



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



**CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS, FATORES DE RISCO E
EVOLUÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À
VENTILAÇÃO POR *Staphylococcus aureus* SENSÍVEL OU
RESISTENTE À OXACILINA EM PACIENTES
INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
DE ADULTOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
BRASILEIRO**

Michel Rodrigues Moreira

Uberlândia - MG
2008



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



**CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS, FATORES DE RISCO E
EVOLUÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À
VENTILAÇÃO POR *Staphylococcus aureus* SENSÍVEL OU
RESISTENTE À OXACILINA EM PACIENTES
INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
DE ADULTOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao
Colegiado do Programa de Pós-
Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas como
requisito parcial à obtenção do
título de Mestre.

Michel Rodrigues Moreira

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho (Orientador)

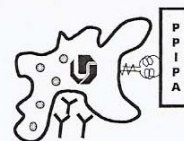
Prof. Dra. Rosineide Marques Ribas (Co-orientadora)

Uberlândia - MG

2008



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



Michel Rodrigues Moreira

“Consumo de antibióticos, fatores de risco e evolução de pneumonia associada à ventilação por *Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro”

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

Área de concentração: Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Banca Examinadora:

Uberlândia, 29 de fevereiro de 2008.

Prof. Dr. Geraldo Sadoyama Leal – UFMG

Profa. Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah – UFU

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho – ICBIM/UFU

Dedico este trabalho aos meus pais, minhas irmãs e minha namorada, por me apoiarem e fazerem com que tudo valesse à pena.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre presente quando a dúvida me afligia e os obstáculos pareciam intransponíveis.

Aos meus pais, Pio e Margarete, sem os quais essa conquista não seria possível, por todo amor, apoio e compreensão.

Às minhas irmãs, Camila e Gabriela, pelo companheirismo e amizade em todos os momentos.

À minha namorada Vivian, por seu apoio que nunca faltou, por sua paciência e compreensão, e por seu amor.

À Nazareth e família, por seu apoio e carinho.

Ao meu orientador Professor Dr. Paulo Gontijo, pela paciência e dedicação ao ensino e à pesquisa.

Aos professores Dr. Geraldo Sadoyama Leal e Dra. Vânia Olivetti Steffen Abdallah, por aceitarem compor a banca na defesa desta dissertação.

À professora Dra. Denise Von Dolinger de Brito por aceitar participar com suplente na defesa desta dissertação.

À professora Dra. Rosineide, pelo seu apoio, amizade e valiosa contribuição durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Geraldo Melo, pelos ensinamentos, apoio e amizade.

Aos técnicos Ricardo, Samuel e Claudete pela dedicação, amizade e colaboração para que este trabalho pudesse ser realizado.

Aos profissionais da UTI de adultos do HC-UFU, os quais foram fundamentais para realização deste trabalho.

Aos profissionais da farmácia do HC-UFU.

Aos pacientes e seus familiares, por colaborarem para a realização deste trabalho.

Aos colegas do laboratório de microbiologia, pelos bons momentos juntos e pela amizade.

Aos amigos Jorge, Lucileide e João Martins Neto, pela amizade, dedicação e paciência inesgotável.

A todos os demais, que porventura não fizeram parte desta lista, mas que contribuíram para que eu pudesse chegar até aqui, muito obrigado!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
3.1 Hospital.....	17
3.2 Desenho do estudo.....	17
3.2.1 Estudo caso-controle.....	17
3.2.2 Critérios para definição de PAV hospitalar.....	17
3.2.3 Critérios para definição de PAVs precoce e tardia.....	18
3.2.4 Definição de Terapêutica empírica inadequada.....	18
3.3 Consumo de antimicrobianos.....	18
3.4 Técnicas microbiológicas.....	19
3.4.1 Coleta do aspirado endotraqueal.....	19
3.4.2 Cultivo primário.....	19
3.5 Identificação.....	19
3.4.1 Teste da coagulase livre.....	19
3.4.2 Teste da coagulase ligada.....	20
3.4.3 Estocagem das amostras.....	20
3.6 Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.....	20
3.5.1 Teste de triagem em agar incorporado de Oxacilina.....	20
3.5.2 Teste de difusão em gel.....	21
3.7 Análise estatística.....	21
3.8 Comitê de Ética.....	21
4 RESULTADOS.....	22
5 DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÃO.....	37
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
8 ANEXOS.....	50
Anexo I – Ficha individual.....	50
Anexo II – Termo de consentimento.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BHI – Broth Heart Infusion
CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
CVC – Catéter vascular central
DDD – Dose diária definida
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA – Estados Unidos da América
HC – Hospital de Clínicas
mL – Mililitro
NaCl – Cloreto de sódio
NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance System
OF – Oxidativo-Fermentativo
ORSA – *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina
OSSA – *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina
PAV – Pneumonia associada à ventilação
PBP – Penicillin-binding protein
SCC_{mec} – Staphylococcal cassette chromosome mec
SNG – Sonda naso-gástrica
SV – Sonda vesical
TSA – Trypticase soy agar
UFC – Unidades formadoras de colônias
UFU – Universidade Federal de Uberlândia
US\$ - Dólares (americanos)
UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Agentes etiológicos de pacientes com PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....24
- Figura 2: Frequências de amostras de *S. aureus* com sensibilidade (OSSA) e resistência à oxacilina (ORSA), na etiologia de PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....24
- Figura 3: Relação entre microrganismos isolados nas PAVs e a densidade de uso de antimicrobianos (DDD/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....28
- Figura 4: Relação entre PAVs por *P. aeruginosa* sensível ou resistente ao imipenem e a densidade de uso de antimicrobianos (DDD/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....28
- Figura 5: Relação entre PAVs por *S. aureus* sensível ou resistente à oxacilina e a densidade de uso de antimicrobianos (DDD/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....29

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Características de PAVs por *S. aureus* com resistência (ORSA) ou sensibilidade (OSSA) à oxacilina em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....25
- Tabela 2: Tratamento e evolução dos pacientes com PAVs por *S. aureus* com resistência (ORSA) ou sensibilidade (OSSA) à oxacilina em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....26
- Tabela 3: Frequência de agentes de PAVs, sensíveis e multirresistentes aos antibióticos em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....27
- Tabela 4: Média consumo de antibióticos em doses diárias definidas (DDD) por 1000 pacientes-dia de Vancomicina, Carbapenêmicos e Cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....27
- Tabela 5: Frequências de resistência e multirresistência a antibióticos de microrganismos associados à etiologia de PAVs na (UTI) de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.....30

RESUMO

As PAVs associadas a bactérias multirresistentes a antibióticos caracterizam-se por maior morbidade, mortalidade e custos. O objetivo do estudo foi avaliar diferenças epidemiológicas entre PAVs por *S. aureus* resistente (ORSA) e sensível (OSSA) à oxacilina, bem como o seu prognóstico quando da terapêutica antimicrobiana empírica, além da associação entre o consumo de carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, vancomicina e a etiologia de PAVs por microrganismos multirresistentes em pacientes internados em UTI mista de adultos. Foi realizado um estudo caso-controle de pacientes com PAVs pelos dois fenótipos (ORSA e OSSA) em 23 pacientes no período de maio/2006 à abril/2007. As PAVs foram definidas com base em critérios clínicos, tempo ≥ 48 horas de ventilação mecânica, radiológicos e microbiológicos (contagem $\geq 10^6$ UFC/ml no aspirado traqueal). Foram calculadas as densidades de uso dos seguintes antibióticos: carbapenêmicos, cefalosporinas de 3^a/4^a gerações e vancomicina. O espectro de resistência “in vitro” foi definido pela técnica de difusão em gel. No total, foram diagnosticados 53 casos de PAVs. As pneumonias por *S. aureus* foram causadas em 23 casos, 56,5% e 43,5%, respectivamente, por amostras de ORSA e OSSA e foram predominantes em PAVs tardias com frequências de 92,3% (ORSA) e 60,0% (OSSA). A idade superior a 60 anos foi o único fator relacionado ($p < 0,05$) com o desenvolvimento de PAVs por ORSA. A taxa de mortalidade foi maior ($p > 0,05$) nesse grupo com 38,5% versus 20,0% no grupo com OSSA, embora a terapêutica antibiótica inadequada no grupo com pneumonia por ORSA fosse menor ($p > 0,05$) do que a observada nos casos de PAV por OSSA (23,1% versus 30,0%). Os principais agentes de PAVs no grupo de pacientes analisado foram *P. aeruginosa* (40,0%) e *S. aureus* (38,3%) com cerca de 2/3 das amostras resistentes ao imipenem e oxacilina, respectivamente. O consumo de cefalosporinas de 3^a/4^a gerações (496,9 DDDs/1000 pacientes-dia) foi elevado e associado ao aumento na incidência de PAVs por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, sobretudo por fenótipos com resistência a antibióticos. As prescrições de vancomicina e carbapenêmicos (143,0 e 184,3 DDDs/1000 pacientes-dia) foram proporcionalmente menores e a dos últimos, associada ao aumento de casos por *P. aeruginosa*. O *S. aureus* foi o segundo agente de PAVs com 56,5% dos casos por ORSA, estes associados com idade ($P < 0,05$), PAV tardia, uso de corticóides e antibióticos e tempo de internação $>$ que oito dias. Embora não se verificassem diferenças estatisticamente significantes, foi observado um pior prognóstico nos casos de PAVs por este fenótipo, e uma associação entre o uso excessivo de determinados antibióticos e a etiologia superior a 50% de patógenos multirresistentes.

