



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE GENÉTICA E BIOQUÍMICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA

**PNEUMONIA EM PACIENTES SOB VENTILAÇÃO
MECÂNICA POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTES À
METICILINA INTERNADOS EM UTI DE ADULTOS:
ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS**

Aluno: Renata Lima Cardoso

Orientador: Dr. Malcon Antonio Manfredi Brandeburg

Co-orientador: Dr. Paulo P. Gontijo Filho

**UBERLÂNDIA - MG
2007**

PNEUMONIA EM PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA POR
Staphylococcus aureus **RESISTENTES À METICILINA**
INTERNADOS, EM UTI DE ADULTOS: ASPECTOS
MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Aluno(a): Renata Lima Cardoso

Orientador: Dr. Malcon Antonio Manfredi Brandeburg

Co-orientador: Dr. Paulo P. Gontijo Filho

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Uberlândia
como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Mestre em
Genética e Bioquímica (Área
Genética)

FICHA CATALOGRÁFICA

C268p Cardoso, Renata Lima, 1976-
Pneumonia em pacientes sob ventilação mecânica por
Staphylococcus aureus resistentes à meticilina, internados em UTI de
adultos : aspectos microbiológicos, clínicos e epidemiológicos / Renata
Lima Cardoso. - 2007.

42 f. : il.

Orientador: Malcon Antonio Manfredi Brandeburgo.

Co-orientador: Paulo P. Gontijo Filho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica.

Inclui bibliografia.

1. Pneumonia - Teses. I. Brandeburgo, Malcon Antonio Manfredi. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica. III. Título.

CDU: 616.24-002

Palavras-chave: PAV; MRSA; MSSA; Multiresistência.

PNEUMONIA EM PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA POR
Staphylococcus aureus **RESISTENTES À METICILINA INTERNADOS, EM UTI**
DE ADULTOS: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
EPIDEMIOLÓGICOS

Aluno(a): Renata Lima Cardoso

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente: _____ (Orientador)

Examinadores: _____

Data da Defesa: ____ / ____ / ____

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas PGGB para o formato da
Dissertação/Tese foram contempladas

(Orientador)

A todas as pessoas que participaram da realização deste sonho, seja com apoio, carinho, amor, paciência e incentivo, meu muito obrigado.....
A todos, serei eternamente grata...

Agradecimentos

À Deus, agradeço pela vida e saúde e por se mostrar presente em todas as etapas de minha vida. Por estar presente nos momentos em que pensei em parar ou recuar, mas com a tua ajuda consegui vencer.

À minha família pelo apoio, carinho, amor, incentivo e compreensão. Esta vitória também é de vocês.

Ao meu namorado Marcelo, que me incentivou nos momentos de incertezas; que me ofereceu o seu colo, quando as lágrimas insistiam em cair; os meus sinceros agradecimentos.

Ao meu querido professor, Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, pela dedicação paternal em todas as etapas deste trabalho.

Aos meus amigos do Laboratório de Microbiologia, que me auxiliaram e incentivaram; em especial, Renata Cezário, Lisandra Borges, Rosineide Ribas, Claudete, que em muitos momentos foram mais do que colegas, foram minha família.

Aos meus amigos Hindenburg, Bárbara, Èrica, Ivanise, Doraci, Valdirene, Tatiane, Amanda e Aline, pelo apoio e torcida, principalmente, nessa última etapa.

Às enfermeiras e médicos da UTI do HC-UFU, pela atenção, compreensão, ajuda e amizade.

Ao corpo docente, funcionários e alunos do Instituto de Genética e Bioquímica, que de alguma forma contribuíram para o meu aprendizado. Em especial, ao Gerson, que me auxiliou em tantos momentos de dificuldade.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos vocês, o meu sincero agradecimento e carinho, pois a minha vitória é também a de vocês.

*Pede ser que um dia deixemos de nos falar...
Mas, enquanto houver amizade,
Faremos as pazes de novo.*

*Pede ser que um dia o tempo passe...
Mas, se a amizade permanecer,
Um do outro há de se lembrar.*

*Pede ser que um dia nos afastemos...
Mas, se formos amigos de verdade,
A amizade nos reaproximará.*

*Pede ser que um dia não mais existamos...
Mas, se ainda sobrar amizade,
Nasceremos de novo, um para o outro.*

*Pede ser que um dia tudo acabe...
Mas, com a amizade construiremos tudo novamente,
Cada vez de forma diferente,
Sendo único e inesquecível cada momento
Que juntos viveremos e nos lembraremos pra sempre.*

*Há duas formas para viver sua vida:
Uma é acreditar que não existe milagre.
A outra é acreditar que todas as coisas são um milagre.*



Albert Einstein
1879 • 1955

SUMÁRIO

	Página
Introdução geral	01
Referências bibliográficas	02
Cap. 1 – Etiologia das pneumonias associadas à ventilação mecânica por <i>Staphylococcus aureus</i> , em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário brasileiro	11
Resumo	13
Abstract	14
1. Introdução	15
2. Materiais e Métodos	17
2.1 Hospital	17
2.2 Desenho do estudo	17
2.3 Definições de PAV e colonização por <i>S. aureus</i>	17
2.4 Técnicas microbiológicas	18
2.4.1 Pesquisa, cultivo e identificação de <i>S. aureus</i> nas amostras de colonização nasal, orofaringe e intestinal	18
2.4.2 Coleta, cultivo e identificação do <i>S. aureus</i> no aspirado traqueal	18
2.4.3 Teste de difusão em gel	19
2.4.2 Teste D	19
2.5 Estatística	19
2.6 Consentimento livre e esclarecido	20
3. Resultados	20
4. Discussão	22
5. Conclusão	27
Anexos (Diagramas, Tabelas e Gráficos)	29
Referências Bibliográficas	39

I – INTRODUÇÃO GERAL

Pneumonia é a segunda infecção mais comum em pacientes hospitalizados e a primeira em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (ALP et al., 2004). Segundo o “National Nosocomial Infections Surveillance Systems” (NNIS) a pneumonia nosocomial corresponde a 31% do total destas (ALP et al., 2004), sendo que o risco aumenta (ANDREWS et al., 1981; CRAVEN, STEGER, BARBER, 1991), de acordo com o tipo de UTI e população de pacientes; e que a incidência oscila de 6,8% – 27% (FAGON et al., 1993; RELLO et al., 1992). Nos pacientes de UTIs, as “pneumonias associadas à ventilação mecânica” (PAVs), correspondem a 80% das pneumonias (BROUGHTON, FONER, BASS, 1996). A PAV é diagnosticada num paciente com prótese ventilatória após mais que 48 horas, sendo classificada de início precoce, quando ocorre após 4 dias de ventilação mecânica, e tardia após este período (BAUER et al., 2000; KOLLEF, 2005).

Esta síndrome infecciosa está associada não somente a taxas significantes de morbidade, mas também de mortalidades total e atribuída (BAUER et al., 2000) e custos financeiros consideravelmente elevados (EMORI, GAYNES, 1993; KOLLEF, 2005). A mortalidade atribuída à PAV varia entre 24% a 50% e pode atingir 76% em algumas UTIs (BRYAN, REYNOLDS, 1984; FAGON et al., 1989). O aumento na frequência de pneumonias por patógenos resistentes a antibióticos contribui para a gravidade dessas infecções (FAGON et al., 1993; KOLLEF et al., 1995), podendo chegar a mais de 70% (TEIXEIRA et al., 2004).

