92 – 84.58
Uso de Carbapenêmicos	0,4539	0.5350	0.10 – 2.75
Diabetes Mellitus	0,3075	2.9478	0.37 – 23.51
Neoplasia	0,0782	4.6274	0,84 – 25.45
Colonização de orofaringe	0,0228	0.1655	0,04 – 0,78

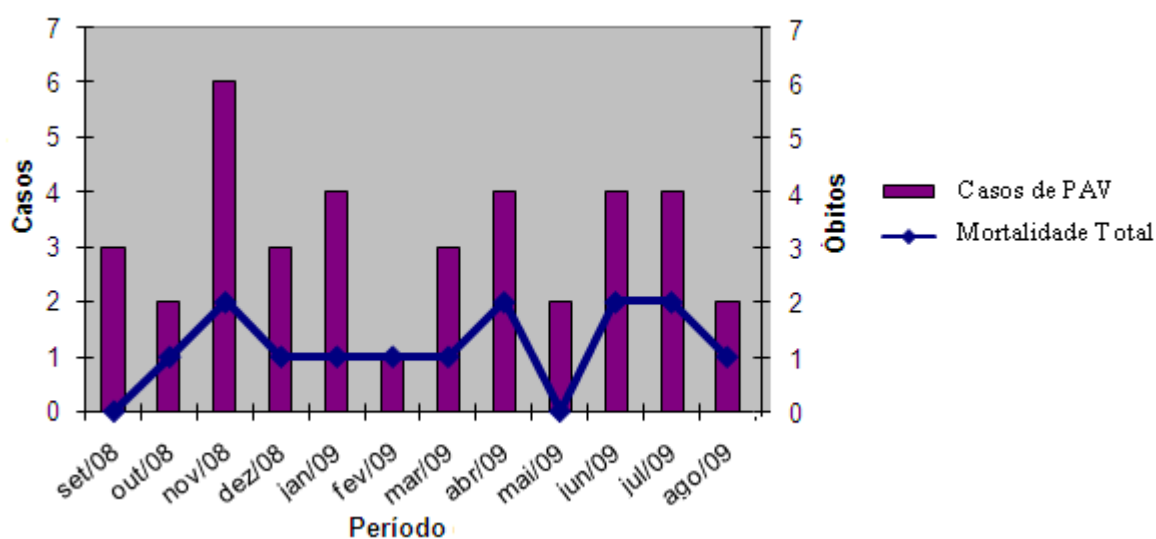
<sup>1</sup> Ventilação mecânica

A distribuição mensal dos casos de PAV na unidade está representada pela figura 03, observando-se a ocorrência de um surto ( $P \leq 0,05$ ), no mês de novembro de 2008.



**Figura 03:** Distribuição mensal dos casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de Adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009

A mortalidade hospitalar após o prazo de 30 dias do diagnóstico de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* foi de 36,84%, e o principal fator prognóstico (tabela 04) para morte foi infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. Os demais fatores avaliados, como idade e comorbidades, não foram estatisticamente significantes. Ao longo desta série, observou-se o total de óbitos em relação ao número de casos em cada mês (Figura - 04).



**Figura 04:** Distribuição temporal dos casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* e mortalidade total, entre setembro/2008 e agosto/2009

**Tabela 04:** Fatores prognósticos para a mortalidade total em 38 casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, entre Setembro/2008 à agosto/2009

Característica	Mortalidade/Total (%)	P
<b>Idade</b>		
< 60 anos	9 / 28 (32,14)	0,26
≥ 60 anos	5 / 10 (50,0)	
<b>PAV<sup>1</sup></b>		
<i>P. aeruginosa</i> Multiresistente	10 / 16 (62,5)	0,05
<i>P. aeruginosa</i> Sensível	4 / 22 (18,18)	

**Comorbidades****Diabetes**

Sim	2 / 07 (28,5)	0,48
-----	---------------	------

Não	12 / 31 (38,7)	
-----	----------------	--

**Neoplasia**

Sim	4 / 8 (50,0)	0,31
-----	--------------	------

Não	10 / 30 (33,3)	
-----	----------------	--

**Uso  $\geq$  03 antimicrobianos**

Sim	10 / 28 (35,7)	0,54
-----	----------------	------

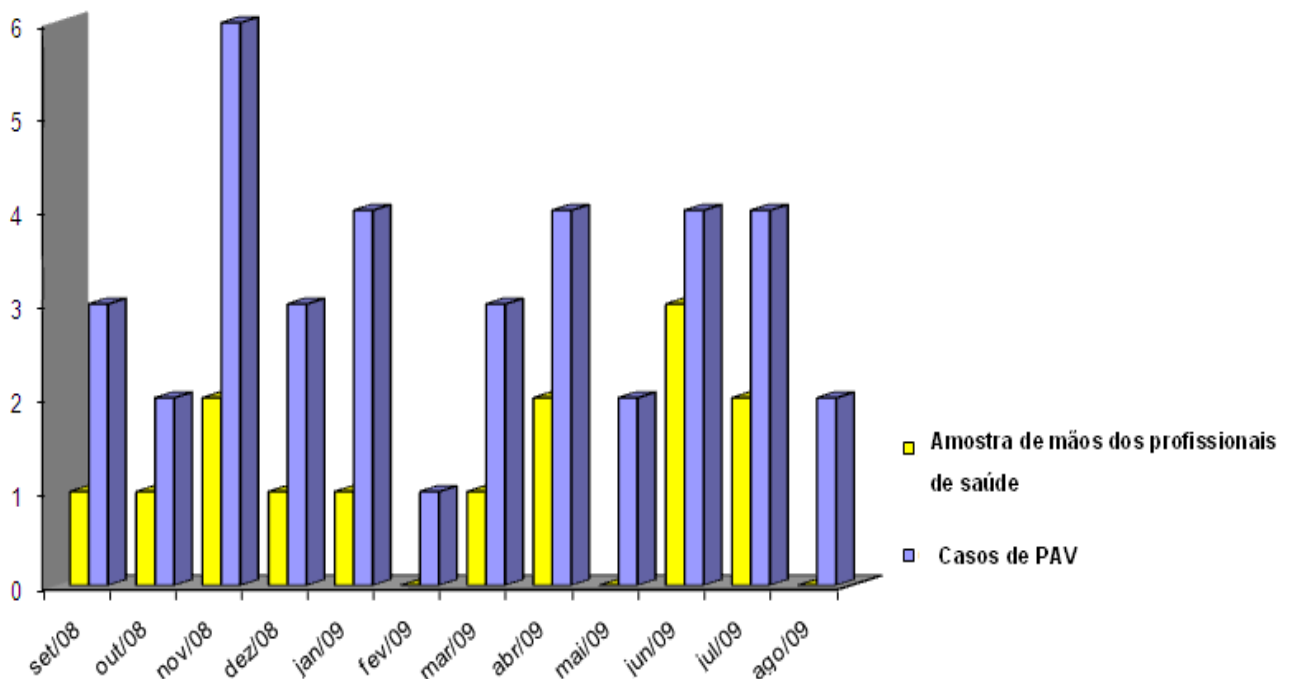
Não	4 / 10 (40,0)	
-----	---------------	--