Palavras chave: Pneumonia associada à ventilação, infecção hospitalar, densidade de uso de antibióticos, microrganismos resistentes, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

The VAPs associated with antibiotics multi-resistant bacteria characterize themselves by higher morbidity, mortality and costs. The aim of this study was to evaluate epidemiological differences among resistant (ORSA) and sensible (OSSA) *S. aureus* to oxacillin VAPs, as well as its prognostic when of the empirical antimicrobial therapeutic, beyond the relationship between the antibiotic consumption of carbapenems, 3rd and 4th-generations cephalosporins, vancomycin and the etiology multi-resistant microorganisms VAPs in patients in a mixing ICU of adults. A prospective control (10)-case (13) study was conducted. Cases of VAP caused by these phenotypes (ORSA and OSSA) in 23 patients were carried out from May 2006 to April 2007. VAPs were defined based on clinical, when its onset occurred after 48 hours of mechanical ventilation, radiological and microbiological ($\geq 10^6$ CFU/ml count in the tracheal aspirate) criteria. A total antibiotic usage density was determined and stratified by group of antimicrobial agents. Resistance rates profile was defined “in vitro” by the diffusion in gel technique. Altogether 53 cases of VAPs were diagnosed. *S. aureus* pneumonia was observed in 23 cases, 53.5% and 43.5%, respectively, by ORSA and OSSA, predominant in late-onset VAPs with frequencies of 92.3% and 60.0%, respectively. Age > 60 was the only risk factor for VAP by ORSA ($P < 0.05$). Mortality rate was higher ($P > 0.05$) in this group with 38.5% versus 20.0% in the group with OSSA, although the inadequate antibiotic therapy in the group with pneumonia by ORSA was lower ($P > 0.05$) than that observed in the cases of VAP by OSSA (23.1% versus 30.0%). The two most frequent pathogens isolated in the participating patients were *P. aeruginosa* (40.0%) and *S. aureus* (38.3%) with about 2/3 of the samples resistant to imipenem and oxacylin, respectively. The consumption of 3rd and 4th-generations cephalosporins (496.9 DDDs/1.000 patient-days) was highest and associated with the increase in the incidence of VAPs by *P. aeruginosa* and *S. aureus*, as well as by resistance to antibiotics phenotypes. The prescribing of vancomycin and carbapenems (143.0 and 184.3 DDDs/1.000 patient-days) were proportionally lower and the latter linked with higher *P. aeruginosa* rates. *S. aureus* was the second agent of VAPs with 56,5% of cases by ORSA, associated with age, late-onset VAP, use of corticoids and antibiotics and hospitalization time > 8 days. Although statistically significant differences were not observed, there was a worse prognostic in the cases of VAPs by this phenotype, and a relationship with the prescription of some antibiotics and the etiology higher than 50% of multi-resistant microorganisms.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, hospital infection, antibiotics use density, resistant microorganisms, *Staphylococcus aureus*.

1 - INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares são mais frequentes em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) do que nas enfermarias de Clínicas Médica e Cirúrgica (WEBER *et al.*, 1999), em função da maior prevalência de fatores de risco tais como: população de imunocomprometidos, procedimentos invasivos e pressão seletiva de antibióticos. Esses fatores contribuem para que as UTIs sejam o epicentro da emergência e espalhamento de patógenos resistentes a antimicrobianos (ARCHIBALD *et al.*, 1997; SHLAES *et al.* 1997; FRIDKIN, 2001; CARRILHO *et al.*, 2007), resultando em altas taxas de mortalidade, prolongado tempo de internação e custos mais elevados (BARENFANGER *et al.*, 2001; GIARD *et al.*, 2007).

Entre as infecções hospitalares a pneumonia é a segunda mais comum e a primeira em pacientes internados em UTIs, representando 50% das infecções (VINCENT, 2003; ALP *et al.*, 2004). A maioria destas infecções é representada pelas “pneumonias associadas à ventilação” (PAVs) (BROUGHTON *et al.*, 1996). As PAVs são definidas como hospitalares quando adquiridas após 48 horas da presença da prótese ventilatória (KOLLEF, 2005). Este procedimento invasivo está associado à 83% das pneumonias hospitalares (VINCENT, 2003), favorecendo a microaspiração direta de secreções da orofaringe colonizadas por microrganismos potencialmente patogênicos ou secundariamente do refluxo gastro-entérico para orofaringe e desta para o trato respiratório inferior (VINCENT, 2003; DIAZ *et al.*, 2003; BERGMANS e BONTEN, 2004; SAFDAR *et al.*, 2005), além de comprometer os mecanismos de defesa, incluindo a tosse e o papel da barreira muco-ciliar (TEJADA *et al.*, 2001; APPELGREN *et al.*, 2001). Embora a ventilação mecânica seja identificada como um fator de risco per si, a duração da ventilação é igualmente importante (VINCENT *et al.*, 1995; PAPIA *et al.*, 1999; APPELGREN *et al.*, 2001), com risco mais alto durante os primeiros 8 / 10 dias de ventilação (LANGER *et al.*, 1989).

A microaspiração de secreções da orofaringe é um evento comum, mas a colonização desta área anatômica por microrganismos potencialmente patogênicos é particularmente frequente em pacientes criticamente doentes, especialmente naqueles com nível de consciência diminuído, como frequentemente observado em pacientes de UTIs (VINCENT, 2003). Outros fatores de risco incluem: uso de antibióticos, idade

avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), traumatismo craniano, queimadura, profilaxia de úlceras de estresse, nutrição parenteral (TROUILLET *et al.*, 1998; FLEMING *et al.*, 2001; IBRAHIM *et al.*, 2001; LEROY *et al.*, 2003; ALP *et al.*, 2004; YEPES *et al.*, 2006).

As PAVs são classificadas em precoces e tardias, estas últimas manifestando-se após 4 dias de ventilação mecânica e relacionadas, mais frequentemente a bactérias multirresistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA) (BAUER *et al.*, 2000; CHASTRE e FAGON, 2002; KOLLEF, 2005a). A taxa de mortalidade total por PAV é alta, variando de 20% a 70% de acordo com a população estudada (CHASTRE e FAGON, 2002; KOLLEF, 2005b; ALP e VOSS, 2006), e o seu custo financeiro é substancial, variando de US\$10.000 a US\$40.000 por episódio (CHASTRE e FAGON, 2002; FLANDERS *et al.*, 2006).

O diagnóstico de pneumonia hospitalar é feito através de critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e microbiológicos (TROUILLET *et al.*, 1998; LEROY *et al.*, 2003; ALP e VOSS, 2006). Os dados clínicos e radiológicos estão ligados a uma baixa especificidade (NIEDERMAN, 2005; KOLLEF, 2005c), e a utilização de critérios microbiológicos quantitativos, permite uma maior especificidade (BERGMANS e BONTEN, 2004). Os espécimes clínicos utilizados na avaliação microbiológica incluem: aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar e escovado protegido, sendo os dois últimos considerados minimamente contaminados por secreções do trato respiratório superior, mas invasivos e mais caros, por exigirem a participação de um pneumologista para realização da fibro-broncoscopia (NAFZIGER e WIBLIN, 2003). O aspirado endotraqueal é uma alternativa de custo mais baixo, apresentando boa sensibilidade, mas com pior especificidade quando comparado com os resultados obtidos com outros espécimes clínicos (BASELSKI e WUNDERINK, 1994). Entretanto, a análise do aspirado endotraqueal com um ponto de corte de 10^6 UFC/mL (unidades formadoras de colônias por mililitro) evidencia uma boa correlação com os resultados obtidos com os de espécimes minimamente contaminados (SAUAIA *et al.*, 1993; TORRES *et al.*, 1993; MARQUETTE *et al.*, 1995).

Os microrganismos mais associados às PAVs precoces são: *Haemophilus* sp, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (OSSA) e representantes da família *Enterobacteriaceae*, enquanto nas PAVs tardias predominam

patógenos resistentes a antimicrobianos, destacando-se: *S. aureus* resistente à oxacilina (ORSA), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (KOLLEF e MICCK 2005; PARK, 2005; RELLO *et al.*, 2006).

O *S. aureus* é um dos agentes mais frequentes na etiologia de PAVs (PARK, 2005; ALP e VOSS, 2006). Entretanto, a sua frequência, bem como susceptibilidade à oxacilina varia entre hospitais e diferentes UTIs (BERGMANS e BONTEN, 2004). Pacientes em coma, traumatismo craniano, diabetes mellitus e insuficiência renal têm uma predisposição maior à infecção por *S. aureus* (FLANDERS *et al.*, 2006), sendo que fatores de risco específicos predispõe a episódios por ORSA, incluindo tempos de ventilação mecânica, e de permanência na UTI, terapia antimicrobiana prévia de amplo espectro, idade avançada e proximidade a pacientes com infecção por ORSA (SIMOR *et al.*, 2001; THOMPSON, 2004; FERRARA, 2007).

O mecanismo de resistência aos β -lactâmicos, como oxacilina e meticilina resulta de uma proteína ligante de penicilina (PBP2') com menor afinidade por estes antibióticos. Ela é codificada pelo gene *mecA*, parte do “*Staphylococcal cassette chromosome mec*” (SCC*mec*). O gene *mecA* é regulado por outros genes, incluindo o repressor *mecR*. Além da resistência aos β -lactâmicos o SCC*mec* inclui transposons e plasmídeos com genes associados à resistência a outros antimicrobianos incluindo: aminoglicosídeos, macrolídeos, fluorquinolonas, tetraciclina, clindamicina (HACKBARTH e CHAMBERS, 1989, WOODFORD, 2005).

Como resultado do aumento importante nas infecções hospitalares pelo *S. aureus* resistente à oxacilina, multirresistente (PFALLER e CORMICAN, 1997; SHORR *et al.*, 2004), ocorreu um aumento no consumo de vancomicina, antibiótico de escolha para infecções hospitalares por cocos gram-positivos resistentes (BERGMANS e BONTEN, 2004; SHURLAND *et al.*, 2007).

Até recentemente os glicopeptídeos (teicoplanina e vancomicina) eram os únicos antimicrobianos disponíveis para tratar infecções por ORSA (KOLLEF *et al.*, 2004; KOLLEF, 2005a). Embora a vancomicina, ainda seja considerada o agente de escolha para tratar essas infecções, estudos sugerem que o tratamento possa variar e ser inefetivo apesar de dados laboratoriais mostrarem susceptibilidade do patógeno ao antibiótico (CRUCIANI *et al.*, 1996; KOLLEF, 2005a). O problema é maior em infecções pulmonares em função de suas propriedades farmacocinéticas (CRUCIANI

et al., 1996), como a difusão tissular e concentração no fluido do epitélio alveolar não ultrapassando 20% da plasmática, com variações intra e interindivíduos altas (LAMER *et al.*, 1993).

Entre as opções terapêuticas mais recentes destacam-se os usos de tigeciclina e linezolida (FERRARA, 2007). Este último, uma oxazolidinona sintética, apresenta um bom perfil farmacocinético, com biodisponibilidade oral que alcança 100%, permitindo a terapêutica sequencial com transição parenteral-oral quando da alta hospitalar (KOLLEF *et al.*, 2004, KOLLEF, 2005a; FERRARA, 2007). Além dessas propriedades, é uma molécula pequena, que penetra bem nos tecidos, incluindo o pulmonar (CONTE *et al.*, 2002; FERRARA, 2007), mas está associada a vários efeitos adversos (FERRARA, 2007).

