

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

**Etiologia, fatores de risco e terapia inapropriada em pneumonias associadas à
ventilação em pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva
de um hospital de ensino no Brasil**

Luiz Gustavo Machado

Uberlândia - MG
Fevereiro 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Etiologia, fatores de risco e terapia inapropriada em pneumonias associadas à ventilação em pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino no Brasil

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

Luiz Gustavo Machado

Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho (orientador)

Prof^a. Dra. Rosineide Marques Ribas (co-orientadora)

Uberlândia - MG
Fevereiro 2018



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS



Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Luiz Gustavo Machado

“Etiologia, fatores de risco e prognóstico por pneumonia associada à ventilação em pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino no Brasil”

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, 19 de fevereiro de 2018.

Daiane Silva Resende
Profa. Dra. Daiane Silva Resende – UFV

Sabrina Royer
Dra. Sabrina Royer - POSDOC/UFU

Paulo P. Gontijo Filho
Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho (orientador) - ICBIM/UFU

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

- M149e
2018 Machado, Luiz Gustavo, 1993
Etiologia, fatores de risco e terapia inapropriada em pneumonia associada à ventilação em pacientes adultos internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino no Brasil / Luiz Gustavo Machado. - 2018.
59 f. : il.
- Orientador: Paulo Pinto Gontijo Filho.
Coorientadora: Rosineide Marques Ribas.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.147>
Inclui bibliografia.
1. Imunologia - Teses. 2. Pneumonia - Teses. 3. Infecção hospitalar - Prevenção - Teses. 4. Mortalidade - Teses. I. Gontijo Filho, Paulo Pinto. II. Ribas, Rosineide Marques. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 612.017

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

Dedico esta dissertação a Deus, sem Sua presença este sonho não seria possível. A minha família pelo incentivo e cuidado que me ajudaram a seguir em frente. Essa conquista também é de vocês!

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”

Albert Einstein

Agradecimentos

A Deus, por sempre guiar meu caminho e me ajudou nas horas mais difíceis. Muito obrigado, Senhor, por essa grande conquista.

Aos meus familiares, principalmente meus pais Luiz Cláudio e Lúcia, por todo amor, carinho e compreensão. Ao meu irmão, Lucas e ao meu companheiro amado, Jackson, por toda paciência, amizade e conselhos que não me deixaram desanimar.

Ao meu orientador, Dr. Paulo P. Gontijo Filho, pela oportunidade de aprendizado, disponibilidade, dedicação e exemplo.

À minha co-orientadora, Prof. Dra. Rosineide Marques Ribas por toda atenção, ajuda e aprendizado.

A todos os meus amigos e companheiros do Laboratório de Microbiologia Molecular, Paola, Melina, Iara, Sabrina, Bruna, Deivid, Gabriel e Alexia pela convivência, carinho e respeito.

Aos meus amigos de longa data, Suely, Mariane e Nathália, com quem pude compartilhar tantas dificuldades, desafios e preocupações. São amigos queridos, que estão presentes em todos os momentos e que comemoram comigo mais esta vitória.

Aos que aceitaram o convite de participar da minha banca de qualificação, Profa. Dra. Ana Maria Bonetti, Profa. Dra. Sabrina Royer e Prof. Dr. Sidney Magno da Silva, pelo apoio, colaboração e sugestões propostas.

A técnica do Laboratório de Microbiologia Molecular Cristiane, pela ajuda e apoio.

Às secretárias da coordenação do PPIPA, Lucélia e Lucileide, pela atenção e auxílio.

A todos os docentes do PPIPA que contribuíram para minha formação.

A CNPq, pela bolsa de estudo.

Muito obrigado!

Lista de Abreviaturas e Siglas

<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
μl	Microlitros
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIS	<i>Average Severity of Illness Score</i>
BGN	Bacilos Gram-negativos
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
et al.	E colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
ICBIM	Instituto de Ciências Biomédicas
mg	Miligrama
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant <u>Staphylococcus aureus</u></i>
MRSCoN	<i>Methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci</i>
mL	Mililitro
mM	Milimolar
MR	Multirresistente
NNIS	<i>National Infection Surveillance</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	Odds Ratio
PAV	Pneumonia associada à ventilação
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
UFC/mL	Unidade Formadora de Colônia / mililitro
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica
vs.	Versus
β	Beta
χ^2	Qui-quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS).....	15
1.2. Pneumonia associada à ventilação (PAV)	17
1.3. Infecções por micro-organismos resistentes e terapia antibiótica inapropriada ..	19
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo geral	22
2.1. Objetivos específicos	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1. Hospital e Unidade de Terapia Intensiva (UTI).....	23
3.2. Delineamento do Estudo	23
Desenho do estudo, dados e população	23
Definições.....	24
Escore de Comorbidade de Charlson	25
Escore de gravidade do paciente “Average Severity of Illness Score”, ASIS	26
3.3. Microbiologia clínica	27
3.4. Aprovação ética	27
3.5. Análise estatística	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÕES	47
7. REFERÊNCIAS	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de controle do nível endêmico das taxas de PAV/paciente-dia na UTI de adultos do Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 28

Figura 2 Distribuição de algumas variáveis comparadas entre pacientes que morreram e sobreviveram acometidos com pneumonia associada à ventilação nos internados na unidade de terapia intensiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2014.....39

Figura 3. Curva de sobrevivência de pacientes com primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causada por Gram-negativo de acordo com o esquema de tratamento: terapia apropriada (linha contínua) *versus* terapia inapropriada (linha pontilhada). $P = 0,02$ (teste log-rank)43

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Índice ponderado de comorbidade	24
Tabela 1. Descrição e Indicadores epidemiológicos Hospitalares na Unidade de Cuidados Intensivos para Adultos (UTI)	26
Tabela 2. Etiologia e fenótipo de resistência em pneumonias associadas a ventilação causadas por bacilos Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014	30
Tabela 3. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo I)	33
Tabela 4. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo II)	36
Tabela 5. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo III)	40

RESUMO

Introdução: A pneumonia associada à ventilação (PAV) é uma das infecções hospitalares mais comuns em unidades de terapia intensiva (UTIs), contribuindo para aumento na incidência de infecções, mortalidade e custos. Os bacilos Gram-negativos (BGN) são os patógenos mais comuns nessas infecções, mas as altas frequências de micro-organismos resistentes aos antibióticos agravaram ainda mais o prognóstico, assim como o aumento de gastos com a saúde em países de poucos recursos. **Objetivo:** Avaliar o risco da terapêutica antibiótica inapropriada na evolução de infecções bacterianas por BGNs resistentes e multirresistentes (MR) aos carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro em pacientes clínicos críticos acometidos com PAV. **Métodos:** Foi realizado inquérito de prevalência de infecções hospitalares em pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) no período de 2012-2014; as infecções foram definidas de acordo com critérios clínicos e microbiológicos e foram considerados os seguintes fenótipos de resistência: não-fermentadores resistentes aos carbapenêmicos e Enterobacteriaceae resistentes às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, segundo resultados “*in vitro*”. Foram avaliados os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos dos pacientes com PAV causadas por BGN através de análises estatísticas univariada e multivariada. A curva de sobrevivência e a curva endêmica foram construídas. **Resultados:** Nos três anos de investigação foram identificados 2168 pacientes internados na UTI e 210 pacientes com PAV por BGN submetidos ao estudo epidemiológico segundo o modelo de coorte retrospectiva. A incidência de infecção em pacientes novos foi de 55,1% e no total (novos e antigos) de 91,2%; a maioria das infecções foram adquiridas na UTI (81,2%) e o restante (18,8%) foram adquiridas em outras unidades. No total 558 pacientes tiveram PAV, 210 deles foram causadas por BGN no primeiro episódio de infecção e a análise multivariada identificou que a terapia definitiva inapropriada e o score de comorbidade de Charlson ≥ 3 foram fatores de risco independentes para a mortalidade em 30 dias. **Conclusão:** Os casos observados de PAVs foram assim causados por BGNs resistentes/MR associado a indicadores de infecção muito elevados, dado as opções terapêuticas antibióticas disponíveis limitadas para tratamento dessas infecções e sua associação com o risco de mortalidade.

Palavras-chave: IRAS, pneumonia, PAV, mortalidade, resistência, terapia inapropriada

ABSTRACT

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most common hospital-acquired infections in intensive care units (ICUs), contributing to an increased incidence of infections, mortality, and costs. Gram-negative bacilli (GNB) are the most common pathogens in these infections, but high frequencies of antibiotic-resistant microorganisms further aggravate the prognosis, as well as increased health spending in resource-poor countries. **Aim:** Evaluating the risk of inappropriate antibiotic therapy in the evolution of bacterial infections by resistant and multi-resistant GNBs to carbapenems and wide-spectrum cephalosporins in critical clinical patients affected with VAP. **Methods:** A prevalence survey of hospital infections was carried out in patients hospitalized at Clinic's Hospital of the Federal University of Uberlândia (HC-UFU) in the period 2012-2014; the infections were defined according to clinical and microbiological criteria and the following resistance phenotypes were considered: non-fermenters (NF) resistant to carbapenems and Enterobacteriaceae resistant to 3rd and 4th generation of cephalosporins, according to "in vitro" results. The intrinsic and extrinsic risk factors of patients with VAP caused by GNB were evaluated through univariate and multivariate statistical analyses. The survival and the endemic curves were constructed. **Results:** In the three years of investigation, 2168 patients hospitalized in the ICU and 210 patients with VAP by GNB who were submitted to the epidemiological study according to the retrospective cohort model were identified. The incidence of infection in new patients was 55.1% and in total (new and old) of 91.2%; most of the infections were acquired in the ICU (81.2%) and the rest (18.8%) were acquired in other units. A total of 558 patients had VAP, 210 of them were caused by GNB in the first episode of infection, and the multivariate analysis identified that the inappropriate definitive therapy and the Charlson comorbidity score ≥ 3 were independent risk factors for 30-day mortality. **Conclusion:** VAPs were thus caused by resistant/multi-resistant BGNs associated with very high infection rates, given the limited available antibiotic therapeutic options for treatment of these infections and their association with mortality risk.

Key-words: HCAI, pneumonia, VAP, mortality, resistance, inappropriate therapy

1. INTRODUÇÃO

1.1. Infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS)

As Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) são reconhecidas como um grave risco para pacientes em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010) e de acordo com a literatura, representam o evento adverso mais frequente relacionado ao cuidado em saúde mundial (CARDOSO et al., 2014). Apesar disso, elas não têm recebido atenção compatível com seu impacto sobre a saúde coletiva (YALCIN, 2003). Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) considere o combate às IRAS uma prioridade, só recentemente iniciativas multinacionais foram postas em prática (PITTET et al., 2008). Uma das mais importantes foi a formação da “Aliança Mundial para Segurança do Paciente” (*World Alliance for Patient Safety*), no ano de 2004 (PITTET; DONALDSON, 2006). Em um de seus documentos, afirma-se que, enquanto as IRAS atingem 5 a 10% dos pacientes internados nos países desenvolvidos, sua incidência pode ser duas a 20 vezes maior nos países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Cabe ressaltar que as medidas de prevenção e controle de IRAS envolvem uma série de ações que determinam que sua implementação depende, principalmente, da participação efetiva dos profissionais da saúde, uma vez que, quando não adotam adequadamente as medidas de prevenção e controle determinadas, ocorre aumento significativo do risco de infecções (GIAROLA et al., 2012).

O reconhecimento da magnitude e dos fatores relacionados à incidência de IRAS em nível regional, nacional ou supranacional é componente essencial de qualquer estratégia para seu enfrentamento (PITTET; DONALDSON, 2006). Estamos caminhando para uma situação em que, em um futuro próximo, o controle de infecção será determinado, em parte, por políticas de saúde pública subsidiadas por informações relacionadas à vigilância e epidemiologia da resistência e da disseminação de micro-organismos altamente resistentes (ZIMLICHMAN et al., 2013). Em países desenvolvidos, vários sistemas de vigilância prospectiva e permanente de IRAS foram consolidados e o resultado destes sistemas foi a redução significativa na incidência de infecções ao longo dos anos em hospitais que implementaram tais vigilâncias (GASTMEIER et al., 2008, 2009; HUGHES, 1987; JARVIS, 2003; RUSSO et al., 2006; TOKARS et al., 2004). Nos dias atuais, de modo geral as IRAS atingem com

frequência os sistemas de saúde, constituindo-se como um grave problema de saúde pública mundial, elevando os custos hospitalares e os índices de morbidade e mortalidade entre os pacientes. (SANTOS et al., 2005).