---

1 – Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

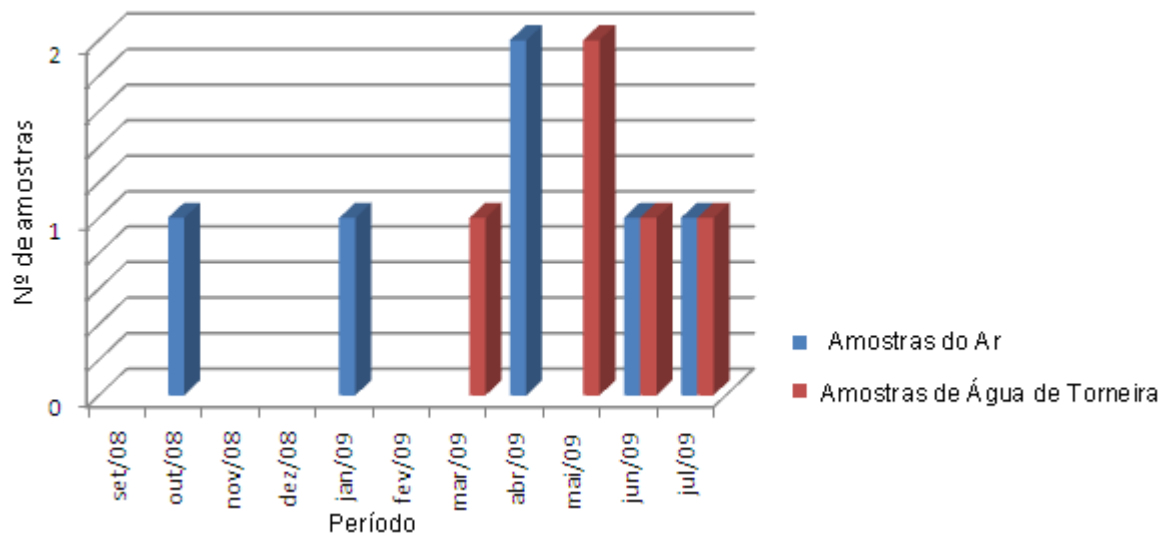
A colonização prévia da mucosa de orofaringe por *Pseudomonas aeruginosa* foi observada em 57,2% dos pacientes, atingindo 73,6% daqueles que evoluíram para PAV por este microrganismo. Conforme as informações constantes na Tabela 2, a colonização prévia de orofaringe foi fator de risco significativo para pneumonias por esse microrganismo ( $P \leq 0,05$  OR 2.96; IC 1.25 – 6.97).

A pesquisa envolvendo o monitoramento, e conseqüente obtenção de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* nas mãos dos profissionais de saúde, evidenciou uma relação nos meses em que foram detectados mais casos de PAV por esse germe, incluindo o mês correspondente ao surto (novembro), conforme figura 05. Considerando o total de amostras nessa análise (N = 14), detectou-se que 33,33% destas foram caracterizadas como multiresistentes, destacando-se inclusive a resistência aos carbapenêmicos, imipenem e meropenem.



**Figura 05:** Relação entre PAV e contaminação das mãos dos profissionais de saúde por *Pseudomonas aeruginosa* na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto de 2009.

Nas avaliações de fontes ambientais, *Pseudomonas aeruginosa* foi detectada apenas no ar em 5,9% e na água em 4,9% das amostras obtidas, não sendo recuperada em nenhum momento de superfícies. O monitoramento de fontes ambientais revelou que a obtenção de amostragens positivas para este germe ocorreu sem uma relação direta com o número de pacientes infectados, não sendo estabelecido um número maior de amostras concomitante ao de casos no período (Figura 06).



**Figura 06:** Ocorrência mensal de *Pseudomonas aeruginosa* em fontes ambientais (água de torneira e ar) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de setembro/2008 à agosto/2009.

As amostras de torneiras e pias não corresponderam ao período do surto, ocorrendo a detecção principalmente entre os meses de março e julho do ano de 2009. Observou-se ainda que a frequência de amostras multiresistentes nessas duas fontes ambientais foi inferior à 20%.



## 5 - Discussão

Aproximadamente 10% de todas as infecções hospitalares são causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (ENOCH et al., 2007; ANDRADE et al., 2008). Considerando-se o ambiente hospitalar, relata-se que as unidades de terapia intensiva de adultos apresentam a maior prevalência destas infecções, sendo esta bactéria o patógeno mais comumente isolado (FURTADO et al., 2007; LEE et al., 2007; ROSENTHAL et al., 2008a; CEZÁRIO et al 2008b; MUELLER et al., 2008).

A casuística NNIS indica que *Pseudomonas aeruginosa* está entre os cinco principais patógenos associados aos casos de infecções nosocomiais nos EUA (MUELLER et al., 2008; KERR, 2009;). Entre as infecções detectadas em UTIs de adulto destacam-se os casos de PAV, tendo como principal agente este microrganismo, tanto nos EUA (JONES et al., 2004; TRAUTMANN et al., 2005) quanto em unidades de terapia intensiva de hospitais brasileiros (ROCHA et al., 2008; BRADBURY et al., 2009;).

A presente investigação evidenciou *Pseudomonas aeruginosa* como o principal agente de PAV na unidade investigada, respondendo por 38% dos casos diagnosticados. A frequência de bacilos Gram-negativos Não-Fermentadores foi de 71%, com participação expressiva (20%) de *Acinetobacter baumannii* na etiologia destas infecções.

Em estudo realizado anteriormente nesta unidade, verificou-se que *Pseudomonas aeruginosa* foi o principal agente de PAV, destacando-se que o segundo patógeno nestes casos correspondeu à amostras de *S. aureus* (ROCHA, et al., 2008 ). Em outro levantamento neste mesmo setor, novamente o resultado foi refletido, sendo evidenciada a participação de *P. aeruginosa* e *S. aureus*, com 40,0% e 38,3%, respectivamente (MOREIRA et al., 2008). Uma pesquisa multicêntrica envolvendo UTIs de 18 países em desenvolvimento, revelou *Pseudomonas aeruginosa* como o agente mais

comum de PAV, seguido de *Acinetobacter baumannii* (ROSENTHAL et al., 2008b), como verificado em nossa investigação.

Embora PAV seja a principal infecção hospitalar mais frequentemente atribuída à *Pseudomonas aeruginosa* (BHAT et al., 2007; FUJIMURA et al., 2009; MEYER et al., 2009;), sua importância na etiologia de infecções de corrente sanguínea, trato urinário e sítio cirúrgico também é relevante (BIEDENBACH et al., 2004; ZAVASCKI et al., 2005; WALKTY et al., 2008). Os dados do presente estudo revelaram uma frequência de 19,14% destas infecções, com um predomínio de infecção de trato urinário (55,55%).

Atualmente, este microrganismo encontra-se mundialmente distribuído pelos hospitais, causando uma ampla gama de infecções hospitalares; acometendo principalmente aqueles mais susceptíveis em unidades de terapia intensiva (GAYNES et al., 2005; ENOCH et al., 2007; MATTHEW et al., 2008).

A literatura americana reportou nos últimos anos que este germe foi associado com infecções em diferentes sítios, destacando-se que foi o sétimo agente em casos de infecção de corrente sanguínea, o quarto em infecções de sítio cirúrgico e o terceiro em infecções de trato urinário (HIDRON et al., 2008; KERR, 2009;).

As PAVs bem como as infecções de corrente sanguínea por esta bactéria estão associadas a taxas expressivas tanto em mortalidade hospitalar, quanto mortalidade atribuída (YETKIN et al., 2006; ALOUSH et al., 2006; LODISE et al., 2007; VINCENT et al., 2009). O tratamento destas infecções é usualmente mais difícil, devido à emergência de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* com resistência aos antimicrobianos disponíveis (GALES et al., 2004; MESAROS et al., 2007; SHIGEMIA et al., 2009; RYOOA et al., 2009).