O tratamento das PAVs deve ser iniciado rapidamente por sua gravidade, sendo empírico com antibióticos de amplo espectro até que os resultados da cultura e dos testes de susceptibilidade a antimicrobianos estejam disponíveis, pois as mesmas podem ter diferentes agentes, ser polimicrobianas ou envolverem bactérias multirresistentes a antibióticos (KOLLEF, 2005a; FERRARA, 2007; MASTERTON, 2007). Após definição do agente causal, deve-se optar pela terapia dirigida com o uso de antibiótico de espectro reduzido, promovendo-se o de-escalonamento da terapia antibiótica (HÖFFKEN e NIEDERMANN, 2002; MASTERTON, 2007), mesmo se um paciente estiver respondendo bem à terapia inicial, afim de limitar o risco de superinfecção, resistência bacteriana, efeitos colaterais além de limitar os custos (VINCENT, 2003).

Um terço dos pacientes hospitalizados recebem terapia antimicrobiana e em aproximadamente 50% o seu uso é desnecessário (MANDELL *et al.*, 2005). A utilização profilática representa uma proporção substancial dos antibióticos prescritos onde os erros são mais frequentes, entre os quais sobressaem a seleção incorreta da droga, seu uso continuado depois de cirurgias e o número excessivo de doses (WENZEL, 2003). Entre as consequências indesejadas do uso de antimicrobianos estão: reações adversas, emergência de microorganismos resistentes e o aumento nos custos do tratamento médico (MANDELL *et al.*, 2005).

O uso excessivo ou mesmo inadequado de antibióticos de amplo espectro, determinando maior pressão seletiva, e as dificuldades na implementação de medidas

de controle de infecções hospitalares são apontados como responsáveis pela emergência de agentes cada vez mais resistentes, principalmente em ambientes que apresentam uma elevada densidade de uso de tais fármacos, como nas UTIs (MCGOWAN, 1987; MEYER *et al.*, 2003; SANTOS *et al.*; 2007). O “dano colateral” (PATERSON, 2004), termo utilizado para referir aos efeitos ecológicos adversos da terapia antibiótica, incluindo a seleção de microrganismos resistentes e o desenvolvimento indesejado de colonização ou infecção com microrganismos multirresistentes é bem conhecido quando do uso de antibióticos das classes das cefalosporinas (WASHIO *et al.*, 1997; PATERSON, 2004), fluorquinolonas (WEBER *et al.*, 2003; COOK *et al.*, 2006) e carbapênicos (CARMELI *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 2002).

Considerando o impacto causado pelo uso intenso e inadequado de antibióticos e a necessidade de uma unidade de medida para comparar o consumo de antibióticos, a DDD (dose diária definida) é o instrumento recomendado pela Organização Mundial de Saúde para pesquisar a utilização destes fármacos afim de melhorar o uso dos mesmos (CURTIS *et al.*, 2004). A DDD é definida como a dose média de manutenção por dia, para um fármaco para determinada indicação em adultos (MEYER *et al.*, 2003).

A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos resulta em aumento na morbidade, mortalidade e nos custos do tratamento das infecções causadas pelos mesmos (KOLLEF, 2005c). A prevenção da emergência de resistência e disseminação destes microrganismos deve ser feita pelo controle do uso de antibióticos, que inclui a seleção, dose e duração do tratamento, além de um programa efetivo de controle de infecções (SHLAES *et al.*, 1997).

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), com 500 leitos e uma UTI mista de adultos com 15 leitos, é o único hospital público de referência para média e alta complexidade da região, prestando atendimento para uma população de quase 3 milhões de pessoas de 86 municípios do Triângulo Mineiro, Alto Paranaíba e Sul Goiano.

2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Investigar a participação e os fatores de risco para PAVs por *S. aureus* resistente ou sensível a oxacilina, bem como o seu prognóstico quando da terapêutica antimicrobiana empírica, e avaliar a relação entre o consumo de carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira e quarta gerações, vancomicina e a etiologia de PAVs por diferentes microrganismos multirresistentes em pacientes internados numa UTI mista de adultos.

2.2 - Objetivos específicos

2.2.1 - Determinar a taxa de incidência de PAVs por *S. aureus* no período de um ano, e sua relação com a prescrição de antibióticos;

2.2.2 - Determinar diferenças clínicas e epidemiológicas nos pacientes com PAVs por amostras sensíveis ou resistentes à oxacilina;

2.2.3 - Avaliar as implicações da terapêutica empírica adequada e inadequada na evolução das PAVs por OSSA e ORSA.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 – Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital de ensino, de assistência terciária, com 500 leitos e sua UTI mista de adultos tem 15 leitos.

3.2 – Desenho do estudo

3.2.1 – Estudo caso-controle

Os pacientes com diagnósticos de PAVs por ORSA (n=13) foram incluídos como casos e aqueles por OSSA (n=10) como controles, no período de maio/2006 à abril/2007.

Uma ficha individual foi preenchida com os seguintes dados dos pacientes: idade, gênero, diagnóstico de admissão, procedimentos invasivos, uso prévio de antibióticos e corticóides, tempos de internação e de ventilação mecânica (anexo I).

3.2.2 – Critérios para definição de PAV hospitalar

Os pacientes sob ventilação mecânica por período ≥ 48 horas após a admissão na UTI, com desenvolvimento de infiltrado radiológico novo e/ou progressivo e pelo menos dois dos seguintes critérios clínicos / laboratoriais: secreção respiratória purulenta, temperatura maior que 38,5° C ou menor que 35° C, e contagem de leucócitos maior que 10000/ μ L com desvio à esquerda ou menor que 3000/ μ L; e, cultura quantitativa de aspirado endotraqueal com contagem $\geq 10^6$ UFC/mL. (TROUILLET *et al.*, 1998; LEROY *et al.*, 2003; ALP e VOSS, 2006).

3.2.3 – Critérios para definição de PAVs precoce e tardia

As PAVs foram definidas como precoces quando ocorreram em até 4 dias após o início do uso da prótese ventilatória e tardias quando ocorreram após esse período (RELLO *et al.*, 2006).

3.2.4 – Definição de terapêutica empírica inadequada

O tratamento de PAVs por ORSA com beta-lactâmicos e o de OSSA com vancomicina no lugar de beta-lactâmicos foram considerados inadequados (LAMER *et al.*, 1993; KOLLEF, 2005a).

3.3 – Consumo de antimicrobianos

Foram selecionados para cálculos das densidades de uso por 1000 pacientes/dia os seguintes antibióticos: carbapenêmicos, cefalosporinas de 3^a/4^a gerações e vancomicina. O consumo desses antibióticos foi medido observando a dose diária definida (DDD), como proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000). A densidade de uso (DDD por 1000 pacientes-dia) foi obtida pela fórmula:

$$DDD = \frac{\text{Consumo de antibióticos em gramas}}{\text{Dose diária definida (NNIS, 2004)}}$$

Dose diária definida (NNIS, 2004)

$$DDD/1000 \text{ pacientes-dia} = \frac{DDD}{N^{\circ} \text{ de pacientes-dia}^*} \times 1000$$

* $P \times L \times T$

P = Período de tempo em observação, em dias.

L = Leitos disponíveis na unidade.

T = índice de ocupação no tempo considerado.

3.4 – Técnicas microbiológicas

3.4.1 – Coleta do aspirado endotraqueal

O aspirado endotraqueal foi coletado por meio de sonda nº 12, durante o toailete da árvore respiratória, no início da manhã, pelos profissionais de saúde responsáveis pelo procedimento (fisioterapeutas e enfermeiros), e transportados em tubo estéril para o laboratório de microbiologia da UFU.

3.4.2 – Cultivo primário

O cultivo quantitativo do aspirado foi realizado em agar manitol salgado (Biobrás, Brasil), agar MacConckey (Difco, França) e agar Pseudomonas (Difco, França). O espécime clínico foi diluído 1:10, 1:100, 1:1000, em solução salina, sendo 0,5 mL do espécime clínico e 4,5 mL de salina na primeira diluição, e volumes de 0,1 mL destas diluições foram inoculados. As culturas foram incubadas a 37°C por 24 a 48 horas, para determinação do número de UFC/mL.

3.5 – Identificação

Para identificação de microrganismos do gênero *Staphylococcus* foram utilizados: fermentação de manitol (meio de agar manitol salgado), morfologia celular através de características observadas na coloração de Gram e testes da catalase, coagulase livre e coagulase ligada. A identificação de amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, outros não-fermentadores e representantes da família *Enterobacteriaceae* foi feita por técnicas clássicas (KONEMAN *et al.*, 2001).

3.5.1 – Teste da coagulase livre

Foi realizado a partir de colônias isoladas em agar, transferidas com alça de platina para tubo com plasma de coelho diluído 1:4 em solução salina. A leitura para verificação da produção de coágulo foi feita em 4 horas e a confirmação dos resultados

negativos realizada 24 horas após incubação à 35°C em banho-maria. A amostra padrão ATCC-25923 foi utilizada como controle.

3.5.2 – Teste da coagulase ligada

Foi realizado utilizando o “kit” **Staphyclin^R** (Laborclin, Brasil), com a adição de uma gota do reagente R1 (hemácias sensibilizadas com fibrinogênio humano e partículas de látex sensibilizadas com IgG monoclonal anti-*S. aureus*) e de uma gota de suspensão da amostra em salina. O reagente R2 (hemácias e partículas de látex não sensibilizadas) foi utilizado como controle negativo. A leitura do teste foi realizada pela visualização de formação de grumos em até 60 segundos.

3.5.3 – Estocagem das amostras

Todas as amostras identificadas com contagem microbiológica no aspirado endotraqueal acima de 10^6 UFC/mL foram estocadas em BHI (Biobrás, Brasil) com 20% de glicerol, à -20°C.

3.6 – Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

3.6.1 – Teste de triagem em agar incorporado de oxacilina

As amostras estocadas foram descongeladas e subcultivadas em ágar TSA (Biobrás, Brasil) pela técnica de esgotamento e incubadas à 35°C por 24 horas, a seguir em agar Mueller-Hinton (Micromed, Brasil) incorporado com 6µg/ml de oxacilina e 4,5% de NaCl, para detecção de resistência à oxacilina, de acordo com o “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI, 2003). O inóculo utilizado foi de 5 µL de cada suspensão na placa, além da correspondente ao controle (*S. aureus* – ATCC-25923).