Em países em desenvolvimento, as fontes de dados referentes às IRAS são mais frágeis, considerando que a maioria dos estudos e sistemas de vigilância foi implementada em países desenvolvidos (ALLEGIANZI et al., 2011). No Brasil, após quase três décadas de regulamentação oficial do controle de IRAS, houve poucas – e louváveis – iniciativas para identificação de sua magnitude (FAR; MARINO; MEDEIROS, 2001; LACERDA; JOUCLAS; EGRY, 1996). São dignos de menção:

- O estudo de Prade et al., realizado em 1994, que abrangeu 99 hospitais terciários de todo o país, detectando prevalência de IRAS de 15,5%.
- Iniciativas espontâneas de hospitais para formação de pequenas redes (STARLING; COUTO; PINHEIRO, 1997) ou adesão a grupos multinacionais (ROSENTHAL et al., 2010) para aplicação da metodologia NNIS/NHSN (NNIS, *National Infection Surveillance*; NHSN, *National Healthcare Safety Network*).
- O sistema de vigilância de IRAS do Estado de São Paulo, implantado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica em 2004, com adesão de mais de 600 hospitais, e que pode ser descrito como uma versão simplificada do NNIS/NHSN (PADOVEZE et al., 2010).

As IRAS mais comuns observadas são: pneumonias, seguidas de outros tipos de infecções no trato respiratório inferior, infecções do trato urinário e infecções de corrente sanguínea (EGGIMANN; PITTET, 2001; VINCENT, 2009). Os tipos de unidade de terapia intensiva (UTIs) influenciam diretamente na variação das taxas de IRAS, sendo que os valores mais altos são encontrados em unidades classificadas como mistas, clínico-cirúrgicas e, sobretudo, em hospitais de ensino (KUNIN, 2008).

Um outro aspecto importante a ser considerado é que as IRAS afetam cerca de 30% dos pacientes internados em UTIs e no Brasil, menos de 10% dos leitos hospitalares disponíveis estão nestas unidades (TOUFEN JUNIOR et al., 2003). Não existem dados multicêntricos nacionais suficientes que demonstrem a dimensão real do problema e, apesar de todos os movimentos em prol da qualidade e segurança da assistência pouco se sabe sobre as IRAS, particularmente aquelas causadas por fenótipos atípicos no país (FORTALEZA et al., 2017a).

Apesar dos diversos problemas observados ao abordar o tema sobre o controle e prevenção de IRAS, nas UTIs ainda existe uma elevada densidade de uso de antibióticos mais elevada e prevalência de bactérias, frequentemente resistentes e multirresistentes (MR) (BRUSSELAERS; VOGELAERS; BLOT, 2011; MOREIRA et al., 2009). Os pacientes adultos internados nessas unidades têm o risco para aquisição de IRAS maior do que nas outras enfermarias/serviços (DOS SANTOS et al., 2007; MCGOWAN, 1987; MEYER et al., 2003; SANTOS et al., 2005). Estudos pontuais foram realizados na Europa, mostrando que 51% dos pacientes internados nas UTIs apresentaram algum tipo de infecção, com mortalidade de 25% (VINCENT, 2009). Já nos Estados Unidos da América (EUA), entre as infecções mais importantes, destacam-se 31% para infecção urinária, 27% pneumonia e 19% sepse (RICHARDS et al., 1999).

Nas UTIs, as IRAS estão associadas principalmente ao uso de procedimentos invasivos (cateteres venosos centrais, sondas vesicais de demora, ventilação mecânica entre outros fatores), uso de imunossupressores; período de internação prolongado, colonização prévia por micro-organismos resistentes, uso indiscriminado e abusivo de antimicrobianos e o próprio ambiente da unidade que já favorece a seleção natural de micro-organismos e, conseqüentemente a colonização e/ou infecção pelos mesmos, inclusive os micro-organismos MR (ALLEN, 2005; RITCHIE; ALEXANDER; FINNEGAN, 2009; TOKARS et al., 2004).

1.2. Pneumonia associada à ventilação (PAV)

A PAV é a IRA mais frequentemente adquirida em UTIs, com uma incidência variando de 6 a 52% (JOSEPH et al., 2010a). Ela é definida como aquela pneumonia que se desenvolve após 48 horas de intubação endotraqueal e ventilação mecânica (VM) (ASHRAF; OSTROSKY-ZEICHNER, 2012) e está associada com o tempo de ventilação e prolongado período de internação, resultando em mortalidade e custos hospitalares elevados, aspectos ainda mais significativos quando estão relacionados com micro-organismos MR (BOUADMA et al., 2010; CHAN; GRAVES; DELLIT, 2010). Além disso, sabe-se que a administração de antibiótico-terapia inapropriada para esta infecção, geralmente atribuída a bactérias MR, pode agravar ainda mais o estado do paciente e prolongar seu tempo de internação (ARTHUR et al., 2016; GARNACHO-MONTERO et al., 2007).

A importância clínica da PAV é demonstrada por recentes estudos de vigilância que mostram que esta é uma infecção comum em todos os continentes (ARABI et al., 2008; LEYLABADLO et al., 2017; POURMAND et al., 2017). A frequência de PAV é maior nos países em desenvolvimento do que o relatado em UTIs dos EUA, com uma taxa de 13,6 *versus* 3,3 por 1000 ventilador-dia, respectivamente (ROSENTHAL et al., 2010). Na UTI de Adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), a frequência de pacientes sob uso de VM é de aproximadamente 30% e a taxa de incidência de PAV por 1000 dias associada a este procedimento é alta, de 24,7 (MOREIRA et al., 2009; ROCHA et al., 2008).

Pacientes hospitalizados em UTIs sofrem alterações na microbiota normal incluindo a da mucosa do trato respiratório superior, com substituição de bactérias como o *Streptococcus pneumoniae* por bacilos Gram-negativos (BGN) como representantes da família Enterobacteriaceae, além de não-fermentadores com destaque para *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, e Gram-positivos como *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) (BASSI et al., 2010). Essa alteração ocorre a partir de 5 a 7 dias de internação e é favorecida pela gravidade do estado clínico do paciente, pelo uso de procedimentos invasivos e, sobretudo, pela utilização de antibióticos (RELLO et al., 2002).

A colonização é um fator de risco para o posterior desenvolvimento de PAV (KIENINGER; LIPSETT, 2009). A introdução de uma prótese na traqueia compromete os mecanismos de defesa e juntamente com a diminuição no nível de consciência do paciente facilita a microaspiração de secreções da orofaringe para o pulmão, favorecendo o desenvolvimento de pneumonia, especialmente em pacientes imunocomprometidos (CRNICH; SAFDAR; MAKI, 2005; KIENINGER; LIPSETT, 2009).

Além da utilização da VM, sua duração e o comprometimento do nível de consciência do paciente, os seguintes fatores de risco são associados a esta infecção: idade avançada, gravidade do “*status*” clínico, presença de comorbidades, imunossupressão, trauma, cirurgia, uso de procedimentos invasivos, corticoides e antibióticos, prolongado período de internação (HUGONNET; UÇKAY; PITTET, 2007; JOSEPH et al., 2010b; SANDIUMENGE; RELLO, 2012). Em um estudo realizado na UTI de Adultos do HC-UFU, o tempo de utilização de VM (≥ 7 dias),

traqueostomia e uso de mais de 3 antibióticos foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PAV (ROCHA et al., 2008).

O diagnóstico de pneumonia nosocomial é complexo e atualmente baseia-se na somatória de dados clínicos, radiológicos e microbiológicos, inexistindo um padrão-ouro (ZILBERBERG; SHORR, 2010). Os critérios mais utilizados são presença de um novo ou progressivo infiltrado em radiografia de tórax e presença de duas ou três das seguintes características clínicas: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, leucocitose ou leucopenia, secreção respiratória purulenta, cultura de secreção do trato respiratório inferior positiva, e quando de cultura quantitativa, um ponto de corte de $\geq 10^6$ Unidades Formadoras de Colônia - UFC/ml para aspirado endotraqueal, 10^4 UFC/ml para o lavado bronco-alveolar e 10^3 UFC/ml para o escovado protegido, e, nas culturas semiquantitativas, um crescimento “moderado” de bactérias (PELEG; HOOPER, 2010).

A PAV é classificada em precoce e tardia, a primeira ocorrendo nos quatro dias iniciais de uso de VM e associada a um melhor prognóstico, e a segunda a partir do 5º dia de ventilação e associada com morbidade e mortalidade mais elevadas (JOSEPH et al., 2010b). Os micro-organismos responsáveis pela PAV precoce são usualmente *S. aureus* susceptível à meticilina, *S. pneumoniae* e *Hemophilus influenzae*, enquanto as tardias são causadas por patógenos Gram-negativos nosocomiais MR como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *Klebsiella* spp., além de Gram-positivos como MRSA (HUNTER, 2012; PITTET; DONALDSON, 2006). Dados mais recentes sobre microbiologia das PAVs mostram que os BGNs, como *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, são predominantes principalmente nos países em desenvolvimento, mas também em hospitais da América do Norte e Europa (ARABI et al., 2008; HIDRON et al., 2008a; PELEG; HOOPER, 2010).

1.3. Infecções por micro-organismos resistentes e terapia antibiótica inapropriada

É consenso que a resistência e a multirresistência bacteriana tem sido um fator importante no aumento dos índices de mortalidade nos pacientes criticamente doentes (AZEVEDO et al., 2005), e que as infecções por bactérias resistentes vem aumentando expressivamente, tornando-se um grave problema de saúde pública, atraindo a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a OMS, o CDC (*Centers for Diseases Control and*

Prevention), as associações de Controle de Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIHs), além da indústria farmacêutica internacional (HAMBRAEUS, 2006).

Neste contexto, o aumento da incidência de bactérias Gram-negativas MR, com destaque para *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* é um problema global, consequência da habilidade desses micro-organismos em desenvolver resistência a quase todos antimicrobianos disponíveis para tratamento, quer seja pela seleção de isolados com mutações em genes cromossômicos ou pela rápida aquisição de genes plasmidiais de resistência e facilidade na sua disseminação (GOOTZ, 2010; HOU et al., 2015; TANWAR et al., 2014). No Brasil, esse problema é ainda mais significativo, uma vez que existe uma alta densidade de uso de antibióticos, principalmente de β -lactâmicos (com destaque para os carbapenêmicos) e cefalosporinas de amplo espectro (MOREIRA et al., 2013; PORTO et al., 2013). Antibióticos de amplo espectro tem sido usados excessivamente, de forma empírica, favorecendo a seleção de bactérias MR, a capacidade dessas cepas de tornarem-se endêmicas e podem estar associados aos altos índices de morbidade e mortalidade (GALES et al., 2003).

A prevalência de micro-organismos MR varia de forma temporal, geográfica, pela constituição do ambiente hospitalar (HARBARTH et al., 2002; WESTH et al., 2004) e pelo nível de cuidados da unidade (FRIDKIN, 2001; KOLLEF; FRASER, 2001). A resistência está fortemente correlacionada com o tamanho do hospital e o tipo de instalação (DIEKEMA et al., 2004; POLGREEN et al., 2006). As infecções também estão associadas com o tempo de internação do paciente, que provoca aumento nas taxas de morbidade e mortalidade nas UTIs, gerando assim gastos elevados para os hospitais, já que, as opções para tratar pacientes com infecções por bactérias MR são extremamente limitadas (EVANS et al., 2007).

A resistência antimicrobiana provocada, principalmente, pela administração empírica inapropriada de antimicrobianos tem emergido como importante determinante na evolução clínica dos pacientes em UTIs (KOLLEF, 2001; NIEDERMAN, 2001; ZARAGOZA et al., 2003). A terapêutica empírica é um tratamento médico em que há basicamente o uso de antibióticos baseados na sintomatologia do paciente, onde não é feita identificação prévia do agente etiológico causador da infecção (HOEFLER et al., 2006).

A prescrição empírica de antibióticos é recomendada em todos as recomendações existentes quando há a presença de sinais e sintomas sugestivos de infecção bacteriana (RAMAN et al., 2015). A falha de tratamento antimicrobiano adequado está associada com evolução negativa dos pacientes em condições críticas, já que muitas vezes a resistência potencial do agente etiológico não é considerada na seleção de medicamentos iniciais para a terapêutica empírica (BOYD; NAILOR, 2011).