O principal fator de risco para pneumonia hospitalar é a intubação e a ventilação mecânica, que resulta num aumento de 3 a 21 vezes o risco de desenvolver pneumonia (BERGMANS, BONTEN, 2004b). COOK et al. relataram que a incidência de PAV aumenta 3% por dia na primeira semana de ventilação, 2% por dia na segunda semana e 1% por dia na terceira semana (COOK et al., 1998), com aproximadamente 50% dos episódios ocorrendo nos quatro primeiros dias de ventilação mecânica (KOLLEF, 2005). Entre outros fatores predisponentes importantes em pacientes ventilados relacionam-se: gravidade da doença, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), idade e uso prévio de antibióticos (BERGMANS, BONTEN, 2004b). A frequência de agentes de PAV, e de sua

susceptibilidade aos antibióticos variam entre os hospitais/UTIs (BERGMANS, BONTEN, 2004b) .

Os microrganismos mais associados à PAV são: *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (SAFDAR, CRNICH, MAKI, 2005). Nas pneumonias de início precoce predominam: *Haemophilus sp*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* sensível à meticilina/oxacilina (MSSA) e representantes da família *Enterobacteriaceae*, enquanto, nas tardias predominam os seguintes patógenos: *S. aureus* resistente à meticilina/oxacilina (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* (KOLLEF, MICCK, 2005; PARK, 2005; RELLO et al., 1993).

No passado, os bacilos Gram-negativos aeróbicos eram os patógenos mais freqüentes, mas atualmente o *S. aureus* é responsável por 17% dos pacientes com pneumonia nosocomial segundo o “National Nosocomial Infections Surveillance Systems” (VINCENT et al., 1995) e representam 30% dos agentes no estudo da “European Infection Control” (RUBINSTEIN et al., 2001). A participação deste microorganismo em pacientes com coma pode chegar a 56% (BERGMANS, BONTEN, 2004b) .

A prevalência de infecções por MRSA está aumentando em todos os hospitais (STEVENS, 2003). No Brasil, dados do programa SENTRY mostram que o *S. aureus* é o segundo agente de infecções respiratórias (SADER et al., 2001) e que a participação do MRSA em amostras multiresistentes aos antibióticos, em estafilocóccias nos hospitais de grande porte têm resultado na diminuição de opções terapêuticas (BERGMANS, BONTEN, 2004a).

O mecanismo de resistência aos β -lactâmicos, resulta de produção de uma proteína fixadora de penicilinas (PBP2a), sítio-alvo da atividade desses antibióticos, com afinidade reduzida por meticilina/oxacilina e está associado a resistência a todos os β -lactâmicos e adicionalmente a outros antimicrobianos, como: aminoglicosídeos, macrolídeos, fluorquinolonas, rifampicina e clindamicina. (HACKBARTH, CHAMBERS, 1989). Adicionalmente, o “clusters” de genes responsáveis pela codificação da PBP2a, gene *mecA*, é transportado por um componente genético, designado de “Cromossomo Cassete Estafilocócico *mec*” (SCC*mec*), que contém genes que codificam a multiresistência a antibióticos (BABA et al., 2002).

O *S. aureus* está presente na microbiota de 30-70% das pessoas sem relação com doenças. No entanto, ocasionalmente pode invadir o organismo hospedeiro e causar infecção, tanto de natureza comunitária quanto hospitalar (SILVA, 1999). A prevalência de pacientes colonizados por MRSA em hospitais brasileiros pode ser superior a 50% dos mesmos (SILVA et al., 1999; TEIXEIRA et al., 1995; WEY et al., 1989).

Entre os fatores de risco de colonização/infecção por MRSA estão relacionados: idade avançada, trauma, duração da ventilação mecânica, coma, gravidade da doença, doença pulmonar crônica, intubação endotraqueal, tempo de hospitalização, distúrbios neuromusculares, aspiração pulmonar, queimaduras (FLEMING, BALAGUERA, CRAVEN, 1989; HACKBARTH, CHAMBERS, 1989; IBRAHIM et al., 2001), doença cardíaca, exposição a antibióticos, administração de sedativos, hospitalização prévia dentro de 90 dias (DIAZ, DIAZ, RELLO, 2003; KOLLEF, 2005).

Embora a colonização represente um dos principais fatores predisponentes para infecção por esse microorganismo, os dados disponíveis na literatura ainda são controversos. Os pacientes colonizados e infectados são os principais reservatórios de MRSA nos hospitais (THOMPSON, CABEZUDO, WENZEL, 1982).

Entre os sítios de colonização mais freqüentes estão as mucosas nasal, intestinal e o períneo (VINCENT et al., 1995), sendo o primeiro mais significativo, relacionando-se à patogênese de infecções associadas a cateter vascular central (CVC) e sobretudo de sítio cirúrgico (BERGMANS, BONTEN, 2004b). Entretanto, na situação particular das pneumonias hospitalares o sítio anatômico a ser considerado é a mucosa da orofaringe, propiciando a microaspiração e contaminação do pulmão (BERGMANS, BONTEN, 2004b).

A microbiota normal da orofaringe de pessoas híginas é composta predominantemente por *S. viridans*, *Haemophilus spp* e bactérias anaeróbicas (MEDURI, ESTES, 1995). Em pacientes na UTI, em uso de antibióticos, essa microbiota é substituível por bacilos Gram-negativos aeróbicos e *S. aureus* (SCANNAPICCO, STEWART, MYLOTTE, 1992). A aderência bacteriana na mucosa orotraqueal em pacientes em uso de ventilação mecânica é também facilitada pela redução de IgA na mucosa, aumento de proteases, e diminuição da

fibronectina (SAFDAR, CRNICH, MAKI, 2005).

O diagnóstico de pneumonia hospitalar é feito por critérios clínicos, radiológicos e microbiológicos (SAFDAR, CRNICH, MAKI, 2005), incluindo a presença de um novo infiltrado pulmonar no raio-x, acompanhado de dois dos seguintes critérios: febre, leucocitose ($> 10.000/\text{mm}^3$), presença de secreção endotraqueal purulenta com coloração de Gram mostrando a presença de 1 ou mais patógenos e uma contagem de leucócitos $\geq 10/\text{campo}$ (CDC, 1997; MEDURI, 1995).

Os parâmetros clínicos e radiológicos estão associados a uma baixa especificidade, particularmente em pacientes sob ventilação mecânica. Os médicos diagnosticam pneumonia em apenas 62% dos casos e a terapia antimicrobiana efetiva só é dada em um terço destes pacientes (NAFZIGER, WIBLIIN, 2003). A utilização de critérios microbiológicos através de avaliação quantitativa permite uma maior especificidade (BERGMANS, BONTEN, 2004b). Os espécimes clínicos utilizados incluem: aspirado endotraqueal (AE), lavado broncoalveolar (BAL) e escovado protegido (PSB); os dois últimos são considerados como minimamente contaminados (NAFZIGER, WIBLIIN, 2003), e , apresentam sensibilidade e sobretudo especificidade mais alta que o aspirado endotraqueal . A análise de aspirado endotraqueal, apesar do seu valor preditivo positivo baixo, apresenta em alguns estudos uma boa correlação com os resultados obtidos com espécimes minimamente contaminados, com uso de um ponto de corte de 10^6 UFC/ml (Unidade formadora de colônias/ml) (MARQUETTE et al., 1995; SAUAIA et al., 1993; TORRES et al., 1993).