3.6.2 – Teste de difusão em gel

As amostras foram subcultivadas em ágar TSA (Biobrás, Brasil) pela técnica de esgotamento e incubadas à 37°C por 24 horas; cerca de 3 a 5 colônias foram suspensas em solução salina até atingir turvação equivalente à escala 0,5 de McFarland, correspondente à concentração de aproximadamente 10^8 UFC/mL e a suspensão semeada com swab na superfície da placa de ágar Mueller-Hinton, seguindo-se incubação por 24 horas em estufa a 37°C. A susceptibilidade / resistência foi determinada pelo diâmetro do halo de inibição formado (CLSI, 2003), utilizando-se os seguintes discos de antimicrobianos (OXOID LTD., England): cefoxitina, clindamicina, rifampicina, vancomicina, ciprofloxacina, gentamicina, tetraciclina e sulfazotrim para o *Staphylococcus aureus*; imipenem, ciprofloxacina e gentamicina para não fermentadores; ceftriaxone, ciprofloxacina, gentamicina e tetraciclina para membros da família *Enterobacteriaceae*. Foram utilizadas como controles as amostras de *S. aureus* (ATCC-25923) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853).

3.7 – Análise estatística

Foram realizadas análises estatísticas univariadas pelos testes Qui-Quadrado (X^2) e Exato de Fisher e os resultados considerados estatisticamente significativos quando de um $P \leq 0,05$. Para a análise de variáveis contínuas com distribuição não paramétrica utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Os dados epidemiológicos foram analisados através do programa Statística 4.5 for Windows e Epi-Info versão 5.0 (DEAN, 1995).

3.8 – Comitê de ética

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da UFU sob o número 243/06 e os pacientes ou seus responsáveis, após serem esclarecidos de todas as etapas do trabalho, e de comum acordo com este, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II).

4 – RESULTADOS

No total, 493 pacientes foram internados na UTI durante o período de estudo, e 153 (31,0%) foram submetidos à ventilação mecânica por período maior ou igual a dois dias. Foram diagnosticados 53 (34,6%) casos de PAVs, sendo seis (11,3%) de etiologia mista e 47 (88,7%) monomicrobianas. A *Pseudomonas aeruginosa* (40,0%) foi o agente predominante, com 62,5% das amostras resistentes ao imipenem. O *Staphylococcus aureus* (38,3%) foi o segundo agente mais freqüente (Figura 1).

O fenótipo ORSA representou 56,5% e o OSSA 43,5% (Figura 2), com participações em PAVs tardias de 92,3% e 60,0%, respectivamente, comparando às precoces (Tabela 1). A idade > 60 anos foi o único fator de risco ($P < 0,05$) relacionado com o desenvolvimento de PAVs por ORSA, embora os pacientes com diagnóstico de PAV tardia, tempo de internação maior que oito dias, sob uso de corticóides e antibióticos apresentassem maior risco de desenvolvimento de episódios por ORSA, porém sem significância estatística. As PAVs por OSSA ocorreram com maior freqüência em pacientes mais jovens e naqueles com politraumatismo (Tabela 1). A terapêutica antibiótica inadequada no grupo com pneumonia por ORSA foi de 23,1%, menor ($p > 0,05$) do que a observada nos casos de PAV por OSSA (30,0%). A taxa de mortalidade foi maior no grupo com PAV por ORSA, 38,5% vs. 20,0%, do que no grupo com OSSA, mas sem diferença estatisticamente significativa. (Tabelas 1 e 2).

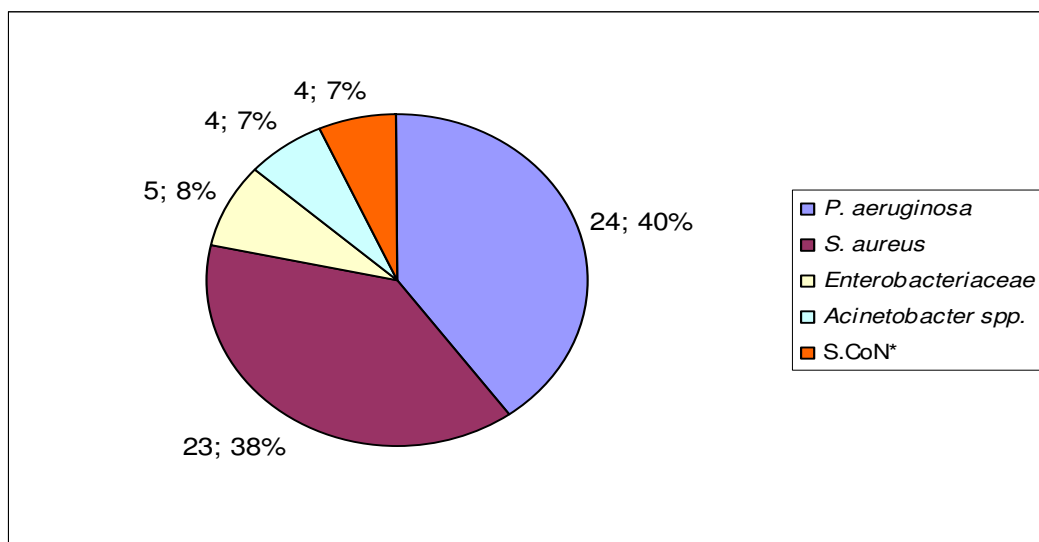
As freqüências de fenótipos multirresistentes associados aos casos de PAVs estão na tabela 3, destacando-se a presença de amostras de ORSA (43,3%) e *P. aeruginosa* resistente ao imipenem (50,0%).

O consumo de antibióticos durante o período investigado não variou significativamente nos intervalos considerados (Tabela 4), mas o de cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, com uma média de 496,9 DDDs/1000 pacientes-dia, sobressaiu em relação ao de carbapenêmicos e vancomicina, 143,0 e 184,3 DDDs/1000 pacientes-dia, respectivamente, e foi relacionado ao aumento na incidência de PAVs tanto por *P. aeruginosa* (Figura 3), destacando-se episódios por amostras resistentes ao imipenem (Figura 4), quanto por *Staphylococcus aureus*, incluindo o grupo ORSA (Figuras 3 e 5). Embora o consumo de carbapenêmicos fosse mais baixo (Tabela 4), também foi

relacionado com um aumento na frequência de PAVs por *P. aeruginosa* resistente ao imipenem (Figura 4).

A prescrição de antimicrobianos na unidade foi alta como mostram os dados americanos (NNIS, 2004) e da Alemanha (Meyer *et al.*, 2003), particularmente a correspondente às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações.

Cerca de dois terços dos isolados de *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram resistentes ao imipenem e oxacilina, respectivamente (Tabela 3 e 5). O *Staphylococcus coagulase* negativo foi recuperado em apenas quatro casos de PAV e a metade das amostras foi resistente à oxacilina. Amostras de *Acinetobacter* spp. também foram isoladas em apenas quatro casos de PAV, com um quarto mostrando-se multirresistente (Tabelas 3 e 5). A família *Enterobacteriaceae* foi representada por cinco isolados, com 80,0% de resistência às cefalosporinas de terceira geração e 20,0% de multirresistência (Tabelas 3 e 5), a exemplo de dois terços dos isolados de *P. aeruginosa*. Não foi encontrada nenhuma amostra de *S. aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina.



*S.CoN – *Staphylococcus coagulase negativo*

Figura 1: Agentes etiológicos de pacientes com PAV na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

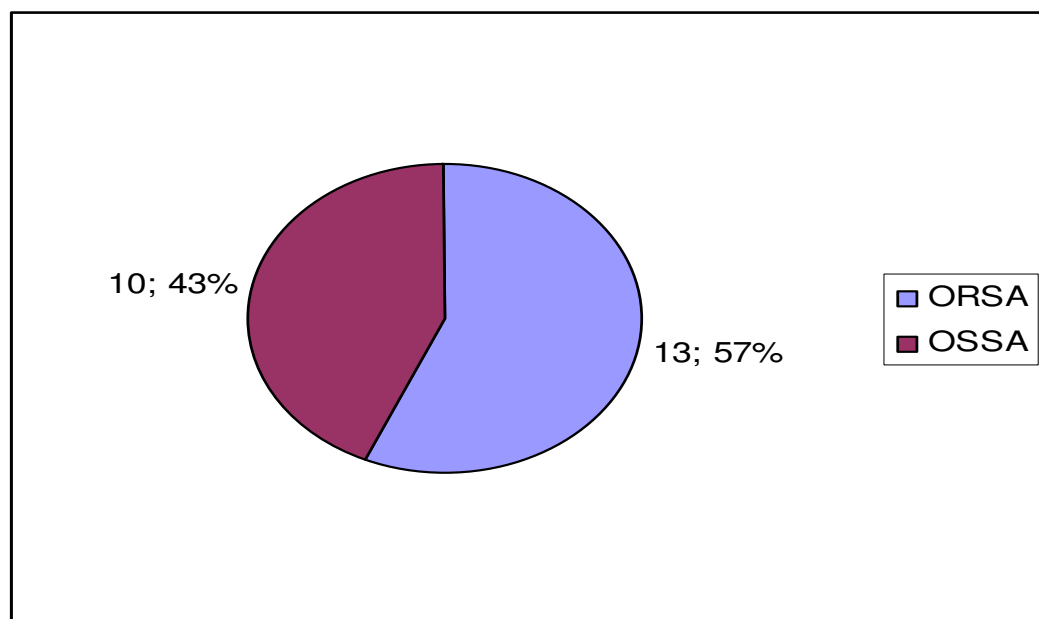


Figura 2: Frequências de amostras de *S. aureus* com sensibilidade (OSSA) e resistência à oxacilina (ORSA), na etiologia de PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Tabela 1: Características de PAVs por *S. aureus* com resistência (ORSA) ou sensibilidade (OSSA) à oxacilina em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

