



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E  
PARASITOLOGIA APLICADAS

MON  
516.24-002-053.2  
R 696 P  
TES/MEM

***PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM CRIANÇAS SOB  
VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV) INTERNADAS NA UNIDADE  
DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA (UTI-P)  
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA***

***Dayane Otero Rodrigues***

***Paulo Pinto Gontijo Filho  
( Orientador )***

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Colegiado do Programa de Pós-Graduação  
em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
como parte para obtenção do título de  
Mestre em Imunologia e Parasitologia  
Aplicadas.

Uberlândia-MG  
2003

SISBI/UFU



1900209186



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA E  
PARASITOLOGIA APLICADAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Colegiado do Programa de Pós-Graduação  
em Imunologia e Parasitologia Aplicadas  
como parte para obtenção do título de  
Mestre em Imunologia e Parasitologia  
Aplicadas.

***Dayane Otero Rodrigues***

***Paulo Pinto Gontijo Filho***  
***( Orientador )***

***Orlando César Mantese***  
***( Co-Orientador )***

**Uberlândia-MG  
2003**

**Trabalho realizado no Laboratório de Microbiologia da Área de Imunologia, Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, sob a orientação do Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho, com auxílio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).**

*Se não podes ser uma árvore sobre a colina,  
sejas um graveto no vale;  
Mas, seja o melhor graveto  
de todas as léguas em derredor.  
Se não podes ser uma estrada, seja uma vereda.  
Se não podes ser o sol, seja uma estrela.  
O valor não se mede pelas dimensões  
Sejas o que fores.....que o seja profundamente*

*( Martin Luther King )*

## ***Dedicatória***

### ***A Deus***

*A cada dia me fortaleces, em cada obstáculo, me ensinas novos caminhos; em cada vitória, me inspiras a humildade;*

*És meu amparo nos momentos mais difíceis.*

*Tanto a agradecer; saúde, Família, amigos.....Obrigada Senhor, continue iluminando-me e protegendo-me.*

### ***À minha família***

*À vocês que compartilharam meus ideais e os alimentaram, incentivando-me a prosseguir na jornada, fossem quais fossem os obstáculos, lutando sempre comigo.*

*À vocês para quem muitas vezes fui motivo de alegrias, outras de tristezas, porém sempre alvo de atenção maior, dedico a minha conquista com a mais profunda admiração e respeito. Sou o que sou hoje à custa dos vossos sacrifícios. Muito Obrigada! Amo vocês!*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Paulo pela sua orientação, paciência e aceitação, meus sinceros agradecimentos.

Ao Dr. Orlando César Mantese, chefe da UTI-P do HC-UFU, excelente profissional que viabilizou a execução deste trabalho dentro da Unidade, orientando inclusive na organização dos protocolos.

Aos colegas Edward Gomes Silva e Lílian Araújo que realizaram as coletas, preencheram os protocolos, parceria fundamental para a realização desta investigação, meu muito Obrigada!

À Dra. Aglai que nos ajudou tanto no trabalho de surto , um fruto inesperado desta pesquisa.

À toda equipe (enfermeiras e outras) da UTI-P do HC-UFU, sempre dispostas na colaboração das coletas.

Às colegas de caminhada Helisângela e Renata, terminamos o Mestrado juntas e com certeza alcançaremos nossos ideais.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia, Rosineide, Geraldo Sadoyama, Érika, Gláucia, Karicielle, Nora, Daniele, Karine, Fabiana, Michele, Juliane, Elias e todos os que estiveram em algum momento presentes neste laboratório, influenciando diretamente ou não este trabalho.

Aos professores Geraldo Melo, Daise, Denise pelos esclarecimentos necessários.

À minha amiga Karla Patrícia que me ajudou tanto na parte de computação deste trabalho.

Aos técnicos de Laboratório de Microbiologia: Claudete e Ricardo, muito Obrigada!

Ao Cláudio, colega de Mestrado que tanto me ajudou na conversão do artigo para o Inglês, muitíssimo Obrigada.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

À secretaria do curso de Pós-Graduação: Neto e Lucineide.

Ao meu querido Antonio Carlos que acompanhou minha caminhada, presenciou os meus momentos difíceis e esteve ao meu lado.

Às crianças incluídas neste estudo, extensivo aos seus familiares, sem os quais esta pesquisa não se realizaria.

## SUMÁRIO

Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Quadros.....	xv
Lista de Abreviações.....	xvi
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xviii
I- Introdução.....	01
II- Objetivos.....	07
III- Material e Métodos.....	08
1- Unidade.....	08
2- Desenho do Estudo.....	08
2.1- Definições.....	09
3- Procedimentos Microbiológicos.....	10
3.1- Coleta de Secreções.....	10
3.2- Cultivo Primário.....	11
3.3- Estocagem das Amostras.....	11
3.4- Identificação das Amostras.....	12
3.4.1-Teste de Catalase e Coagulase para	
Identificação de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
3.4.2-Testes para a Identificação	
de bactérias Gram-negativas.....	13
3.5- Teste de susceptibilidade aos Antimicrobianos.....	14



4- Análise Estatística.....	15
5- Comissão de Ética.....	15
IV- Resultados.....	16
V- Discussão.....	33
VI- Conclusões.....	41
VII- Referências Bibliográficas.....	42
VIII- Anexos.....	54
Anexo I.....	55
Anexo II.....	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, de acordo com a indicação de UTI, no período de setembro/01 a maio/02.....16

Tabela 2 - Doença de base das crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....18

Tabela 3 - Distribuição das crianças com prótese ventilatória, segundo a presença ou ausência de pneumonia e a densidade bacteriana do aspirado traqueal.....19

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de pneumonia, segundo a presença de critérios clínico-radiológicos e microbiológicos, e a natureza da pneumonia.....21

Tabela 5 - Classificação das pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) quanto ao tempo de incubação, em crianças internadas UTI-P do Hospital de Clínicas da ufu, no período de setembro/01 a maio/02.....22

Tabela 6 - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da ufu, no período de setembro/01 a maio/02.....23

Tabela 7 - Evolução (óbitos) de crianças com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....24

**Tabela 8 - Uso de antimicrobianos antes e após ventilação mecânica (VM) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....24**

**Tabela 9 - Antimicrobianos prescritos antes e após ventilação mecânica (VM) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....25**

**Tabela 10 - Microflora de orofaringe alterada nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica, em crianças internadas na UTI-P do HC da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....26**

**Tabela 11 - Bactérias colonizadoras do trato respiratório das crianças, isoladas por cultura qualitativa de orofaringe e quantitativa de AE com contagem  $< 10^6$  UFC/mL.....26**

**Tabela 12 - Características demográficas e fatores de risco para colonização por *Candida spp.* em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....27**

**Tabela 13 - Microrganismos associados à etiologia de pneumonias em crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI -P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....28**

**Tabela 14 - Pneumonias mono e polimicrobianas em crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....29**


**Tabela 15 - Espectros de resistência bacteriana dos isolados do aspirado traqueal (contagem  $\geq 10^6$  UFC/mL) de crianças submetidas à ventilação mecânica na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....30**

**(Tabela 16 - Agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (precoce e tardia) em crianças internadas na UTI-P, no período de setembro/01 a maio/02.....31**

**Tabela 17 - Espectros de resistência bacteriana de agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.....32**

LISTA DE FIGURAS

 **Figura 1 - Distribuição percentual dos pacientes conforme o sexo.....17**

 **Figura 2 - Distribuição percentual dos pacientes em relação à idade no momento do estudo.....17**

LISTA DE QUADROS

Quadro I - Relação das crianças com diagnóstico clínico-radiológico de PAV sem confirmação microbiológica (falso-negativos).....20

Quadro II - Relação das crianças com contagens microbiológicas  $\geq 10^6$  UFC/mL no aspirado traqueal, sem diagnóstico clínico-radiológico de PAV (falso-positivos).....20

## LISTA DE ABREVIACÕES

**BAL** - Lavado broncoalveolar

**BGN** - Bacilos Gram-negativos

**CDC** - Centers for Disease Control and Prevention

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

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

**MRSA** - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

**MSSA** - *Staphylococcus aureus* sensível à metilina

**NCCLS** - "National Committee Control Laboratory Standards"

**NNISS** - "National Nosocomial Infection Surveillance System"

**PAV** - Pneumonia associada à ventilação mecânica

**PSB** - Secreção coletada com escova protegida

**SE** - Secreção endotraqueal

**SIDA** - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

**TSA** - Tryptcase Soy Agar

**TSB** - Tryptcase Soy Broth

**UFC/mL** - Unidades formadoras de colônia/mililitro

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

**UTI-P** - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

**VM** - Ventilação mecânica

## RESUMO

Foi realizado um estudo caso-controle de pneumonias em 38 crianças sob ventilação mecânica, internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-P) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), no período de setembro/01 a maio/02, através de critérios clínico-radiológicos e de monitoramento microbiológico qualitativo de orofaringe e quantitativo de aspirado endotraqueal (AE) em intervalos regulares. Cerca de 45% das crianças apresentaram sinais e sintomas, bem como imagem radiológica de pneumonia, sendo que em quatro das mesmas (23,52%) não houve confirmação microbiológica, evidenciando-se uma sensibilidade de 76,5%, especificidade de 61,9% e valores preditivos positivo de 61,9% e negativo de 76,5% do teste microbiológico. A incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) foi de 34,21% e mortalidade de 18,42%. As frequências das PAV precoces (46,15%) e tardias (53,85%) apresentaram-se semelhantes, sobressaindo-se nas primeiras *Klebsiella pneumoniae* (44,44%), com destaque para o fenótipo produtor de  $\beta$  lactamase de espectro estendido (ESBL) em duas amostras, e *Staphylococcus aureus* (33,33%) nas tardias, com metade resistente à metilina. Não foram encontradas diferenças significativas entre os fatores de risco analisados, embora valores mais elevados fossem observados nas crianças com PAV, com ênfase para o tempo de internação hospitalar (17,42 vs 14,40 dias), tempo de ventilação mecânica (8,46 vs 7,44 dias), reinternações (77% vs 48%), uso prévio de antibióticos (69,23% vs 36%) e mais de 3 procedimentos invasivos (92,31% vs 88%), assim como a evolução para o óbito (23,08% vs 16,00%) e alteração na microbiota do trato respiratório superior (84,61% vs 48%) foram mais associadas aos pacientes com PAV. Em síntese, as PAVs foram muito frequentes, graves, com participação expressiva de bactérias resistentes, e a cultura do AE no diagnóstico pode permitir uma melhor abordagem nestes pacientes.