As classes de drogas ou de antimicrobianos anti-pseudomonas são representados pelos: aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, carbapenêmicos, cefalosporinas e polimixina, entretanto, os mecanismos de resistência, incluindo inativação enzimática, permeabilidade e atividades de bomba de efluxo, comprometem a utilização clínica dessas drogas (LIVERMORE, 2002; DEFEZ et al., 2004; GISKC et al., 2008). *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente é definida quando existe resistência superior ou igual a três

dessas classes (GALES et al., 2003; CARVALHO, 2007;). Essa situação epidemiológica foi relatada em outras unidades de tratamento intensivo pelo mundo (HANBERGER et al., 2009; MEYER et al., 2009) bem como no Brasil (Zavascki et al, 2006; FURTADO et al., 2009; CEZARIO et al, 2009;). As amostras multiresistentes estão associadas a determinados clones de disseminação intra-hospitalar (FIGUEREDO-MENDESSA et al., 2005; CHAO et al., 2008 ; YAKUPOGULLARI et al., 2008; AGUILAR et al., 2009).

Nos últimos anos, os isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente tornaram-se cada vez mais comuns em unidades de terapia intensiva de adultos (BLANC et al., 2004; WALKTY et al., 2008; HOTA et al., 2009; JEAN et al., 2009;). O presente estudo detectou que cerca da metade (42%) dos casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa* foram causados por amostras multiresistentes, destacando-se a resistência destes isolados aos carbapenêmicos.

Considera-se que a produção de Metallo- $\beta$ -lactamase seja um dos principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa*. (CRESPO et al., 2004; GASPARETO et al., 2007; RYOOA et al., 2009). O surgimento gradual e a difusão de amostras produtoras de Metallo- $\beta$ -lactamase, têm comprometido a eficácia dos agentes tradicionalmente utilizados no tratamento de infecções por este germe (GALES et al, 2003; LAGATOLLA et al., 2004; MAGALHAES et al., 2005; ZAVASCKI et al., 2006). A resistência a estas drogas aumenta significativamente em todo o mundo, especialmente em unidades de terapia intensiva (FURTADO et al., 2009; KERR, 2009; JONAS et al., 2008).

No Brasil, este patógeno têm sido reconhecido nos últimos anos em função de seu amplo espectro de resistência (SHAHID & MALIK, 2003; GISK et. al., 2008;). Destaca-se que a emergência e aquisição de bactérias resistentes no ambiente hospitalar está relacionada, particularmente com pressão seletiva (PATERSON et al., 2002; FIGUEIREDO-MENDESSA et al, 2005; MESAROS et al., 2007), esta que é exercida pelo uso empírico de antibióticos potentes e de largo espectro (FERRARA, 2006; KOLLEF et al., 2006; MOREIRA, 2008).

As taxas de resistência variam de acordo com a distribuição geográfica, observando-se que os números mais elevados são verificados principalmente na América Latina (ANDRADE et al., 2003; CASTANHEIRA et al., 2009;).

A prevalência de clones de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente têm sido relatada em hospitais na América do Norte (WASH et al., 2005; KERR, 2009), bem como no Brasil (GALES et al., 2003; ZAVASCKI et al., 2006; CEZARIO et al., 2008a). Diferentes pesquisas apontam a ocorrência de infecções relacionadas com detecção de um clone predominante ou clones diferentes em uma mesma unidade (JONES et al., 2004; FIGUEIREDO-MENDESSA et al., 2005; CEZARIO, 2008b; ANUJ et al., 2009)

Embora as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* sejam usualmente endêmicas, este microrganismo é responsável por surtos em unidades de terapia intensiva, relatados em todas as regiões geográficas (CRESPO et al., 2004; KIKUCHI et al., 2007; CHAO et al., 2008; CORVEC et al., 2008; AGUILAR et al., 2009; RYOOA et al., 2009; HOTA et al., 2009), incluindo o Brasil (GALES et al., 2004; CIPRIANO et al., 2007).

Estes surtos estão relacionados em sua maioria com a presença de amostras multiresistentes, incluindo resistência ao imipenem (GIBB et al., 2002; MAJUMDAR et al., 2004; SADER et al., 2005; GUANGZHOU et al., 2008; RYOOA et al., 2009). As infecções causadas por estas bactérias estão associadas com uma mortalidade elevada (FURTADO et al., 2009; BAHRANI-MOUGEOT, 2009; LODISE et al., 2007; RUIZ et al., 2007) e custos aumentados (GISKC et al., 2008). No decorrer do presente trabalho, verificou-se a ocorrência de um surto no mês de novembro ( $P \geq 0,05$ ), quando amostras susceptíveis (66,7%) e (33,3%) multiresistentes foram detectadas, configurando um surto polimicrobiano. A epidemiologia dos surtos em países em desenvolvimento está relacionada a uma diversidade de fatores que contribuem para a instalação de uma situação complexa, sendo recorrente a observação de surtos polimicrobianos (BRITO et al., 1999)

A epidemiologia dos surtos, bem como, de infecções endêmicas por *Pseudomonas aeruginosa* permanece controversa (MOOLENAAR et al., 2000; PANAGEA et al., 2005; KIKUCHI et al., 2007; KERR, 2009). A importância do ambiente como reservatório, particularmente da umidade é casualmente valorizada

(REUTER et al., 2002; TRAUTMANN et al., 2006; AUMERAN et al., 2007; ECKMANNS et al., 2008), mas, a possibilidade de contaminação a partir dos pacientes (caso índice) não pode ser descartada (ROGUES et al., 2007; CHOLLEY et al., 2008). Em nossa investigação, não foram recuperadas amostras de fontes ambientais (torneiras e ralos de pia), quando de avaliações microbiológicas de rotina; entretanto, o microrganismo foi detectado nas mãos de dois profissionais de saúde em momentos distintos, evidenciando a transmissão no interior da unidade por essa via.

As PAVs causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, estão associadas aos seguintes fatores de risco: internação em UTIs, imunocomprometimento, cirurgia, uso de dispositivos invasivos, destacando-se prótese ventilatória, presença de comorbidades como *diabetes mellitus* e neoplasia (NOUÉR et al., 2005; RELLO et al., 2006; ALOUSH et al., 2006; MUELLER et al., 2008; PARKER et al., 2008; ROCHA et al., 2008; GIARD et al., 2008; ; KERR, 2009; FURTADO et al., 2009). As PAVs por esta bactéria são portanto em sua maioria tardias, ou seja, após o período  $\geq 05$  dias de ventilação mecânica (ZAVASCKI et al., 2005; KIKUCHI et al., 2007), como foi observado em todos os pacientes na presente investigação. O tempo de hospitalização prolongado em UTI resulta em alterações na microbiota do trato respiratório superior, favorecendo a colonização de orofaringe seguido de microaspiração e pneumonia por este microrganismo (BAHT et al., 2007; BAHRANI-MOUGEOT et al., 2007; DURAIRAJ et al., 2009)

O presente estudo evidenciou como fatores associados significativamente aos casos de PAV : traqueostomia, uso de  $\geq 03$  antimicrobianos, uso de carbapenêmicos, *diabetes mellitus*, neoplasia e colonização prévia de orofaringe quando de análise univariada, mas pela análise de regressão logística múltipla, foram identificados como fatores independentes apenas: traqueostomia, uso  $\geq 03$  antimicrobianos e colonização prévia da mucosa de orofaringe .