Estudos utilizando critérios microbiológicos resultantes de avaliação quantitativa de BAL e/ou PSB para definição de PAV demonstram que aproximadamente 36% dos casos de PAV estão associados com *S. aureus* (NAFZIGER, WIBLIIN, 2003). Existem poucas investigações específicas sobre PAV por MSSA e MRSA, particularmente quanto ao prognóstico (KOLLEF et al., 2004), mas sabe-se que os fatores predisponentes para os episódios por MRSA e MSSA são diferentes, com o tratamento antimicrobiano prévio, usualmente, empírico, representando o principal fator de risco daquelas por MRSA (RELLO, et al, 1994).Adicionalmente,as associações do tratamento com esteróides, ventilação

mecânica (VM) por mais de 6 dias são também significativos. A presença de MSSA está mais associada em pacientes com traumatismo craniano (DIAZ, DIAZ, RELLO, 2003).

Como já referido, as amostras de MRSA são multiresistentes e as opções disponíveis no mercado brasileiro são os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) e a linezolida, primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas (MACHADO et al., 2005). A vancomicina é o antibiótico mais usado nas infecções hospitalares por cocos gram-positivos resistentes (enterococos e estafilococos) (CEPEDA et al., 2004), agindo na parede celular. São moléculas grandes, que penetram mal nas células e em muitos tecidos, incluindo os pulmões e o cérebro (BARROS et al., 2001; CRUCIANI et al., 1996; LAMER et al., 1993). A dose empregada é insuficiente para alcançar níveis adequados no pulmão de pacientes com pneumonia por MRSA. Estudos farmacodinâmicos mostram que a concentração de vancomicina no tecido pulmonar e especialmente no fluído do epitélio alveolar é 2/5 ou menos do que na corrente sanguínea (CRUCIANI et al., 1996; LAMER et al., 1993), o que pode ter impacto na cura clínica/sobrevida do paciente (KOLLEF, RELLO, CAMMARATA, 2004).

A linezolida é uma droga alternativa, totalmente sintética, que exhibe atividade bacteriostática através da inibição da síntese protéica no estágio inicial da tradução, inibindo a formação do complexo mRNA-ribossoma 70S (DIEKEMA, JONES, 2001; VILLANI, 2002). É uma molécula pequena, com boa penetração no SNC (VILLANI, 2002), pulmões (CONTE et al., 2002; GEE et al., 2001), ossos (RAMA et al., 2002) e fluídos inflamatórios (GEE et al., 2001).

A prática usual de prescrição empírica de antibióticos resultou numa maior pressão seletiva, que somada às dificuldades na implementação de medidas de controle de infecções hospitalares, são responsáveis pela emergência e disseminação de bactérias cada vez mais resistentes nos hospitais (TEIXEIRA, 2004).

As UTIs são consideradas epicentros de resistência bacteriana, sendo os principais locais de surtos de bactérias multiresistentes. Dentre os fatores de risco, destacam-se: o consumo abusivo de antimicrobianos, o emprego rotineiro de técnicas invasivas e a susceptibilidade dessa população, geralmente portadora de

doenças graves (TEIXEIRA,2004).

Se entre os vários fatores prognósticos, a antibioticoterapia empírica se torna cada vez mais importante, o desafio na elaboração de esquemas empíricos é permanente, uma vez que a bactéria pode modificar seus mecanismos de resistência num mesmo paciente em momentos diferentes do tratamento (TEIXEIRA,2004).

Outro fator de risco mencionado é o uso abusivo e pouco judicioso de antibióticos, que favorecem a colonização e infecção por microorganismos resistentes. Nos hospitais brasileiros predomina a prescrição empírica desses fármacos, ou seja, sem critérios microbiológicos e uma frequência expressiva de bactérias resistentes e multiresistentes (WEY et al., 1985). Recentemente, foi proposta a estratégia de descalonamento desses medicamentos, quando do tratamento de pneumonias e infecções relacionadas a corrente sanguínea, definida por um processo em duas etapas: a 1ª fase envolve a administração rápida de antibióticos de amplo espectro, e a 2ª fase foca na mudança do antibiótico para outro de pequeno espectro, baseado nos resultados das culturas realizadas quando do início do tratamento (Kollef et al, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALP, E.; GÜVEN, M.; YILDIZ, O. et al. Incidente, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, vol. 3, Sep. 2004.
- ANDREWS, C. P.; COALSON, J. J.; SMITH, J. D. et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest*, vol. 80, p.254–258, 1981.
- BABA, T.; TAKEUCHI, F.; KURODA, M. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*, nº 359, p. 1819 – 1827, May. 2002.
- BARROS, E.; MACHADO, A.; CARAMORI, M. et al. Glicopeptídeos. Antimicrobianos Consulta Rápida. 3ª edição, Porto Alegre, Artmed, 2001; p.191-194.
- BAUER, T. T.; FERRER, R.; ANGRILL, J. et al. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. *Semin Respir Infect*, vol15, nº 4, p.272-279, Dec. 2000.
- BERGMANS, D.C.J.J.; BONTEN, M. J. M. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In: MAYHALL, C. G.. Hospital Epidemiology and Infection Control. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004a, cap. 29, p. 471-485.
- BERGMANS, D.C.J.J.; BONTEN, M. J. M. Nosocomial Pneumonia. In: MAYHALL, C. G.. Hospital Epidemiology and Infection Control. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004b, cap. 22, p. 311-339.
- BRYAN, C. S.; REYNOLDS, K. L. Bacteremic nosocomial pneumonia: analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis*, vol. 129, nº 5, p. 668 – 671, May. 1984.
- BROUGHTON, W. A.; FONER, B. J.; BASS, J. B. Jr. Nosocomial pneumonia: trying to make sense of the literature. *Postgrad Med*, vol. 99, nº 3, p.221-231; 235-236; 241-242, Mar. 1996.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR Recomm Rep, 1997vol. 46, p. 1–79.
- CEPEDA, J.A.; WHITEHOUSE, T.; COOPER, B. et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemotherapy*, vol. 53, nº 2, p. 345-355, Feb. 2004.
- CONTE, J.; GOLDEN, J.; KIPPS, J.; et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 46, p. 1475-1480, May. 2002.
- COOK, D. J.; WALTER, S. D.; COOK, R. J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*.; vol. 15, nº

129, p. 433–440, Sep. 1998.

CRAVEN, D. E.; STEGER, K. A.; BARBER, T. W. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med*, vol. 16, n° 91, p. 44S–53S, Sep. 1991.

CRUCIANI, M.; GATTI, G.; LAZZARINI, L. et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*, vol. 38, p. 865-869, Nov. 1996.

DIAZ, O.; DIAZ, E.; RELLO, J.; Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infectious diseases Clinics of North America*, v.17, p. 697-705, Dec. 2003.

DIEKEMA, D.J., JONES, R.N. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*, vol. 358 p. 1975-1982, Dec. 2001.

EMORI, T. G.; GAYNES, R. P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*, vol. 6, p. 428-442, Oct. 1993.

FAGON, J. Y.; CHASTER, J.; DOMART, Y. et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*, vol. 139, p. 877-884, Apr. 1989.

FAGON, J. Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A. J. et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, vol. 94, p. 281–288, Mar. 1993.

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

GEE, T.; ELLIS, R.; MARSHALL, G. et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, vol. 45, p. 1843-1846, Jun. 2001.

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

IBRAHIM, E. H.; TRACY, L.; HILL, C. et al. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*, vol. 120, n° 2, p. 555-561, Aug. 2001.