As prováveis consequências clínicas da cobertura inapropriada dos medicamentos usados para o tratamento de infecções apresentam extrema importância (CHRISTOFF et al., 2010). Isso se deve a alta prevalência da resistência antimicrobiana entre os patógenos Gram-negativos que infectam pacientes criticamente doentes e a disponibilidade limitada de opções terapêuticas viáveis (FRIDKIN, 2001; HORAN; ANDRUS; DUDECK, 2008; JONES, 2001; WROBLEWSKA et al., 2006). Sendo assim, a utilização de um agente antibacteriano de amplo espectro com a adição de um segundo antibiótico pode ser benéfica para complementação desta cobertura (MICEK et al., 2005).

A terapia antimicrobiana de combinação surgiu pela primeira vez como a abordagem mais comum de tratamento para a infecção grave com *P. aeruginosa*, depois de ter sido demonstrado que a coadministração de agentes β -lactâmicos e aminoglicosídeos estava associada com a diminuição da mortalidade em modelos animais (CHRISTOFF et al., 2010). O último autor citado, ainda aponta que a aplicação de antimicrobianos de forma empírica é utilizada pela maioria das UTIs, porém as estimativas sobre o resultado são imprecisas e muitas vezes os profissionais não sabem da existência de uma provável resistência microbiana frente à medicação. Adicionalmente, há pouca informação em relação ao papel da rapidez do início do tratamento (primeiras 24h ou 48h) do paciente com suspeita de infecção (NATHWANI et al., 2014; ZIMLICHMAN et al., 2013).

A abordagem terapêutica para as supostas infecções por BGNs não-fermentadores geralmente começa com o uso de cefalosporinas de amplo espectro em combinação com algum aminoglicosídeo (KUNZ; BROOK, 2010). Os autores ainda afirmam, que a terapia com um carbapenêmico em combinação com um aminoglicosídeo pode ser considerada para os pacientes que estão gravemente doentes ou estão hospitalizados por um período prolongado, especialmente em UTIs e que esta

combinação proporciona uma boa cobertura para o combate de espécies pertencentes às *Pseudomonas* spp., família Enterobacteriaceae e *Acinetobacter* spp. resistentes, bem como Gram-positivas aeróbias e todas as bactérias anaeróbias.

Contudo, a escolha mais apropriada para tratamento deve ser considerada de acordo com o tipo de infecção tratada, a história de isolamento de infecções por bactérias Gram-negativas anteriores, perfis de locais de susceptibilidade antimicrobiana destes isolados, exposição recente a antibióticos e o grau de doença subjacente e/ou gravidade das infecções individuais de cada paciente (RAMAN et al., 2015).

Portanto, o tratamento de forma empírica de pacientes com infecções potencialmente graves é uma tarefa desafiadora e o fornecimento de uma cobertura empírica adequada é cada vez mais difícil à medida que, tanto no hospital, como na comunidade, existe uma crescente resistência aos antibióticos (ARIAS; MURRAY, 2009; RETAMAR et al., 2012). Proporcionar uma cobertura empírica de amplo espectro pode contribuir para uma maior pressão seletiva de resistência (PATERSON et al., 2004).

Ao longo dos anos, vem sendo observado um aumento de infecções por bactérias resistentes e multirresistentes em hospitais brasileiros. Sendo assim, um estudo epidemiológico com este cunho, particularmente voltado na eficácia dos tratamentos antimicrobianos, é muito oportuno.

O fato é que, as universidades, usufruindo de suportes científicos, teóricos e metodológicos, apresentam uma influência no gerenciamento das informações e programas educacionais, que são fundamentais para a sistematização de medidas perante a vigilância, notificações de agravos e melhorias da saúde pública. Os resultados da pesquisa podem embasar políticas para a prevenção, controle e tratamento adequado de infecções hospitalares por micro-organismos resistentes na unidade de tratamento intensivo do HC-UFU.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar o risco da terapêutica antibiótica inapropriada na evolução de infecções bacterianas por BGNs resistentes e MR aos carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro em pacientes clínicos críticos acometidos com PAV.

2.1. Objetivos específicos

- Determinar a frequência de PAV de origem hospitalar.
- Avaliar a frequência da participação de diferentes espécies bacterianas em PAV,
- Avaliar o perfil de resistência “*in vitro*” destes micro-organismos.
- Avaliar os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos associados a essa infecção.
- A mortalidade de PAV em 30 dias.
- Avaliar a eficácia do tratamento no combate às PAVs causadas por BGNs.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Hospital e Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

O HC-UFU é um complexo hospitalar público, universitário, de assistência terciária e com capacidade para 530 leitos. É referência para uma população estimada em mais de dois milhões de habitantes, moradores de Uberlândia e 81 municípios das regiões do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba. Nos últimos anos, tem sido responsável por praticamente todo o atendimento hospitalar vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Uberlândia. Possui clínicas de várias especialidades e, por ser um hospital de alta complexidade que atua como referência regional, grande parte dos seus pacientes exige cuidados complexos. Hoje, apresenta uma UTI-Adulto mista, que é clínica-cirúrgica do tipo III, com 30 leitos. Ressaltamos que no período 2012 e início de 2013 a UTI apresentava 15 leitos.

3.2. Delineamento do Estudo

Desenho do estudo, dados e população

Foi realizado estudo observacional de coorte retrospectiva de todos os pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, sendo que o estudo epidemiológico foi realizado apenas nos pacientes com primeiro episódio de PAV causadas por bactérias Gram-negativas no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, com a coleta mensal de sua incidência. Foram incluídos somente os episódios de infecção com confirmação microbiológica.

Os dados foram comparados em três formas distintas: (I) entre as três etiologias mais importantes, (II) entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram e (III) pelo tipo de terapia utilizada, se foi apropriada ou não, para identificar fatores de risco, preditores de mortalidade e avaliar a consequência clínica da resistência e o impacto da terapia inapropriada nos resultados de pacientes com primeiro episódio de PAV por BGN. Para cada paciente do estudo, as seguintes características foram recuperadas em registros clínicos e em fichas de vigilância do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar: idade, gênero, duração da internação, período de permanência na UTI antes e após a PAV, cirurgia, procedimentos invasivos e terapia antimicrobiana.

A coleta dos dados foi realizada pelo pesquisador responsável pelo projeto, pelos estudantes de graduação do curso de Enfermagem e enfermeiros integrantes do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), previamente treinados, e o mesmo ocorreu para análise dos prontuários.

As informações clínicas dos pacientes foram coletadas a partir dos prontuários, e incluíram também condições de base do paciente, como: diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular, doença hepática crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doença autoimune e malignidade.

Definições

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram critérios clínicos e microbiológicos para o desenvolvimento da PAV. A PAV foi definida como pneumonia ocorrendo 48h ou mais após a intubação endotraqueal, com infiltrado radiológico novo e/ou progressivo e pelo menos duas das seguintes características: escarro purulento, temperatura superior a 38,5°C ou inferior a 35°C, contagem de leucócitos superior a 10000/ μ l ou inferior a 3000/ μ l; e cultura quantitativa positiva do aspirado endotraqueal (contagem $\geq 10^6$ CFU/ml) (KIRTLAND et al., 1997; KOLLEF; BURNHAM, 2017). Os pacientes que desenvolveram PAV nos primeiros quatro dias de VM foram classificados como com PAV de início precoce, enquanto aqueles que desenvolveram a doença cinco ou mais dias após o início do VM foram classificados como com PAV de início tardio (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005). As infecções diagnosticadas anteriormente a entubação ou em um tempo < 48h de ventilação do paciente foram consideradas como infecções hospitalares,

ou seja, não adquiridas na UTI (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005).

Segundo WAGNER, 1998 a incidência cumulativa (Ic) fornece uma estimativa da probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença durante um período e, por isso, é também chamada simplesmente de risco. A fórmula utilizada para o cálculo desta incidência segue o seu modelo proposto:

$$Ic = \frac{\text{Número de casos novos detectados durante um determinado período}}{\text{Total de indivíduos em risco no início do período}}$$

A gravidade da doença foi avaliada pelo índice de comorbidade de Charlson (CHARLSON et al., 1987) e o *Average Severity of Illness Score* (ASIS) (ROSENTHAL et al., 2006), também registrado para cada paciente usando os Critérios do Sistema de Vigilância de Infecções Nosocomiais Nacionais (NNIS/NHSN) do CDC.

O tratamento administrado entre a suspeita da infecção e a realização do diagnóstico da doença foi definido como terapia empírica, e o tratamento dado após a disponibilidade dos resultados do exame foi definido como tratamento definitivo (DAIKOS et al., 2014). O tratamento antimicrobiano com agentes que não tiveram atividade “*in vitro*” e/ou tratamento realizado acima de 48 horas foi considerado inadequado (DAIKOS et al., 2014).

Confecção do diagrama do nível endêmico das taxas de PAV/paciente-dia, de acordo com o trabalho de ARANTES et al., 2003. A mortalidade em 30 dias foi considerada como o número de mortes de pacientes com PAV durante a hospitalização ocorrida nos 30 dias após o diagnóstico de infecção (LODISE et al., 2007).

Escore de Comorbidade de Charlson

O escore de comorbidade de Charlson foi determinado para todos pacientes com suspeita de PAV por Gram-negativos na data da coleta do aspirado traqueal, e calculado com base em pontos atribuídos aos sinais e sintomas de pneumonia, dados radiológicos, laboratoriais e microbiológicos, como descrito na Quadro 1 (CHARLSON et al., 1987), considerando-se como ponto de corte contagem ≥ 3 .

Quadro 1. Índice ponderado de comorbidade	
Peso atribuído às doenças	Condições
1	Infarto do miocárdio Falha cardíaca congestiva Doença vascular periférica Doença cerebrovascular Demência Doença crônica pulmonar Doença do tecido conjuntivo Úlcera Doença hepática suave Diabetes
2	Hemiplegia Doença renal moderada ou severa Diabetes com órgão danificado Qualquer tumor Leucemia Linfoma
3	Doença hepática moderada ou severa
6	Tumor metastático AIDS
Atribuição de pesos para cada condição que o paciente possui. O total é igual à pontuação. Exemplo: doença pulmonar crônica (1) e linfoma (2) = pontuação total (3)	

Escore de gravidade do paciente “Average Severity of Illness Score”, ASIS

Foi calculado o ASIS, para todos pacientes com suspeita de PAV por BGN, na data da coleta do aspirado traqueal. Os pontos foram totalizados conforme referido a seguir: um ponto para pacientes cirúrgicos que necessitassem apenas de uma observação pós-operatória de rotina; dois pontos para aqueles não cirúrgicos, estáveis fisiologicamente e que necessitassem de observação “*overnight*”; três pontos para os pacientes que necessitassem de cuidado e monitoramento constante da enfermagem; quatro pontos para aqueles fisiologicamente instáveis, necessitando de cuidados intensivos médicos e de enfermagem e de frequentes reajustes da terapia; e cinco pontos para os fisiologicamente instáveis, em coma ou choque e que necessitassem de

ressuscitação cardiopulmonar ou cuidados intensivos médicos e de enfermagem com reavaliação frequente (ROSENTHAL et al., 2006).

3.3. Microbiologia clínica

A identificação dos micro-organismos e a susceptibilidade antimicrobiana foi realizada utilizando-se o sistema automatizado VITEK®2 (bioMérieux) no Laboratório de Microbiologia do HC-UFU. As amostras bacterianas foram suspensas em solução salina 0,45% para obter uma suspensão com turbidez compatível com a escala de 0,50 a 0,63 de McFarland utilizando um turbidímetro. Em seguida, os cartões foram inseridos no aparelho e cada teste bioquímico foi preenchido, selado e incubado automaticamente. Durante o período de incubação (7-10 horas) os cartões foram lidos a cada 15 minutos através de um sistema óptico de transmitância usando diferentes comprimentos de onda no espectro visível. Os resultados foram analisados pelo “software” do aparelho através de algoritmos e reportados automaticamente.

Neste estudo, foram considerados os seguintes fenótipos epidemiologicamente importantes: *S. aureus* e Esfilococos Coagulase-negativo resistentes a Meticilina/Oxacilina (MRSA/MRCoNS, respectivamente), *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos; *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *Serratia* spp. resistentes a cefalosporinas de 3ª e 4ª geração.

3.4. Aprovação ética

O estudo foi examinado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Protocolo nº 1627990) (Apêndice I).