As PAVs por este patógeno estão associadas a uma frequência elevada de mortalidade hospitalar (ZAVASCKI et al., 2005; PARKER et al., 2008; MUELLER et al., 2008; GIARD et al., 2008; CONNELLY et al., 2009) variando entre 20 % e 80% (JUNIOR et al., 2007; CEZARIO et al., 2008) . Entre os pacientes incluídos na pesquisa, a mortalidade observada no prazo de 30 dias do diagnóstico desta infecção foi de 36,84%. O principal fator prognóstico ( $P \leq 0,05$ ) para esta evolução foi a etiologia multiresistente

de *Pseudomonas aeruginosa*. A mortalidade por PAV aumenta significativamente, quando da participação de amostras multiresistentes (VALLÉS et al., 2005; BHAT et al., 2007; RUIZ et al., 2007).

A contaminação por amostras de *Pseudomonas aeruginosa* sensível e multiresistentes foi evidenciada ao longo de todos os meses de estudo, principalmente em novembro, quando do surto, bem como nos meses de abril, maio e junho, meses em que foram detectados mais casos de PAV por *Pseudomonas aeruginosa*.

Embora, as mãos dos profissionais de saúde sejam consideradas à principal via de transmissão de patógenos hospitalares em unidades de terapia intensiva (WIDMER et al., 1993; SILVESTRI et al., 2005; ROCHA et al., 2009; PITTET & ALLEGRANZI, 2009). A sua evidenciação direta como neste estudo é rara. Incluindo a relação direta quando de surtos com maior adesão a higienização das mãos.

Como é bem documentado que *Pseudomonas aeruginosa*, bem como outros microrganismos são capazes de sobreviver nas mãos dos profissionais de saúde por vários minutos após a contaminação em unidades como a que foi realizada nesta investigação, onde a não adesão a higienização das mãos é alta (LUCET et al., 2005; PITTET et al., 2006; ROCHA et al., 2009). A colonização microbiana nestas condições pode ocorrer com maior facilidade, sendo evidenciada a transmissão direta aos pacientes ou a fômite em contato direto com os indivíduos (BENNET-& BRACHMAN 1998; PITTET & ALLEGRANZI, 2009;).

A importância do ambiente, particularmente daqueles habitualmente úmidos é valorizada em alguns estudos (REUTER et al., 2002; TRUTMANN et al., 2006; AUMERAN et al., 2007; ROGUES et al., 2007; KERR, 2009.). Mas, a possibilidade de contaminação a partir dos pacientes não pode ser descartada (THUONG et al., 2003; BLANC et al., 2004; TRUTMANN et al., 2006). Entretanto, a pesquisa realizada durante os 12 meses de estudo evidenciou em menos de 6% das amostragens de água de torneira e ar a presença de *Pseudomonas aeruginosa*, destacando-se que este microrganismo não foi recuperado de superfícies secas. Há relatos demonstrando que pacientes infectados ou colonizados são os responsáveis pela contaminação ambiental, principalmente de água de torneira (ROGUES et al., 2007; ECKMANNNS et al., 2008; TRAUTMANN et al., 2008;

CHOLEY et al., 2008). Em síntese, o papel do ambiente na epidemiologia de PAVs não foi totalmente esclarecido (SUMAN et al., 2008; KERR, 2009), apesar de indícios desta relação com as infecções hospitalares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (REUTER et al., 2002; PANAGEA et al., 2005; TRAUTMANN et al., 2005; PETIGNAT et al., 2006; HOLMES et al., 2009; NARUJ et al., 2009)

## 6 - Conclusão

*Pseudomonas aeruginosa* apresentou-se como o principal agente etiológico de PAV na unidade, com uma frequência elevada de amostras multiresistentes. Foi detectado um surto polimicrobiano durante o período de investigação, caracterizado pela participação de amostras multiresistentes e susceptíveis aos antimicrobianos, com evidência de transmissão pelas mãos dos profissionais de saúde. Considerando todo o período de estudo, os fatores de risco para PAV por este microrganismo foram: traqueostomia, o uso de  $\geq 03$  antimicrobianos e a colonização prévia da mucosa de orofaringe.

A importância de fontes ambientais com destaque para água como reservatório não foi confirmada, com frequência muito baixa de recuperação desse microrganismo, e sem relação com os períodos endêmico ou epidêmico. Embora, a importância de fontes ambientais especialmente da água possa ter significado na epidemiologia de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em UTI, os resultados obtidos sugerem que o paciente colonizado, o uso de antimicrobianos e as mãos contaminadas de profissionais de saúde foram os principais aspectos epidemiológicos a serem destacados.



## 7 - Referências

AGUILAR A, PERPINA NJ, RAMOS P, PERIS M, GONZALEZ D. Hospital economic impact of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections - **Journal of Hospital Infection**. v.71, p.138-142, 2009

ALOUSH V, VENEZIA-NAVON S, SEIGMAN-IGRA Y, CABILI S, CARMELI Y. J Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. p.43-48, 2006

ALP E, VOSS A. Ventilator Associated Pneumonia and Infection Control. **Ann Clinic Microbiol Antimicrob**, 5:7, doi: 10.1186/1476-0711-5-7, 2006.

ALP, E. et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. **Ann Clin Microb Antimicrob**, v.3, p. 17, 2004

ANDRADE SS, BARTH AL, RIBEIRO J, ZOCOLOLI C, PIGNATARI CA, GALES AC. Antimicrobial susceptibility of Gram-Negative Bacilli Isolated in Brazil Hospitals Participating in the SENTRY Program (2003-2008). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.52, p-140-141, 2003

ANUJ SN, WHILEY DM, KIDD TJ, BELL SC, CLAIRE E. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* by a duplex real-time polymerase chain reaction assay targeting the *ecfX* and *gyrB* genes. **Diag Microbiol and Infect Diseases**. v. 63, n.2, p.27-131, 2009

AUMERAN C, PAILLARD C, ROBIN F, ET AL. *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* outbreak associated with contaminated water outlets in an oncohaematology paediatric unit. **Journal of Hospital Infection**. v.65, n.1, p.47-53, 2007

BAHRANI-MOUGEOT FK, PASTER BJ, COLEMAN S, *et al.* Molecular Analysis of Oral and Respiratory Bacterial Species Associated with Ventilator-Associated Pneumonia. **Journal of clinical microbiology**. v. 45, n. 5, p. 1588 – 1593, 2007

BENNETT JV, BRACHMAN PS, Epidemiology of nosocomial infections. In: \_\_\_\_\_. **Hospital Infections**. 4. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. Cap.1, p. 3-16, 1998

BERGMANS DCJJ, BONTEN MJM, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In: MAYHALL, C. G.. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 29, p. 471-485, 2004

BHAT S, FUJITANI S, POTOSKI BA, CAPITANO B, LINDEN PK, SHUTT K, PATERSON D. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the intensive Care Unit: can the adequacy of empirical b-lactam antibiotic therapy be improved? **International Journal Antimicrobial Agents** v. 30, n.5. 458-462, 2007

BIEDENBACH DJ, MOET GJ, JONES RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2002). **Diagn Microbiol Infect Dis** v.50, p.59–69, 2004

BLAMOUN J., ALFAKIR M., RELLA M., et al. Efficacy of an expanded ventilator bundle for the reduction of ventilator associated pneumonia in the medical intensive care unit **Am J Infect Control**. v. 37, p.172-175, 2009

BLANC DS, NAHIMANA I, PETIGNAT C, WENGER A, BILLE J, FRANCIOLI P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. **Intensive Care Med**. v.30, p.1964-1968

BORGES L. F. A. - Higiene das mãos de profissionais de saúde em um hospital brasileiro: adesão, controle de infecção e transmissão de *Staphylococcus aureus*. 2009. (Tese) Doutorado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. p.85

BRADBURY AC, CHAMPION DW, REID BD. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary referral teaching hospital R.S, **Journal of Hospital Infection** v.73, n. 2, p.151-156, 2009

BRITO, D.V.D.; MATOS, C.; ABDALLAH, V.; DIOGO FILHO, A.; GONTIJO FILHO, P.P. An outbreak of nosocomial infection caused by ESBLs producing *Serratia marcescens* in a Brazilian Neonatal Unit. **Braz. J. Infect. Dis.**, 3, p.149-155, 1999.