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

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

KOLLEF, M. H.; RELLO, J.; CAMMARATA, S. K. 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*, vol. 30, p. 388-394, Mar. 2004.

KOLLEF, M. H.; SILVER, P.; MURPHY, D. M. et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*, vol. 108, p. 1655–1662, 1995.

KOLLEF, M. H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Resp Care*, vol. 50, nº 6, p. 714-721, Jun. 2005.

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

MARQUETTE, C. H.; COPIN, M. C.; WALLET, F. 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*, vol. 151, p. 1878-88, Jun. 1995.

MEDURI, G.U.; ESTES, R. J. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: II. The lower respiratory tract. *Intensive Care med*, vol. 21, nº 5, p. 452-461, May. 1995.

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. 20003. Cap. 22, p. 312-328.

PARK, D. R. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care*, vol. 50, nº 6, p. 742-763, Jun. 2005.

RANA, B.; BUTCHER, I.; GRIGORIS, P. et al. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother*, vol. 50, p. 747-750, Nov. 2002.

RELLO, J.; TORRES, A.; RICART, M. et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 150, p. 1545-1549, Dec. 1994.

RELLO, J.; AUSINA, V.; CASTELLA, J. et al. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest*, vol. 102, p. 525–529, Aug. 1992.

RICHARDS, M. J.; EDWARDS, J. R.; CULVER, D. H. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*, nº 21, p. 510 – 515, Aug. 2000.

SADER, H. S.; GALES, A. C.; PFALLER, M. A. et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infec Dis*; vol. 5, nº 4, p. 200-214, Aug. 2001.

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory Care*, vol. 50 nº 6 , p. 725-739, Jun. 2005.

SAUAIA, A.; MOORE, F. A.; MOORE, E. E. et al. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma*, vol. 35, p: 512-517, Oct. 1993.

SCANNAPIECO, F. A.; STEWART, E. M.; MYLOTTE, J. M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*, vol. 20, nº 6,p. 740-745, Jun. 1992.

SILVA, CARLOS HENRIQUE PESSOA DE MENEZES E. *Staphylococcus*. Bacteriologia: um texto ilustrado. Teresópolis, RJ: Eventos, 1999, p. 121-134.

SILVA NETO, R. S.; FIGUEIREDO, S. M.; NUNES, M. R.C. M. et al. Estudo de microrganismos multirresistentes, segundo antibióticos-índice, no Hospital Getúlio Vargas, de agosto de 1996 a abril de 1998 – Teresina, PI. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 3 (supl. 2), p. 80, 1999.

STEVENS, D. L. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections: Increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium. *Curr Opin Infect Dis*, 16, p. 189-191, Jun. 2003.

TEIXEIRA, P. J. Z et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 30, nº 6, Nov./Dez. 2004.

THOMPSON, R. L.; CABEZUDO, I.; WENZEL, R. P. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of Internal Medicine*, vol. 97, p. 309-317, 1982.

TORRES, A.; MARTOS, A.; FERRER, M. et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*, vol. 147, nº 4, p. 952-957, Apr. 1993.

VILLANI, P.; REGAZZI, M.; MARUBBI, F. et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentration in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* , vol. 46, nº 3, p. 936-937, 2002.

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*, vol. 274, nº 8, p. 639-644, 1995.

WEY, S. B.; CARDO, D. M.; HALKER, E. et al. Distribution and analysis of 8.268 nosocomial infections at the Hospital São Paulo: 1985 to 1989. *Revista do Hospital de São Paulo.*, vol 1, p. 169-174, 1990.

ARTIGO A SER ENVIADO AO *JOURNAL OF CRITICAL CARE* – SITE DE ACESSO:

www.jccjournal.org

ETIOLOGIA DAS PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA
POR *Staphylococcus aureus*, EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

CARDOSO, RL; BRANDEBURGO, MAM; GONTIJO FILHO, PP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – UFU, UBERLÂNDIA, MG

UBERLÂNDIA
2007

ETIOLOGIA DAS PNEUMONIAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA POR
Staphylococcus aureus, EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

CARDOSO, RL; BRANDEBURGO, MAM; GONTIJO FILHO, PP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA – UFU, UBERLÂNDIA, MG

AGRADECIMENTOS: CAPES, PRONEX, CNPq, Ministério da Ciência e
Tecnologia, Projeto do Setor de Microbiologia – UFRJ, referente a auxílio
pesquisa e bancada do orientador Prof. Dr. Paulo P. Gontijo Filho.

Este trabalho foi desenvolvido para defesa de mestrado ligado ao curso de Pós-
Graduação em Genética e Bioquímica – INGEB - UFU

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: RENATA LIMA CARDOSO – RUA 33,
311, VILA BAYLÃO – RIO VERDE –GO. BRASIL.

E-MAIL: DRARENATALC@YAHOO.COM.BR

Resumo

Objetivos: Investigar a participação do *S. aureus*, como agente etiológico das pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVs); avaliar a colonização como fator de risco de PAV e o prognóstico do tratamento quando correto ou incorreto.

Materiais e métodos: O estudo foi prospectivo, longitudinal, realizado de março/05 a fevereiro/06, incluindo 500 pacientes admitidos na UTI-adultos do Hospital de Clínicas. Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa de colonização por *S. aureus* em diferentes sítios. As PAVs foram definidas com base em critérios clínicos, radiológicos e contagem microbiológica $\geq 10^6$ UFC/ml no aspirado traqueal.

Resultados: O *S. aureus* foi o agente mais freqüente nas PAVs. A participação de amostras de MRSA foi inferior (42,1%) à observada por MSSA (57,9%). Nos pacientes com PAV por *S. aureus* verificou-se uma colonização mais freqüente por MRSA. As amostras de MRSA comportaram-se como multiresistentes e aquelas resistentes a clindamicina, apresentaram-se na sua maioria como do fenótipo constitutivo (60%). Nas PAVs por *S. aureus*, a taxa de mortalidade foi alta no subgrupo MRSA (37,5%).

Conclusão: A presença cada vez mais freqüente do *S. aureus* nas PAVs tem se tornado um sério problema, fazendo-se necessário uma reflexão sobre a necessidade da introdução do descalonamento de antibióticos.

Palavras-chave: PAV; MRSA; MSSA; Multiresistência.

Abstract

Objectives: Investigate the participation of the *S. aureus*, as etiological agent of the pneumonias associated to the mechanical ventilation (PAVs) and evaluate the colonization as risk factor of PAV and the prognostic of the treatment when correct or incorrect.

Material and Methods: The study was prospective, longitudinal, performed from March/2005 to February/2006, including 500 patients admitted in the UTI - adult, with 15 beds of the Hospital of Clinics of the Federal University of Uberlândia. All the patients were submitted to the colonization research by *S. aureus* in different sites. The PAVs were defined based on clinical, radiological criteria and microbiological count $\geq 10^6$ UFC/ml in the tracheal aspirate.

Results: The *S. aureus* was the most frequent agent in the PAVs. The participation of samples of MRSA was inferior (42,1%) to the one observed by MSSA (57,9%). In the patients with PAV by *S. aureus*, a most frequent colonization was observed by MRSA. The samples of MRSA behaved as multi resistant and the ones resistant to clindamycin, showed, in the majority, as from the constituent phenotype (60%). In PAVs by *S. aureus*, the mortality rate was high in the subgroup MRSA (37,5%).

Conclusion: The more and more frequent presence of *S. aureus* in PAVs has been becoming a serious problem, raising the necessity of a reflection about the need of the introduction the de-escalation of antibiotics regimens.