### ABSTRACT

A pneumonia case-control study was conducted including 38 mechanically ventilated children interned in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the Clinical Hospital, Federal University of Uberlandia (HC- UFU), from September 2001 to May 2002, through clinical-radiological criteria, prospective qualitative culture survey from orofaringyx and quantitative culture of endotracheal aspirates (ETA) in regular intervals. About 45% of the children had clinical signs and symptoms as well as radiographic pneumonia. Of them microbiological tests were negative in four (23.5%). The microbiologic test showed a sensitivity of 76.5%, specificity 61.9% and positive predictive (61.9%) and negative (76.5%) values. The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) was 34.2% and mortality 18.4%. The frequency of early-onset VAP (46.1%) and late onset (53.8%) were similar. *Klebsiella pneumoniae* (44.4%) and *Staphylococcus aureus* (33.3%) were the most frequent pathogens of two infections, respectively. Two strains of *K. pneumoniae* belonged to the extended spectrum  $\beta$ -lactamase producer (ESBL) phenotype, in early-onset VAP. Half of *S. aureus* strains were methicillin resistant (MRSA). The risk factors were not significantly different between two groups although higher values were observed in the children with VAP, including the time of hospitalization (17.4 vs 14.4 days), time of mechanical ventilation (8.5 vs 7.4 days), reintubations (77% vs 48%), antibiotic use (69.2% vs 36%) and  $\geq 3$  invasive devices (92.3% vs 88%), as well as death (23.08% vs 16%) and alterations in the upper respiratory tract microflora (84.6% vs 76%) were more associated to VAP. In conclusion, VAP shown to be were very frequent, serious, and usually associated to resistant bacteria, and ETA culture may be an important tool that allows a better approach in these patients.

## I - INTRODUÇÃO

[Pneumonia nosocomial é a principal causa de mortes em infecções adquiridas nos hospitais (CRAVEN et al., 1991; NIEDERMAN et al., 1990), sendo mais frequentes em pacientes críticos (FLANAGAN, 1999). A prevalência de pneumonia em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) é de 10-65% (KOLLEF et al., 1993; LEU et al., 1989), sendo que em pacientes com ventilação mecânica esta frequência aumenta de 7 a 21 vezes (HAYNER; BUGHMAN, 1995).]

[Os dados da Sociedade Torácica Americana indicam uma incidência de aproximadamente 35 episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) por 1,000 pacientes / dia (VALLES; RELLO, 1994), caracterizando as PAVs como a principal infecção nosocomial em pacientes de UTIs (FLANAGAN, 1999).]

[O principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento desta síndrome é a presença de tubo endotraqueal em pacientes necessitados de assistência ventilatória (HAYNER; BUGHMAN, 1995; CRAVEN et al., 1998). As PAVs já são consideradas como de natureza hospitalar quando do transcurso de um tempo superior ou igual à 48 horas de entubação, na ausência de evidência clínica sugestiva de pneumonia no momento da entubação (KOLLEF, 2000). Estas pneumonias apresentam uma taxa de mortalidade oscilando entre 33% a 55% (HAYNER; BUGHMAN, 1995).]

Embora a literatura seja muito rica sobre o assunto, a existência de investigações de PAVs em crianças é escassa (BROOK, 1995). Os dados do National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) (JARVIS et al., 1991) apontam que o problema é maior na população adulta, com taxas

de pneumonias bem mais baixas (4,7%) em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIs-P) do que nas de adultos (34,4%) de pneumonias por 1,000 dias de ventilação mecânica. Entretanto, a assistência ventilatória é comum em UTIs-P (BROOK, 1995), sendo associada à infecção e morte (MIGDAL et al., 1999).

[A maioria dos pacientes desenvolve pneumonia por microaspiração de patógenos presentes na orofaringe e usualmente adquiridas no ambiente hospitalar, mas pode resultar também da aspiração de conteúdos gástricos, da inalação de aerossóis do circuito ventilatório contaminado, e pela disseminação hematogênica de um foco distante (LUNA et al., 1999).]

O trato respiratório apresenta microbiota normal apenas na sua parte superior, não sendo detectado microrganismos na mucosa da árvore respiratória inferior (LAFORCE, 1992). A colonização do trato respiratório superior, por microrganismos Gram-negativos é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de pneumonias hospitalares (CRAVEN et al., 1998). [O paciente hospitalizado em UTI pode ser colonizado por microrganismos entéricos tais como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*. Estas alterações normalmente estão associadas ao tempo de internação, gravidade da doença de base, uso de antimicrobianos e procedimentos invasivos, particularmente a presença de tubo endotraqueal (CRAVEN et al., 1998).]

A relevância da colonização reflete na diferença entre os patógenos causadores de PAV precoce e tardia (JARVIS et al., 1991). Enquanto as precoces desenvolvem-se entre 48 horas e 72 horas da admissão hospitalar ou entubação, e é usualmente causada por patógenos comuns do trato

respiratório, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* (KOEMAN et al., 2001), e representam cerca da metade das PAVs (COOK, 2000), as tardias desenvolvem-se após 72 horas da admissão hospitalar ou entubação, e são causadas por bactérias gram-negativas aeróbias tais como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *S.aureus*, usualmente após a colonização prévia durante a hospitalização (COOK, 2000; BONTEN et al., 1994).

O monitoramento da microbiota do trato respiratório do paciente, objetivando detecção de alterações no decorrer do tempo de internação (SILVESTRI et al., 1999), é recomendada por alguns investigadores, sendo que Silva et al. (1994), evidenciaram a colonização da orofaringe por patógenos posteriormente associados à pneumonias hospitalares em cerca de 70% das mesmas.

[Como foi referido anteriormente, o fator de risco mais importante para PAVs é a ventilação mecânica, uma vez que o tubo endotraqueal compromete os mecanismos de defesa do trato respiratório (CRAVEN; STEGER, 1995). Esta situação é agravada porque os pacientes em uso de prótese ventilatória usualmente apresentam alteração no nível de consciência (MOSCONI et al., 1991; JOSHI et al., 1992; GEORGE, 1995), tornando-se dependentes de práticas de aspiração das secreções acumuladas na árvore respiratória pela enfermagem (BROOK, 1995). O tubo endotraqueal quando examinado por microscopia eletrônica apresenta um biofilme, colonizado por bactérias, que age como um êmbolo séptico, aumentando o risco de pneumonia e protegendo os microrganismos da ação

de antibióticos e defesas pulmonares (CRAVEN et al., 1998; TULLU et al., 2000).

Outros fatores de risco intrínsecos e extrínsecos associados ao desenvolvimento de pneumonia hospitalar, incluem: idade avançada, gravidade da doença base, imunossupressão, pneumopatias crônicas, tabagismo, má nutrição, no primeiro grupo, e cirurgias, particularmente de tórax e abdome, procedimentos invasivos e o uso de antibióticos, no segundo (CRAVEN et al., 1998).

O diagnóstico de PAV é usualmente clínico-radiológico, incluindo sinais e sintomas tais como febre, secreção purulenta, infiltrado novo ou progressivo em radiografia de tórax. Adicionalmente, a presença de leucocitose é também considerada. Tais achados são muitas vezes inespecíficos, já que podem estar associados à outras enfermidades comuns em pacientes de UTI, incluindo Síndrome de angústia respiratória aguda e embolia pulmonar (NORWOOD, 1992). [A utilização de critérios microbiológicos é recomendada pela sua sensibilidade, especificidade e por permitir um tratamento com melhor prognóstico (NORWOOD, 1992). Entre os espécimes clínicos utilizados no diagnóstico microbiológico incluem-se: secreção endotraqueal (SE), lavado bronco-alveolar (BAL) e secreção coletada com escova protegida (PSB).] As técnicas são quantitativas, considerando-se como ponto de corte:  $10^5$ ,  $10^4$  e  $10^3$  unidades formadoras de colônias/mililitro (UFC/ml), respectivamente (FLANAGAN, 1999). Os dois últimos espécimes clínicos são coletados através de broncofibroscopia e apresentam sensibilidade elevada, PSB (65%), BAL (80%), e alta especificidade, PSB (60%), BAL (75%), segundo Wiblin et al. (1997),

sendo que estas frequências aumentam para até 90% quando sem a utilização prévia de terapia antibiótica antes da realização dos exames (FLANAGAN, 1999).

(A utilização de BAL e PSB, como foi referido, implica normalmente no emprego de broncofibroscopia, sendo portanto, técnicas caras e não disponíveis na rotina da maioria dos hospitais (FLANAGAN, 1999), inclusive nos deste país. Embora a SE apresente uma especificidade inferior à dos espécimes referidos anteriormente (FLANAGAN, 1999), ela é mais factível de uso na maioria dos hospitais e há relatos como o de Jourdain et al. (1995) demonstrando um aumento da especificidade de 66% para 84%, ao substituir o ponto de corte de  $10^5$  UFC/mL para  $10^6$  UFC/mL. Marquete et al. (1993) também encontraram uma alta especificidade (83%) com o ponto de corte de  $10^6$  UFC/mL.

Os agentes etiológicos mais associados com pneumonias hospitalares em adultos, segundo a casuística do National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) são: *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Staphylococcus aureus* (17%) e *Enterobacter spp.* (11%), sendo que nas UTI(s), o patógeno predominante é *Pseudomonas aeruginosa* (13% de todos os isolados) (PITTET; HARBARTH, 1998). Aproximadamente 70% dos casos de PAV são causados por bactérias Gram-negativas (FLANAGAN, 1999), observando-se um aumento da mortalidade de 25% para 43% quando o agente etiológico é *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* (FLANAGAN, 1999). A participação destes bacilos não-fermentadores vem crescendo nos últimos anos e está associada principalmente à terapêutica

empírica inadequada, aumentando a mortalidade atribuível à pneumonia (AKÇA et al., 2000; KOEMAN et al., 2001).

Husni et al. (1999) descreveram 15 casos de *Acinetobacter baumannii* como agente causador de pneumonia hospitalar em pacientes ventilados, sendo que este germe foi responsável por 2% dos 43% de óbitos destes pacientes.

A frequência de infecções mistas em pneumonias hospitalares é usualmente mais elevada que nas demais infecções hospitalares. Rello et al. (1991) relataram cerca de 30% de etiologias polimicrobianas, em que uma das associações mais usuais foi a de *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*.

Entre as bactérias Gram positivas, o *Staphylococcus aureus* é o agente mais frequente de PAV (RELLO et al., 1991); sendo que o fenótipo resistente à meticilina (MRSA) se destaca em relação ao *Staphylococcus aureus* susceptível (MSSA), dificultando a decisão terapêutica (HIRAMATSU et al., 1999).