BRUN-BUISSON C, FARTOUKH M, LECHAPT E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. **Chest** . v.128, p.533-544.

BUKHOLM G, TANNAES T, KJELSBERG AB, SMITH-ERICHSEN N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v.23, p.441-446, 2002

CARVALHO RH. Bactérias resistentes e multiresistentes a antibióticos nos pacientes internados em uma UTI de adultos de Hospital Universitário Brasileiro. 2007. (Dissertação) Mestrado em Imunologia e Parasitologia aplicadas) -Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, p.50.

CASTANHEIRA M, JONESA RN, LIVERMORE DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** - doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.026, 2009

CEZARIO RC, MORAIS LD, FERREIRA JC, COSTA-PINTO, DARINI ALC, GONTIJO-FILHO PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. v.27, n.5, p.269-274, 2008a

CEZARIO RC. Surto por *Pseudomonas aeruginosa* resistente ao imipenem nas Unidades de Terapia Intensiva/Adulto de dois hospitais de Uberlândia. 2008b. (Tese) Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, p.77

CHAO Z. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-9-type metallo- $\beta$ -lactamase in Guangzhou, China - **International Journal of Antimicrobial Agents** v. 32 p. 363–371

CHASTRE J.; Evolving problems with resistant pathogens. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v 14, supl.3, p.3-14, 2008

CHOLLEY P, THOUVEREZ M, FLORET N, BERTRAND X, TALON D. The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*. **Intensive Care Med**. v.34, p.1428-1433

CIPRIANO R, VIEIRA VV., FONSECA EL., RANGEL K., FREITAS FS., VIECENTE ACP., Coexistence of epidemic colistin-only-sensitive clones of *Pseudomonas aeruginosa*, including the blaSPM clone, spread in Hospitals in a Brazilian Amazon city. **Microbial Drug Resistance**, v.13, p.142-146, 2007.

CRESPO, M.P., WOODFORD N., SINCLAIR, A., KAUFMANN, M.E., TURTON J., GLOVER J., VELEZ JD., CASTAÑEDA, CR., RECALDE, M., LIVERMORE, DM. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo- $\beta$ -lactamase, in tertiary care center in Cali, Colombia, **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n.11, p.5094-5101, 2004.

DAS A., MANDAL L., CHATTERJEE - Is hand washing safe? Madam, - **Journal of Hospital Infection**. v.69, p-303-309 - LETTER TO THE EDITOR, 2008

DEFEZ, C., P. FABBRO-PERAY, N. BOUZIGES, A. GOUBY, A. MAHAMAT, J. P. DAURES, SOTTO A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. **Journal Hospital. Infection**. v.57, p.209–216, 2004

DUERINK DO, FARIDA H, NAGELKERKE NJD, ET AL. Preventing nosocomial infections: improving compliance with standard precautions in an Indonesian teaching hospital. **Journal of Hospital Infection**. v.64, p.36-43, 2006

DURAIRAJ L, MOHAMAD Z, LAUNSPACH J, ASHARE A, CHOI J, RAJAGOPAL S, DOERN G, ZABNER J. Patterns and density of early tracheal colonization in intensive care unit patients. **Journal of Critical Care**. v. 24, p.114-121, 2009

SUMAN E, SINGHA S, KOTIAN S. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in hospital water systems and the effect of sub-inhibitory concentration of chlorine. **Journal of Hospital Infection**. doi:10.1016/j.jhin.2008.06.019, 2008

ECKMANNS T, OPPERT, M, MARTIN M, An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated bottled water in intensive care units. **Clinical Microbiology and Infection**. v. 14, n.5, p.454-458, 2008.

ENOCH DA, BIRKETT CI, LUDLAM HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.29 Suppl. 3, p.33–41, 2007

FERRARA AM. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 27, n.3, p-183-195, 2006

FIGUEIREDO-MENDESSA M, SINTOA S, MELLO-SAMPAIOA JL, CARDOSO-LEÃO S, OPLUSTILA CP, TURNER P, VEIGA-KIFFERA CR - *Pseudomonas aeruginosa* clonal dissemination in Brazilian intensive care units - **Enferm Infecc Microbiol Clin** v.23, n.7, p-402-589, 2005

Flanagan P. G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Journal of Hospital Infection**. v. 41, n.2, p- 87-99, 1999

FOLGIA E, MEIER DM, ELWARD A. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients **Clinical Microbiology Reviews**. v. 20, n.3, p.409-425, 2007

FUJIMURA T, ANAN N, SUGIMORI G, WATANABE T, JINUSHI Y, YOSHIDA I ET AL. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. **International Journal of Antimicrobial Agents**. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.07.008, 2009

FURTADO G, BERGAMASCO M, MENEZES FG, MARQUES D, SILVA ARN, PERDIZ LB, WEY SB, MEDEIROS EAS. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. **Journal of Critical Care** doi: 10.1016/j.jcrc.2009.03.006, 2009

FURTADO GHC, AZEVEDO PA, SANTOS AF, GALES AC, PIGNATARI ACC, MEDEIROS EASM. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **International Journal of Antimicrobial Agents** .v.30, n.4, p. 315-319, 2007

GALES AC, MENEZES L C, SILBERT S, SADER HS. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-b-lactamase. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. v.52: 699-702, 2003

GALES AC, TORRES PL, VILARINHO DS, MELO RS, SILVA CF, CEREDA RF. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 8, n.4, p.267-71, 2004.,

GASPARETO PB., MARTINS AF., ZAVASCKI, AP., BARTH, AL. Occurrence of blaSPM-1 and blaIMP-1 genes of metallo-b-lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from three university hospitals in the city of Porto Alegre, Brazil. **The Brazilian Journal of Microbiology**. v 38, p 108-109, 2007.

GAYNES R, EDWARDS JR, The National Nosocomial Infections Surveillance System (2005) Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. **Clinical Infectious Diseases**. v. 41, p.848-854

GIARD M., LEPAPE A., ALAOUCHICHE B, *et al.* Early-and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors - **Journal of Critical Care** v.23, p.27-33, 2008

GIBB AP, TRIBUDDHARA T C, LOUIE TJ, KRULICKI W, LIVRMORE DM, PALEPOU MF, WOODFORD N. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a blaIMP allele, blaIMP-7 **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.46, n.1, p.255-258, 2002

GISKC C, MONNCT D, CARS O, CARMELE Y. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. v. 52, n.3, p.813-821, 2008

HANBERGER H, ARMAN D, GILL H, ET AL. Surveillance of microbial resistance in European intensive care units: a first report from the Care ICU programme for improved infection control. **Intensive Care Medicine**. v.35, p.91-100, 2009

HIDRON AI, EDWARDS JR, PATEL J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the centers for disease control and prevention, 2006 e 2007. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v. 29, p.996-1011, 2008

HILBURN, J.; HAMMOND, B. S.; FENDLER, E.J.; GROZIAK, P.A. Use of alcohol hand sanitizer as an infection control strategy in an acute care facility. **American Journal of Infection Control**, v.31, n.2, p.109-116, 2003

HOLMES C, CERVIA J, ORTOLANO G, CANONICA F. Preventive efficacy and cost-effectiveness of point-of-use water filtration in a subacute care unit Charity - **American Journal of Infection Control**. v.38, n.1 p.69-71, 2009