Keywords: PAV; MRSA; MSSA; Multi resistant.

1.0-INTRODUÇÃO

Pneumonia é a segunda infecção mais comum em pacientes hospitalizados e a primeira em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs)^(7,37). Adicionalmente, esta síndrome infecciosa está associada a uma taxa significativa de mortalidades atribuída ⁽²⁾ e com custos financeiros consideravelmente elevados⁽¹²⁾. Em 80% dos pacientes de UTIs esta infecção é usualmente representada pelas “pneumonias associadas à ventilação mecânica” (PAV), sendo que 8% a 28% dos pacientes submetidos à ventilação desenvolvem este tipo de infecção⁽⁵⁾.

Os microrganismos mais associados à PAV são: *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* O *S. aureus* é o patógeno gram-positivo mais freqüente (20%) . A proporção da distribuição de espécies responsáveis por PAV e sua susceptibilidade aos antibióticos podem variar entre hospitais e populações diferentes de pacientes⁽⁴⁾.

Amostras hospitalares de *S. aureus* são freqüentemente resistentes a muitos antibióticos. As amostras resistentes a metilina são conhecidas como MRSA. O mecanismo de resistência aos β -lactâmicos, resulta da produção de uma proteína fixadora de penicilinas (PBP2a), sítio-alvo da atividade desses antibióticos, com afinidade reduzida por metilina/oxacilina e está associado a resistência a todos os β -lactâmicos e adicionalmente a outros antimicrobianos, como: aminoglicosídeos, macrolídeos, fluorquinolonas, rifampicina e clindamicina⁽¹⁶⁾.

Entre os fatores de risco de colonização/infecção por MRSA estão relacionados: idade avançada, trauma, duração da ventilação mecânica, coma, gravidade da doença, doença pulmonar crônica, intubação endotraqueal, tempo de

hospitalização, distúrbios neuromusculares, aspiração pulmonar, queimaduras^(13,19,31), doença cardíaca, exposição a antibióticos, administração de sedativos, hospitalização prévia dentro de 90 dias^(9,20,21).

O diagnóstico de pneumonia nosocomial ou hospitalar é feito a partir de critérios clínicos, radiológicos, acrescidos dos microbiológicos⁽³¹⁾. A utilização de critérios microbiológicos através de avaliação quantitativa permite uma maior especificidade⁽³⁾. A análise de aspirado endotraqueal, apesar do seu valor preditivo positivo baixo, apresenta em alguns estudos uma boa correlação com os resultados obtidos com espécimes minimamente contaminados, com uso de um ponto de corte de 10^6 UFC/ml (Unidade formadora de colônias/ml)^(30,39,43).

Como já referido, as amostras de MRSA são multiresistentes e as opções disponíveis no mercado brasileiro são os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) e a linezolida, primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas⁽²⁹⁾. A vancomicina é o antibiótico mais usado nas infecções hospitalares por cocos gram-positivos resistentes (enterococos e estafilococos)⁽³⁾, agindo na parede celular. São moléculas grandes, que penetram mal nas células e em muitos tecidos, incluindo os pulmões e o cérebro^(1,10,25). A linezolida é uma droga alternativa, totalmente sintética. É uma molécula pequena, com boa penetração no SNC⁽⁴⁵⁾, pulmões^(8,14,18), ossos^(24,32) e fluídos inflamatórios⁽¹⁴⁾. A prática usual de prescrição empírica de antibióticos resultou numa maior pressão seletiva, que somada às dificuldades na implementação de medidas de controle de infecções hospitalares, são responsáveis pela emergência e disseminação de bactérias cada vez mais resistentes nos hospitais⁽⁴²⁾.

As UTIs são consideradas epicentros de resistência bacteriana, sendo o

principal local de surtos de bactérias multiresistentes⁽⁴²⁾. O uso abusivo e pouco judicioso de antibióticos, favorece a colonização e infecção por microorganismos resistentes. Nos hospitais brasileiros predomina a prescrição empírica desses fármacos, ou seja, sem critérios microbiológicos e uma frequência expressiva de bactérias resistentes e multiresistentes⁽⁴⁸⁾. Recentemente, foi proposta a estratégia de descalonamento desses medicamentos, quando do tratamento de pneumonias e infecções relacionadas a corrente sanguínea, definida por um processo em duas etapas: a 1ª fase envolve a administração rápida de antibióticos de amplo espectro, e a 2ª fase foca na mudança do antibiótico para outro de pequeno espectro, baseado nos resultados das culturas realizadas quando do início do tratamento⁽²²⁾.

2.0-Materiais e Métodos

2.1-Hospital : O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), instituição pública de 500 leitos, que oferece assistência terciária, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de adulto, caracterizada como UTI-geral (clínica-cirúrgica) com 15 leitos.

2.2-Desenho do estudo : Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de pacientes que desenvolveram episódios de PAV por *S. aureus* sensível ou resistente à metilina, no período de Março/05 a Fevereiro/06. Foi preenchida uma ficha contendo dados demográficos, clínicos e epidemiológicos para cada paciente.

2.3-Definições de PAV e colonização por *S. aureus*: Os critérios para a definição de PAV, foram: radiografia de tórax com infiltrado pulmonar novo ou evolução de um existente, acompanhado de mais dois dos seguintes sinais/sintomas: leucocitose ($> 10.000/mm^3$) ou leucopenia ($< 4.500/mm^3$), hipertermia ($>38^\circ C$) ou hipotermia ($< 35^\circ C$), secreção traqueal purulenta, contagem

bacteriana de aspirado traqueal $\geq 10^6$ UFC/ml. A pneumonia foi considerada hospitalar quando ocorreu após as primeiras 48 hrs de uso de prótese ventilatória.

A presença de MRSA e/ou MSSA nas mucosas de narina, boca e/ou intestino, na ausência de sinais e sintomas de infecção, foi interpretada como colonização.

2.4-Técnicas microbiológicas

2.4.1-Pesquisa, cultivo e identificação de *S. aureus* nas amostras de colonização nasal, orofaringe e intestinal: A coleta desses espécimes foi realizada com a utilização de swab pré-umedecido em 1 ml de TSB, sendo realizada a cada dois dias, até obtenção de resultado positivo.

A pesquisa de colonização foi realizada em ágar Manitol Salgado a 37°C por 24 a 48 horas.

As colônias foram identificadas como *S. aureus* através de coloração de Gram e produção de coagulase livre e ligada. As colônias suspeitas foram submetidas ao subcultivo em TSB, e 5 µl da suspensão utilizada como inóculo em ágar Manitol Salgado com 6 µg/ml de oxacilina e 4% de NaCl para detecção de resistência a este antimicrobiano de acordo com o NCCLS (1997). A amostra controle de *S. aureus* ATCC 25923 foi utilizada como padrão.

2.4.2 -Coleta, cultivo e identificação do *S. aureus* no aspirado traqueal: O aspirado foi coletado por meio de sonda n°12, durante o toalete da árvore respiratória, no início da manhã, por Fisioterapeutas, e transportado em tubo estéril para o laboratório. O aspirado traqueal foi submetido à diluição decimais de 10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3} em solução salina e volumes de 0,1 ml destes foram inoculados em ágar Manitol Salgado e incubados a 37°C por 24 a 48 horas, para determinação do número de UFC/ml.

Para a identificação do *S. aureus*, foi seguido o mesmo procedimento descrito em 2.4.1.