3.5. Análise estatística

O teste t de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas x^2 e os testes exatos de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas. Para determinar fatores de risco independentes para mortalidade em 30 dias e resistência, um modelo de regressão logística múltipla com $P < 0,05$ na análise univariada foram candidatos à análise multivariada. Uma curva de sobrevivência foi construída usando o método de Kaplan-Meier, e o teste log-rank foi utilizado para comparações entre pacientes com terapia inapropriada e adequada. Todos os valores de P two-tailed com valores $< 0,05$

foram estatisticamente significantes. Os dados foram analisados através dos programas GraphPad Prims®, versão 5.0 (La Jolla, CA, EUA) e BioEstat®, versão 5.0 (Tefé, AM, Brasil).

4. RESULTADOS

No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, 2168 pacientes, (novos e antigos) foram incluídos no estudo. No total, 1979 episódios/isolados de infecção foram observados, com incidência cumulativa de infecção entre os pacientes novos de 55,1% e no total (novos e antigos) de 91,2%. A maioria das infecções foram adquiridas na UTI (81,2%) e o restante (18,8%) foram adquiridas em outras unidades. No total de episódios de PAVs, 513 episódios foram caracterizados como monomicrobianos (91,9 %) e 45 foram de etiologia polimicrobiana (8,1 %) (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição e Indicadores epidemiológicos Hospitalares na Unidade de Cuidados Intensivos para Adultos (UTI)

Variáveis	Total (%)
Número de pacientes incluídos	2168
Número de pacientes novos	1576
Infecções adquiridas no hospital	163 (18,7)
Infecções adquiridas na UTI	706 (81,2)
Incidência cumulativa (IC)	55,14
Total de episódios de infecção	1979 (89,4)
Total de episódios de infecção no pulmão	605 (30,6)
Episódios de PAV	558 (92,2)
Etiologia monomicrobiana	513 (91,9)
Etiologia mista	45 (8,1)
Incidência de PAV (média)	6,9/ 1000 paciente-dia
Mortalidade total (%)	416 (26,4)
Mortalidade Total de pacientes com PAVs (%)	190 (34,0)

Os episódios de infecção mais frequentes foram os de corrente sanguínea (33,4%), seguido de pneumonia (30,6%). Foram inclusos todos os pacientes que tiveram pneumonia que se enquadravam nos critérios do estudo. Foram identificados 605 casos

de pneumonias sendo que 558 (92,2%) foram PAV, 210 (37,6%) desenvolveram a doença no primeiro episódio de infecção provocadas por BGN. A mortalidade total e dos pacientes que desenvolveram PAVs foi de 26,4% e de 34,0%, respectivamente. (Tabela 1).

Foi confeccionado o diagrama de controle do nível endêmico dos primeiros episódios de PAV/1000 paciente-dia do período dos três anos estudados na UTI de adultos, já com 30 leitos (Figura 1). O gráfico aponta que em abril de 2013 houve um surto desta infecção na unidade.

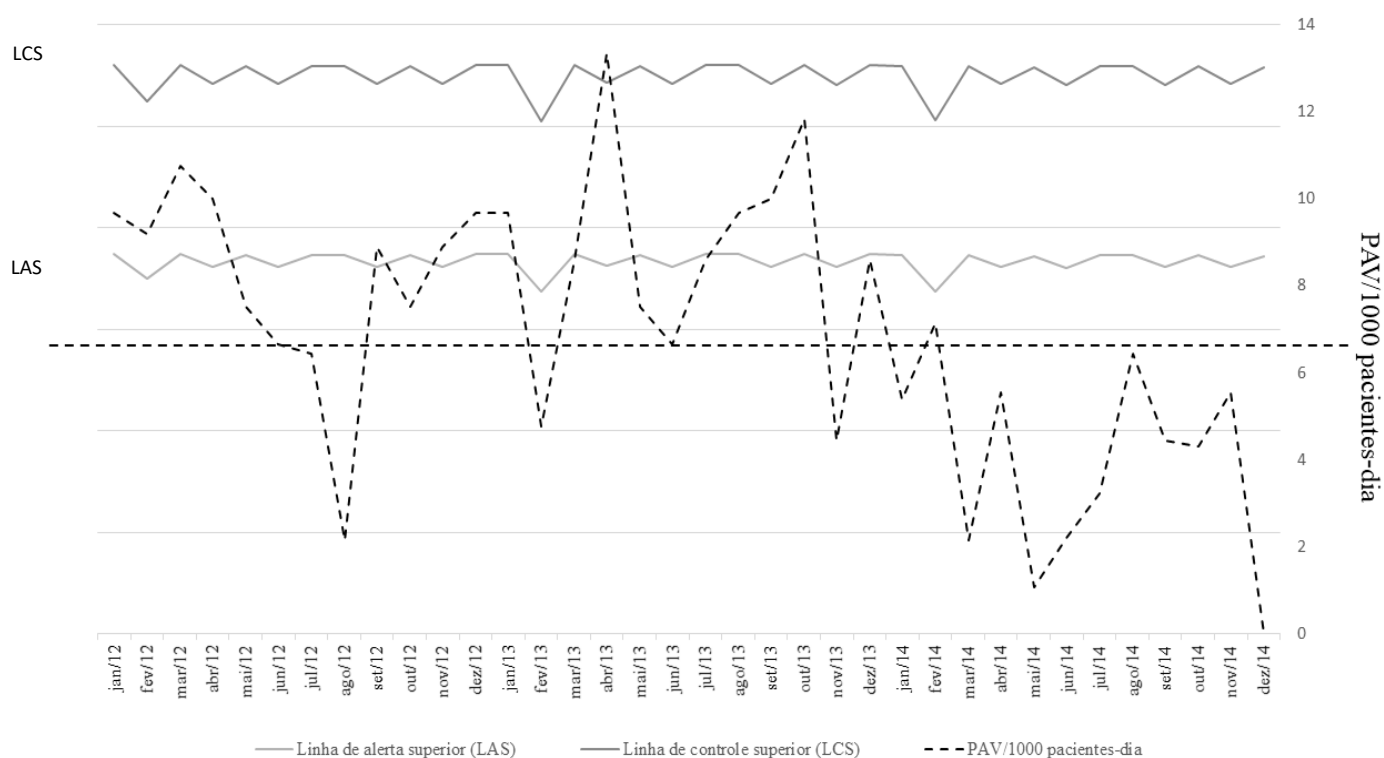


Figura 1. Diagrama de controle do nível endêmico das taxas de PAV/paciente-dia na UTI de adultos do Hospital de Clínicas de Uberlândia, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014.

A etiologia e fenótipo de resistência em PAV causadas por BGN e cocos Gram-positivos, incluindo os micro-organismos no primeiro episódio da infecção na UTI do hospital entre 2012-2014 estão descritos na tabela 2. Dos 826 micro-organismos isolados por cultura de secreção endotraqueal quantitativa de todos os pacientes com PAV, os Gram-negativos foram os mais frequentes com 81,1% ($n = 670/826$) do total de micro-organismos. Dentro deste grupo os não-fermentadores se destacaram com uma

frequência de 74,6% (n = 500/670), seguidos pelos micro-organismos da família Enterobacteriaceae com 25,4% (n = 170/670). Em relação aos fenótipos de resistência, 63,3% (n = 523/826) dos micro-organismos apresentavam resistência aos antimicrobianos. Houve alta prevalência de MRSA (n = 78/142, 54.9%), *Klebsiella* spp. (n = 46/55, 83.6%) e *Enterobacter* spp. (n = 30/42, 71.4%) resistentes as cefalosporinas de amplo espectro, juntamente com *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (n = 140/175;80,0%).

Em relação aos pacientes que apresentaram o primeiro episódio de PAV foram identificados 295 micro-organismos (Tabela 2). Os Gram-negativos se mantiveram como o grupo mais frequente (n = 215/295, 72,9%), com participação bastante significativa dos BGN não-fermentadores (n = 146/215, 67,9%). *Staphylococcus aureus* (n = 70/80, 87,5%), *A. baumannii* (n = 64/215, 29,8%), *P. aeruginosa* (n = 63/215, 29,3%) e *Enterobacter* spp. (n = 24/215, 11,2%) foram as espécies mais comumente encontradas. Destes, no total, 155 micro-organismos apresentaram resistência à antibióticos, principalmente *Klebsiella* spp. (n = 18/23, 78,3%), seguido de *E. coli* (n = 2/3, 66,7%) e *A. baumannii* (n = 40/64, 62,5%).

Tabela 2. Etiologia e fenótipo de resistência em pneumonias associadas a ventilação causadas por bacilos Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014.

Micro-organismo/fenótipo de resistência	Anos			
	2012 n = 246 (%) / 127 (51,6)	2013 n = 301 (%) / 186 (61,8)	2014 n = 279 (%) / 210 (75,3)	Total de micro-organismos n = 826 (%) / 523 (63,3)
Todos os episódios de PAV*				
Gram-positivo	54 (21,9) / 29 (53,7)	50 (16,6) / 27 (54,0)	52 (17,5) / 26 (50,0)	156 (18,9) / 82 (52,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA*	51 (20,7) / 29 (56,9)	44 (14,6) / 25(56,8)	47 (16,8) /24 (51,0)	142 (17,2) / 78 (54,9)
<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativo/ MRCoNS*	2 (0,8) / 0	2 (0,6) / 2 (100)	2 (0,7) / 2 (100)	6 (0,7) / 4 (66,7)
<i>Enterococcus</i> spp./VRE*	1 (0,4) / 0	4 (1,3) / 0	3 (1,1) / 0	8 (1,0) / 0
Gram-negativo	192 (78,0) /98 (51,0)	251 (83,4) /159 (63,3)	227 (81,3) /184 (81,0)	670 (81,1) /441(65,8)
<i>Escherichia coli</i> / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	5 (2,0) /1 (20,0)	6 (2,0) /3 (50,0)	8 (2,9) /7 (87,5)	19 (2,3) /11 (57,9)
<i>Klebsiella</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	11 (4,8) /7 (63,6)	23 (7,6) /19 (82,6)	21 (7,5) /20 (95,2)	55 (6,6) /46 (83,6)
<i>Enterobacter</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	13 (5,3) /5 (38,5)	11 (3,6) /8 (72,7)	18 (6,4) /17 (94,4)	42 (5,1) /30 (71,4)
<i>Serratia</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	16 (6,5) /6 (37,5)	35 (11,6) /20 (57,1)	3 (1,0) /2 (66,7)	54 (6,5) /28 (51,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / Carbapenêmicos	85 (34,5) /33 (38,8)	99 (32,9) /46 (46,5)	79 (28,3) /45 (57,0)	263 (31,8) /124 (47,1)

<i>Acinetobacter baumannii</i> / Carbapenêmicos	42 (17,1) / 26 (61,9)	56 (18,6) / 42 (75,0)	77 (27,6) / 72 (93,5)	175 (21,9) / 140 (80,0)
Outros não-fermentadores**	20 (8,1) / 20 (100,0)	21 (7,0) / 21 (100,0)	21 (7,5) / 21 (100,0)	62 (7,5) / 62 (100,0)
Primeiro episódio de PAV*	2012 n = 93 (%) / 47 (50,5)	2013 n = 135 (%) / 75 (55,5)	2014 n = 67 (%) / 33 (49,2)	Total de micro-organismos n = 295 (%) / 155 (52,5)
Gram-positivo	28 (30,1) / 11 (39,3)	31 (23,0) / 12 (38,7)	21 (31,3) / 7 (33,3)	80 (27,1) / 30 (37,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA*	27 (29,0) / 11 (40,7)	25 (18,5) / 10 (40,0)	18 (26,9) / 5 (27,8)	70 (23,7) / 26 (37,1)
<i>Staphylococcus</i> Coagulase Negativo/ MRCoNS*	0 / 0	2 (1,5) / 2 (100,0)	2 (3,0) / 2 (100,0)	4 (1,3) / 4 (100,0)
<i>Enterococcus</i> spp./VRE*	1 (1,1) / 0	4 (3,0) / 0	1 (1,5) / 0	6 (2,0) / 0
Gram-negativo	65 (69,9) / 36(55,4)	104 (77,0) / 63(60,6)	n = 46 (68,6) / 26(56,5)	215 (72,9) / 125(58,1)
<i>Escherichia coli</i> / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	1 (1,1) / 1 (100,0)	1 (0,7) / 1 (100,0)	1 (1,5) / 0	3 (1,0) / 2 (66,7)
<i>Klebsiella</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	7 (7,5) / 5 (71,4)	13 (9,6) / 11 (84,6)	3 (4,5) / 2 (66,7)	23 (7,8) / 18 (78,3)
<i>Enterobacter</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	7 (7,5) / 4 (57,1)	8 (5,9) / 5 (62,5)	9 (13,4) / 5 (55,5)	24 (8,1) / 14 (58,3)
<i>Serratia</i> spp. / 3ª e 4ª g. Cefalosporinas	6 (6,4) / 3 (50,0)	13 (9,6) / 5 (38,5)	0 / 0	19 (6,4) / 8 (42,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / Carbapenêmicos	19 (20,4) / 6 (31,6)	34 (25,2) / 15 (44,1)	10 (14,9) / 3 (30,0)	63 (21,3) / 24 (38,1)
<i>Acinetobacter baumannii</i> / Carbapenêmicos	19 (20,4) / 11 (57,9)	26 (19,2) / 17 (65,4)	19 (28,3) / 12 (63,1)	64 (21,7) / 40 (62,5)
Outros não-fermentadores	6 (6,4) / 6 (100,0)	9 (6,7) / 9 (100,0)	4(6,0) / 4(100,0)	19 (6,4) / 19 (100,0)

* PAV, pneumonia associada à ventilação; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina;

Na tabela 3 foi analisada uma coorte de 200 pacientes com primeiro episódio de PAV, sendo que 63 pacientes (31,5%) tiveram PAV provocada por *P. aeruginosa*, 64 (32,0%) por *A. baumannii* e 73 (36,6%) por membros da família Enterobacteriaceae. A análise univariada conduzida entre os grupos foi dividida da seguinte maneira: Grupo I. *P. aeruginosa* versus *A. baumannii*; Grupo II. *P. aeruginosa* versus Enterobacteriaceae e Grupo III. *A. baumannii* versus Enterobacteriaceae. A análise mostrou que a terapia antimicrobiana inapropriada (Grupo I), ASIS > 4 (Grupo II), tratamento empírico com carbapenêmicos e PAV tardia (Grupo III) foram significantes quanto à análise estatística ($P < 0,05$). Observou-se alta mortalidade nos três grupos de pacientes. Nesta análise, os pacientes que tiveram infecções polimicrobianas não foram considerados.