HOTA S, HIRJI Z, STOCKTON K, *et al.* Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.30, p.25-33, 2009

HUTCHINS K, KARRAS G, ERWIN J, SULLIVAN KL. Ventilator-associated pneumonia and oral care: A successful quality improvement project - **American Journal of Infection Control** . v.37, n.7, p.590-597, 2009

JEAN SS, HSUEH PR, LEE WS, *et al.* Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacteria in intensive care units in Taiwan: SMART programme data 2005. **International Journal Antimicrobial Agents** . v.33, p.266-271, 2009

JONAS D, MEYER E, SCHWAB F, GRUNDMANN H. Genodiversity of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in relation to antimicrobial usage density and resistance rates in intensive care units. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v.29, n.35, p.350-357, 2008

JONES RN, DESHPANDE L, FRITSCHER TR, SADER H.S. Determination of epidemic clonality among multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in the mystic programme (USA, 1999-2003). **Diag Microbiol Infect Dis**. v.49, p.211-216, 2004

JUNIOR JMS, REZENDE E, GUIMARÃES T, CAMPOS E, MAGNO LA, CONSORTI L, *et al.* Epidemiological and microbiological analysis of ventilator-associated pneumonia patients in a public teaching hospital. **Braz J Infect Dis** p. 482-488, 2007

KACA,G, PODGLAJENB I, GUENERETA M, S. VAUPRE´A S, BISSERYC A, MEYERD G. Microbiological evaluation of two hand hygiene procedures achieved by healthcare workers during routine patient care: a randomized study - **Journal of Hospital Infection**. v.60, p.32–39, 2005

KARABEY S, DERBENTLI S, NAKIPOGLU Y, ESEN F. Handwashing frequencies in an intensive care unit. **Journal of Hospital Infection**. v.50, n.1, p.36-41, 2002.

KERR KG, SNELLING AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. **Journal of Hospital Infection**, v.73, n.4, p.338-344, 2009

KIKUCHI A, G. NAGASHIMA A, K. TAGUCHI A, H. KURAISHI A,B, H. NEMOTO A,B, M. YAMANAKA A, R. KAWANO A, K. UGAJIN A, S. TAZAWA A, K. MARUMO A Contaminated oral intubation equipment associated with an outbreak of pseudomonas in an intensive care unit . - **Journal of Hospital Infection** v. 65, n.1, p.54e57, 2007

KISKA DL., GILLIGAN PH. *Pseudomonas*. In: MURRAY PR., BARON MA., PFALLER, MA ., TEMNOVER FC., YOLKEN RH. (eds), **Manual of Clinical Microbiology**, 7th ed. American Society for Microbiology, Washington DC, 1999. p. 516-526.

KOLLEF KE, SCHRAMM GE, WILLS AR, REICHLEY RM, MICEK ST, KOLLEF MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. **Chest** . v. 134, n.2, p.281e287, 2008

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

KOLLEF, M.H. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Cur Anaesth Crit Care**, v. 16, p. 209-219, 2005

KONEMAN, ELMER W, **Color atlas and textbook of diagnostic microbiology** Philadelphia : Lippincott, 5 ed. 1395p, 1997

KOULENTI D, LISBOA T, BRUN-BUISSON C, KRUEGER W, MACOR A, *et al.*; Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. **Critical Care Medicine**. v. 37, n.8, p.2360-2368, 2009

LAGATOLLA C, TONIN EA, MONTI-BRAGADIN C, DOLZANI L, GOMBAC F, BEARZI C, EDALUCCI E, GIONECHETTI F, ROSSOLINI GM. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo-beta-Lactamase determinants in European hospital. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, n.3, p.535-538, 2004

LAUTENBACH E, WEINER MG, NACHAMKIN I, BILKER W, SHERIDAN A, FISHMAN N. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v.27, p.893-900, 2006

LEE M, CHIU C, CHOW V, LAM R. Prevalence of hospital infection and antibiotic use at a University Medical Center in Hong Kong . **Journal of Hospital Infection**. v.65, n.4, p. 341-347, 2007

LEMMEN, S. W.; HAFNER, H.; ZOLLDANN, D.; STANZEL, S.; LUTTICKEN, R. Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the

hospital inanimate Environment. **Journal of Hospital Infection**. v. 56, n. 3, p.191-197, 2004.

LEROY, O. et al. Risk Factors for Antimicrobial-Resistance Causative Pathogens in Critically Ill Patients. **Chest**, v.123, p. 2034-2042, 2003.

LIVERMORE DM. Multiple mechanism of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? **Clinical Infection Diseases**, v.34, p.634-640, 2002.

LIVERSLY, M.A.; TEBBS, S.E.; MOSS, M.A.; FAROUQUI, M.H.; LAMBERT, P.A.; ELLIOT, T.S. Use of pulsed field eletrophoresis to determine the source of microbial contamination of central venous catheter. **European Journal of Clinical Infection Diseases**, v. 17, p.108-112, 1998.

LODISE JR TP, PATEL N, KWA A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. **Antimicrob Agents Chemother** . v.51, p.3510-3515, 2007

CORVEC AB, POIREL A, E. ESPAZE B, C. GIRAUDEAU B, H. DRUGEON B, P ORDMANN Long-term evolution of a nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-2 metallo-enzyme - **Journal of Hospital Infection**. v.68, p.73-82, 2008

LUCET JC, RIGAUD MP, MENTREY F, KASSISZ N, DEBLANGY C, ANDREMONTZX A AND BOUVETX E - Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial - **Journal of Hospital Infection**. v.50, p.276-280, 2002

MAGALHAES V., LINS AK., MAGALHAES M. Metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in hospitals in Recife, PE, Brazil. **brazilian Journal of Microbiology**, v.36, p.123-125, 2005

MAJUMDAR S., KIRBY.A., BERRY N., WILLIAMS C., HASSAN I., EDDLESTON J.,BURNIE J.P. A outbreak of imipinem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit, Letter to editor, **Journal of Hospital Infection**, v.58, n.2, p.160-161, 2004

MATTHEW E, FALAGASA BC, PETROS I. RAFAILIDIS AB, DIMITRIOS K, *et al.* Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: Characteristics and outcome in a series of 28 patients Michalopoulosd - **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.32, p.450-454, 2008

MCCLURE JR, COOKE RPD, LAL P, PICKLES D, MAJJID S, GRANT CA, JONES TM, DEMPSEY GA. Outcome of late-onset hospital-acquired pneumonia related to causative organism. **Journal of Hospital Infection**. v.71, n.4, 71: 348-352. 2009



MEDEIROS, E. A. S., Hospital-Acquired Pneumonia: Etiology and Antimicrobial therapy **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** – n.2, p.29-38, 2008

MEDFORD A, HUSAIN SA, TURKI HM, MILLAR AB, Diagnosis of ventilator-associated pneumonia - **Journal of Critical Care**. v. 24, p. 473.476

MEE-MARQUET D. B., BRIAND B. J. M., QUENTINA B. Non-touch fittings in hospitals: a procedure to eradicate *Pseudomonas aeruginosa* contamination. **Journal of Hospital Infection**. v.60, p.235–239, (2005)

MEHTA A., ROSENTHAL VD., MEHTA Y., CHAKRAVARTHY M., TODI S.K., et al. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of seven Indian cities. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) **Journal of Hospital Infection**. v.67, n.2, p.168-174, 2007

MESAROS N, NORDMANN P, PLESIAT P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. **Clin Microbiol Infect**. v.13, n.6, p.560-578, 2007

MEYER E, SOHR D, GASTMEIER P, GEFFERS. New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System 2009 **Journal of Hospital Infection**. v.73, n.3, p.246-252, 2009

MICEK ST, LLOYD AE, RITCHIE DJ, REICHLEY RM, FRASER VJ, KOLLEF MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. **Antimicrob Agents Chemother**. v.49, p.1306-1311, 2005

MOOLENAAR RL, CRUTCHER JM, SAN JOAQUIN VH, ET AL. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? **Infect Control Hosp Epidemiol**. v.21, n.2, p.80-85, 2000;

MOREIRA MR., Consumo de antibióticos, fatores de risco e evolução de pneumonia associada a ventilação por *Staphylococcus aureus* sensível ou resistente á oxacilina em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro. 2008. (Dissertação) Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia , p51

MUELLER MR, HAYDEN MK, FRIDKIN SK, WARREN DK, PHILLIPS L, LOLANS K, QUINN JP. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to both ciprofloxacin and imipenem: a risk factor and laboratory analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 27, n.7, p.565-570, 2008

NAFZIGER, D. A.; WIBLIN, R. T. Nosocomial pneumonia. In: WENZEL, R. P. **Prevention and control of Nosocomial Infections**. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Cap. 22, p. 312-328, 2003.