Considerando-se as dificuldades inerentes ao diagnóstico de PAV, particularmente em crianças, num país onde a principal indicação de UTI é a insuficiência respiratória induzida por pneumonia comunitária, para as quais há uma tradição de uso empírico de antibióticos, resultando em um impacto expressivo na microbiota normal; além da falta de dados no Brasil sobre este tipo de pneumonia, justificou-se o nosso interesse nesta investigação.

## **II - OBJETIVOS**

### **GERAL:**

✓ Monitoramento da alteração na microbiota do trato respiratório superior desde a internação até alta ou óbito, e sua relação com a etiologia de pneumonias hospitalares, em crianças sob o uso de ventilação mecânica da UTI-P do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

### **ESPECÍFICOS:**

✓ Avaliação de critérios clínicos/radiológicos e microbiológicos no diagnóstico de PAV.

✓ Determinação das frequências de patógenos hospitalares colonizando a orofaringe das crianças, a partir da internação até a alta ou óbito, e aqueles associados à etiologia de pneumonias, relacionando-os.

✓ Classificação das PAVs em precoce ( $< 4$  dias) e tardia ( $\geq 4$  dias), relacionando os agentes etiológicos e seu espectro de resistência aos antimicrobianos.

✓ Avaliação de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos associados ao desenvolvimento de PAV.



### **III - MATERIAL E MÉTODOS**

---

#### **1- Unidade**

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é um hospital de ensino de 450 leitos, que oferece assistência de nível terciário. A UTI-P é uma unidade clínico-cirúrgica, com capacidade máxima para cinco pacientes. Foram admitidos durante o ano de 2002, 190 pacientes com idade média de 43,9 meses e duração média de internação de seis dias. Deles, 23 (12,1%) morreram, sendo 8 (4,2%) nas primeiras 24 horas de admissão. Os principais diagnósticos nosológicos à admissão foram pneumonia (16,5%) e politraumatismo (9,6%), e as principais indicações de internação foram choque hemodinâmico (22,9%) e falência respiratória (21,8%). A densidade de incidência (DI) de infecção hospitalar foi de 10/1000 pacientes-dia e a de pneumonia associada à VM de 10/1000 ventiladores-dia.

#### **2- Desenho do Estudo**

Foi realizado um estudo caso-controle incluindo crianças em uso de ventilação mecânica (VM) admitidas na UTI-P do HC-UFU, de setembro/2001 a maio/2002, excetuando-se o mês de Dezembro/2001.

Foi preenchida uma ficha (Anexo I) para cada paciente contendo características demográficas, fatores de risco intrínsecos como idade, doença de base, condição clínica, e extrínsecos como uso de antimicrobianos e procedimentos invasivos.

Foram realizadas culturas qualitativas de material da orofaringe e quantitativas de secreção traqueal nas primeiras 24 horas de internação, e a seguir, em intervalos regulares (3 e 7 dias).

As observações tiveram continuidade até a extubação, morte ou alta do paciente da unidade.

## **2.1 – Definições de Pneumonia e Colonização**

### **2.1.1 – Critérios Clínico-radiológicos**

Realizado através de sinais e sintomas, leucocitose e de imagem radiológica com infiltrado segundo os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (GARNER et al., 1988), pela equipe médica da Unidade.

As pneumonias foram consideradas de acordo com o Ministério da Saúde (1998) em:

- a) comunitária – infecção presente quando da internação no hospital / UTI,
- b) hospitalar – infecção ausente quando da admissão no hospital / UTI, que se manifesta após 72 horas de internação,
- c) pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) – pneumonia ausente quando da internação e manifestada a partir de 48 horas na Unidade (KOLLEF, 2000). No diagnóstico de PAV, foi considerada ainda a história clínica do paciente e tipo de patógeno isolado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

As PAVs foram classificadas em precoce (< 4 dias) e tardia (≥4 dias). O ponto de corte (nº de dias/horas) adotado para distinção entre PAV precoce e tardia varia entre pesquisadores, Koeman et al. (2001) aponta 3

dias, Akça et al. (2000) 5 dias, neste estudo adotamos o ponto de corte de 4 dias.

### **2.1.2 – Critérios microbiológicos**

A contagem  $\geq 10^6$  unidades formadora de colônia (UFC)/mL foi considerada como ponto de corte para diferenciação entre colonização e infecção segundo Jourdain et al. (1995).

### **2.1.4 - Colonização e Infecção pulmonar**

A interpretação adotada seguiu o modelo de Delclaux et al. (1997) com algumas adaptações.

- **colonização do trato respiratório inferior** - ausência de diagnóstico clínico de pneumonia associada à ventilação e cultura do aspirado endotraqueal com contagem  $< 10^6$  UFC/mL,
- **infecção pulmonar** - presença de diagnóstico clínico de pneumonia associada à ventilação e cultura do aspirado endotraqueal com contagem  $\geq 10^6$  UFC/mL .

## **3 – Procedimentos Microbiológicos**

### **3.1 – Coleta de secreções**

Foram realizadas coletas de material de orofaringe com swab e de aspirado traqueal com sonda, utilizando-se técnicas assépticas, nas crianças incluídas no estudo, nas primeiras 24 horas de internação, e a partir em intervalos de 3 e 7 dias, respectivamente.

### **3.2 – Cultivo Primário**

#### **3.2.1 – Cultura qualitativa**

As secreções de orofaringe foram semeadas nos seguintes meios:

- ágar-sangue - para cultivo de microrganismos em geral ,
- ágar MacConkey - para cultivo de microrganismos gram-negativos,
- ágar Manitol Salgado - para cultivo de estafilococos e
- ágar Sabouraud com cloranfenicol (16 µg/ml): para cultivo de fungos (*Candida*).

#### **3.2.2 - Cultura quantitativa**

As secreções traqueais foram diluídas (1/10; 1/100) em solução salina fisiológica, e volumes de 0,1 ml destas diluições subcultivados nos mesmos meios de cultura referidos no item 3.2.1.

Nas duas técnicas as culturas foram incubadas à 37° C por 24 horas (ágar Sangue), 48 horas (ágar MacConkey e Manitol salgado) e 72 a 96 horas (ágar Sabouraud), sendo determinado o número de UFC/mL.

### **3.3 – Estocagem das amostras**

Colônias representativas observadas nos meios de ágar Manitol salgado e MacConkey foram caracterizadas quanto ao Gram e subcultivadas em caldo estoque (glicerol 20%) com incubação à 37°C por 24 horas, e as suspensões resultantes transferidas para o congelador (- 20° C).

No momento da identificação e antibiograma, os tubos foram descongelados e as amostras sub-cultivadas em Trypticase Soy Agar (TSA).

### 3.4 – Identificação dos microrganismos

A identificação das bactérias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase negativo e *Streptococcus spp*) seguiu os seguintes testes: catalase, crescimento em caldo Tryptcase Soy Broth (TSB) com NaCl e coagulase (PENATTI, 1997; KONEMAN et al., 1993).

As bactérias Gram-negativas foram caracterizadas como da Família *Enterobacteriaceae* através dos testes de OF, Meio SIM (motilidade, produção de Indol e  $H_2S$ ), hidrólise da uréia, utilização de Citrato, Lisina Descarboxilase, Fenil Alanina Desaminase, Meio TSI (produção de gás) e as não-fermentadoras através dos testes de OF, oxidase e teste da gota pendente (PENATTI, 1997; KONEMAN et al., 1993).

#### 3.4.1 - Teste de Catalase e Coagulase para Identificação de *Staphylococcus aureus*

O teste da catalase consiste-se em colher a(s) colônia(s) isolada(s) com pá de plástico, depositar sobre uma lâmina microscópica este material junto a uma gota de água destilada, uma ou duas gotas de peróxido de hidrogênio, observando-se o desprendimento de gás na forma de bolhas (catalase positiva), confirmação do gênero *Staphylococcus*.

O segundo passo é o teste da coagulase: 0,5 ml de plasma de coelho ou humano, obtido pela adição de EDTA ao sangue, adicionar material de uma colônia tocada com a alça de platina estéril (mesma colônia usada no teste da catalase ou outra idêntica). Incubar em banho-maria a 35-37 graus e examinar a intervalos de trinta minutos por 24 horas. Se não houver

coagulação ao final desses períodos, examinar novamente os tubos após 6 e 24 horas. O teste positivo (*S. aureus*) é apresentado por qualquer grau de coagulação que se dá geralmente nas primeiras 4 horas (PENATTI, 1997; KONEMAN et al., 1993).

### 3.4.2 - Testes para Identificação de bactérias Gram-negativas

- Meio O.F. (oxidativo – fermentativo). Indicação: mudança de cor do meio (positivo).
- Oxidase-amostra, papel de filtro, e reativo tetra metil de amina. Indicação : mudança de cor do papel de filtro (positivo).
- Meio SIM : informa quanto aos testes de motilidade, produção de indol e H<sub>2</sub>S.
  - # motilidade : turvação do meio (positivo).
  - # produção de indol : adição de 3 a 4 gotas de reativo de Erlich à superfície do meio, agitação, formação de um anel vermelho (positivo)
  - # produção de H<sub>2</sub>S : escurecimento do meio em qualquer intensidade (positivo)
- Meio TSI
  - # produção de gás: presença de bolhas, rachaduras (positivo)

- Meio de Uréia  
# hidrólise da uréia: mudança de cor do meio (positivo)
  
- Meio de Citrato de Simons: permite avaliar a utilização do citrato, mudança de cor do meio (positivo).
  
- Meio LDC  
# descarboxilação da lisina: mudança de cor do meio (positivo).
  
- \* Meio de Fenil Alanina Desaminase (cloreto férrico 0,1%)  
# desaminação da Fenil Alanina: mudança de cor do meio (positivo)  
(PENATTI, 1997; KONEMAN et al., 1993)

### 3.5 – Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos “in vitro”

As amostras estocadas e subcultivadas em ágar TSA foram inoculadas (3 a 5 colônias) em 5 ml de caldo TSB, sendo tal suspensão incubada a 37° C até atingir uma turvação equivalente a escala de 0,5 de MCFarland que corresponde a uma concentração de aproximadamente  $1-2 \times 10^8$  UFC/mL. Com o auxílio de uma swab, a cultura foi semeada em placas de ágar Mueller Hinton de modo a obter um crescimento confluyente. Os discos de antibióticos foram aplicados sobre a superfície das placas, que foram incubadas por 24 - 48 horas a 37° C .