Tabela 3. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo I).

Características de base	Total N=200 (%)	Micro-organismos			<i>P value (OR)*</i>	<i>P value (OR)**</i>	<i>P value (OR)**</i>
		<i>P. aeruginosa</i> N=63 (%)	<i>A. baumannii</i> N=64 (%)	Enterobacteriaceae N=73 (%)			
Idade (média ± SD)	49,7 ± 19,2	48,9 ± 17,8	50,3 ± 21,4	49,4 ± 19,2			
Comorbidades							
Doença cardíaca crônica	95 (45,2)	30 (47,6)	30 (46,9)	30 (41,1)	0,9 (1,0)	0,4 (1,3)	0,5 (1,3)
Doença vascular	31 (14,8)	11 (17,5)	7 (10,9)	7 (9,6)	0,3 (1,7)	0,2 (2,0)	0,8 (1,2)
AVC	10 (4,8)	3 (4,8)	3 (4,7)	2 (2,7)	0,1 (1,0)	1,0 (3,5)	0,5 (1,7)
Câncer	11 (5,2)	0	3 (4,7)	4 (5,5)	0,08 (0,1)	0,06 (0,1)	0,8 (0,8)
Diabetes mellitus	25 (11,9)	9 (14,3)	8 (12,5)	6 (8,2)	0,8 (1,2)	0,3 (1,9)	0,4 (1,6)
DPOC	49 (23,3)	14 (22,2)	15 (23,4)	16 (21,9)	0,9 (0,9)	1,0 (1,0)	0,8 (1,1)
Falha renal crônica	85 (40,5)	24 (38,1)	26 (40,6)	27 (37,0)	0,8 (0,9)	0,9 (1,0)	0,7 (1,2)
Qualquer procedimento cirúrgico	61 (29,0)	21 (33,3)	15 (23,4)	17 (23,30)	0,2 (1,6)	0,2 (1,6)	0,5 (1,3)
ASIS ≥4	156 (74,3)	46 (73,0)	44 (68,7)	63 (86,3)	0,6 (1,2)	0,05 (0,4)	0,15 (1,7)
Score de comorbidade de Charlson ≥ 3	118 (56,2)	27 (42,8)	29 (45,3)	26 (35,6)	0,8 (0,9)	0,4 (1,4)	0,25 (1,5)
Terapia antimicrobiana							
Inapropriada	72 (34,3)	26 (41,3)	14 (21,9)	23 (31,5)	0,02 (2,5)	0,24 (1,5)	0,2 (0,6)

Apropriada	138 (65,7)	37 (58,7)	50 (78,1)	50 (68,5)			
Tratamento antimicrobiano empírico							
Carbapenêmicos	67 (31,9)	18 (28,6)	26 (40,6)	18 (24,7)	0,1 (0,6)	0,6 (1,2)	0,04 (2,15)
3ª e 4ª g. Cefalosporinas	167 (79,5)	47 (74,6)	50 (78,1)	62 (84,9)	0,6 (0,8)	0,1 (0,5)	0,3 (0,6)
Aminoglicosídeos	2 (0,9)	1 (1,6)	0	1 (1,4)	0,5 (3,3)	0,9 (1,2)	0,3 (0,4)
Tigeciclina	4 (1,9)	1 (1,6)	0	0	0,5 (3,3)	0,3 (3,5)	
Polimixina	14 (6,7)	5 (7,9)	7 (10,9)	2 (2,7)	0,8 (0,7)	0,2 (3,1)	0,05 (4,4)
Fluoroquinolonas	18 (8,6)	6 (9,5)	7 (10,9)	3 (4,1)	0,8 (0,9)	0,2 (2,5)	0,1 (2,9)
PAV							
Tardia	135 (64,3)	37 (58,7)	47 (73,4)	38 (52,0)	0,1 (0,5)	0,43 (1,3)	0,01 (2,5)
Precoce	75 (35,7)	26 (41,3)	17 (26,6)				
Tempo de internação na UTI							
Antes da PAV (média ± SD)	9,3 ± 9,8	10,1 ± 9,5	15,8 ± 15,7	6,4 ± 6,4	0,7	0,8	0,9
Depois da PAV (média ± SD)	17,4 ± 15,2	16,4 ± 16,4	20,2 ± 16,4	14,3 ± 10,5	0,1	0,1	0,1
Total de dias na UTI (média ± SD)	26,6 ± 18,6	26,5 ± 20,2	28,9 ± 16,9	20,7 ± 13,3	0,4	0,4	0,5
Mortalidade total	73 (34,8)	23 (36,5)	22 (34,4)	30 (41,1)	0,8 (1,1)	0,6 (0,8)	0,4 (0,7)

**Pseudomonas aeruginosa* VS *Acinetobacter baumannii*

***Pseudomonas aeruginosa* VS *Enterobacteriaceae*

****Acinetobacter baumannii* VS *Enterobacteriaceae*

Na tabela 4 estão as características de base e fatores de risco dos pacientes com primeiro episódio de PAV causadas por BGN na UTI do Hospital de Clínicas entre 2012-2014. 76 (36,3%) dos pacientes morreram no período de 30 dias. A análise univariada conduzida entre os grupos mostrou que vários fatores foram significantes quanto ao pior prognóstico dos pacientes e incluíram: a idade, gênero masculina, ASIS > 4, *score* de comorbidade de Charlson ≥ 3 , doença crônica cardíaca, câncer, diabetes mellitus, falha renal crônica, falha hepática crônica, traqueostomia, hemodiálise, tratamento definitivo inadequado e etiologia por não-fermentadores, não-fermentadores resistentes e espécies da família Enterobacteriaceae apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$). Algumas dessas variáveis estão representadas graficamente na Figura 2.

O modelo de regressão logística foi construído a partir dos fatores mostrados na tabela 3 que apresentaram significância estatística pela análise univariada. De acordo com o modelo, *score* de comorbidade de Charlson ≥ 3 (*odds ratio* [OR], 3,93; 95% *confidence interval* [CI], 1,16-13,28; $P = 0,02$) e tratamento definitivo inadequado (OR, 10.40; 95% CI, 3,34-32,29; $P < 0.0001$) estão ambos independentemente associados a morte em 30 dias em PAV, mostrando-se como fortes preditores.

Tabela 4. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo II).

Características de base	Morte N=76 (%)	Sobrevivência N=134 (%)	Análise univariada		Análise multivariada	
			<i>P value</i>	OR (95% CI)	<i>P value</i>	OR (95% CI)
Idade (média ± SD)	57,3 ± 19,7	45,6 ± 17,6	< 0,0001			
Gênero						
Masculino	47 (61,8)	105 (78,3)	0,01	0,45 (0,24-0,83)		
Feminino	29 (38,2)	29 (21,6)				
ASIS > 4	38 (50,0)	86 (64,2)	0,04	0,56 (0,31-0,99)		
Score de comorbidade de Charlson ≥ 3	52 (68,4)	35 (26,1)	< 0,0001	6,13 (3,30-11,38)	0,02	3,93 (1,16-13,28)
Comorbidades						
Doença crônica cardíaca	47 (61,8)	48 (35,8)	0,0003	2,90 (1,62-5,20)		
Doença vascular	20 (26,3)	21 (15,7)	0,06	1,92 (0,96-3,84)		
Câncer	7 (9,2)	4 (3,0)	0,05	3,30 (0,93-11,66)		
Diabetes <i>mellitus</i>	14 (18,4)	11 (8,2)	0,03	2,25 (1,08-5,89)		
DPOC	19 (25,0)	30 (22,4)	0,67	1,16 (0,60-2,23)		
Falha renal crônica	47 (61,8)	38 (28,4)	< 0,0001	4,09 (2,26-7,43)		
Falha hepática crônica	10 (13,2)	5 (3,7)	0,01	3,91 (1,28-11,91)		

Doença autoimune	1 (1,3)	2 (1,5)	0,92	0,88 (0,08-9,87)		
HIV	3 (3,9)	1 (0,7)	0,10	5,47 (0,56-53,53)		
Tempo de internação na UTI						
Antes da PAV (média ± SD)	10,2 ± 8,5	11,9 ± 10,5	0,77			
Depois da PAV (média ± SD)	11,6 ± 12,0	17,4 ± 17,5	0,19			
Total de dias na UTI (média ± SD)	21,9 ± 14,0	29,3 ± 19,9	0,49			
Procedimentos invasivos						
CVC	73 (96,0)	134 (100,0)	0,10	0,18 (0,02-1,78)		
VM	76 (100,0)	134 (100,0)				
Cateter vesical	72 (94,7)	126 (94,0)	0,83	1,14 (0,33-3,93)		
Dreno cirúrgico	19 (25,0)	36 (26,9)	0,77	0,91 (0,48-1,73)		
Traqueostomia	43 (56,6)	97 (72,4)	0,02	0,50 (0,27-0,90)		
Hemodiálise	41 (53,9)	24 (17,9)	< 0,0001	5,37 (2,86-10,09)		
Nutrição parenteral	1 (1,3)	3 (2,2)	0,64	0,58 (0,06-5,70)		
Uso prévio de antibióticos	72 (94,7)	120 (89,5)	0,20	2,10 (0,66-6,63)		
Terapia inapropriada						
Tratamento empírico	36 (47,4)	76 (56,7)	0,19	0,69 (0,39-1,21)		
Tratamento definitivo	44 (57,9)	32 (23,9)	< 0,0001	4,21 (2,31-7,68)	< 0.0001	10,40 (3,34-32,39)
Etiologia						
Não-fermentadores	45 (59,2)	88 (65,7)	0,004	2,79 (1,37-5,68)		
Resistente	26 (34,2)	48 (35,8)	0,02	1,93 (1,09-3,42)		

Susceptível	19 (25,0)	40 (29,8)	0,65	1,15 (0,63-2,11)
Enterobacteriaceae	32 (42,1)	35 (26,1)	0,02	2,06 (1,13-3,74)
Resistente	18 (23,7)	21 (15,7)	0,15	1,67 (0,83-3,38)
Susceptível	14 (18,4)	14 (10,4)	0,10	1,93 (0,87-4,32)
Etiologia mista	8 (10,5)	8 (6,0)	0,23	1,85 (0,67-5,16)
Resistente	7 (9,2)	5 (3,7)	0,10	2,62 (0,80-8,56)
Susceptível	1 (1,3)	3 (2,2)	0,64	0,58 (0,06-5,70)
PAV				
Tardia	66 (86,8)	115 (85,8)	0,84	1,09 (0,48-2,48)
Precoce	10 (13,1)	19 (14,1)		

OR, *Odds Ratio*; ASIS, *Average Severity of Illness Score*; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, *human immunodeficiency virus*; UTI, unidade de terapia intensiva; PAV, pneumonia associada à ventilação; CVC, cateter venoso central; VM, ventilação mecânica; CI, *confidence interval*