NARUI K, NOGUCHI N, N. MATSUNAGA N, NAMIKI Y, YAMANAKA Y, KUMAKI Y, SUWA J, NASU Y, M. KOYAMA M - Change in environmental bacterial flora in a new hospital building - **Journal of Hospital Infection**. v.73,p. 24-33, 2009

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). Performance Standards Antimicrobial Disk Susceptibility tests, Approved Standards M2-A8, v.24, n.1, NCCLS, 2004a

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June2004, issued October 2004. **American Journal Infection Control**, v. 32, p.470-485, 2004.

NIEDERMAN, M. S. The Clinical Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. **Respir Care**, v. 50, n. 6, p. 788-796, 2005.

NOGUEIRAS, M.; MARINSALTA, N.; ROUSSEL, M.; NOTARIO, R. Importance of hand germ contamination in health-care workers as possible carriers of nosocomial infections. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.43, n.3, p.149-152, 2001.

NOUÉR SA, NUCCI M, DE-OLIVEIRA MP, PELLEGRINO FLPC, MOREIRA BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM Metallo-beta-lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.49, p. 3663-3667, 2005.

NSEIR S, Deplanque X, Di Pompeo C, Diarra M, Roussel-Delvallez M, Durocher A. Risk Factors for relapse of ventilator-associated pneumonia related to nonfermenting Gram-negative bacilli: a case – control study. **Journal of Infection**. v.56, n.5, 319-325, 2008

PANAGEA, C. INSTANLEYA, M.J. WALSHAWB, M.J. LEDSONB, C.A. HARTA Environmental contamination with an epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a Liverpool cystic fibrosis centre, and study of its survival on dry surfaces - *Journal of Hospital Infection* (2005) 59, 102–107

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

PARKER C M, KUTSOGIANNIS J, MUSCEDERE J, COOK D, DODEK P, ANDREW D *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organism or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. **Journal of Critical Care** .v.23, p.18-26

- PASQUARELLA, C.; PITZURRA, O.; SAVINO, A. The index of microbial air contamination. **Journal of Hospital Infection**, v.46, n. 4, p.241-256, 2000
- PATERSON DC, Risk Factors for the acquisition of antibiotic resistance. **Clini. Infect. Diseases**, v.34, p.1564-1567, 2002
- PEIX A, RAMIREZ-BAHENA M.H., VELA ZQUEZ E. Historical evolution and current status of the taxonomy of genus *Pseudomonas* - **Infection, Genetics and Evolution**.v.9, n.6, p 1132–1147, 2009
- PETIGNAT C, FRANCIOLI P, NAHIMANA I, *et al.* Exogenous sources of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients: implementation of infection control measures and follow-up with molecular typing. **Infect Control Hosp Epidemiol** v.27, p.953-957, 2006
- PITTET D, ALLEGRANZI B, SAX H, ET AL. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. **Lancet Infect Dis** v.6, n.10, p.641-652, 2006
- PITTET D, ALLEGRANZI B. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. - **Journal of Hospital Infection** v., n4, p.305-315
- PITTET D, SAX H, HUGONNET S, HARBARTH S. Cost implications of successful hand hygiene promotion. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v. 25, p.264-266, 2004
- PITTET D., ALLEGRANZI B., STORR J. B., NEJAD B., DZIEKAN G, A. DONALDSON L., Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. - **Journal of Hospital Infection** 68, n.4, p.285-292, 2008
- RAJESH C, Epidemiology, etiology and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. **American Journal of Infection Control**. v. 36, n. 4, p.93-100, 2008
- RELLO, J. et al. Risk factors for Ventilator-associated Pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in Presence of Recent Antibiotic Exposure. **Anesthesiology**, v. 105, p.709-714, 2006.
- REUTER S, SIGGE A, WIEDECK H, TRAUTMANN M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. **Critical Care Medicine** v.30, n10, p. 2222-2228, 2002
- ROCHA LA, BORGES LFA, GONTIJO-FILHO PP. Changes in hands microbiota associated with skin damage because of hand hygiene procedures on the health care workers. **American Journal of Infection Control**.2v.37, p.155-159, 2009
- ROCHA LA, VILELA CAP, CEZÁRIO RC, ALMEIDA BA, GONTIJO-FILHO PP. Ventilator-Associated Pneumonia in a Adult Clinical Intensive Care Unit of a Brazilian

University Hospital: Incidence, Risk Factor, Etiology and Antibiotic Resistance. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases** .v.12, p.80-85, 2008

ROCHA LA, Microbiota das Mãos de Enfermeiras, Estudantes Universitários e Técnicos de Laboratório Associada à Lavagem Higiênica (2007). 2008. (Dissertação) Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia , p64.

ROGUES AM, BOULESTREAU H, LASHERAS A, BOYER A, GRUSON D, MERIE C, CASTAING Y, et al. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. **Journal Hospital Infection**. v.67,n.1, p.72-78, 2007

ROSENTHAL VD, MAKI DG, MEHTA A. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002e2007, issued January 2008. **American Journal of Infection Control**. v.36 , p.627-637, 2008a

ROSENTHAL D., et al., Ventilator-Associated Pneumonia Rates in 88 Intensive Care Units of 18 Developing Countries. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) **American Journal of Infection Control** - v. 36 n.10, p.171, 2008b

RUIZ MC, GUERRERO J., ROMERO CP. Etiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica en un hospital clínico. Asociación con co-morbilidad, uso previo de antimicrobianos y mortalidad. **Revista Chilena de Infección**, v.24, n.2, p.131-136, 2007.

RYOOA N. H., LEEB K.,LIMB J, LEEC Y. H., - Outbreak by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-6 metallo- $\beta$ -lactamase in a Korean hospital - **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** n.63, p115-117, 2009

SADER HS, REIS AO, SILBER S, GALES AC. IMPs,VIMs,SPMs:thediversityof metallo-b-lactamases produced bycarbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Brazilian hospital. **Clinical Microbiology and Infect**. v. 11 , p73-76, 2005

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of Ventilator-associated pneumonia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n.4, p.1098-1101, 2007

SEKIGUCHI J, ASAGI T, MIYOSHI-AKIYAMA T, et al. Outbreaks of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in community hospitals in Japan. **Journal of Clinical Microbiology**. v.45, p.979-989, 2007

SHAHID M., MALIK A. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains harboring Rplasmids and AmpC Q-lactamases isolated from hospitalized burn patients in a tertiary care hospital of North India, **FEMS Microbioloy Letters**, v.228, p.181-186, 2003

SHIGEMIA A., MATSUMOTOA K., YAJI K., et al. Correlation between meropenem and doripenem use density and the incidence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **International Journal of Antimicrobial Agents** v.34, p.589-591, 2009

SHIOMORI, T.; MIYAMOTO, H.; MAKISHIMA, K.; YOSHIDA, M.; FUJIYOSHI, T.; UDAKA, T.; INABA, T.; HIRAKI, N. Evaluation of bedmaking related airborne and surface methicillinresistant Staphylococcus aureus contamination. **Journal of Hospital Infection**. v.50, n. 1, p.30-35, 2002.