	ORSA N=13 (%)	OSSA N=10 (%)	P ^Δ	OR	IC
Gênero					
Masculino	11 (84,6%)	9 (90,0%)	1,00	0,61	0,02-11,28
Feminino	2 (15,4%)	1 (10,0%)	1,00	1,64	0,09-54,56
Idade > 60 anos	8 (61,5%)	1 (10,0%)	0,03 ^Δ	14,40	1,11-412,34
Tempo de internação > 8 dias	12 (92,3%)	8 (80,0%)	0,56	3,00	0,16-101,14
Tempo de VM[#] > 7 dias	11 (84,6%)	8 (80,0%)	1,00	1,38	0,10-18,45
Procedimentos invasivos					
Traqueostomia	7 (53,8%)	4 (40,0%)	0,68	1,75	0,24-13,10
CVC [*]	12 (92,3%)	10 (100%)	1,00	0,00	0,00-24,52
SV ^{**}	13 (100%)	9 (90,0%)	0,43	-	-
SNG ^{***}	13 (100%)	10 (100%)	-	-	-
PAVs precoces	1 (7,7%)	4 (40,0%)	0,13	0,13	0,00-1,75
PAVs tardias	12 (92,3%)	6 (60,0%)	0,13	8,00	0,57-237,83
Etiologia					
Monomicrobianas	11 (84,6%)	7 (70,0%)	0,62	2,36	0,22-28,15
Mistas	2 (15,4%)	3 (30,0%)	0,62	0,42	0,04-4,48
Uso de corticóides	8 (61,5%)	3 (30,0%)	0,21	3,73	0,49-32,40
Terapia antibiótica prévia	12 (92,3%)	7 (70,0%)	0,28	5,14	0,34-158,28
Diagnóstico de admissão					
Clínico	5 (38,4%)	2 (20,0%)	0,40	2,50	0,28-26,38
Cirúrgico	4 (30,8%)	1 (10,0%)	0,34	4,00	0,29-114,91
Trauma	4 (30,8%)	7 (70,0%)	0,09	0,19	0,02-1,53
Mortalidade	5 (38,5%)	2 (20,0%)	0,40	2,50	0,28-26,38
Uso de antibióticos					
≥ 3	9 (69,2%)	3 (30,0%)	0,09	5,25	0,66-49,61
Carbapenêmicos	6 (46,1%)	5 (50,0%)	1,00	0,86	0,12-6,08

Vancomicina	10 (76,9%)	3 (30,0%)	0,04 ^Δ	7,78	0,89-85,37
Cef ⁺ . 3 ^a e 4 ^a gerações	11 (84,6%)	7 (70,0%)	0,62	2,36	0,22-28,15
Penicilinas					
Ampicilina	1 (7,7%)	1 (10,0%)	1,00	0,75	0,02-32,54
Oxacilina	-	1 (10,0%)	0,43	0,00	0,00-14,15
Clindamicina	4 (30,8%)	2 (20,0%)	0,66	1,78	0,19-19,34
Quinolonas	4 (30,8%)	2 (20,0%)	0,66	1,78	0,19-19,34
Outros [¥]	4 (30,8%)	3 (30,0%)	1,00	1,04	0,12-8,81

* Cateter vascular central, ** Sonda vesical, *** Sonda nasogátrica, + Cefalosporinas, # Ventilação mecânica, ¥ Amicacina, Aztreonam, Cetoconazol, Fluconazol, Metronidazol, Nistatina, ^Δ Diferença estatisticamente significativa, ^Δ Testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher.

Tabela 2: Tratamento e evolução dos pacientes com PAVs por *S. aureus* com resistência (ORSA) ou sensibilidade (OSSA) à oxacilina em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Microrganismo	Tratamento adequado ^c	Mortalidade ^e	Tratamento inadequado ^d	Mortalidade ^f
	N = 17 (%)	N = 7 (%)	N = 6 (%)	N = 0 (%)
ORSA ^a	10 (58,8)	5 (71,4)	3 (50,0)	0
OSSA ^b	7 (42,2)	2 (28,6)	3 (50,0)	0

P^{Δ} a x b = ns.*

c x d = ns.*

e x f = ns.*

* não significativo.

^Δ Testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher

Tabela 3: Frequência de agentes de PAVs, sensíveis e multirresistentes aos antibióticos em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Microrganismo	Amostras	Multirresistentes*
	N (%)	N (%)
<i>P. aeruginosa</i>	24 (42,9)	15 (50,0)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (7,1)	1 (3,3)
<i>S. aureus</i>	23 (41,1)	13 (43,3)
<i>Enterobacteriaceae</i>	5 (8,9)	1 (3,3)
Total	56 (100)	30 (53,6)

* Resistência a 2 ou mais classes de antibióticos

Tabela 4: Médias de consumo de antibióticos em doses diárias definidas (DDD) por 1000 pacientes-dia de Vancomicina, Carbapenêmicos e Cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Antibióticos	Mai-Jul	Ago-Out	Nov-Jan	Fev-Abr	P^{Δ}	Média
Vancomicina	165,96	116,32	153,46	136,20	0,361	143,0
Cef*. 3ª e 4ª gerações	517,81	501,91	471,78	495,96	0,988	496,9
Carbapenêmicos	234,11	201,23	146,07	155,73	0,108	184,3

* Cefalosporinas, Δ Teste de Kruskal-Wallis.

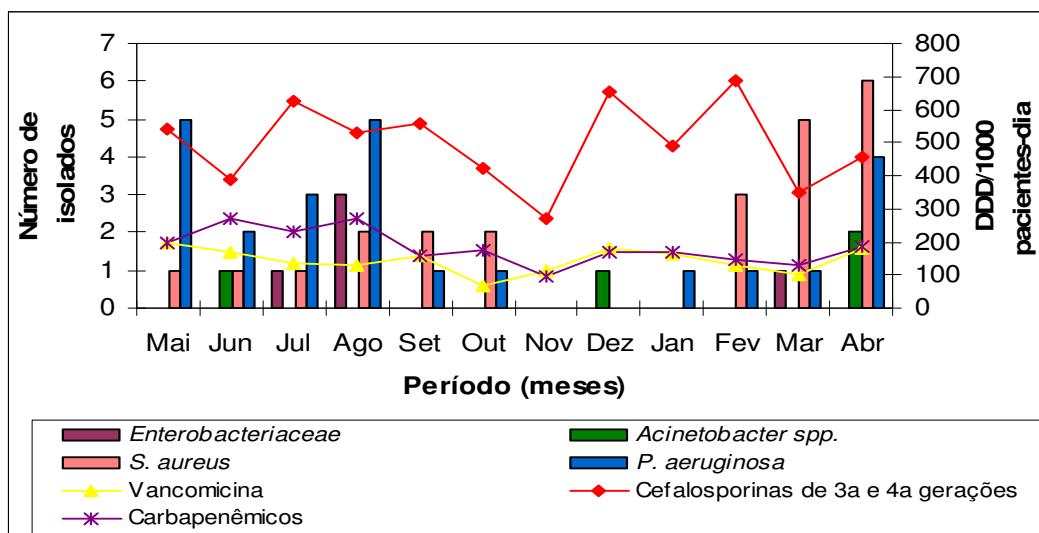


Figura 3: Relação entre microrganismos isolados nas PAVs e a densidade de uso de antimicrobianos (DDD/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

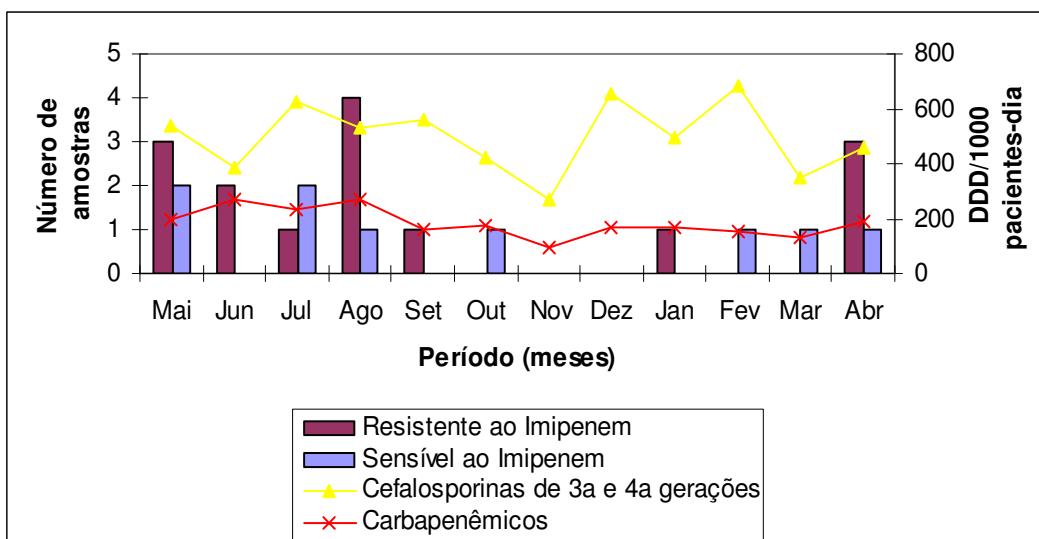


Figura 4: Relação entre PAVs por *P. aeruginosa* sensível ou resistente ao imipenem e a densidade de uso de antimicrobianos (DDDs/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

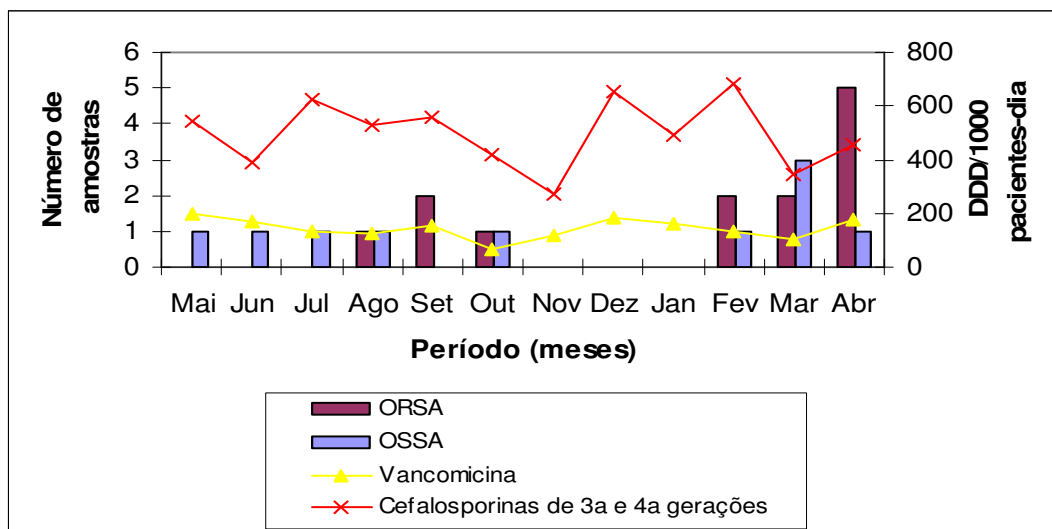


Figura 5: Relação entre PAVs por *S. aureus* sensível ou resistente à oxacilina e a densidade de uso de antimicrobianos (DDDs/1000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Tabela 5: Frequências de resistência e multirresistência a antibióticos de microrganismos associados à etiologia de PAVs na (UTI) de adultos do HC-UFU, no período de Maio/2006 à Abril/2007.