*Estatística significante (P<0.05)

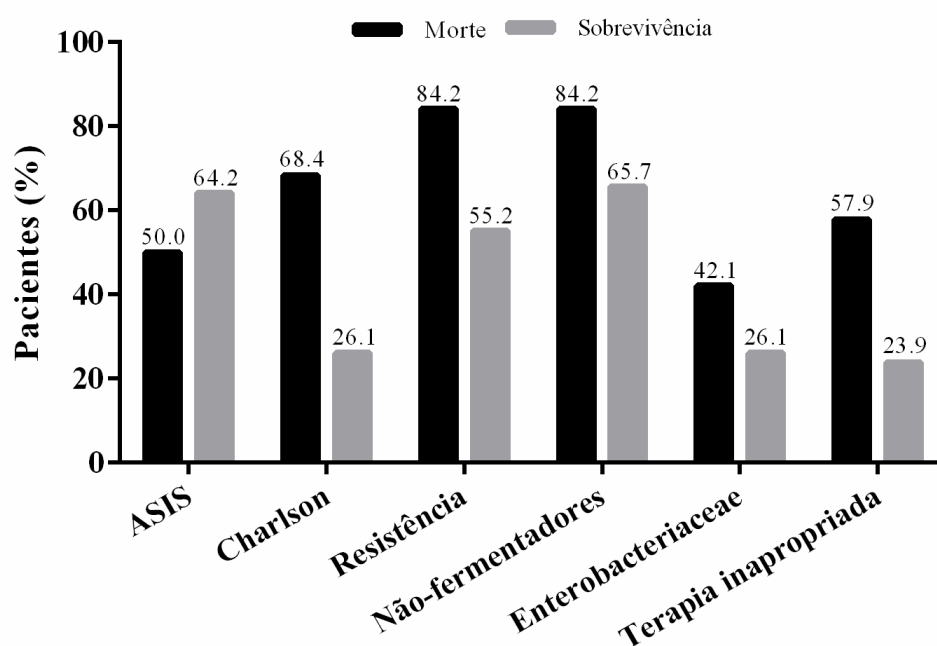


Figura 2. Distribuição de algumas variáveis comparadas entre pacientes que morreram e sobreviveram acometidos com pneumonia associada à ventilação nos internados na unidade de terapia intensiva no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de 2012-2014.

A avaliação entre os pacientes que receberam terapia inapropriada e os que receberam terapia apropriada (Tabela 5) mostra que o ASIS >4 , doença crônica cardíaca, tempo de internação após a PAV, o uso prévio de antibióticos, a etiologia por não-fermentadores, tanto resistentes como susceptíveis e a mortalidade tiveram significância com $P<0.05$. Quando realizada análise multivariada a mortalidade (OR, 1,96; 95% CI, 1,06-3,65; $P= 0,03$) mostrou ser um fator independente para o tipo de terapia aplicada em pneumonias associadas à ventilação mecânica.

Tabela 5. Características de base e fatores de risco no primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causadas por Gram-negativos na unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre 2012-2014 (Grupo III)

Características de base	Terapia inapropriada N=78 (%)	Terapia apropriada N=132 (%)	Análise univariada		Análise multivariada	
			<i>P value</i>	OR (95% CI)	<i>P value</i>	OR (95% CI)
Idade (média $\pm$ SD)	50,8 $\pm$ 18,6	49,2 $\pm$ 19,6	0,55			
Gênero						
Masculino	55 (70,5)	97 (73,5)	0,64	0,86 (0,46-1,61)		
Feminino	23 (29,5)	35 (25,9)				
ASIS > 4	39 (50,0)	85 (64,4)	0,04	0,55 (0,31-0,98)		
Score de comorbidade de Charlson $\geq$ 3	34 (43,6)	53 (40,1)	0,62	1,15 (0,65-2,03)		
Comorbidades						
Doença crônica cardíaca	42 (53,8)	53 (40,1)	0,05	1,74 (0,99-3,06)		
Doença vascular	15 (19,2)	16 (12,1)	0,16	1,73 (0,80-3,72)		
Câncer	6 (7,7)	5 (3,8)	0,22	2,12 (0,62-7,18)		
Diabetes mellitus	9 (11,5)	16 (12,1)	0,90	0,94 (0,40-2,26)		
DPOC	16 (20,5)	33 (25,0)	0,46	0,77 (0,39-1,52)		
Falha renal crônica	31 (39,7)	54 (40,9)	0,87	0,95 (0,54-1,69)		

Falha hepática crônica	8 (10,2)	7 (5,3)	0,18	2,04 (0,71-5,87)
Doença autoimune	0	3 (2,3)	0,30	0,23 (0,01-4,63)
HIV	3 (3,8)	1 (0,7)	0,14	5,24 (0,53-51,3)
Tempo de internação na UTI				
Antes da PAV (média± SD)	11,7 ± 10,8	11,1 ± 9,2	0,75	
Depois da PAV (média ± SD)	13,1 ± 15,8	16,3 ± 15,9	0,01	
Total de dias na UTI (média ± SD)	24,8 ± 18,9	27,6 ± 18,0	0,10	
Procedimentos invasivos				
CVC	76 (97,4)	131 (99,2)	0,29	0,29 (0,02-3,25)
VM	78 (100,0)	132 (100,0)		
Cateter vesical	72 (92,3)	126 (95,4)	0,34	0,57 (0,18-1,84)
Dreno cirúrgico	18 (23,1)	37 (28,0)	0,43	0,77 (0,40-1,47)
Traqueostomia	50 (64,1)	90 (68,2)	0,54	0,83 (0,46-1,50)
Hemodiálise	26 (33,3)	39 (29,5)	0,57	1,19 (0,65-2,17)
Nutrição parenteral	2 (2,6)	2 (1,5)	1,00	1,22 (0,17-8,90)
Uso prévio de antibióticos	69 (88,5)	120 (90,9)	< 0,0001	5,94 (2,82-12,52)
Etiologia				
Não-fermentadores	52 (66,7)	81 (61,4)	0,44	1,26 (0,70-2,26)
Resistente	37 (47,4)	37 (28,0)	0,004	2,32 (1,29-4,16)
Susceptível	15 (19,2)	95 (72,0)	< 0,0001	0,09 (0,05-0,18)
Enterobacteriaceae	20 (25,6)	43 (32,6)	0,29	0,71 (0,38-1,33)

Resistente	14 (17,9)	21 (15,9)	0,70	1,16 (0,55-2,43)		
Susceptível	6 (7,7)	22 (16,7)	0,06	0,42 (0,16-1,09)		
Etiologia mista	6 (7,7)	8 (6,1)	0,79	1,16 (0,38-3,47)		
Resistente	5 (6,4)	6 (4,5)	0,56	1,44 (0,42-4,88)		
Susceptível	1 (1,3)	2 (1,5)	1,00	0,84 (0,07-9,47)		
PAV						
Tardia	67 (85,9)	114 (86,4)	0,92	0,96 (0,43-2,16)		
Precoce	11 (14,1)	18 (13,6)				
Mortalidade	36 (46,1)	40 (30,3)	0,02	1,97 (1,10-3,52)	0,03	1,96 (1,06-3,65)

OR, *Odds Ratio*; ASIS, *Average Severity of Illness Score*; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, *human immunodeficiency virus*; UTI, unidade de terapia intensiva; PAV, pneumonia associada à ventilação; CVC, cateter venoso central; VM, ventilação mecânica; CI, *confidence interval*

*Estatística significante ($P < 0.05$)

A estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 3) para pacientes tratados com terapia inapropriada *versus* apropriada mostrou que o primeiro grupo apresentou menor probabilidade de sobrevivência dentro de 30 dias de hospitalização

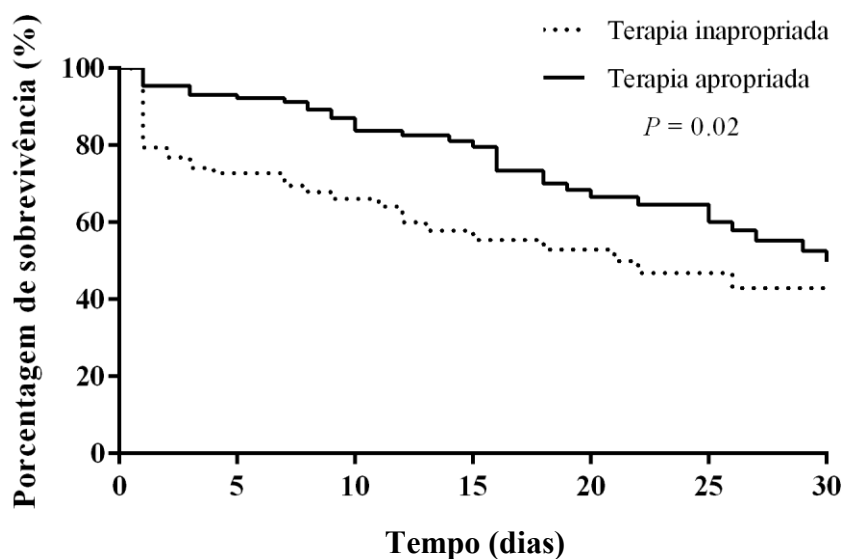


Figura 3. Curva de sobrevivência de pacientes com primeiro episódio de pneumonia associada à ventilação causada por Gram-negativo de acordo com o esquema de tratamento: terapia apropriada (linha contínua) *versus* terapia inapropriada (linha pontilhada). $P = 0,02$ (teste log-rank)

5. DISCUSSÃO

A PAV causada por BGN, particularmente quando relacionada a micro-organismos resistentes às cefalosporinas de amplo espectro e aos carbapenêmicos, está associada com significativas porcentagens de mortalidade e morbidade, além de aumento nos custos (BASSI et al., 2010; PARK, 2005). Os indicadores epidemiológicos dessas infecções são bastante significativos nos países em desenvolvimento, onde a prevalência de PAV nesses países se encontra em torno de 65% (VINCENT, 2009) e sua incidência variando de 10 a 41.7 por 1000 ventiladores-dia (ARABI et al., 2008) e são geralmente mais elevadas do que em países desenvolvidos como EUA, Canadá e alguns países europeus.

Em nosso estudo o diagnóstico de PAV foi definido baseado em critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos, sendo observada alta frequência de infecção e mortalidade, semelhante a outros países com recursos limitados, ratificando assim a importância dessa síndrome em UTIs de hospitais com assistência terciária. No entanto, foi a segunda infecção mais comum na unidade (30,6%), superada ligeiramente pelas infecções de corrente sanguínea (33,4%) e, através da construção da curva endêmica de PAV/paciente-dia, observamos um pico acima do limite de controle superior (LCS), no mês de março de 2013, indicativo de surto de PAV no período (ARANTES et al., 2003).

A etiologia de PAV varia em diferentes países, entre UTIs da mesma cidade, entre os grupos de pacientes ou em áreas de um mesmo hospital (MONTEIRO-NETO et al., 2017; PARK, 2005). Além disso, os BGN, com destaque para *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e micro-organismos da família Enterobacteriaceae, se mostram geralmente como os micro-organismos mais frequentemente isolados nessas unidades (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; CHARLES, 2014; CHASTRE; FAGON, 2002; JONES, 2010; PARK, 2005; RESENDE et al., 2013). Em países em desenvolvimento, a frequência de BGN varia de 41-92% (ARABI et al., 2008; LUNA, 2006; ROSENTHAL et al., 2006). Esta situação foi evidenciada em nossos dados, uma vez que os micro-organismos foram encontrados na maior parte das infecções onde destacaram-se os Gram-negativos não-fermentadores.

A resistência desses micro-organismos aos antibióticos, particularmente aos carbapenêmicos e às cefalosporinas de amplo espectro, passou a ser um importante desafio terapêutico nos hospitais de todo mundo (MONTEIRO-NETO et al., 2017). (FORTALEZA et al., 2017b)(FORTALEZA et al., 2017b)(FORTALEZA et al., 2017b)(FORTALEZA et al., 2017b)Em uma pesquisa realizada nos EUA 26.4% de 679 isolados de *P. aeruginosa* e 36.8% de 427 isolados de *A. baumannii* que causaram PAV foram resistentes a carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) (HIDRON et al., 2008b; PELEG; HOOPER, 2010). Dados semelhantes foram relatados na Grécia, onde a resistência era de até 85% entre os isolados da UTI (PELEG; HOOPER, 2010; SOULI; GALANI; GIAMARELLOU, 2008). No Brasil, verificou-se predominância de BGN não-fermentadores com resistência aos carbapenêmicos e colistina, atualmente endêmicos em muitos hospitais de assistência de

nível terciário (ROSSI et al., 2017). As frequências encontradas na nossa análise são semelhantes aquelas encontradas em outros estudos realizados no país, onde a resistência a carbapenêmicos nos Gram-negativos não-fermentadores variam entre 40% e 70% aproximadamente e as a resistência as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração entre 55% e 80% (GALES et al., 2003).