SILVA, J. M. J.; REZENDE E.; GUIMARÃES T.; Epidemiological and Microbiological Analysis of ventilator-Associated Pneumonia Patients in a Public Teaching Hospital. The **Brazilian Journal of Infectious Diseases** v.11, p.482-488, 2007.

SILVESTRI, L.; PETROS, A. J. ; SARGINSON, R. E.; DE LA CAL, M. A.; MURRIA, A. E. Handwashing in the intensive care unit: a big measure with modest effects. **Journal of Hospital Infection**. v. 59,n. 3, p. 172-179, 2005.

Teixeira P.J.Z. , R. Seligman. A, Cruz D.B., Fachel J.M.G - Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes - **Journal of Hospital Infection**. v.65, p.361-367, 2007

TENG C. P. A, CHENA, H. H. J. CHANB, D.C.B. - Ertapenem for the treatment of extended-spectrum-B-lactamase-producing Gram-negative bacterial infections - **International Journal of Antimicrobial Agents** v.30, p.356–359, 2007

THUONG M, ARVANITI K, RUIIMY R, *et al.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in intensive care unit. **Journal of Hospital Infection** v.53, p.274-282, 2003

TRAUTMANN M, BAUER C, SCHUMANN C, et al. Common RAPD pattern of *Pseudomonas aeruginosa* from patients and tap water in a medical intensive care unit. **Int J Hyg Environ Health**. v.209, p.325e331, 2006

TRAUTMANN M, HALDER S, HOEGEL J, ROYER H, HALLER M. Pointof-use water filtration reduces endemic *Pseudomonas aeruginosa* infections on a surgical intensive care unit. **American Journal Infection Control** v.36,p.421-429, 2008

TRAUTMANN M., LEPPER P., HALLER M., Ecology of in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism **American Journal of Infection Control**, v.33, 2005, Pages 41-49, 2005

TROUILLET, J.L. et al. Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistat Bacteria. **American Journal Respir Crit Care Med**, v. 157, n. 2, p.531-539, 1998

VALLE´S J, MARISCAL D, CORTE´S P, et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Med** v.30, p.1768-1775, 2004

VALLÉS J, MARISCAL D. Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*, **Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica**, v.23, S.3, p.30-36, 2005.

VINCENT H. TAMA,B,□, KAI-TAI CHANGA, AMY N. SCHILLINGA, MARK T. LAROCOB, LAYNE O. GENTYB, KEVIN W. GAREY - Impact of AmpC overexpression on outcomes of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia a,- **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** v.63 p.279–285, 2009

WALKTY A, DECORBY M, NICHOL K, MULVEY MR, HOBAN D, ZHANEL G. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian intensive care units as part of the Canadian National Intensive Care Unit study. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** v. 61, n.2, p.217-221, 2008.

WASH TR, TOLEMAN MA, PORIEL L, NORDMANN P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? **Clinical Microbiology Reviews**, Philadelphia, v.18, p.306 -325, 2005

WHITBY M, PESSOASILVA CL, MCLAWS ML, *et al.* Behavioural considerations for hand hygiene practices: the basic building blocks. **Journal Hospital Infection**. v.65, p.1-8 2007

WIDMER AF, WENZEL RP, TRILLA A, BALE MJ, JONES RN, DOEBBELING BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. **Clinical Infectious Diseases**. v16, p.372-376, 1993

WUNDERINK R. G. - Ventilator-associated pneumonia: Lessons learned from clinical trials - **Journal of Critical Care**. v.23, p.2-4, 2008

YAKUPOGULLARI Y, OTLU B, DOGUKAN M, GURSOY C, KORKMAZ E, KIZIRGIL A, et al. Investigation of a nosocomial outbreak by alginate-producing apn-antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **American Journal of Infection control** . v. 36 p.13-18, 2008

YETKIN G., OTLU B., CICEK A., KUZUCU C., and DURMAZ R. Clinical, microbiologic, and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey - **American Journal of Infection control** v. 34 p.188-192, 2006

YOO J.; SOHN, S. K.; CHUNG. G. T., et. al. Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from non-tertiary care

hospitals in Korea (2002–2006) **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** v. 60 p.291–294, 2008

YVES L, TROILLET N, SYLVIE T, *Pseudomonas aeruginosa* Outbreak in a Pediatric Intensive Care Unit Linked to a Humanitarian Organization Residential Center The **Pediatric Infectious Disease Journal**: doi: 10.1097/INF.0b013e3181bc24fb, 2009

ZAVASCKI AP, BARTH AL, GONC,ALVES ALS, *et al.* The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. v. 58, p.387-392, 2006

ZAVASCKI AP, CRUZ RP. GOLDANI LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. **Journal Hospital Infection**, v.59, p.96-101, 2005





## 9 - Anexo II

### Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia  
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
 CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4173; e-mail: [cep@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br);  
[www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.ufu.br)

#### ANÁLISE FINAL Nº.365/08 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU: 134/08

Projeto Pesquisa: "Epidemiologia de pneumonia por P.Aeruginosa na unidade de terapia intensiva de adultos e importância de ambientes úmidos, ar, superfície e mãos dos profissionais em um hospital brasileiro".

Pesquisador Responsável: Geraldo Batista de Melo

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

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

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, 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 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do relatório final: fevereiro de 2010.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

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

Uberlândia, 22 de agosto de 2008.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
 Coordenadora do CEP/UFU

#### 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 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- \* 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 Item III.3.z), 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 (Item V.3) 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 Item V.4). É papel de o 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.
- \* Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

## 10 - Anexo III

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Epidemiologia de pneumonias por *p. aeruginosa* na unidade de terapia intensiva de adultos e importância de ambientes úmidos, ar, superfícies e mãos dos profissionais em um hospital brasileiro**, sob a orientação do Prof. Dr. Geraldo Batista de Melo e co-orientada pelo Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho.

Nesta pesquisa buscaremos entender e epidemiologia os casos de pneumonias associada a ventilação mecânica (PAV) por *P. aeruginosa* na unidade de terapia intensiva de adultos e inferir sobre a importância de ambientes úmidos, ar, superfícies e mãos dos profissionais de saúde nesta unidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

O paciente abaixo assinado autoriza a coleta de dados demográficos e clínicos, associados à colonização/infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, coletados a partir do meu prontuário, assim como a coleta de espécimes na cavidade nasal utilizando swab, amostras de aspirado traqueal e/ou sangue de acordo com a rotina hospitalar, o que não acarretará problemas locais ou gerais para os pacientes.

Você não terá nenhum ônus ou ganho financeiro por participar da pesquisa.

Tenho plena consciência e total liberdade para me informar quanto ao resultado da pesquisa, bem como desistir a qualquer momento do projeto. Os dados serão discutidos com outros pesquisadores, mas sem que em nenhum momento haja perda de minha privacidade. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a).

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

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Prof. Dr. Geraldo Batista de Melo  
 Orientador da Pesquisa  
 Tel. 3218 2236

\_\_\_\_\_  
 Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho  
 Co-orientador da Pesquisa  
 Tel. 3218-2236