Microrganismo	N=60(%)	Antibióticos N(%)							
		Ipm	Cro	Cip	Gen	Tet	Cli	Sut	Rif
<i>P. aeruginosa</i>	24 (40,0)	15 (62,5)	-*	16 (66,7)	13 (54,2)	-	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp	4 (6,7)	0	-	2 (50,0)	1 (25,0)	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	23 (38,3)	-	-	13 (56,5)	11 (47,8)	8 (34,8)	11 (47,8)	11 (47,8)	8 (34,8)
ORSA	13 (56,5)	-	-	11 (84,6)	9 (69,2)	7 (53,8)	11 (84,6)	10 (76,9)	8 (61,5)
OSSA	10 (43,5)	-	-	2 (20,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0	1 (10,0)	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	5 (8,3)	-	4 (80,0)	0	1 (20,0)	1 (20,0)	-	-	-

*Não testado, Ipm imipenem, Cro ceftriaxone, Cip Ciprofloxacina, Gen Gentamicina, Tet Tetraciclina, Cli Clindamicina, Sut Sulfazotrim, Rif Rifampicina.

5 – DISCUSSÃO

Na nossa investigação *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram os principais agentes de PAVs com 40,0% e 38,3% dos casos, respectivamente, sendo que 56,5% das estafilococcias foram por amostras resistentes à oxacilina e 62,5% dos isolados de *P. aeruginosa* foram resistentes ao imipenem. A idade maior que 60 anos foi o único fator de risco ($P < 0,05$) para PAVs por ORSA. O tempo de internação > 8 dias, PAV tardia, uso de corticóides e terapia antibiótica prévia também foram associados com o desenvolvimento de PAVs por ORSA, porém sem significância estatística. Estes fatores correspondem aos relatados na literatura, onde se destacam ainda os seguintes: doença pulmonar obstrutiva crônica e tempo prolongado de ventilação mecânica (RELLO *et al.*, 1994; TROUILLET *et al.*, 1998; DIAZ *et al.*, 2003; PARK, 2005; FERRARA, 2007). Por outro lado as PAVs por OSSA ocorrem mais frequentemente em pacientes mais jovens com trauma crânioencefálico (LEROY *et al.*, 2003; DIAZ *et al.*, 2003; PARK, 2005), como constatado em nosso estudo, com 70,0% vs. 30,8% naqueles infectados por ORSA.

A proporção de amostras de *S. aureus* resistentes à oxacilina nos EUA é de aproximadamente 50% em pacientes críticos (NNIS, 2001; VINCENT, 2003). No Brasil, os dados são poucos e variáveis, com estudos realizados no Rio Grande do Sul e no Paraná relatando uma participação de 86,7% e 42,0% de ORSA, respectivamente (CARRILHO, 1999; TEIXEIRA *et al.*, 2004). Em nosso trabalho essa proporção foi próxima (56,5%) da observada na casuística americana.

As PAVs precoce e tardia no HC-UFU cujo agente foi o *S. aureus* foram relacionadas, respectivamente, aos fenótipos sensível (80,0%) e resistente à oxacilina (66,7%), como relatado por outros autores (CHASTRE e FAGON, 2002; KOLLEF, 2005a; ALP e VOSS, 2006). As PAVs tardias são associadas a fatores predisponentes tais como tempos de internação e de ventilação mecânica, uso prévio de antimicrobianos e tem como agentes etiológicos bactérias multirresistentes como o ORSA (TROUILLET *et al.*, 1998; CHASTRE e FAGON, 2002; KOLLEF, 2005c).

As infecções por ORSA exigem uma avaliação mais criteriosa quando do tratamento, incluindo sobretudo a escolha do antibiótico, pois elas relacionam-se com maior morbidade e mortalidade, quando comparadas àquelas por OSSA (KOLLEF,

2005a). Estudos de meta-análise de Whitby, McLaws e Berry (2001) e Cosgrove *et al.* (2002), incluindo resultados de várias publicações comparando o risco de mortalidade entre pacientes com bacteremia, aquelas por ORSA apresentaram mortalidade aumentada quando comparadas às infecções associadas ao OSSA. Em relação às PAVs, há menos dados a respeito, mas Rello e colaboradores (1994) relataram que a taxa de mortalidade diretamente relacionada a PAV por ORSA foi significativamente maior que aquela por OSSA. No nosso estudo, a taxa de mortalidade observada também foi maior, mas sem diferença estatística, no grupo com PAVs por ORSA (38,5%) quando comparada à do grupo com OSSA (20,0%).

A escolha inicial do esquema antimicrobiano empírico no tratamento de PAVs é de importância crítica na determinação da evolução clínica, particularmente no tocante à mortalidade (KOLLEF *et al.*, 2006). A terapêutica precoce, agressiva e com antibióticos de largo espectro dirigida contra os microrganismos mais prováveis, baseado em dados locais de vigilância, está relacionada a uma redução nas taxas de mortalidade (RELLO *et al.*, 1997; LUNA *et al.*, 1997; HÖFFKEN e NIEDERMAN, 2002; MASTERTON, 2007). Uma vez definido o agente causal, deve-se optar pelo uso de antibiótico de espectro reduzido, compatível com o microrganismo em questão, ou seja, tratamento conduzido pelo resultado da cultura, promovendo-se o de-escalamento da terapia antibiótica (HÖFFKEN e NIEDERMAN, 2002; MASTERTON, 2007). Em nossa investigação a maioria dos pacientes (52,2%, 12/23) fez uso de três ou mais antibióticos empiricamente, sem a adoção da prática do de-escalamento quando do conhecimento do resultado microbiológico. Essas condições contribuem para a emergência de microrganismos resistentes e multirresistentes aos antibióticos relatada por muitos investigadores (TROUILLET *et al.*, 1998; KOLLEF, 2005a).

Quando da terapêutica empírica, particularmente nas condições existentes na nossa UTI, a probabilidade de terapêutica inadequada é grande. O termo terapêutica antibiótica inadequada é usualmente utilizado para definir as condições em que o antibiótico escolhido é inócuo para o microrganismo identificado como agente etiológico da infecção (KOLLEF *et al.*, 1999; HÖFFKEN e NIEDERMAN, 2002). Embora a definição seja restrita ao espectro de susceptibilidade aos antibióticos ao invés de uma resposta clínica terapêutica, (WUNDERINK, 1993; HÖFFKEN e

NIEDERMAN, 2002), no tocante às PAVs por OSSA, definimos também como inapropriado o emprego de vancomicina, pelas suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, relativas particularmente aos baixos níveis atingidos no fluido do epitélio alveolar (LAMER *et al.*, 1993; KOLLEF, 2005a), e sua inferioridade versus as das isoxazolil penicilinas (GONZALEZ *et al.*, 1999). Entre os nossos pacientes, a proporção de terapêutica inadequada foi observada em seis casos (26,1%), sendo que na metade em pacientes com PAV por ORSA e nos restantes (3) pelo OSSA. O uso inadequado de antibióticos foi identificado como o fator de risco mais significativo para mortalidade hospitalar numa coorte de 2000 pacientes críticos para PAV em geral (KOLLEF *et al.*, 1999). Na nossa série as mortes ocorreram entre os pacientes infectados pelos dois microrganismos que tiveram tratamento adequado, justificado pelo fato de serem pacientes críticos. Além disso, a casuística pequena é um fator limitante no estudo. Entretanto, a mortalidade observada entre os pacientes com PAV por ORSA sob tratamento adequado foi maior (71,4%) que a observada nas pneumonias por OSSA (28,6%), embora sem significância estatística, sugerindo uma maior virulência do fenótipo com resistência à oxacilina.

Gonzalez e colaboradores (1999) relataram uma relação entre mortalidade e tratamento com vancomicina em pacientes com pneumonia por *S. aureus*, com taxas de mortalidade altas em infecções tanto por ORSA quanto OSSA, mas extremamente alta (50,0%) naquelas por ORSA, como observado na nossa série (71,4%).

A superioridade da eficácia clínica da linezolida sobre a vancomicina no tratamento de PAVs por ORSA foi documentado por Wunderink *et al.* (2003) e Kollef *et al.* (2004) em estudos duplo-cegos, retrospectivos, com maiores taxas de sobrevivência e cura clínica. Em nosso hospital a vancomicina ainda é o antibiótico de escolha para a terapêutica das infecções pelo ORSA, uma vez que a linezolida não foi padronizada.

O consumo de cefalosporinas predominou entre os antibióticos prescritos, com variações no período de estudo, relacionadas ao aumento na incidência de PAVs tanto por *P. aeruginosa* quanto por *S. aureus*. O uso de vancomicina e carbapenêmicos também foi alto, mas proporcionalmente menor, com os últimos também relacionados ao aumento de casos por *P. aeruginosa*, principalmente de episódios por amostras resistentes ao imipenem. Várias linhas de evidências sugerem uma associação causal

entre o uso de antibióticos em hospitais e resistência aos mesmos (MCGOWAN, 1983; SHLAES *et al.*, 1997). Entre os fatores que contribuem para uma maior participação de microrganismos resistentes destacam-se: duração e a intensidade de exposição / uso de antimicrobianos por área geográfica por unidade de tempo (MCGOWAN, 1987). Isto explica porque em UTIs, onde normalmente existe uma população pequena de pacientes submetida ao uso intensivo de antibióticos (elevada densidade de uso), os patógenos são mais frequentemente multirresistentes e podem disseminar-se mais facilmente quando da precariedade nas práticas de prevenção e controle de infecções (MCGOWAN, 1987; SHLAES *et al.*, 1997), como ocorre em nosso hospital (BORGES *et al.*, 2006).

O uso adequado de antibióticos é fundamental na limitação e diminuição do desenvolvimento de bactérias/genes de resistência nos hospitais e na comunidade. Antibióticos de amplo espectro, em particular as cefalosporinas de terceira geração, muito usadas no tratamento de infecções hospitalares, estão relacionadas à emergência de amostras multirresistentes (BANTAR *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2004), destacando-se bacilos gram-negativos multirresistentes (KIM *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2004; PATERSON, 2006), como observado em nossa UTI, com o aumento de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem. As cefalosporinas também foram associadas com infecções por ORSA em estudos caso-controle (PEACOCK *et al.*, 1980; WASHIO *et al.*, 1997). A substituição destas cefalosporinas por penicilinas com inibidores de beta-lactamases resultou na redução de infecções por ORSA (LANDMAN *et al.*, 1999; BANTAR *et al.*, 2003) e por amostras de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de amplo espectro (PITOUT *et al.*, 1997; SMITH, 1999). Em nossa unidade o uso de cefalosporinas também foi relacionado a um aumento nas taxas de PAVs por ORSA.