Além dos mecanismos de resistência, a literatura descreve vários fatores de risco que podem estar envolvidos no desenvolvimento de PAV entre eles: imunocomprometimento, trauma, cirurgia, presença de comorbidades, doenças de base graves, procedimentos invasivos, entre outros (APOSTOLOPOULOU et al., 2003; ERBAY et al., 2004; IBRAHIM et al., 2001; JOSEPH et al., 2009). Em nosso estudo, Diferenças significativas foram encontradas na comparação entre o grupo dos não sobreviventes com os sobreviventes, onde a análise univariada indicou que algumas doenças de base, traqueostomia, hemodiálise, micro-organismos resistentes e/ou MR e terapia definitiva inapropriada (TDI) estavam associadas ao desenvolvimento de PAV.

A análise multivariada evidenciou que o TDI foi um fator independente, sendo assim, foi considerado determinante importante na mortalidade desses pacientes. É importante enfatizar que de acordo com a literatura, a TDI é considerada o preditor mais forte na evolução negativa do paciente quando comparada ao tratamento empírico (VARDAKAS et al., 2013). No entanto, a análise da relação entre patógenos Gram-negativos resistentes/MR e terapia não apropriada é relativamente rara na literatura (ZILBERBERG et al., 2014). Considerando a etiologia por espécies resistentes, apenas as infecções causadas por BGN não-fermentadores foram associadas estatisticamente ao pior prognóstico do paciente (morte). Considerando a participação de espécies resistentes, apenas infecções por não-fermentadores foram associadas ao óbito do paciente em grau estatisticamente significativo. Entretanto, estudos mostram que existe uma diversidade significativa e heterogeneidade estatística nos resultados ao avaliar preditores de mortalidade em pacientes com infecções causadas por micro-organismos resistentes/MR (GUILLAMET et al., 2016; KIRTLAND et al., 1997; LE et al., 2016).

A maioria das PAVs são atribuídas aos BGNs, com incidência crescente de amostras resistentes aos antibióticos, sendo uma ameaça urgente, devido a quantidade limitada de opções terapêuticas (BOYD; NAILOR, 2011; LIVERMORE; WOODFORD, 2006; RAMAN et al., 2015; SIEVERT et al., 2013). Existe uma enorme

carência de informações sobre o impacto da resistência “*in vitro*” na aplicação do tratamento da infecção (ZILBERBERG et al., 2014), sendo que a terapêutica, quando inadequada, é um componente determinante no desenvolvimento de infecção grave (MICEK et al., 2007; ZILBERBERG et al., 2008). Ainda assim, permanece inconclusivo qual a proporção entre os pacientes que receberam tratamento tardiamente ($\geq 48h$) e/ou tinham a infecção provocada por um micro-organismo com resistência “*in vitro*” (ZILBERBERG et al., 2014).

Embora a maioria dos estudos tratem de terapêutica empírica inadequada (IREGUI et al., 2002; LARCHÉ et al., 2003; VARDAKAS et al., 2013), nossos resultados evidenciaram que a TDI foi um preditor independente para a mortalidade nas PAVs. É importante ressaltar que a terapia empírica foi usualmente realizada com antibióticos de amplo espectro e antes da disponibilidade do resultado da cultura microbiológica e isto, provavelmente, poderia explicar o maior impacto de TDI na mortalidade dos pacientes incluídos nessa casuística.

Os nossos dados mostraram maior mortalidade ($p = 0.02$) nos pacientes com PAV que tiveram terapia inadequada (46.1%) do que nos pacientes que tiveram terapia adequada (30.3%) corroborando com o que foi mostrado na literatura, onde alguns autores sustentam que a terapia inadequada é um marcador para maior mortalidade em pacientes com infecções graves, como é o caso das PAVs (DAIKOS et al., 2014; ZILBERBERG et al., 2014).

Existem algumas limitações no presente estudo que merecem ser mencionadas: I. o estudo foi realizado em um único hospital e pode ter levado a perda de alguns preditores importantes. II. a incidência de patógenos MR está estritamente ligada a fatores locais e varia de uma instituição para outra. Em síntese, caracterizamos a incidência das infecções na UTI e a frequência de PAVs, fizemos um aparato da etiologia e fenótipos de resistência em PAV e realizamos uma avaliação dos potenciais fatores de risco e evolução dos pacientes com PAV por BGN, informações estas que são escassas que são escassas no Brasil.

6. CONCLUSÕES

O trabalho documentou a carga representada pelas infecções hospitalares em pacientes adultos críticos no hospital com indicadores epidemiológicos elevados de incidência, mortalidade total, além de predomínio de infecções de corrente sanguínea e PAV, ratificando o desafio que elas representam em hospitais de países em desenvolvimento como o Brasil. As pneumonias representaram aproximadamente 30.6% das infecções nos 3 anos investigados, sendo que 92.2% delas foram caracterizadas como PAV. Verificou-se predominância BGN na etiologia das PAVs por BGN com agravante de que a maioria delas foi causada por BGN não-fermentadores e entre aqueles da família Enterobacteriaceae destacou-se os resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro, respectivamente, resultando numa TDI e alta taxa de mortalidade em 30 dias. A etiologia polimicrobiana foi responsável por apenas 3% dos casos. Os preditores independentes para PAV foram a TDI e o índice de Charlson ≥ 3 .

Os resultados obtidos enfatizam a importância do diagnóstico microbiológico, bem como, a definição do perfil de resistência dos antimicrobianos para propiciar uma terapia empírica e, posteriormente, uma terapia definitiva apropriada nos pacientes suspeitos de apresentarem PAV.

Adicionalmente, há a necessidade de implementação de programas de vigilância, controle na prescrição de antibióticos de largo espectro e boas práticas de controle e prevenção de IRAS para minimizar a disseminação desses micro-organismos no ambiente hospitalar principalmente nas UTIs.

7. REFERÊNCIAS

Allegranzi, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, v. 377, n. 9761, p. 228–241, jan. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)

Allen, S. Prevention and control of infection in the ICU. *Current Anaesthesia & Critical Care*, v. 16, n. 4, p. 191–199, jan. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2006.01.003>

American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v.

171, n. 4, p. 388–416, 15 fev. 2005. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>

Apostolopoulou, E. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respiratory care*, v. 48, n. 7, p. 681–8, 2003.

Arabi, Y. et al. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 12, n. 5, p. 505–12, set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.02.010>

Arantes, A. et al. Uso de diagramas de controle na vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. *Revista de Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. 768–774, dez. 2003. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000600012>

Arias, C. A.; Murray, B. E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *The New England journal of medicine*, v. 360, n. 5, p. 439–43, 29 jan. 2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0804651>

Arthur, L. E. et al. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 10, n. 10, p. CD004267, 20 out. 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004267.pub4>

Ashrarf, M.; Ostrosky-Zeichner, L. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Hospital practice (1995)*, v. 40, n. 1, p. 93–105, 13 fev. 2012. <https://doi.org/10.3810/hp.2012.02.950>

Bassi, G. L. et al. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 23, n. 2, p. 171–177, abr. 2010. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328337241a>

Bouadma, L. et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: Impact on compliance with preventive measures*. *Critical Care Medicine*, v. 38, n. 3, p. 789–796, mar. 2010. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ce21af>

Boyd, N.; Nailor, M. D. Combination Antibiotic Therapy for Empiric and Definitive Treatment of Gram-Negative Infections: Insights from the Society of Infectious

Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, v. 31, n. 11, p. 1073–1084, nov. 2011
<https://doi.org/10.1592/phco.31.11.1073>

Brusselaers, N.; Vogelaers, D.; Blot, S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of Intensive Care*, v. 1, n. 1, p. 47, 2011.
<https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-47>

Cardoso, T. et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 year after the first proposal. *BMC Medicine*, v. 12, n. 1, p. 40, 6 dez. 2014.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-40>

Chan, J. D.; Graves, J. A.; Dellit, T. H. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Journal of intensive care medicine*, v. 25, n. 6, p. 343–8, 13 nov. 2010.
<https://doi.org/10.1177/0885066610377975>

Charles, M. P. Ventilator-associated pneumonia. *Australasian medical journal*, v. 7, n. 8, p. 334–344, 31 ago. 2014. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.2105>

Charlson, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, v. 40, n. 5, p. 373–83, jan. 1987. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

Chastre, J.; Fagon, J.-Y. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 165, n. 23, p. 867–903, 2002. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>

Christoff, J. et al. Optimizing Empirical Antimicrobial Therapy for Infection due to Gram-Negative Pathogens in the Intensive Care Unit: Utility of a Combination Antibigram. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 31, n. 3, p. 256–261, 2 mar. 2010. <https://doi.org/10.1086/650446>

Crnich, C. J.; Safdar, N.; Maki, D. G. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Respiratory care*, v. 50, n. 6, p. 813–36–8, jun. 2005.

Daikos, G. L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream

infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 4, p. 2322–8, abr. 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>

Diekema, D. J. et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 38, n. 1, p. 78–85, 1 jan. 2004. <https://doi.org/10.1086/380457>

Dos Santos, E. F. et al. Use of antibacterial agents in an intensive care unit in a hospital in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 11, n. 3, p. 355–9, jun. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000300011>

Eggimann, P.; Pittet, D. Infection Control in the ICU. *Chest*, v. 120, n. 6, p. 2059–2093, dez. 2001. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.2059>

Erbay, R. H. et al. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: A case-control study. *BMC Pulmonary Medicine*, v. 4, n. 1, p. 3, 26 dez. 2004. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-4-3>

Evans, H. L. et al. Cost of Gram-negative resistance. *Critical care medicine*, v. 35, n. 1, p. 89–95, jan. 2007. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251496.61520.75>

Far, F. E.; Marino, C. G.; Medeiros, E. A. The organization of hospital infection control committees and their importance in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 5, n. 6, p. 290–3, dez. 2001. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702001000600001>

Fortaleza, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Brazil. *Journal of Hospital Infection*, v. 96, n. 2, p. 139–144, 2017a. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

Fortaleza, C. M. C. B. et al. Multi-state survey of healthcare-associated infections in

acute care hospitals in Brazil. *Journal of Hospital Infection*, v. 96, n. 2, p. 139–144, 2017b. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.024>

Fridkin, S. K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Critical care medicine*, v. 29, n. 4 Suppl, p. N64-8, abr. 2001. <https://doi.org/10.1097/00003246-200104001-00002>

Gales, A. C. et al. Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 4, p. 699–702, 2003. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg416>

Garnacho-Montero, J. et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Critical care medicine*, v. 35, n. 8, p. 1888–95, ago. 2007. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22>

Gastmeier, P. et al. Ten years of KISS: The most important requirements for success. *Journal of Hospital Infection*, v. 70, n. SUPPL. 1, p. 11–16, 2008. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60005-5](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60005-5)

Gastmeier, P. et al. Reproducibility of the Surveillance Effect to Decrease Nosocomial Infection Rates. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 30, n. 10, p. 993–999, 2 out. 2009. <https://doi.org/10.1086/605720>

Giarola, L. B. et al. Infecção hospitalar na perspectiva dos profissionais de enfermagem: um estudo bibliográfico. *Cogitare Enfermagem*, v. 17, n. 1, p. 151–157, 31 mar. 2012. <https://doi.org/10.5380/ce.v17i1.26390>

Gootz, T. D. The Global Problem of Antibiotic Resistance. *Critical ReviewsTM in Immunology*, v. 30, n. 1, p. 79–93, 2010. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i1.60>

Guillamet, C. V. et al. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine*, v. 95, n. 35, p. e4708,

ago. 2016. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004708>

Hambraeus, A. Lowbury Lecture 2005: infection control from a global perspective. Journal of Hospital Infection, v. 64, n. 3, p. 217–223, nov. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.07.003>

Harbarth, S. et al. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960), v. 137, n. 12, p. 1353–9; discussion 1359, 1 dez. 2002. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.12.1359>

Hidron, A. I. et al. 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, 2006–2007. Infection Control & Hospital Epidemiology, v. 29, n. 11, p. 996–1011, 2 nov. 2008a. <https://doi.org/10.1086/591861>

Hidron, A. I. 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, 2006–2007. Infection control and hospital epidemiology, v. 29, n. 11, p. 996–1011, 2 nov. 2008b. <https://doi.org/10.1086/591861>

Hoefler, R. et al. Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos. boletim Farmacoterapêutico, n. 4, 2006.