2.4.3 – Teste de difusão em gel: O inóculo foi preparado com cerca de 3 a 5 colônias suspensas em TSB, seguindo-se a incubação a 35°C até atingir uma turvação equivalente à escala 0,5 de McFarland, corresponde a concentração de aproximadamente $1-2 \times 10^8$ UFC/ml e semeadas com swab na superfície da placa de ágar Müller-Hinton (NCCLS, 1997). Foram utilizados os seguintes discos de antimicrobianos: cefoxitina(30µg), clindamicina(2µg), eritromicina(15µg), rifampicina(5µg), vancomicina(30µg), ciprofloxacina(30µg), gentamicina(30µg) e linezolida(30µg), sulfametoxazol-trimetropim (25µg)e oxacilina (1µg) . Foi utilizada como controle a amostra de *S. aureus* ATCC 25923.

2.4.4- Teste D: Foi realizado o mesmo procedimento de 2.4.3, onde os discos de antimicrobianos eritromicina(15µg) e clindamicina(2µg) foram colocados na placa de ágar Müller-Hinton com uma distância de 15-20mm entre si, e incubados a 35°C por 18 h. A amostra de *S. aureus* ATCC 25923 foi utilizada como controle.

Para interpretação do teste foram utilizados os seguintes critérios:

- Eritromicina resistente e clindamicina sensível, com a formação de uma área circular, formando um “D” (zona “D”), ao redor da clindamicina – Teste D positivo – presença do fenótipo MLSb induzido.
- Eritromicina resistente e clindamicina resistente – Teste D negativo – presença do fenótipo MLSb constitutivo.

2.5 - Estatística

Os dados epidemiológicos foram analisados através do programa Statística 4.5 for Windows e Epi-Info versão 5.0.

Foram realizadas comparações univariadas pelos testes Qui-Quadrado (X^2) com correção de Yates para diferenças entre proporções e o teste Z de duas médias para diferenças entre médias. O teste de Fischer foi usado quando os valores foram menores que 5. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

2.6 - Consentimento livre e esclarecido

O paciente ou seu responsável, após esclarecido de todas as etapas do trabalho, se de comum acordo com este, assinou um termo de consentimento livre e esclarecido.

3.0 - Resultados

No total, foram investigados 500 pacientes, no período de março de 2005 a fevereiro de 2006, sendo que 51% em uso de ventilação mecânica. Foram recuperadas 349 amostras de *S. aureus*, sendo 38 amostras de episódios de PAV e 311 de colonização nas mucosas nasal, oral e/ou intestinal. A taxa de PAVs foi de 40,3 episódios por 1.000 dias de ventilação mecânica (Diagrama 1).

Foram detectados 88 episódios de PAV, sendo que o *S. aureus*, foi o agente mais freqüente (43,2%) (Gráfico 1) com um predomínio de MSSA (57,9 %) em relação a MRSA (42,1 %). A taxa de incidência de PAVs por *S. aureus* foi de 16,9 episódios por 1.000 dias de ventilação mecânica.

No tocante a colonização, o principal sítio foi a mucosa oral (40,2%), seguido pela mucosa nasal (34,1%) (Diagrama 2). No intestino, verificou-se cerca de 10% a mais na freqüência de MRSA comparada a de MSSA, mas sem diferença estatística destes dois microorganismos. Estes dados estão apresentados na tabela 1.

A análise de multiresistência nas amostras de MRSA e MSSA, tanto de colo-

nização quanto de PAV, confirmou uma freqüência maior desta características nas amostras de MRSA, com 75,8% resistentes a três ou mais antimicrobianos, verificando-se diferença significativa ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Entre as PAVs associadas a *S. aureus* (43,2%), 31,5% (12 episódios) foram mistas, com a participação de *Pseudomonas aeruginosa* e/ou *Enterobacteriaceae*. As PAVs por *Pseudomonas aeruginosa* e as causadas por outros patógenos permaneceram com a mesma freqüência (28,4%) (Gráfico 1).

A comparação entre os fatores predisponentes para PAVs por MRSA e MSSA está na tabela 3, verificando-se ausência de diferenças significativas, com exceção à traqueostomia e terapia antimicrobiana prévia, mais freqüentes e significativas nos pacientes infectados por MRSA. A mortalidade, embora cerca de 10% mais alta (37,5% x 27,3%) no grupo com PAV por MRSA, não foi significativa ($p < 0,05$). Analisando o fator sexo, verifica-se uma maior freqüência de PAVs em indivíduos do sexo masculino; sendo esta mais representativa nas por MSSA, onde 72,7% dos indivíduos atingidos era do sexo masculino, mostrando ser, neste estudo, um grupo mais susceptível a este tipo de infecção em UTIs.

Considerando apenas os pacientes que evoluíram para PAV por *S. aureus*, verifica-se na tabela 4, a colonização por MRSA nos diferentes sítios anatômicos investigados, foi mais alta do que a observada para MSSA, mas sem diferenças quanto ao fator de risco para o adoecimento (PAV).

Os dados correspondentes à adequação/inadequação da terapia empírica, ou seja, compatível ou não com o resultado do antibiograma, prescrita neste grupo de pacientes, e evolução das mesmas estão na tabela 5, existindo um melhor prognóstico (25,0 % vs 50,0% de óbitos) no grupo com PAV por MRSA, quando

submetido a tratamento adequado.

Os espectros de resistência das amostras de *S. aureus* resistente/sensível a meticilina estão na tabela 6, constatando-se a multiresistência das amostras de MRSA, com mais de 60% de resistência a todas as classes de antibióticos testados, excetuando-se vancomicina e linezolida, para as quais não foi observada resistência.

As frequências de amostras de *S. aureus* resistentes a clindamicina investigadas foram maiores entre os isolados de pacientes colonizados do que entre os agentes associados com PAVs como demonstrado na tabela 7. Quando da análise de presença de fenótipos de *S. aureus* resistentes aos macrolídeos (MLSb), foi detectado apenas o MLSb constitutivo, mais freqüente nos isolados de colonização do que nos de PAV(29,0%).

4.0 - Discussão

Nesta investigação o *S. aureus* mostrou-se como o principal agente de PAVs (43,2%) em pacientes críticos, com uma ligeira predominância de amostras sensíveis à meticilina/oxacilina (57,9%), sobre as de MRSA (42,1%), mas sem diferenças marcantes quanto aos fatores predisponentes para essas pneumonias, excetuando-se a presença de traqueostomia e uso prévio de antimicrobianos, mais significativos em pacientes com PAVs por MRSA. O tratamento antimicrobiano empírico adequado destas infecções foi mais associado com a evolução para o óbito em PAVs por MSSA (33,3% vs 25%).

As infecções hospitalares afetam aproximadamente 30% dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e estão associadas com morbidade e mortalidade substanciais. Vários fatores de risco foram identificados

com essas infecções, incluindo certos grupos de pacientes, como aqueles com trauma, em uso de cateteres e outros procedimentos invasivos. O conhecimento desses fatores e adesão a medidas preventivas simples tal como, higiene adequada das mãos, podem contribuir para limitar o problema ⁽⁴⁵⁾.

As pneumonias constituem a infecção mais freqüente nas UTIs, sendo que o paciente intubado e mecanicamente ventilado, que desenvolve pneumonia mais que 48 hs ou é conhecida como “ Pneumonia associada a ventilação mecânica” (PAV)⁽²¹⁾. Os casos de PAVs representam 83% do total de pneumonias, que constituem até 67% das infecções em UTIs⁽²²⁾.