O uso de carbapenêmicos geralmente é associado à emergência da *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes ao imipenem (HARRIS *et al.*, 2002; LEPPER *et al.*, 2002; PARAMYTHIOTOU *et al.*, 2003). Na nossa investigação o uso destes beta-lactâmicos foi relacionado a um aumento nas taxas PAVs por *P. aeruginosa* apresentando este fenótipo.

O consumo aumentado de vancomicina está relacionado com a emergência de amostras de *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina

(HARBARTH *et al.*, 2002; SRINIVASAN *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 2005; WEBSTER *et al.*, 2007). Em nossa UTI, o seu uso foi bem mais elevado quando comparado a hospitais no Hemisfério Norte, principalmente na Alemanha, sendo constante durante o período de estudo, mas sem a identificação de amostras com resistência a glicopeptídeos.

Outra classe de antimicrobianos relacionada com a emergência de microrganismos multirresistentes é a das fluorquinolonas, opção no tratamento de infecções, incluindo aquelas por ORSA e *P. aeruginosa* (FINK *et al.*, 1994, PATERSON, 2004). O seu uso pode resultar no aumento de infecções por ORSA (DZIEKAN *et al.*, 2000; CAMPILLO *et al.*, 2001; GRAFFUNDER e VENEZIA, 2002; WEBER *et al.*, 2003; COOK *et al.*, 2006) e *P. aeruginosa* multirresistente (NEUHAUSER *et al.*, 2003; PATERSON, 2004).

A densidade de uso de antimicrobianos na nossa unidade foi mais alta em comparação com a de UTIs americanas (NNIS, 2004) e Alemanha (MEYER *et al.*, 2003), particularmente no tocante às cefalosporinas de amplo espectro (>240%) e carbapenêmicos (>380%) nos EUA. Embora, a análise trimestral do consumo desses grupos e sua relação com determinados patógenos não variasse significativamente ($p>0,05$), o incremento no consumo de cefalosporinas de terceira e quarta gerações e carbapenêmicos antecipou frequências mais elevadas de PAVs por *S. aureus* e *P. aeruginosa* multirresistentes, o primeiro microrganismo relacionando-se apenas com cefalosporinas de amplo espectro. A prescrição de vancomicina na UTI também foi elevada (143,0 DDDs/1000 pd) quando comparada com a de UTIs nos EUA (85,8 DDDs/1000 pd) (NNIS, 2004) e particularmente na Alemanha (42,3 DDDs/1000 pd) (MEYER *et al.*, 2003), onde a taxa de infecção por ORSA é muito baixa (19,3%), ao contrário da nossa UTI (56,5%).

Microrganismos isolados de pacientes em UTIs são mais resistentes a antibióticos que os isolados de outros setores do hospital e de ambulatorios (ARCHIBALD *et al.*, 1997, TEIXEIRA *et al.*, 2004), pela maior pressão seletiva dos antimicrobianos e particularmente de sua densidade de uso elevada (SHLAES *et al.*, 1997; VINCENT, 2003). O uso prévio de antibióticos e a duração da ventilação mecânica estão associados com o desenvolvimento de PAVs por microrganismos resistentes (TROUILLET *et al.*, 1998; HÖFFKEN e NIEDERMAN, 2002; KOLLEF,

2005c), além de outros fatores de risco como: hospitalização prolongada, presença de procedimentos invasivos e práticas de controle de infecção inadequadas (KOLLEF e FRASER, 2001), incluindo a baixa adesão à lavagem de mãos (BORGES *et al.*, 2006). Esses fatores foram mais freqüentes em pacientes com PAVs por ORSA do que por OSSA, mas sem diferença estatística significativa, reflexo provavelmente do número baixo de pacientes incluído na nossa investigação.

6 – CONCLUSÕES

O *S. aureus* foi o segundo agente de PAVs na nossa UTI, com 56,5% dos casos por ORSA, estes associados com: idade maior que 60 anos ($p<0,05$), desenvolvimento de PAV tardia, uso de corticóides e de antibióticos, tempo de internação prolongado e com uma mortalidade mais elevada (38,5%) do que a observada no grupo por OSSA (20,0%). A terapêutica empírica inadequada, foi alta (26,1%), mas sem associação com a mortalidade em nenhum dos dois grupos.

Os nossos resultados revelam uma densidade de uso de antibióticos, particularmente de cefalosporinas e carbapenêmicos, muito alta, justificando a etiologia superior a 50% de patógenos multirresistentes e sugerem uma revisão na política de uso de antimicrobianos quando do tratamento de PAVs.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

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

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

APPELGREN, P. *et al.* Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, p. 710-719, 2001.

ARCHIBALD, L. *et al.* Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. **Clin Infect Dis**, v. 24, p. 211-215, 1997.

BANTAR, C. *et al.* A Hospitalwide Intervention Program to Optimize the Quality of Antibiotic Use: Impact on Prescribing Practice, Antibiotic Consumption, Cost Savings and Bacterial Resistance. **Clin Infect Dis**, v. 37, p. 180-186, 2003.

BARENFANGER, J.; SHORT, M.A.; GROESCH, A.A. Improved antimicrobial interventions have benefits. **J Clin Microb**, v. 39, p. 2823-2828, 2001.

BASELSKI, V.; WUNDERINK, R.G. Bronchoscopic Diagnosis of Pneumonia. **Clin Microb Rev**, v. 7, n. 4, p. 533-558, 1994.

BAUER, T.T. *et al.* Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. **Semin Respir Infect**, v. 15, p. 272-279, 2000.

¹ De acordo com a norma NBR 6023/2002 (Associação Brasileira de Normas Técnicas)

BERGMANS, D.C.J.J.; BONTEN, M.J.M. Nosocomial Pneumonia. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams, cap. 22, p. 311-339, 2004.

BORGES, L.F.A. *et al.* Contaminação nas mãos de profissionais de saúde em diferentes unidade de um hospital universitário brasileiro. **Nursing**, v. 100, n. 8, p. 1000-1003, 2006.

BROUGHTON, W.A.; FONER, B.J.; BASS, J.B. Jr. Nosocomial pneumonia: trying to make sense of the literature. **Postgrad Med**, v. 99, p. 221-231; 235-236; 241-242, 1996.

CAMPILLO, B.; DUPEYRON, C.; RICHARDET, J.P. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of a carriage methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. **Epidemiol Infect**, v. 127, p. 443-450, 2001.

CARMELI, Y. *et al.* Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Comparison of Risks Associated with Different Antipseudomonal Agents. **Am Soc Microbiol**, v. 43, n. 6, p. 1379-1382, 1999.

CARRILHO, C.M.D.M. *et al.* Multivariate Analysis of the Factors Associated With the Risk of Pneumonia in Intensive Care Units. **Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 3, p. 339-344, 2007.

CARRILHO, C.M.D.M. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Regional do Norte de Paraná. **Rev Bras Med Trop**, v. 32, p. 455-456, 1999.

CHASTRE, J.; FAGON, J. Ventilator-associated Pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med**, v.165, p. 867-903, 2002.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8th ed. Approved M2-A8, **CLSI**, v. 23, n. 1, p. 1-173, 2003.

CONTE, J. *et al.* Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, p. 1475-1480, 2002.

COOK, P.P. *et al.* Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. **J Hosp Infect**, doi: 10.1016/j.jhin.2006.06.033, 2006.

COSGROVE, S.E. *et al.* Comparison of mortality related to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 36, p. 53-59, 2002.

CRUCIANI, M. *et al.* Penetration of vancomycin into human lung tissue. **J Antimicrob Chemother**, v. 35, p. 865-871, 1996.

CURTIS, C.; MARRIOTT, J.; LANGLEY, C.; Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. **J Antimicrob Chemother**, v. 54, p. 529-533, 2004.

DEAN, A.G. Epi Info, Versão 5.0: A word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Stone Mountain, G.A:USD, Ins; 1995.

DIAZ, O.; DIAZ, E.; RELLO, J.; Risk factors for pneumonia in the intubated patient. **Infect Dis Clin North Am**, v.17, p. 697-705, 2003.

DZIEKAN, G. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. **J Hosp Infect**, v. 46, p. 263-270, 2000.

FERRARA, A.M. Treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Int J Antimicrob Agents** doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.02.011, 2007.

FINK, M.O. *et al.* Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 38, p. 547-557, 1994.

FLANDERS, S.A.; COLLARD, H.R.; SAINT, S. Nosocomial pneumonia: State of the science. **Am J Infect Control**, v. 34, p. 84-93, 2006.

FLEMING, C.A.; BALAGUERA, H.U.; CRAVEN, D.E.. Risk factors for nosocomial pneumonia. **Med Clin North Am**, v. 85, p. 1545-1563, 2001.

FRIDKIN, S.K. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. **Crit Care Med**, v. 24 (suppl 4), p. 64-68, 2001.

GIARD, M. *et al.* Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. **J Crit Care**, doi 10.1016/j.jcre.2007.08.005, 2007.

GONZALEZ, C. *et al.* Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin susceptible organisms. **Clin Infect Dis**, v. 29, p. 1171-1177, 1999.

GRAFFUNDER, E.M.; VENEZIA, R.A. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. **J Antimicrob Chemother**, v. 49, p. 999-1005, 2002.

HACKBARTH, C.J.; CHAMBERS, H.F. Methicillin-resistant Staphylococci: detection methods and treatment of infections. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 33, n. 7, p. 995-999, 1989.

HARBARTH, S.; COSGROVE, S.; CARMELI, Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, n. 6, p. 1619-1628, 2002.

HARRIS, A.D. *et al.* Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. **Clin Infect Dis**, v. 34, p. 340-345, 2002.

HÖFFKEN, G.; NIEDERMAN, M.S. The Importance of a De-escalating Strategy for Antibiotic Treatment of Pneumonia in the ICU. **Chest**, v. 122, p. 2183-2196, 2002.

IBRAHIM, E.H. *et al.* The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. **Chest**, v. 120, p. 555-561, 2001.

KIM, P.W. *et al.* Epidemiological Risk Factor for Isolation of Ceftriaxone-Resistant versus –Susceptible *Citrobacter freundii* in Hospitalized Patients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 47, n. 9, p. 2882-2887, 2003.

KOLLEF, M.H. Antibiotic management of ventilator-associated pneumonia due to antibiotic-resistant gram-positive bacterial infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 24, n. 12, p. 794-803, 2005a.