A técnica foi realizada seguindo-se a metodologia do "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS, 1997), utilizando-se os seguintes discos de antibióticos:

- *S. aureus*: oxacilina, ciprofloxacina, ceftazidima, clindamicina, gentamicina, cefalotina, vancomicina.
- Gam-negativos: ciprofloxacina, ceftazidima, cefalotina, gentamicina, imipenem, aztreonam.

#### 4/ - Análise Estatística

Os dados epidemiológicos foram analisados através do programa Statística 4.5 for Windows (Copyright, 1993) e Epi - Info Versão 5.0 (Dean et al., 1990), utilizando-se os testes  $\chi^2$ , exato de Fisher e *t* de Student.

#### 5 - Comissão de Ética

O consentimento por parte familiar foi obtido através de um formulário assinado pelos mesmos, acrescentando a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética do HC-UFU (Anexo II).



#### IV – RESULTADOS

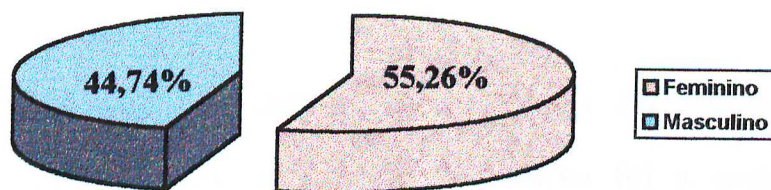
Foram internadas na UTI-P, por um período superior a 48 horas, 47 crianças, das quais em 38 (80,85%) houve indicação de ventilação mecânica, em função de insuficiência respiratória, sendo que 39,47% dos pacientes apresentaram falência respiratória como indicação de UTI, seguindo-se sofrimento cerebral difuso (23,68%) (Tabela 1), no período de Setembro/01 a Maio/02, excetuando-se o mês de Dezembro/01.

**Tabela 1 - Distribuição das crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, de acordo com a indicação de UTI, no período de setembro/01 a maio/02.**

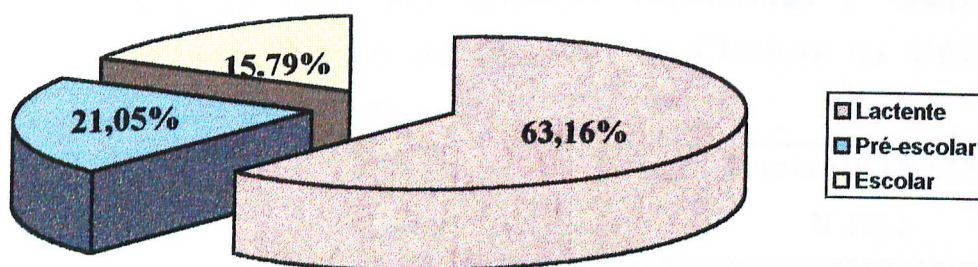
INDICAÇÃO DE UTI	N	%
Insuficiência respiratória aguda	15	39,47
Sufrimento cerebral difuso	09	23,68
Choque séptico	04	10,53
Choque hemodinâmico	03	07,89
PTZ*	04	10,53
POI**	03	07,89
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>100,00</b>

Politraumatismo\*, Pós-operatório imediato\*\*

As características demográficas das crianças são demonstradas nas Figuras 1 e 2, sendo que 55,26% eram do sexo feminino (Figura 1), e a maioria com idade entre 29 dias a 2 anos (Figura 2).



**Figura 1 – Distribuição percentual dos pacientes conforme o sexo.**



**Figura 2 – Distribuição percentual dos pacientes em relação à idade no momento do estudo.**

OBS : Lactente – 29 dias a 2 anos de vida  
 Pré-escolar – 2 anos a 7 anos de vida  
 Escolar – 7 anos a 13 anos de vida

Cerca de 60,52% das crianças estavam internadas no próprio HC-UFG antes da transferência para a UTI-P, das quais 26,31% na Enfermaria de Pediatria e 34,21% no Pronto Socorro de Pediatria; as restantes (39,47%) vieram encaminhadas do domicílio (18,42%) e de outro hospital (21,05%).

A entubação das crianças foi realizada na UTI-P (52,63%), no Pronto Socorro (23,68%), no Centro cirúrgico (15,79%), na Enfermaria de Pediatria (2,63%) e em outro hospital (5,26%). Entre os pacientes que desenvolveram PAV, 69,23% foram entubados na Unidade, ao contrário do

observado com aqueles que não desenvolveram pneumonia, sem que a diferença fosse significativa ( $p=ns$ ).

Na ficha de internação, a metade das crianças foi referida como hígida, sendo que nas restantes, a doença do refluxo foi a mais comum doença de base (31,58 %), com maior expressão no grupo com PAV (42,8%), apesar da diferença não ser significativa ( $p=0,67$ ,  $OR=2,20$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Doença de base das crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

Doença de base	PAV (N=13) N (%)	Controle (N=25) N (%)
DRGE*	3 (42,80)	3 (25,00)
Tu SNC**	0	2 (16,66)
Cardiopatia congênita	1 (14,28)	3 (25,00)
Atresia esofágica	2 (28,57)	0
Leucemia	0	1 (08,33)
SIDA***	0	1 (08,33)
Outras	1 (14,28)	2 (16,66)
<b>Total</b>	<b>7 (100,00)</b>	<b>12 (100,00)</b>

Doença do refluxo gástrico esofágico\*, Tumor do Sistema Neural Central\*\*, Síndrome da imunodeficiência adquirida\*\*\*

Entre as 38 crianças com prótese ventilatória, 17 (44,74%) apresentaram sinais/sintomas, bem como imagem radiológica de pneumonia, sendo que em quatro (23,52%) não foi possível a confirmação microbiológica (falso-negativos) (Tabela 3); estes pacientes tiveram uma terapia antibiótica adequada e 75% tiveram uma boa evolução (Quadro I).

X Entre os oito pacientes com resultado falso positivo, 75% apresentavam algum tipo de alteração do nível de consciência, justificando as altas taxas de colonização (Quadro II).

**Tabela 3** - Distribuição das crianças com prótese ventilatória, segundo a presença ou ausência de pneumonia e a densidade bacteriana do aspirado traqueal.

Contagem ≥ 10 <sup>6</sup> UFC/mL*	Pneumonia		Total
	(critérios clínicos/radiológicos)		
	Sim	Não	
	N (%)	N (%)	N (%)
Sim	13 (76,47)	8 (38,09)	21 (55,26)
Não	4 (23,52)	13 (61,90)	17 (44,74)
Total	17 (100,00)	21 (100,00)	38 (100,00)

Sensibilidade -76,5 %, Especificidade-61,9%, Valor preditivo positivo- 61,9%, Valor preditivo negativo -76,5%  
unidades formadora de colônia\*

**Quadro I – Relação das crianças com diagnóstico clínico-radiológico de PAV sem confirmação microbiológica (falso-negativos)**

N	Antibiótico ( internação )		Pneumonia H* / C** / PAV	Evolução
	Antes	Após		
1	-	Ampicilina, Oxacilina	PAV	Alta
2	Ceftriaxone, Oxaci lina	Ceftriaxone, Oxacili na	C	Alta
3	Ceftriaxone	Cefepime , Amicacina	H	Alta
4	Ceftriaxone, SMX+TRM***	Cefepime, Oxacilina, Vancomicina, Meropenem, SMX+TRM	H	Óbito

Hospitalar\*, Comunitária\*\*, Sulfametaxazol+Trimetropim\*\*\*

**Quadro II – Relação das crianças com contagens microbiológicas  $\geq 10^6$  UFC/mL no aspirado traqueal, sem diagnóstico clínico-radiológico de PAV (falso-positivos)**

N	Diagnóstico. Causa da internação.
1	Doença do refluxo
2	Mal convulsivo
3	Sofrimento cerebral
4	Politrauma
5	Politrauma
6	Leucemia, choque séptico
7	Traumatismo craniano
8	Tetralogia de Fallot

✓ Nesta investigação, a maioria dos casos de pneumonia (15/17-88,24%) foi de natureza hospitalar, dos quais 13 (86,66%) foram associadas à prótese ventilatória. As outras duas restantes, embora sendo pneumonia hospitalar, não tiveram o diagnóstico de PAV (Tabela 4) e foram referidas mais detalhadamente no Quadro I.

✓ Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de pneumonia, segundo a presença de critérios clínico-radiológicos e microbiológicos, e a natureza da pneumonia.

Natureza	Total N (%)	PAV	Pneumonia	
			Clínica-radiológica N (%)	Microbiológica N (%)
Hospitalar	15 (88,24)	Sim	13 (76,47)	12 (92,30)
		Não	02 (11,76)	0
Comunitária	02 (11,76)	Não	02 (11,76)	01 (07,69)
Total	17 (100,00)		17 (100,00)	13 (100,00)

*antes da 3*

A classificação das PAVs quanto ao tempo de manifestação indicou uma predominância de pneumonias tardias (53,85%) sob as precoces (46,15 %) (Tabela 3).

**Tabela 5** - Classificação das pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) quanto ao tempo de incubação, em crianças internadas na UTI -P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.

Classificação	Diagnóstico de PAV			
	Clínico-radiológico		Microbiológico	
	N	%	N	%
<b>Precoce</b> ( $< 4$ dias)	06	46,15	06	50,00
<b>Tardia</b> ( $\geq 4$ dias)	07	53,85	06	50,00
<b>TOTAL</b>	13	100,00	12	100,00

Os fatores de risco analisados (Tabela 9), não demonstraram diferenças significantes estatisticamente entre os grupos caso e controle, embora apresentassem valores mais elevados nas crianças com PAV, com destaque para o tempo de internação no HC (17,42 vs 14,40 dias), tempo de ventilação mecânica (8,46 vs 7,44 dias), reinternações (77% vs 48%), uso prévio de antibióticos (69,23% vs 36%) e mais de três procedimentos invasivos (92,31 % vs 88%).