No Brasil, há poucas publicações sobre essas infecções nessas unidades, mas, as evidências são de que a questão é ainda mais expressiva ⁽³⁶⁾.

A etiologia de PAVs está associada principalmente à *P. aeruginosa*, *S. aureus* e representantes da família *Enterobacteriaceae*, mas com variações, particularmente no que diz respeito a freqüência de amostras resistentes desses microorganismos⁽³⁾.

Como mencionado anteriormente, a maioria (83%) dos episódios de pneumonias hospitalares estão associados à ventilação mecânica, pois a intubação endotraqueal necessária para esta prática interfere com os mecanismos de defesa, incluindo, a tosse e a eficácia da barreira muco-ciliar⁽⁴⁵⁾. Nesta investigação, a metade dos pacientes internados na UTI apresentavam prótese ventilatória, e a incidência de PAV neste grupo foi alta (31,3%). A participação do *S. aureus* na etiologia dessas pneumonias predominou (43,2%) entre os patógenos recuperados, que incluiu em segundo lugar a *P. aeruginosa* (28,4%).

O *S. aureus* é um dos principais patógenos hospitalares e a resistência a

metecilina emergiu na década de 70, resistente a virtualmente todos os antibióticos, exceto, a vancomicina, no ambiente hospitalar, como foi documentado nesse trabalho, com resistência as tetraciclina, fluorquinolonas, macrolídeos, aminoglicosídeos, trimetopim-sulfazotrim, além dos pertencentes ao grupo de β -lactâmicos⁽¹⁶⁾. A proporção dessas amostras é de aproximadamente 50% em pacientes críticos nos EUA, semelhante ao encontrado na nossa investigação. Em outros relatos de PAVs por MRSA vs MSSA no Brasil, as freqüências foram de 80% em Porto Alegre⁽⁴²⁾ e 42% no Paraná⁽⁶⁾.

A clindamicina é um antibiótico a ser considerado quando da prescrição em PAVs por MSSA, além de outras situações⁽¹⁶⁾. A avaliação de resistência a este antibióticos, ou seja, do fenótipo MLSb, se de resistência constitutiva ou induzida, é realizada pelo teste D⁽⁴⁰⁾. No nosso estudo, foi observada apenas representantes do fenótipo constitutivo, tanto entre os isolados de pacientes colonizados quanto daqueles associados a PAV. A freqüência do fenótipo induzido foi de apenas 3,5%, recuperada apenas em pacientes colonizados; ao contrário do observado na Korea (63%)⁽²⁷⁾ e EUA (56%)⁽⁴¹⁾.

Há controvérsias sobre dados relativos a virulência de amostras de MRSA e MSSA^(34,35), mas estudos epidemiológicos referentes a casos de bacteremias por esses microorganismos apontam uma maior taxa de mortalidade naquelas causadas por amostras resistentes. Na nossa investigação, a freqüência de óbitos foi mais alta no grupo com PAVs por MRSA (37,5% vs 27,3%) quando da comparação com as observadas para MSSA, mas sem diferenças significativa ($p > 0,05$).

Entre os fatores de risco para colonização/infecção por MRSA, estão relacio-

nados: idade avançada, número de diagnósticos, uso de antibióticos, procedimentos invasivos e cirurgias^(13,19,26). De uma maneira geral, os pacientes colonizados por *S. aureus* apresentam um risco aumentado de infecções subseqüentes por este microorganismo⁽⁴⁷⁾.

O uso de antibióticos de amplo espectro determinando maior pressão seletiva e as dificuldades na implementação de medidas de controle de infecções hospitalares têm sido apontados como responsáveis pela emergência de bactérias cada vez mais resistentes. Medidas gerais de controle tais como: lavagem de mãos, identificação de pacientes colonizado/infectados e utilização de precauções de contato, ainda que negligenciadas, evitam a disseminação de microorganismos através das mãos dos profissionais de saúde e visitantes⁽¹⁵⁾.

Estudos mostram que a colonização de orofaringe por *S. aureus* ocorre em pacientes que recebem ventilação mecânica⁽³¹⁾. Torre et al, mostrou que 46% dos microorganismos isolados na orofaringe foram também isolados na traquéia^(11,38). A colonização de orofaringe é um fator prognóstico para a subseqüente colonização da mucosa traqueobrônquica⁽²⁶⁾.

Os sítios de colonização mais comuns por esse microorganismo são particularmente a mucosa da narina, seguindo-se as da boca, reto e o períneo⁽⁴⁴⁾. Na nossa casuística, verificou-se uma freqüência muito alta em pacientes colonizados (62%), com predomínio na boca (40,2%). Quando da discriminação entre MRSA e MSSA, as freqüências observadas não foram estatisticamente diferentes. Entretanto, no grupo de pacientes com PAV, a colonização por MRSA foi mais freqüente do que MSSA (52,6% vs 47,4%), sem representar um fator de risco para PAV por MRSA e/ou MSSA.

Quando da comparação entre os fatores de risco por PAV por MRSA e MSSA, as únicas variáveis com diferenças significativas foram traqueostomia e uso prévio de antibióticos, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes incluídos em cada um dos grupos.

A escolha inicial do esquema antimicrobiano empírico no tratamento de PAVs é de importância crítica na determinação da evolução clínica deste paciente⁽²²⁾. A terapêutica precoce, agressiva, com antibióticos de largo espectro dirigida contra os patógenos mais prováveis está associada com uma redução nas taxas de mortalidade por PAV^(17,23,28,33). Por contrapartida, há relatos que pacientes que recebem terapia antimicrobiana empírica inadequada apresentam maior mortalidade, quando comparados com aqueles sob terapia adequada⁽²²⁾. A terapia antimicrobiana inadequada é aquela que se enquadra nos seguintes critérios: documentação microbiológica de uma pneumonia sem tratamento no momento do diagnóstico; ausência de um antimicrobiano dirigido ao agente isolado e/ou sobretudo a administração de um antibiótico a que o microorganismo isolado é resistente⁽²³⁾, como ocorreu na nossa investigação, quando PAVs por MSSA foram tratadas com vancomicina e sobretudo naquelas por MRSA em uso de β -lactâmicos. Embora a casuística analisada fosse pequena (88 episódios), a evolução dos pacientes em que a prescrição do antibiótico foi correta nos pacientes com PAVs por MRSA, foi melhor quando comparada com a considerada incorreta (50% vs 25%).

A PAV é um preditor de mortalidade, com taxas de fatalidade variando de 50%, a mais de 70% quando o agente é um microorganismo multiresistente⁽⁴²⁾. Neste estudo, a frequência de mortalidade por MRSA foi mais elevada (37,5%) do

que por MSSA (27,3%). Os modelos de tratamento de PAV variam amplamente de instituição para instituição e a mortalidade total permanece inaceitavelmente alta⁽²²⁾. Nos últimos anos emergiu o conceito de descalonamento de antibióticos, como uma estratégia efetiva no cuidado dessas infecções graves⁽¹⁷⁾. Esse conceito, considera a implementação da terapêutica empírica precoce, com antibió- antibióticos de amplo espectro, seguida de um antibiótico de menos espectro definido de acordo com os achados microbiológicos, incluindo etiologia e o respectivo espectro de resistência⁽¹⁷⁾. Na nossa série, ficou evidente em função da proporção elevada de pacientes com terapêutica incorreta e utilizando mais de dois antimicrobianos, que a segunda fase dessa proposta não é considerada.