Horan, T. C.; Andrus, M.; Dudeck, M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. American journal of infection control, v. 36, n. 5, p. 309–32, jun. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

Hou, X. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. Brazilian Journal of Microbiology, v. 46, n. 3, p. 759–768, set. 2015. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140138>

Hughes, J. M. Nosocomial Infection Surveillance in the United States: Historical

Perspective. Infection Control, v. 8, n. 11, p. 450–453, 2 nov. 1987.
<https://doi.org/10.1017/S0195941700069769>

Hugonnet, S.; Uçkay, I.; Pittet, D. Staffing level: a determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. Critical care (London, England), v. 11, n. 4, p. R80, 2007. <https://doi.org/10.1186/cc5974>

Hunter, J. D. Ventilator associated pneumonia. BMJ, v. 344, n. may29 1, p. e3325–e3325, 29 maio 2012. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3325>

Ibrahim, E. H. et al. The Occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia in a Community Hospital. Chest, v. 120, n. 2, p. 555–561, ago. 2001. <https://doi.org/10.1378/chest.120.2.555>

Iregui, M. et al. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. Chest, v. 122, n. 1, p. 262–268, jul. 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>

Jarvis, W. R. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. Infection, v. 31 Suppl 2, p. 44–48, 2003. <https://doi.org/10.1007/s15010-003-8231-7>

Jones, R. N. Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years. Chest, 2001. https://doi.org/10.1378/chest.119.2_suppl.397S

Jones, R. N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 51 Suppl 1, n. S1, p. S81–7, 1 ago. 2010. <https://doi.org/10.1086/653053>

Joseph, N. M. et al. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. Journal of infection in developing countries, v. 3, n. 10, p. 771–7, 15 dez. 2009. <https://doi.org/10.3855/jidc.396>

Joseph, N. M. et al. Role of intensive care unit environment and health-care workers in transmission of ventilator-associated pneumonia. Journal of infection in developing countries, v. 4, n. 5, p. 282–91, 3 jun. 2010a.

<https://doi.org/10.3855/jidc.800>

Joseph, N. M. et al. Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, n. 8, p. e723–e729, ago. 2010b. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2248>

Kieninger, A. N.; Lipsett, P. A. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Surgical clinics of North America*, v. 89, n. 2, p. 439–61, ix, abr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.11.001>

Kirtland, S. H. et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*, v. 112, n. 2, p. 445–57, ago. 1997. <https://doi.org/10.1378/chest.112.2.445>

Kollef, M. H. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Critical Care Medicine*, v. 29, n. Supplement, p. N135–N142, abr. 2001.

Kollef, M. H.; Burnham, C.-A. D. Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Emerging Diagnostic Technologies. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, v. 38, n. 3, p. 253–263, 4 jun. 2017 <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599224>

Kollef, M. H.; Fraser, V. J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Annals of internal medicine*, v. 134, n. 4, p. 298–314, 20 fev. 2001. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014>

Kunin, C. M. Bennett and Brachman's Hospital Infections. *JAMA*, v. 300, n. 11, p. 1361, 17 set. 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1361>

Kunz, A. N.; Brook, I. Emerging Resistant Gram-Negative Aerobic Bacilli in Hospital-Acquired Infections. *Chemotherapy*, v. 56, n. 6, p. 492–500, 2010. <https://doi.org/10.1159/000321018>

Lacerda, R. A.; Jouclas, V. M.; Egry, E. Y. Infecções hospitalares no Brasil. Ações governamentais para o seu controle enquanto expressão de políticas sociais na área

de saúde. Revista da Escola de Enfermagem da U S P, v. 30, n. 1, p. 93–115, 1996.

<https://doi.org/10.1590/S0080-62341996000100009>

Larché, J. et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. Intensive care medicine, v. 29, n. 10, p. 1688–95, 12 out. 2003.

<https://doi.org/10.1007/s00134-003-1957-y>

Le, N. K. et al. High prevalence of hospital-acquired infections caused by gram-negative carbapenem resistant strains in Vietnamese pediatric ICUs: A multi-centre point prevalence survey. Medicine, v. 95, n. 27, p. e4099, jul. 2016.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004099>

Leylabadlo, H. E. et al. EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE PRODUCING GRAM NEGATIVE BACTERIA IN IRAN: A REVIEW. African journal of infectious diseases, v. 11, n. 2, p. 39–53, 8 jul. 2017.

<https://doi.org/10.21010/ajid.v11i2.6>

Livermore, D. M.; Woodford, N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. Trends in microbiology, v. 14, n. 9, p. 413–20, set. 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.07.008>

Lodise, T. P. et al. Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 51, n. 10, p. 3510–5, 1 out. 2007.

<https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>

Luna, C. M. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. European Respiratory Journal, v. 27, n. 1, p. 158–164, 1 jan. 2006.

<https://doi.org/10.1183/09031936.06.00049105>

Mcgowan, J. E. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? Bulletin of the New York Academy of Medicine, v. 63, n. 3, p. 253–68, abr. 1987.

Meyer, E. et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). Infection, v. 31, n. 4, p. 208–15,

ago. 2003. <https://doi.org/10.1007/s15010-003-3201-7>

Micek, S. T. et al. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 49, n. 4, p. 1306–11, 1 abr. 2005. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1306-1311.2005>

Micek, S. T. et al. Health Care-Associated Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia: a Single-Center Experience. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 51, n. 10, p. 3568–3573, 1 out. 2007. <https://doi.org/10.1128/AAC.00851-07>

Monteiro-Neto, V. et al. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. In: Contemporary Topics of Pneumonia. [s.l.] InTech, 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69430>

Moreira, M.R.; Ribas, R.M.; Rodrigues, A.A.A.; GONTIJO-FILHO.P.P. Consumo de antibióticos e etiologia de pneumonia associada à ventilação em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Revista Panamericana de Infectologia, v. 11, n. 1, p. 11–16, 2009.

Moreira, M. R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 46, n. 1, p. 39–44, jan. 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-868216722013>

Nathwani, D. et al. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance and Infection Control, v. 3, n. 1, p. 32, 2014. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-32>

Niederman, M. S. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. Critical care medicine, v. 29, n. 4 Suppl, p. N114–N120, 2001. <https://doi.org/10.1097/00003246-200104001-00011>

Padoveze, M. C. et al. Surveillance Programme for Healthcare Associated

Infections in the State of São Paulo, Brazil. Implementation and the first three years' results. *Journal of Hospital Infection*, v. 76, n. 4, p. 311–315, dez. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.07.005>

Park, D. R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respiratory care*, v. 50, n. 6, p. 742–63–5, jun. 2005.

Paterson, D. L. et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Annals of internal medicine*, v. 140, n. 1, p. 26–32, 6 jan. 2004. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008>

Peleg, A. Y.; Hooper, D. C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*, v. 362, n. 19, p. 1804–13, 13 maio 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>

Pittet, D. et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *Journal of Hospital Infection*, v. 68, n. 4, p. 285–292, abr. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.12.013>

Pittet, D.; Donaldson, L. Challenging the world: Patient safety and health care-associated infection. *International Journal for Quality in Health Care*, v. 18, n. 1, p. 4–8, 2006. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi093>

Polgreen, P. M. et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* in a rural state. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 27, n. 3, p. 252–6, 21 mar. 2006. <https://doi.org/10.1086/501537>

Porto, J. P. et al. Active surveillance to determine the impact of methicillin resistance on mortality in patients with bacteremia and influences of the use of antibiotics on the development of MRSA infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. 6, p. 713–718, dez. 2013. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0199-2013>

Pourmand, A. et al. Emerging trends in antibiotic resistance: Implications for emergency medicine. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 35, n. 8, p. 1172–1176, ago. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.010>

Raman, G. et al. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, v. 15, n. 1, p. 395, 30 set. 2015. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1123-5>

Rello, J. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*, v. 122, n. 6, p. 2115–21, dez. 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2115>

Resende, M. M. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 13, n. 1, p. 119, 5 dez. 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-119>

Retamar, P. et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 56, n. 1, p. 472–8, jan. 2012. <https://doi.org/10.1128/AAC.00462-11>

Richards, M. J. et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical Care Medicine*, v. 27, n. 5, p. 887–892, maio 1999. <https://doi.org/10.1097/00003246-199905000-00020>

Ritchie, D. J.; Alexander, B. T.; Finnegan, P. M. New antimicrobial agents for use in the intensive care unit. *Infectious disease clinics of North America*, v. 23, n. 3, p. 665–81, set. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.010>

Rocha, L. D. A. et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, v. 12, n. 1, p. 80–5, fev. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000100017>

Rosenthal, V. D. et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Annals of Internal Medicine*, v. 145, n. 8, p. 582–591, 2006. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

Rosenthal, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *American Journal of Infection Control*, v. 38, n. 2, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.12.004>

Rossi, F. et al. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 98–101, jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.011>

Russo, P. L. et al. The establishment of a statewide surveillance program for hospital-acquired infections in large Victorian public hospitals: A report from the VICNISS Coordinating Centre. *American Journal of Infection Control*, v. 34, n. 7, p. 430–436, set. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.06.013>

Sandiumenge, A.; Rello, J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v. 18, n. 3, p. 187–193, maio 2012. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328351f974>

Santos, A. et al. Diagnóstico do controle da infecção hospitalar no Brasil. Anvisa, 2005.

Sievert, D. M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 34, n. 1, p. 1–14, 2 jan. 2013. <https://doi.org/10.1086/668770>

Souli, M.; Galani, I.; Giamarellou, H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2008. <https://doi.org/10.2807/es.13.47.19045-en>

Starling, C. E. F.; Couto, B. R. G. M.; Pinheiro, S. M. C. Applying the centers for disease control and prevention and national nosocomial surveillance system methods in

Brazilian hospitals. *American Journal of Infection Control*, v. 25, n. 4, p. 303–311, ago. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(97\)90022-5](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(97)90022-5)

Tanwar, J. et al. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, v. 2014, p. 1–7, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/541340>

Tokars, J. I. et al. The Changing Face of Surveillance for Health Care--Associated Infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 39, n. 9, p. 1347–1352, 1 nov. 2004. <https://doi.org/10.1086/425000>

Toufen Junior, C. et al. Prevalence rates of infection in intensive care units of a tertiary teaching hospital. *Revista do Hospital das Clínicas*, v. 58, n. 5, p. 254–259, 2003. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812003000500004>

Vardakas, K. Z. et al. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram-negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug? *Journal of Infection*, v. 66, n. 5, p. 401–414, maio 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>

Vincent, J. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, v. 302, n. 21, p. 2323, 2 dez. 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

Wagner, M. B. Medindo a ocorrência da doença: prevalência ou incidência? *Jornal de Pediatria*, v. 74, p. 157–162, 1998.

Westh, H. et al. An International Multicenter Study of Antimicrobial Consumption and Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates from 15 Hospitals in 14 Countries. *Microbial Drug Resistance*, v. 10, n. 2, p. 169–176, jun. 2004. <https://doi.org/10.1089/1076629041310019>

WHO. World Alliance for Patient Safety. Progress Report 2006-2007. World Health Organization, p. 99, 2007.

WHO. Technical paper Infection prevention and control in health care: time for

collaborative action. Challenges, n. August, 2010.

Wroblewska, M. M. et al. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. International journal of antimicrobial agents, v. 27, n. 4, p. 285–9, abr. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.11.015>

Yalcin, A. N. Socioeconomic burden of nosocomial infections. Indian journal of medical sciences, v. 57, n. 10, p. 450–456, 2003.

Zaragoza, R. et al. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. Clinical Microbiology and Infection, v. 9, n. 5, p. 412–418, maio 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00656.x>

Zilberberg, M. D. et al. Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. Chest, v. 134, n. 5, p. 963–968, nov. 2008. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0842>

Zilberberg, M. D. et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. Critical care (London, England), v. 18, n. 6, p. 596, 21 nov. 2014. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0596-8>

Zilberberg, M. D.; Shorr, A. F. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. Clinical Infectious Diseases, v. 51, n. S1, p. S131–S135, 1 ago. 2010. <https://doi.org/10.1086/653062>

Zimlichman, E. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA internal medicine, v. 173, n. 22, p. 2039–46, 2013. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9763>