**Tabela 6** - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.

Fator de risco		PAV (N=13)	Controle (N=25)	p
<hr/>				
Idade (X) (meses)		34,75 (2 – 136)	32,22(1,13 – 140)	0,66
Sexo	M	06 (46,15 %)	10 (40,00%)	0,98
	F	07 (53,85 %)	15 (60,00%)	
<hr/>				
Tempo (X) de internação no				
HC (dias)		17,42 (4 – 69)	14,40 (2 – 42)	0,51
<hr/>				
Tempo (X) de ventilação				
mecânica (dias)		08,46 (3 – 21)	07,44 (1 – 41)	0,72
Reinternações /		10 (77,00%)	12 (48,00%)	0,17
transferências				
Uso prévio de antibióticos		09 (69,23 %)	09 (36,00 % )	0,10
<hr/>				
Procedimentos invasivos				
≥ 3		12 (92,31 %)	22 (88,00%)	0,88
< 3		01 (07,69 %)	03 (12,00%)	

✓ No tocante, a evolução para o óbito (Tabela 7) , também apresentou valor mais elevado no grupo com pneumonia (23,08%), quando comparado ao grupo controle (16%), sem diferença estatística (p=0,67).



**Tabela 7 - Evolução (óbitos) de crianças com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

<b>Pneumonia</b>	<b>PAV (N=13) N (%)</b>	<b>Controle (N=25) N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Precoce</b>	02 (15,38)	-	
<b>Tardia</b>	01 (07,69)	-	
<b>TOTAL</b>	03 (23,08)	04 (16,00)	0,67

No grupo com PAV, 69,21% das crianças já utilizavam antibióticos antes da ventilação mecânica, comparado com 36% no grupo controle ( $p=0,10$ ,  $OR=4$ ). Após a instituição da ventilação mecânica, 84,61% das crianças com pneumonia utilizaram mais que dois antibióticos versus 72,% do grupo controle ( $p=0,64$ ,  $OR=2,14$ ), destes 20% utilizaram apenas um antibiótico ( $p=0,60$ ,  $OR= 3,00$ ) (Tabela 8).

**Tabela 8 - Uso de antimicrobianos antes e após ventilação mecânica (VM) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

<b>Antimicrobiano (número)</b>	<b>PAV (N= 13)</b>		<b>Controle (N=25)</b>	
	<b>Antes VM N (%)</b>	<b>Após VM N (%)</b>	<b>Antes VM N (%)</b>	<b>Após VM N (%)</b>
<b>0</b>	04 (30,76)	01 (07,69)	16 (64,00)	02 (08,00)
<b>1</b>	03 (23,07)	01 (07,69)	02 (08,00)	05 (20,00)
<b>2</b>	04 (30,76)	06 (46,15)	05 (20,00)	08 (32,00)
<b>&gt;2</b>	01 (07,69)	05 (08,46)	02 (08,00)	10 (40,00)
<b>?</b>	01 (07,69)	-	-	-
<b>TOTAL</b>	13 (100,00)	13 (100,00)	25 (100,00)	25 (100,00)

Quando da consideração dos vários antibióticos prescritos, as cefalosporinas foram mais utilizadas tanto antes quanto após a ventilação mecânica, em ambos os grupos, com os aminoglicosídeos (21,21% vs 07,59%) ( $p=0,13$ ,  $OR=3,69$ ) e a oxacilina (15,15 % vs 07,59%) ( $p=0,57$ ,  $OR=1,98$ ), sobressaindo nas crianças com PAV após a VM (Tabela 9).

**Tabela 9 - Antimicrobianos prescritos antes e após ventilação mecânica (VM) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

Antibiótico	PAV (N=13)		Controle (N=25)	
	Antes VM N (%)	Após VM N (%)	Antes VM N (%)	Após VM N (%)
Penicilina	03 (21,43)	05 (15,15)	03 (12,00)	09 (11,39)
Oxacilina	01 (07,14)	05 (15,15)	02 (08,00)	06 (07,59)
Vancomicina	02 (14,28)	02 (06,06)	03 (12,00)	08 (10,13)
Aminoglicosídeos	01 (07,14)	07 (21,21)	01 (04,00)	06 (07,59)
Cefalosporinas	05 (35,71)	11 (33,33)	06 (24,00)	22 (27,85)
Outros	02 (14,28)	03 (09,09)	04 ( 6,00)	08 (10,13)
<b>TOTAL</b>	<b>14 (100,00)</b>	<b>33 (100,00)</b>	<b>25 (100,00)</b>	<b>79 (100,00)</b>

Embora as freqüências de fungos, bacilos gram-negativos e particularmente *S.aureus* fossem mais altas nas crianças que desenvolveram PAV, a maioria (78,95%) apresentou uma microflora da orofaringe já alterada nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica, como mostram os dados da Tabela 10. 5

**Tabela 10<sup>5</sup> - Microflora de orofaringe alterada nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica, em crianças internadas na UTI-P do HC da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

Microflora alterada / Microrganismo	PAV (N=13) N (%)	Controle (N=25) N (%)
BGN*	06 (46,15)	08 (32,00)
<i>S.aureus</i>	07 (53,85)	05 (20,00)
<i>Candida spp.</i>	07 (53,85)	12 (48,00)
<b>Total</b>	<b>11 (84,61)</b>	<b>19 (76,00)</b>
Bacilos Gram-negativos*		

A identificação das bactérias associadas a microflora do trato respiratório, independente do tempo de coleta do espécime clínico, está relacionada na Tabela 11<sup>6</sup>, verificando-se um predomínio de bacilos gram-negativos (BGN) (55%), com uma maior frequência de representantes da família *Enterobacteriaceae* (65,15%). Nesta análise não foram incluídas amostras provenientes de crianças com pneumonia. No grupo com PAV (13 crianças), excetuando-se 2 casos, nos demais foi observada uma relação entre o microrganismo da flora do trato respiratório (orofaringe ou traquéia) e o agente causador de pneumonia.

**Tabela 11<sup>6</sup> - Bactérias colonizadoras do trato respiratório das crianças, isoladas por cultura qualitativa de orofaringe e quantitativa de AE com contagem  $<10^6$  UFC/mL**

Microrganismo	N	%
<i>S.aureus</i>	54	45,00
<i>Enterobacteriaceae</i>	43	35,83
Não - fermentadores	23	19,17
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,00</b>

No total, a colonização por fungos foi observada em 24 crianças (63,15%), sendo que os fatores de risco intrínsecos (tempo de internação) e extrínsecos (Tabela 12), não foram estatisticamente significantes quando da comparação dos grupos com e sem este microrganismo no trato respiratório, nem quando comparados os sub-grupos com e sem PAV (Tabela 12).

**Tabela 12 - Características demográficas e fatores de risco para colonização por *Candida spp.* em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

Fator de risco	Colonização					
	Sim (N=24)			Não (N=14)		
	PAV* N=10	Controle N=14	p	PAV N=3	Controle N=11	p
Duração (X) da internação (dias) (variação)	12,55 (6,5-28)	13,65 (4 - 42)	0,78	33,66 (5-69)	15,45 (2-35)	0,12
Duração (X) da **VM (dias) ( variação)	7,4 (3 - 17)	8,36 (2 - 41)	0.79	12 (4-21)	6,36 (1-20)	0,24
Terapia Antibiótica	9 (90,00%)	13 (92,86%)	0.61	3 (100,00%)	10 (90,90%)	0,46
Terapia Antifúngica	2 (20,00%)	3 (21,43%)	0,67	0	2 (18,18%)	0,89

Pneumonia associada à ventilação mecânica\*

Ventilação mecânica\*\*

Houve um predomínio de bactérias Gram-negativas (79,17%) com destaque para *K pneumoniae* (45,83 %), *P.aeruginosa* (16,66%) e *S.aureus* (16,66%) entre os patógenos isolados das crianças com pneumonia (Tabela 13).

Tabela 13 - Microrganismos associados à etiologia de pneumonias em crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI -P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.

Microrganismo	N (%)
<b>Bacilos Gram-negativos</b>	19 (79,17)
<i>Enterobacteriaceae</i>	14 (58,33)
<i>K.pneumoniae</i>	11 (45,83)
Outras	03 (12,50)
Não - Fermentadores	05 (20,83)
<i>P.aeruginosa</i>	04 (16,66)
<i>Acinetobacter spp.</i>	01 (04,17)
<b>Cocos Gram-positivos</b>	05 (20,83)
<i>S.aureus</i>	04 (16,66)
SCN*	01 (04,16)
<b>TOTAL</b>	<b>24 (100,00)</b>

*Staphylococcus coagulase negativo\**

A frequência de etiologia mista foi de 30,77% das crianças (Tabela 14).

**Tabela 14 - Pneumonias mono e polimicrobianas em crianças submetidas à ventilação mecânica, internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.**

<b>Etiologia</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Monomicrobiana</b>	09	69,23
<b>Polimicrobiana</b>	04	30,77
<b>TOTAL</b>	13	100,0

P - 0,013 , OR- 6,25

Antis 8 A presença de patógenos multiresistentes, ou seja, com resistência a diferentes classes de antibióticos (Tabela 15), foi mais comum entre os isolados de *Enterobacteriaceae* (6/14-42,86%), do que entre os de bacilos não fermentadores (0/5), entre os isolados de *Staphylococcus* foi de 60% (3/5), estes resistentes à oxacilina.

8

Tabela 13 – Espectro de resistência bacteriana dos isolados do aspirado traqueal (contagem  $\geq 10^6$  UFC/mL) de crianças submetidas à ventilação mecânica na UTI - P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.

Microorganismo	N	Antimicrobianos* ( N % )								
		CF	CAZ	AT	IMP	CIP	GEN	VAN	OX	CL
<i>K. pneumoniae</i>	11	09 (81,82)	06 (54,54)	07 (63,64)	0	01 (9,09)	01 (9,09)	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	03	03 (100,0)	0	02 (66,66)	0	0	0	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	04	03 (75,00)	0	03 (75,00)	0	0	0	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	01	01 (100,00 )	0	01 (100,0)	0	0	0	-	-	-
<i>S.aureus</i>	04	02 (50,00)	03 (75,00)	-***	-	01 (25,00)	02 (50,00)	0	02 (50,00)	01 (25,00)
SCN**	01	01 (100,0)	01 (100,0)	-	-	0	0	0	01 (100,0)	01 (100,0)
<b>TOTAL</b>	24	19 (79,16)	10 (41,66)	13 (54,16)	0	02 (08,33)	03 (12,5)	0	2 (08,33)	02 (08,33)

Antimicrobianos\* - CF-cefalotina / CAZ - Cefazidima / AT - aztreonam / IMP - imipenem / CIP - ciprofloxacina / GEN - gentamicina / VAN - vancomicina / OX - oxacilina / CL - clindamicina

*Staphylococcus* coagulase negativo\*\*  
não testado\*\*\*

Os principais agentes de PAV precoce foram da família *Enterobacteriaceae* (6/9-66,66%), enquanto que nas tardias, foi o MRSA (*S.aureus* resistente à oxacilina) (33,33 %) (Tabela 16).