KOLLEF, M.H. What Is Ventilator-Associated Pneumonia and Why Is It Important? **Respir Care**, v. 50, n. 6, p. 714-724, 2005b.

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

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

KOLLEF, M.H. *et al.* Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. **Intensive Care Med**, v. 30, p. 388-394, 2004.

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

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

KOLLEF, M.H.; FRASER, V.J. Antibiotic Resistance in Intensive Care Unit. **Ann Intern Med**, v. 134, p. 298-314, 2001.

KONEMAN, E.W. *et al.* **Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido**. 5^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI, p. 434, 2001.

LAMER, C. *et al.*; Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 37, p. 281-286, 1993.

LANDMAN, D.; CHOCKALINGAM, M.; QUALE, J.M. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. **Clin Infect Dis**, v. 28, p. 1062-1066, 1999.

LANGER, M. *et al.* Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. **Am Rev Respir Dis**, v. 140, p. 302-305, 1989.

LEPPER, P.M. *et al.* Consumption of Imipenem Correlates with β -Lactam Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, n. 9, p. 2920-2925, 2002.

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

LUNA, C.M. *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Chest** 1997; v. 111, p. 676-683, 1997.

MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R.; **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6^aed. Elsevier Churchill Livingstone, v. 1, cap. 43, 2005.

MARQUETTE, C.H. *et al.* Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 151p. 1878-1888, 1995.

MASTERTON, R. The place of guidelines in hospital-acquired pneumonia. **J Hosp Infect**, v. 66, p. 116-122, 2007.

MCGOWAN, J.E.Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? **Bull NY Acad Med**, v. 63, p. 253-268, 1987.

MCGOWAN, J.E.Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. **Rev Infect Dis**, v. 5, p. 1033-1048, 1983.

MELO, G.B. *et al.* Analysis of The Genetic Diversity of Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Braz J Microbiol**, v. 36, p. 126-130, 2005.

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. 208-215, 2003.

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

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **Am J Infect Control**, v. 32, p. 470-485, 2004.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992 - June 2001 – issued August 2001. **Am J Infect Control**, v. 29, p. 404-421, 2001.

NEUHAUSER, M.M. *et al.* Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. **JAMA**, v. 289, p. 885-888, 2003.

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

PAPIA, G.; MCLELLAN, B.A.; EL HELOU, P. *et al.* Infection in hospitalized trauma patients: incidence, risk factors, and complications. **J Trauma**, v. 47, p. 923-927, 1999.

PARAMYTHIOTOU, E.; LUCET, J.; TIMSIT, J. Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients in Intensive Care Units: Role of Antibiotic with Antipseudomonal Activity. **Clin Infect Dis**, v. 38, p. 670-677, 2004.

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

PATERSON, D.L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. **Am J Infect Control**, v. 34, p. S20-28, 2006.

PATERSON, D.L. "Collateral Damage" from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. **Clin Infect Dis**, v. 38 (Suppl 4), p. S341-S345, 2004.

PEACOCK, J.E.Jr.; MARIK, F.J., WENZEL, R.P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. **Ann Intern Med**, v. 93, p. 526-532, 1980.

PEREIRA, L.M.P. *et al.* Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. **BMC Infect Dis**, doi: 10.1186/1471-2334-4-59, 2004.

PITOUT, J.D.; SANDERS, C.C.; SANDERS, W.E. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. **Am J Med**, v. 103, n. 1, p. 51-59, 1997.

PFALLER, M. A.; CORMICAN, M. G. Microbiology: The Role of the Clinical Laboratory. In: WENZEL R. P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**, 3^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997.

RELLO, J. *et al.* Risk factors for Ventilator-associated Pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in Presence of Recent Antibiotic Exposure. **Anesthesiology**, v. 105, p. 709-714, 2006.

RELLO, J. *et al.* Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 150 (6 Pt 1), p. 1545-1549, 1994.

RELLO, J. *et al.* The Value of Routine Microbial investigation in Ventilator-Associated Pneumonia. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, p. 196-200, 1997.

SANTOS, E.F. *et al.* Use of Antimicrobial Agents in na Intensive Care Unit in a Hospital in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 3, p. 355-359, 2007.

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

SAUAIA, A. *et al.* Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavag. **J Trauma**, v. 35, p. 512-517, 1993.

SHLAES, D.M. *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guedelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 18 n. 4, p. 275-291, 1997.

SHORR, A.F.; SUSLA, G.M.; KOLLEF, G.M. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. **Crit Care Med**, v. 32, n. 1, p. 137-143, 2004.

SHURLAND, S. *et al.* Comparison of Mortality Risk Associated With Bacteremia Due to Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. **Infect Control and Hosp Epidemiol**, v. 28, n. 3, p. 273-279, 2007.

SIMOR, A.E. *et al.* The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. **Canadian Med Assoc J**, v. 165, n. 1, p. 21-26, 2001.

SMITH, D.S. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. **Pharmacotherapy**, v. 19, n. 8, p. 126S-132S, 1999.

SRINIVASAN, A.; DICK, J.D.; PERL, T.M. Vancomycin Resistance in Staphylococci. **Clin Microbiol Rev**, v. 15, n. 3, p. 430-438, 2002.

TEIXEIRA, P.J.Z. *et al.* Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. **J Bras Pneumol**, v. 30, n. 6, p. 540-548, 2004.

TEJADA, A.A. *et al.* Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. **Crit Care Med**, v. 29, p. 304-309, 2001.

THOMPSON, D.S. Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* in a general intensive care unit. **J R Soc Med**, v. 97, p. 521-526, 2004.

TORRES, A. *et al.* Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. **Am Rev Respir Dis**, v. 147, n. 4, p. 952-957, 1993.

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

VINCENT, J.L. *et al.* The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. **JAMA**, v. 274, p. 639-644, 1995.

VINCENT, J.L.; Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet**, v. 36, n. 1, p. 2068-2077, 2003.

WASHIO, M. *et al.* Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. **Public Health**, v. 111, p. 187-190, 1997.

WEBER, D.J.; RAASCH, R.; RUTALA, W.A. Nosocomial infections in the ICU: The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. **Chest**, v. 115, p. 34S-41S, 1999.

WEBER, S.G. *et al.* Fluoroquinolones and the Risk for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients. **Emerg Infect Dis**, v.9, n. 11, p. 1415-1422, 2003.

WEBSTER, D. *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Canada. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 57, p. 177-181, 2007.

WENZEL, R.P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections** 4^a ed. Lippincott William e Wilkins, Cap. 2, 2003.

WHITBY, M.; MCLAWS, M.L.; BERRY, G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. **Med J Aust**, v. 175, p. 264-267, 2001.

WHO. Collaborating Center for Drug statistics methodology. Anatomical Therapeutical Chemical (ATC), Classification index with Defined Daily Doses (DDD), Oslo, Norway; 2000.

WOODFORD, N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci. **Clin Microbial Infect**, v. 11 (suppl. 3), p. 2-21, 2005.

WUNDERINK, R.G. Mortality and ventilator-associated pneumonia: the best antibiotics may be the least antibiotics [editorial]. **Chest**, v. 104, p. 993-995, 1993.

WUNDERINK, R.G. *et al.* Linezolid vs. vancomycin: analysis of double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. **Chest**, v. 124, p. 1789-1797, 2003.

YEPES, D. *et al.* Ventilator-associated pneumonia and transfusion, is there really an association? (The NAVTRA study). **BMC Pulm Med**, 6:18, doi: 10.1186/1471-2466-6-18, 2006.

8 - ANEXOS

ANEXO I - FICHA INDIVIDUAL (UTI DE ADULTOS)

1-Identificação:

1.1- Ficha nº: ____ 1.2-Prontuário: _____ 1.3-Leito: ____

1.4- Idade: ____ 1.5-Sexo: F()M()

2- Data da Internação:

2.1 – Hospital: _____ 2.2- UTI: _____ 2.3- Transferido: _____

3- Evolução:

3.1- Alta: _____ 3.2- Morte: _____ 3.3- Transferido: _____

4- Diagnósticos:

4.1- Doença de base: _____

4.2- Diagnóstico de admissão/definitivo: _____

4.3- Pneumonia: S/N VM: S/N

Escarro purulento: S/N Febre (>38,5°C): S/N Hipotermia(<35°C): S/N

Leucocitose (>10.000): S/N Diagnóstico radiológico: S/N

4.4- Diagnóstico microbiológico: _____

4.5- Outras infecções: S/N Sítio anatômico: _____ Natureza: H/C

5- Fatores de risco:

5.1- Internação prévia: S/N 5.2- Trauma: S/N

5.3- Cirurgia: S/N 5.3.1- Qual: _____

5.4- Nível de consciência (coma): S/N 5.5- Má nutrição(Albumina): S/N

5.6- Imunocomprometimento (Idade, Diabetes, Corticóides,etc): S/N _____

5.7- Uso prévio de antibióticos: S/N

5.7.1- Quais: _____

5.8- Uso de procedimento invasivos: S/N

5.8.1- Quais?: CVC, SV, SNG, SNE, Dreno, Traqueostomia. Outros

5.9- Prótese ventilatória: Início: _____ Fim: _____

6- Tratamento atual com antibióticos: S/N

6.1- Quais?: _____

ANEXO II**TERMO DE CONSENTIMENTO**

O Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho, membro do serviço de Controle de Infecção Hospitalar da UFU e professor titular de microbiologia da Universidade Federal de Uberlândia, coordenará uma pesquisa com o objetivo de saber a frequência de pneumonias nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de adultos do HC da UFU. Para maiores informações o paciente/responsável pode entrar em contato diretamente com o pesquisador através do fone: 3218-2236 ou com o Comitê de Ética no tel.: 3218-4131. cep@propp.ufu.br

Se eu ou meu responsável concordar em participar deste estudo:

Autorizo o acesso ao meu prontuário para levantamento de informações como a idade, sexo, data de internação e dados clínicos como diabetes, pneumonia e uso de respirador que está associado à pneumonia. Assim, concordo com a coleta do lavado ou aspirado de secreção traqueal quando da higiene de minhas vias respiratórias realizada pelos profissionais da área de fisioterapia, durante a minha internação; estes procedimentos não acarretarão problemas locais ou gerais para os pacientes.

Tenho total liberdade para me informar quanto ao resultado da pesquisa, de desistir a qualquer momento de colaborar com a mesma e ciente que em nenhum momento haverá perda da minha privacidade.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

Assinatura do responsável: _____

Data: ____/____/____

Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho

Pesquisador responsável

Tel: 3218-2236