Tabela 16 - Agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (precoce e tardia) em crianças internadas na UTI-P, no período de setembro/01 a maio/02.

Microrganismo	PAV	
	Precoce N(%)	Tardia N(%)
<i>K.pneumoniae</i> (5)	4 (44,44)	1 (16,66)
Outras <i>Enterobacteriaceae</i> (2)	2 (22,22)	0
<i>P.aeruginosa</i> (2)	1 (11,11)	1 (16,66)
<i>Acinetobacter spp.</i> (1)	0	1 (16,66)
<i>S.aureus</i> (4)	2 (22,22)	2 (33,33)
SCN* (1)	0	1 (16,66)
TOTAL	9 (100,00)	6 (100,00)

*Staphylococcus coagulase negativo\**

Os agentes responsáveis pelas PAVs referidos na Tabela 16, quando comparados quanto à sua resistência aos antimicrobianos evidenciou a participação de *Staphylococcus* resistentes à oxacilina apenas nas formas tardias. Entre os isolados de *K.pneumoniae*, o responsável pela PAV tardia juntamente com outras duas amostras de PAV precoce, apresentaram multiresistência, ou seja, resistência a dois ou mais grupos de antibióticos (Tabela 17).



Tabela 17 - Espectros de resistência bacteriana de agentes de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em crianças internadas na UTI-P do Hospital de Clínicas da UFU, no período de setembro/01 a maio/02.

Microrganismos	PAV	
	Precoce ( N=9 )	Tardia ( N=6 )
<i>K.pneumoniae</i>	CF,CIP (1), CF,CAZ,AZ(1), CF,AZ,GEN (1), -** (1)	CF, CAZ, AZ (1)
Outras	CF,AZ (2 )	-
<i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>P.aeruginosa</i>	CF,AZ (1)	CF,AZ (1)
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	CF,AZ (1)
<i>S.aureus</i>	CAZ (2)	OX (2)
SCN*	-	OX (1)
<i>Staphylococcus coagulase negativo*</i> susceptível**		

## V – DISCUSSÃO

---

Embora a literatura sobre pneumonias hospitalares associadas à ventilação mecânica seja extremamente rica em pacientes adultos, o mesmo não ocorre em relação às crianças (BROOK, 1995). Nesta investigação, foram analisadas 38 crianças submetidas à prótese ventilatória, proveniente de fracasso respiratório, que na maioria dos casos resultou de pneumonia.

As PAVs estão usualmente associadas à altas taxas de mortalidade (33% a 55%) (HAYNER; BUGHMAN, 1995) em pacientes adultos (GRUSON et al., 2000; FAGON, 1993; RELLO, 1993). Embora seja uma das complicações mais freqüentes em crianças entubadas, há poucos relatos sobre a mortalidade associada à este procedimento invasivo nestes pacientes (BROOK, 1995), entre os quais [destacam-se os de Tullu et al. (2000) em um hospital Indiano, apresentando taxa de mortalidade de 47,4%,] semelhante à de adultos. [Na nossa casuística, uma proporção menor de crianças (18,42%) evoluiu para o óbito.]

As pneumonias são a síndrome infecciosa de diagnóstico mais difícil (BONTEN et al., 1994; GONTIJO FILHO, 2002). A principal justificativa decorre da utilização de critérios clínico-radiológicos, os quais carecem de sensibilidade e particularmente de especificidade em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), resultando num aumento do diagnóstico de pneumonias, particularmente naqueles pacientes submetidos à ventilação mecânica (FLANAGAN, 1999).

O diagnóstico microbiológico é mais complexo e oneroso porque exige preferencialmente a utilização de espécimes clínicos minimamente

contaminados (BASELSKI; WUDERING, 1944), como o lavado broncoalveolar (BAL) e escovado protegido (PSB), que exigem usualmente a utilização de broncofibroscopia, além de avaliação microbiológica quantitativa, caracterizados por alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (MARQUETTE *et al.*, 1993).

Alguns relatos, (EL-EBIARY *et al.*, 1993; RUIZ *et al.*, 2000; TORRES; EL-EBIARY, 1998), demonstram uma correlação entre culturas quantitativas de aspirado endotraqueal e BAL / PSB, sugerindo que este método mais barato e menos invasivo pode ser equivalente às técnicas broncoscópicas (EL-EBIARY *et al.* 1993, TORRES; EL-EBIARY, 1998), apesar da sensibilidade e especificidade de suas culturas quantitativas não serem bem definidas, oscilando de 38 a 100% e 14% a 100%, respectivamente (PITTET; BONTEN, 2000). Jourdain *et al.* (1995) demonstraram uma melhora da especificidade de 66% para 84%, ao aumentar o ponto de corte de  $10^5$  UFC/mL para  $10^6$  UFC/mL. Marquete *et al.* (1993) também encontraram uma alta especificidade (83%) com o ponto de corte de  $10^6$  UFC/mL.

Nossos resultados utilizando cultura quantitativa de AE, com ponto de corte de  $10^6$  UFC/mL, apontaram uma sensibilidade de 76,5% e especificidade de 61,9%, correspondendo aos valores referidos anteriormente por Pittet e Bonten (2000).

O maior problema da utilização do AE em pacientes adultos é a sua baixa especificidade (JOURDAIN *et al.*, 1997). Neste estudo, foram encontrados oito resultados falso-positivos em crianças sem diagnóstico clínico-radiológico de PAV. Embora a doença do refluxo fosse a mais

freqüente das doenças de base (31,58%) nas crianças incluídas neste estudo, apenas uma relacionou-se entre estes falso positivos. A maioria deles (75%) apresentou alteração no nível de consciência, resultando em aspiração de secreções do trato respiratório superior, como justificativa do alto nível de colonização, como usualmente relatado em adultos (MOSCONI et al., 1991; JOSHI et al., 1992). Entretanto, nenhum destes casos apresentou critérios clínicos/radiológicos de PAV, diferentemente do descrito na população adulta, entre os quais os resultados falso-positivos são representados por síndrome da resposta inflamatória sistêmica e outras pneumopatias, como neoplasias e embolia pulmonar (Delclaux et al. 1997, Wunderink et al. 1992, Sutherland et al. 1995).

Em função destes pacientes, o valor preditivo positivo foi de 61,9%, ao contrário, inferior ao valor preditivo negativo que foi de 76,5%. Os quatro pacientes com resultados falso negativos, todos com evidência clínica-radiológica de pneumonia hospitalar (3) e comunitária (1) e ausência de uma contagem microbiológica  $\geq 10^6$  UFC/mL, foram atribuídos a terapia antimicrobiana instituída que resultou em evolução favorável de três crianças. O quarto paciente, que apresentava como doença de base SIDA, evoluiu para o óbito, apesar da história de utilização de sete antimicrobianos.

Em estudo por nós (RODRIGUES, 2000) realizado no mesmo hospital, na UTI de adultos, os resultados quando da comparação de critérios microbiológicos com os clínico-radiológicos no diagnóstico de pneumonia quanto à sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo foram de 33%, 52,9%, 38,50% e 47,36%, portanto muito inferiores

aos encontrados nesta investigação em crianças, reflexo da maior complexidade e dificuldade do diagnóstico de pneumonias em pacientes clínicos adultos, que apresentam mais comumente, outras síndromes de diagnóstico similar às pneumonias (WUNDERINK et al., 1992; SUTHERLAND et al., 1995).

As pneumonias hospitalares em adultos críticos variam entre 10-65% (KOLLEF et al., 1993; TORRES et al., 1990; CRAVEN et al., 1988; LEU et al., 1989), quando comparadas às demais síndromes infecciosas. [Na nossa investigação em crianças, cerca de 40% (39,47%) das mesmas, desenvolveram pneumonia de natureza hospitalar, das quais a maioria (86,66%) foi de PAV e de crianças que estavam internadas em outras Unidades (Enfermaria, Pronto Socorro) do próprio hospital ou foram transferidas de outro nosocômio (86,66%). A taxa de crianças com PAV verificada no nosso estudo (13 / 38 crianças-34,21%), foi muito próxima da referida por Tullu et al. (2000) na Índia, em que foi relatado PAV em 32,20% das 59 crianças sob VM.]

[Considerando-se de forma particular as PAVs, onde o principal fator de risco é a presença do tubo endotraqueal e o tempo de VM (CRAVEN et al., 1998), outros fatores também estão associados com estas infecções em pacientes adultos, como a má nutrição, alimentação enteral, idade avançada, nível de consciência afetado, gravidade da doença de base (COOK, 2000; FAGON et al., 1989), e procedimentos invasivos (CRAVEN et al., 1998). Em crianças, Tullu et al. (2000) encontraram como fator de risco significativo o uso de ventilação mecânica por tempo superior à 48 horas e estadia prolongada na UTI-P (mais que 3 dias). ]

No nosso estudo, embora o tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica, presença de reinternações, uso prévio de antibióticos, uso de mais que três procedimentos invasivos e evolução para o óbito, apresentassem uma maior relação com o grupo com PAV quando comparados com o grupo controle, os dados não foram estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ).

A colonização prévia do trato respiratório é freqüente em pacientes ventilados mecanicamente por bactérias entéricas Gram-negativas tais como *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *P.aeruginosa*, e Gram-positivos como *S.aureus* (VINCENT et al., 1995). Neste estudo, a colonização prévia da orofaringe pelas mesmas espécies de microrganismos causadores de pneumonias, ocorreu em 84,61% das crianças com PAV. Na investigação de Migdal et al. (1999), 100% das crianças com cultura positiva de BAL, apresentaram colonização do equipamento ventilatório pelo mesmo microrganismo.

Como foi referido anteriormente para pneumonia, os fatores predisponentes associados estão usualmente também relacionados com alterações na microbiota, destacando-se o tubo endotraqueal e o seu tempo de uso, as condições clínicas do paciente e fatores extrínsecos como o uso de antimicrobianos (SILVESTRI et al., 1999; BONTEN et al., 1996).

A administração prévia de antibióticos é um fator significativo de risco não apenas para a alteração na microbiota, mas também para pneumonia por microrganismos resistentes (CHENOWETH; LYNCH, 1997). A aspiração de secreções do trato respiratório superior é considerada como a principal via

de acesso de microrganismos ao pulmão com risco potencial de desenvolvimento de pneumonia (LUNA et al., 1999).

Na nossa casuística, cerca de 80% das crianças submetidas à prótese ventilatória (PV) apresentavam uma microbiota já alterada nas primeiras 24 horas de internação, com presença de bacilos Gram-negativos (36,84%), *S.aureus* (31,57%) e fungos (50%), resultante provavelmente da PV, tempo de internação hospitalar, reinternações e uso de antimicrobianos, verificando-se uma proporção ainda maior (84,61%) naquelas que desenvolveram PAV.

A alteração mais freqüente encontrada na microbiota das crianças, foi a presença de fungos em cerca de 54% e 48% no grupo com PAV e sem PAV, respectivamente. No total, considerando-se o monitoramento deste microrganismo no decorrer do estudo, 63,15% das crianças apresentaram-se colonizadas, sem uma relação com a duração da internação, VM, terapias antibiótica e antifúngica, quando da comparação dos grupos com e sem PAV. Estes resultados se assemelham aos de Palabiyikoglu et al. (2001), exceto a terapia antibiótica e a presença de neutropenia (não considerada neste estudo), que o pesquisador encontrou diferença significativa.

O valor de culturas quantitativas de espécimes respiratórios no diagnóstico de pneumonia por *Candida spp.* é controvertido (EL-EBIARY et al., 1997; PITTET et al., 1994; PALABIYIKOGLU et al., 2001), representando apenas colonização (PALABIYIKOGLU et al., 2001), apesar de sua importância crescente como causa de sepse e infecções urinárias em pacientes críticos (BECK-SAGUE; JARVIS, 1993; EDWARDS, 1997; FRIDKIN; JARVIS, 1996).

No tocante aos antimicrobianos, verificou-se nesta investigação que cerca de 70% das crianças já utilizavam estes fármacos antes da VM, ao contrário do grupo controle, onde a prescrição foi restrita a 36%(p=ns), sendo que após a adoção deste procedimento invasivo, o uso de mais que dois antibióticos foi também mais observado (84,61%) no grupo com PAV do que no controle (72%). A combinação de antimicrobianos de forma empírica é tradicionalmente utilizada no tratamento de pneumonias hospitalares em adultos e crianças, incluindo cefalosporinas, aminoglicosídeos e fluorquinolonas (GRUSON et al., 2000). Na UTI-P do HC-UFU, as cefalosporinas representaram 29,14% dos antibióticos utilizados, seguidas de vancomicina (15,89%) e penicilinas (13,25%).

Na etiologia de pneumonias em crianças, o destaque também é para as BGN (BOWEN-JONES et al., 1992; APTE et al., 1992; GRAP; MUNRO, 1997). Brook (1979, 1995) relata a participação de 60% destes microrganismos, sendo de 40% *Enterobacteriaceae* e 20% de não-fermentadores. Na nossa casuística, foram encontrados resultados semelhantes entre os 13 pacientes com critérios clínicos/radiológicos e microbiológicos de pneumonia hospitalar, uma maioria (79,17%) de BGN entre os agentes, com predomínio de *K.pneumoniae* (45,83%), *P.aeruginosa* (16,66%), e *S.aureus* (16,66%) entre os Gram-positivos. Na avaliação de crianças internadas em UTI e sob VM, Tullu et al. (2000) praticamente só encontraram BGN (98,96%), com predomínio de *E.coli* (34,40%) e *Klebsiella spp.* (30,20%). A participação de BGN com multiresistência aos antimicrobianos é extremamente usual em pneumonias em pacientes adultos críticos (TROUILLET et al., 1998), neste estudo ficou restrita à amostras



de *Enterobacteriaceae* (42,86%). Quanto aos Gram-positivos, o *S.aureus* apresentou frequência de 16,66% e o fenótipo MRSA multiresistente respondeu por 50% dos isolados deste microrganismo.

A possibilidade de etiologia polimicrobiana é freqüente nas PAVs e respondeu por 30,77% dos casos, semelhante aos valores publicados na literatura por Brook (1995) e Tullu et al. (2000), que foram correspondentes a 30% e 37,14%, respectivamente.

A classificação das PAVs quanto à sua manifestação em precoce e tardia, é clássica em pacientes adultos, com frequências parecidas (COOK, 2000) mas etiologia distintas. [No nosso estudo, encontramos 53,85% de PAVs tardias e 46,15% de precoces. Enquanto as precoces apresentam um prognóstico usualmente melhor que as tardias, predominando bactérias susceptíveis aos antibióticos, nas últimas, os agentes mais comuns são *P.aeruginosa*, MRSA e outras bactérias resistentes] (PINGLETON et al., 1992; RELLO et al., 1994). Nesta investigação, agentes de *Enterobacteriaceae* sobressaíram-se (66,66%) na etiologia das PAVs precoces e o MRSA (33,33%) nas tardias. Ao contrário do comumente encontrado em adultos, BGN não-fermentadores não tiveram enfoque quanto à multiresistência nas pneumonias tardias, destacando-se nestas os fenótipos de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo* resistentes à meticilina, conforme citado anteriormente por Pingleton et al. (1992) e Rello et al. (1994). >

## VI - CONCLUSÕES

---

*Tudo* ✓ Os critérios microbiológicos no diagnóstico de PAVs apresentaram taxas de sensibilidade e valor preditivo negativo acima de 75%.

✓ No total de pneumonias incluídas nesta investigação, a etiologia foi predominantemente de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Houve concordância entre os isolados da orofaringe e os agentes causadores de PAV em 84,61% dos casos.

✓ As PAVs tardias foram mais observadas que as precoces, sobressaindo-se na etiologia MRSA e membros da família *Enterobacteriaceae*, respectivamente.

✓ Observou-se uma maior relação entre os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, e a mortalidade com as crianças que desenvolveram PAV, embora sem diferenças estatística comparando-se com o grupo controle.

✓ A maioria das crianças apresentou uma microbiota já alterada quando da admissão na UTI-P, decorrente de uma associação mais evidente com o uso de antibióticos e relato de reinternações.

✓ Em síntese, as PAVs em crianças foram muito freqüentes, com participação expressiva de microrganismos resistentes, e uma mortalidade importante. Considerando-se que não foi observada nenhuma criança com manifestações clínico-radiológicas de pneumonia entre aquelas com resultados falso-positivos microbiológicos ( $\geq 10^6$  UFC/mL), ao contrário do observado comumente em adultos, a utilização de cultura de AE em crianças, pode ser uma alternativa importante que permitiria uma melhor abordagem nestes pacientes.

## ***VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

AKÇA, O. et al. Risk factors for Early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients. **Anesthesiology**, v.93, p.638-645, 2000.

APTE, N. M. et al. Gastric colonisation and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: A randomized, controlled trial. **Critical Care Medicine**, v.20, p.590-593, 1992.

BASELSKI, V. S.; WUDERING, R. G. Practical laboratory guidelines for performing respiratory cultures on patients with ventilator-associated pneumonia. **Clinical Microbiology Newsletter**, v.16, p.65-69, 1944.

BECK-SAGUE, C. W.; JARVIS, W. R. National Nosocomial Infections Surveillance system. **Journal of Infection Diseases**, v.167, p.1247-1251, 1993.

BONTEN, M. J. M. et al. Problems in diagnosing nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a review. **Critical Care Medicine**, v.22, p.1683-1691, 1994.

BONTEN, M. J. M. *et al.* Risk factors for pneumonia and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.154, p.1339 - 1346, 1996.

BOWEN-JONES, J.; WESLEY, A.; van den ENDE, J. Nosocomial colonisation and infection in a paediatric respiratory intensive care unit. **South African Medicine**, v.82, p.309-313, 1992.

W BROOK, I. Pneumonia in mechanically ventilated children. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.27, p.619-622, 1995.

CHENOWETH, C.; LYNCH, J. P. Antimicrobial resistance: implications for managing respiratory failure. **Current Opinion Pulmonology Medicine**, v.3, p.159-169, 1997.

COOK, D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. **Intensive Care Medicine**, v.26, p.531-537, 2000.

COPYRIGHT STATSOFT, Inc. **Statistica for Windows 4.5.**, 1993.

W CRAVEN, D. E. et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. **Archives Internal Medicine**, v.148, p.1161-1168, 1988.

CRAVEN, D. E.; STEGER, K. A.; BARBER, T. W. Preventing nosocomial pneumonia : state of the art and perspectives for the 1990s. **American Journal of Medicine**, v.91, p. S44-S53, 1991.

CRAVEN, D. E.; STEGER, K. A. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. **Chest**, v.108, p. S1-16S, 1995.

CRAVEN, D. E.; STEGER, A. K.; LAFORCE, F. M. Pneumonia. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital infections**. 4. ed. Philadelphia : Lippincott – Raven , 1998. Cap. 32, p. 487 – 513.

DEAN, A. G. *et al.* Epi Info, Versão 5.0: A word processing, database, and statistics program for epimiology on microcomputers. Stone Mountain, GA: USD, Ins; 1990.

DELCLAUX, C. *et al.* Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.156, p.1092 – 1098, 1997.

EDWARDS, J. E. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of sever candidal infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.25, p.43-49, 1997.

EL-EBIARY, M. *et al.* Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **American Review of Respiratory Disease**, v.148, p.1552-1557, 1993.

EL-EBIARY, M. et al Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.156, p.583-590, 1997.

FAGON, J.Y. et al. Nosocomial pneumonia in patient receiving continuous mechanical ventilation: prospective analyses of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. **American Review of Respiratory Disease**, v.139, p.877-884, 1989.

FAGON, J. Y. et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients; a cohort study evolution attributable mortality and hospital stay. **American Journal of Medicine**, v.94, p.281-288, 1993.

FLANAGAN, P. G. Diagnosis of ventilator – associated pneumonia. **Journal of Hospital Infection**, v. 41, p. 87 – 99 , 1999.

FRIDKIN, S. K.; JARVIS, W. R. Epidemiology of nosocomial fungal infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v.9, p.499-511, 1996.

GARNER, J. S. et al. CDC definitions for nosocomial infections. **American Journal of Infection Control**, v.16, p.128-140, 1988.

GEORGE, D. L. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. **Clinical Chest Medicine**, v.16, p.29-44, 1995.

GONTIJO FILHO, P. P. Definições de infecções hospitalares sem a utilização de critérios microbiológicos e sua consequência na vigilância epidemiológica no Brasil. **NewsLab**, 53:120-124, 2002.

GRAPP, M. J.; MUNRO, C. L. Ventilator-associated pneumonia: clinical significance and implications for nursing. **Heart and Lung**, v.26, p.419-429, 1997.

GRUSON, D. *et al.* Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact of the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.162, p.837-843, 2000.

HAYNER, C. E.; BUGHMAN, R. P. Nosocomial Pneumonia: A review of diagnostic approaches. **Infection Medicine**, v.12, n.7, p.322-330, 1995

HIRAMATSU, K. *et al.* Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. **The Lancet**, v.350, n.6, p.1670-1673, 1999.

HUSNI, R. N. *et al.* Risk factors for an outbreak of multi – drug – resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. **Chest**, v.115, n.5, p.1378-1382, 1999.

JARVIS, W. R. et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. **American Journal of Medicine**, v.91, S. 3B, p.S185-S191, 1991.

JOSHI, N.; LOCALIO, A.R.; HAMORY, B. H.. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. **American Journal of Medicine**, v.93, p.135-142, 1992.

JOURDAIN, B. et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.152 p.241-246, 1995.

KOEMAN, M. et al. Ventilator-associated pneumonia: recent issues on pathogenesis, prevention and diagnosis. **Journal of Hospital Infections**, v. 49, p.155-162, 2001.

KOLLEF, M. H. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. **JAMA**, v.270, p.1965-1970, 1993.

KOLLEF, M. H. Ventilator-associated pneumonia: The importance of initial empiric antibiotic selection. **Infection Medicine**, v.17, n.4, p.265-268, 2000.



- KONEMAN, E. W. et al. **Diagnóstico Microbiológico. Texto e Atlas colorido**. 2. ed. São Paulo: Panamericana, , 1993. 730p.
- LAFORCE, F. M. Bacterial pneumonias. In: GORBACH, S. L.; BARTLET, J. G.; BLACKLOW, N. R. (Ed.) **Infectious diseases**. Philadelphia: Saunders Company, 1992. Cap. 58, p.471-476.
- LEU, H. S. et al. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. **American Journal of Epidemiology**, v.129, p.1258-1267, 1989.
- LUNA, C. et al. Consenso Latino-Americano de pneumonias em pacientes adultos hospitalizados. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, suplemento fevereiro , 1999.
- MARQUETTE , C. et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in entubated patients with suspected pneumonia. **American Review of Respiratory Disease**, v.148 , p.138 – 144 , 1993.
- MIGDAL, M. et al. The optimum frequency of ventilator circuit changes in mechanically ventilated children treated in the paediatric intensive care unit (PICU). **Journal of Hospital Infection**, v.42, n. 4, p.341-342, 1999.
- MINISTERIO DA SAÚDE, portaria nº 2.616. Programa de controle de infecção hospitalar, 1998 In: Publicação Científica da Associação Mineira

de Estudos e Controle de Infecções Hospitalares. **Jornal AMECIH**, n.15, ano IV, p.3-6, 1999.

MOSCONI, P. et al.. Epidemiology and risk factors of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group for Infection Control. **European Journal Epidemiology**, v. 7, p.320-327, 1991.

NATIONAL COMMITTEE for CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS) 1997 a. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard. M7 - A4 NCCLS, Villanova, PA.

NIEDERMAN, M. S. et al. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. **Chest**, v.97, p.170-181, 1990.

NORWOOD, S. H. Prevalência e importância das infecções nosocomiais. In: CIVETTA, J. M.; TAYLOR R. W.; KIRBY, R. R. (eds). **Tratado de terapia intensiva**. São Paulo: Manole, 1992. Cap. 65, p.877 – 878.

PALABIYIKOGLU, I.; ORAL, M.; TULUNAY, M. Candida colonization in mechanically ventilated patients. **Journal of Hospital Infection**, v.47, n.3, p.239-242, 2001.

PENATI, M. P. A. **Apostila de Microbiologia**. Uberlândia : Universidade Federal de Uberlândia . Escola Técnica de Saúde , 1997. 202 p.

PINGLETON, S. K.; FAGON, J. Y.; LEEPER, K. V. Jr. Patients selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. Criteria for evaluating diagnostic techniques. **Chest**, v.102, p.S553-S556, 1992.

PITTET, D. et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. **American Surgical**, v.220, p.751-758, 1994.

PITTET, D.; HARBARTH, S. The intensive care unit. In: BENNETT, J.V.; BRACHMAN, P. S. (eds). **Hospital infections**. 4.ed., Philadelphia: Lippincott - Raven, 1998. Cap.25, p.381-402.

PITTET, D.; BONTEN, M. J. M. Towards invasive diagnostic techniques as standard management of ventilator-associated pneumonia. **The Lancet**, v.356, p.874, 2000.

RELLO, J. et al Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia, in mechanically ventilated patients. **Chest**, v.100, n.2, p. 439-444, 1991.

RELLO, J. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v.104, p.1230-1235, 1993.

RELLO, J.; AUSINA, V.; RICART, M. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. **Intensive Care Medicine**, v.20, p.193-198, 1994.

RODRIGUES, D. O. Critérios clínicos/radiológicos e microbiológicos no diagnóstico de pneumonias em pacientes sob ventilação mecânica de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade federal de Uberlândia (HC-UFU). 2000. 32f. **Monografia** (Bacharelado em Ciências Biológicas)-Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

RUIZ, M.; TORRES, A.; EWING, S. Non invasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Evolution of outcome. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.162, p.119-125, 2000.

SILVA, P. M.; DAVID, C. M. N.; GONTIJO, P. F. Patogenia e diagnóstico bacteriológico de pneumonias hospitalares. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.6 , n.2, p.47-50, 1994.

SILVESTRI, L. *et al.* Are most ICU infections really nosocomial? A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. **Journal of Hospital Infection**, v.42 , p.125 – 133 , 1999.

SUTHERLAND, K. R. et al. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.152, p.550-556, 1995.

TORRES, A. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **American Review of Respiratory Disease**, v.142, p.523-528, 1990.

TORRES, A.; EL-EBIARY, M. Diagnostic approaches and hospital acquired pneumonia. **Seminars in Respiratory Critical Care Medicine**, v.18, p.149-161, 1998.

TROUILLET, J. L. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.157, p.531-539, 1998.

TULLU, M. S.; DESHMUKH, C. T.; BAVEJA, S. M. Bacterial Nosocomial Pneumonia in Paediatric Intensive Care Unit. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 46, p.18-22, 2000.

VALLES, J.; RELLO, J. Prevention of respiratory infections in the intubated patient. **Enferm Indecc Microbial Clin**, v.12, p.231-234, 1994.

VINCENT, J. L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC international advisory committee. **JAMA**, v.274, p.639-644, 1995.

WIBLIN, R. T. Nosocomial pneumonia. IN: WENZEL , R. P. **Prevention and control of nosocomial infections**. 3. ed. , Willianas & Wilkins, 1997. Cap. 35, p. 807-816.

WUNDERINK, R. G. et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v.101, p.458-463, 1992.

## **VIII- ANEXOS**

## ANEXO I

## Protocolo de Avaliação

## I. IDENTIFICAÇÃO:

1. Ficha nº: \_\_\_\_\_
2. Prontuário: \_\_\_\_\_
3. Leito: \_\_\_\_\_
4. Nome do paciente: \_\_\_\_\_
5. Sexo: ( ) F ( ) M
6. Idade: \_\_\_\_\_
7. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
8. Data da Internação: \_\_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ UTI
- Pediátrica: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
9. Data da Alta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## II. DIAGNÓSTICOS:

1. Diagnóstico à admissão: \_\_\_\_\_
2. Indicação de UTI: \_\_\_\_\_
3. Doença de base: \_\_\_\_\_
4. Diagnóstico definitivo: \_\_\_\_\_

## 5. PNEUMONIA:

- 5.1. Diagnóstico Clínico: ( ) Respiração espontânea ( ) VM

## ▪ Sinais e Sintomas Respiratórios:

- taquipnéia: ( ) sim ( ) não
- apnéia: ( ) sim ( ) não
- dispnéia: ( ) sim ( ) não
- tosse: ( ) sim ( ) não
- estertores: ( ) sim ( ) não
- roncocal: ( ) sim ( ) não
- submacicez/macicez à percussão: ( ) sim ( ) não
- escarro: ( ) purulento ( ) não purulento
- ( ) mudança nas características do escarro

- Outros:
- bradicardia/taquicardia: ( ) sim ( ) não
  - febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ): ( ) sim ( ) não
  - hipotermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ): ( ) sim ( ) não
  - leucocitose ( $> 15.000$ ): ( ) sim ( ) não
  - bastonetose ( $> 10\%$ ): ( ) sim ( ) não

## 5.2. Diagnóstico Radiológico:

- infiltrado: ( ) sim ( ) não
- consolidação: ( ) sim ( ) não
- cavitação: ( ) sim ( ) não

## 5.3. Diagnóstico Microbiológico: ( ) sim ( ) não

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



▪ Qual:                      ( ) cultura de escarro                      ( ) swab de orofaringe  
                                  ( ) aspirado traqueal                      ( ) BAL  
                                  ( ) hemocultura

▪ Microorganismo(s): \_\_\_\_\_

▪                                      Antibiógrama: \_\_\_\_\_

Sensível: \_\_\_\_\_

-Resistente: \_\_\_\_\_

5.4. Infecção(ões) associada(s):                      ( ) sim   ( ) não

▪ Sítio infeccioso: \_\_\_\_\_

▪ Natureza:   ( ) hospitalar    ( ) comunitária

III. FATORES DE RISCO PARA PNEUMONIA:

1. Internação prévia:                      ( ) sim   ( ) não

▪ Tempo de internação: \_\_\_\_\_

2. Uso prévio de Antimicrobianos (últimos 7 dias):                      ( ) sim   ( ) não

Nome	Posologia

3. Dispositivos Invasivos:                      ( ) sim   ( ) não  
    (cateteres, drenos, sondas, cânulas, próteses, órteses, escalpe)

▪ Qual (is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4. Procedimentos Invasivos:                      ( ) sim   ( ) não

▪

Qual(is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. Ventilação Mecânica:                      ( ) sim   ( ) não

▪ Início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ → \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

IV. TRATAMENTO ATUAL:

Nome	Posologia

## ANEXO II

### Universidade Federal de Uberlândia

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. João Naves de Ávila, n.º 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -  
CEP -38400-089 ☎ (034) 239 4131 - 235-2078

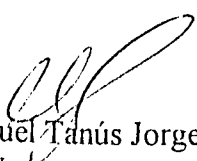
Uberlândia, 30 de novembro de 2001.

Processo nº 074/2001

**PROJETO DE PESQUISA:** "Pneumonia em Crianças sob ventilação mecânica na UTI Pediátrica do HC-UFU: Classificação em endógenas primárias, endógenas secundárias e exógenas".

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho

O projeto acima identificado, foi **aprovado** para ser realizado conforme os autores se comprometem.

  
Prof. Miguel Tanús Jorge  
CEP/UFU