5.0 - Conclusões

A participação de *S. aureus* na etiologia de PAVs em pacientes críticos na UTI do HC-UFU foi bastante expressiva, constituindo o principal patógeno desta síndrome infecciosa. A maioria das pneumonias foram causadas por amostras sensíveis à metilicina, com um prognóstico ligeiramente pior quando da participação do MRSA, mas sem diferenças significativas entre os dois grupos de PAVs por MRSA e MSSA quanto aos fatores predisponentes, excetuando-se traqueostomia e terapia antimicrobiana prévia no grupo MRSA. Embora, o número de casos/episódios fosse pequeno, os resultados sugerem um pior prognóstico quando a terapia antimicrobiana inadequada nas PAVs por MSSA, e a necessidade de uma avaliação quanto a introdução da estratégia de descalonamento de

antibióticos.

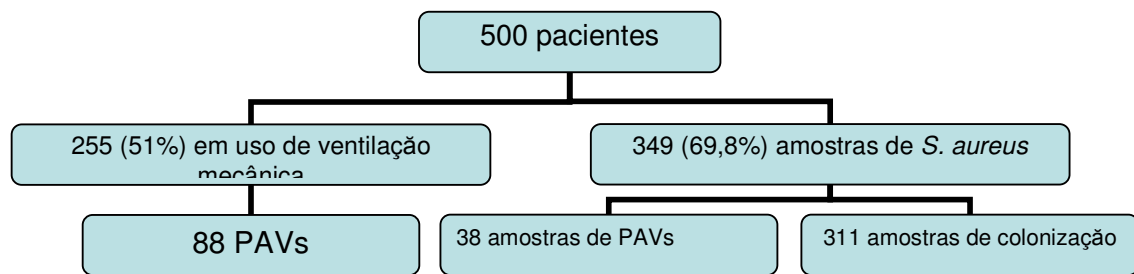


Diagrama 1- Síntese geral do estudo realizado

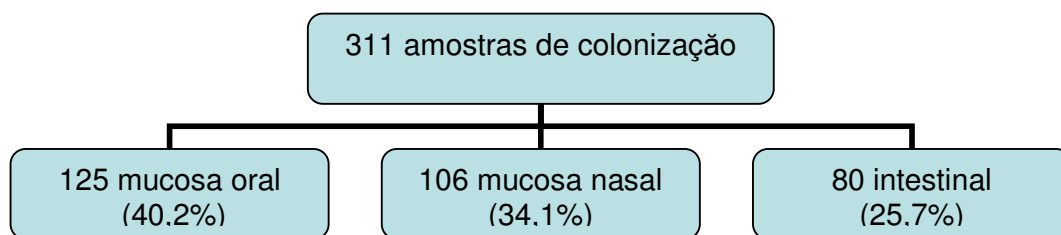


Diagrama 2 –Colonização de *S. aureus* nos diferentes sítios anatômicos dos pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU

Tabela 1- Frequência de colonizações por MRSA e MSSA nos diferentes sítios anatômicos em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU.

Sítios anatômicos	Colonização		<i>p</i>
	MRSA n= 197 (%)	MSSA n= 114 (%)	
Oral	77 (39,0)	48 (42,1)	0,68
Nasal	62 (31,5)	44 (38,6)	0,24
Intestinal	58 (29,5)	22 (19,3)	0,06

Tabela 2 - Avaliação da multiresistência de amostras isoladas da colonização e de PAV por MSSA e MRSA “in vitro” frente a várias classes de antibióticos.

Número de antimicrobianos	MSSA n= 130 (%)	MRSA n= 219 (%)	<i>p</i>	OR
< 3	94 (72,3%)	53 (24,2%)	< 0,01	8,18
≥ 3	36 (27,4%)	166 (75,8%)	< 0,01	0,12

Tabela 3- Fatores de risco para PAVs por *S. aureus* resistente ou sensível à metilicina em pacientes internados na UTI do HC-UFU no período de março/2005 a fevereiro/2006.

	MRSA N= 16 (%)	MSSA N= 22 (%)	<i>p</i>	OR	IC
Sexo					
Masculino	10 (62,5%)	16 (72,7%)	0,75	0,63	0,13-3,05
Feminino	6 (37,5%)	6 (27,3%)	0,75	1,60	0,33-7,93
Idade					
< 60 anos	8 (50%)	18 (81,8%)	0,08	0,22	0,04-1,17
> 60 anos	8 (50%)	4 (18,2%)	0,08	4,50	0,86-25,5
Tempo de internação					
< 8 dias	2 (12,5%)	1 (4,5%)	0,77	3,00	0,18-93,0
> 8 dias	14 (87,5%)	21 (95,5%)	0,77	0,33	0,01-5,46
Tempo de VM					
< 7 dias	2 (12,5%)	2 (9%)	0,84	1,43	0,12-16,7
> 7 dias	14 (87,5%)	20 (91%)	0,84	0,70	0,06-8,1
Coma	13 (59,09%)	17 (77,3%)	0,91	1,27	0,20-8,43
Terapia antimicrobiana prévia	14 (87,5%)	12 (54,5%)	0,07	5,83	0,89-48,0
Traqueostomia	11 (68,7%)	7 (31,8%)	0,05	4,71	0,98-24,4
Procedimentos invasivos					
CVC	16 (100%)	21 (95,4%)	0,87	-	0,0 – 25,9
SV	15 (93,7%)	22 (100%)	0,87	-	0,0 – 13,4
Mortalidade	6 (37,5%)	6 (27,3%)	0,75	1,60	0,33-7,93

CVC – Cateter vascular central; SV – Sonda vesical

Tabela 4 – Colonização de mucosa oral, nasal e intestino por *S. aureus* como fator de risco de PAV por esse microorganismo.

Colonização prévia	PAV				
	MRSA n= 16 (%)	MSSA n= 22 (%)	<i>p</i>	OR	IC
Boca – MRSA	8 (50,0)	11 (50,0)	0,51	3,64	0,29-99,74
- MSSA	1 (6,0)	5 (22,7)	0,51	0,28	0,01-3,49
Nasal – MRSA	4 (25,0)	3 (13,6)	0,83	1,33	0,13-14,45
- MSSA	5 (31,2)	5 (22,7)	0,83	0,75	0,07-7,86
Intestino –MRSA	3 (18,7)	5 (22,7)	0,90	-	-
- MSSA	1 (6,0)	0 (0,0)	0,90	-	-

Tabela 5 – Avaliação do tratamento e evolução dos pacientes com PAVs por MRSA e MSSA em pacientes internados na UTI de adulto do HC-UFU

TRATAMENTO	MRSA N = 16 (%)	ÓBITO N= 6 (%)	MSSA N= 22 (%)	ÓBITO N= 6 (%)
ADEQUADO	8 (50%)	2 (25%)	12 (54,5%)	4 (33,3%)
INADEQUADO	8 (50%)	4 (50%)	10 (45,5%)	2 (20%)

Tabela 6 – Perfil de resistência aos antibióticos das amostras de *S. aureus* (MRSA e MSSA) associadas a PAVs em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU.

Antibióticos	MRSA n= 16 (%)	MSSA n= 22 (%)
Ciprofloxacina	13 (81,2)	9 (40,9)
Clindamicina	10 (62,5)	7 (31,8)
Eritromicina	13 (81,2)	6 (27,2)
Gentamicina	12 (75,0)	9 (40,9)
Sulfazotrim	12 (75,0)	7 (31,8)
Rifampicina	10 (62,5)	4 (18,2)
Vancomicina	0 (0,0)	0 (0,0)
Linezolida	0 (0,0)	0 (0,0)

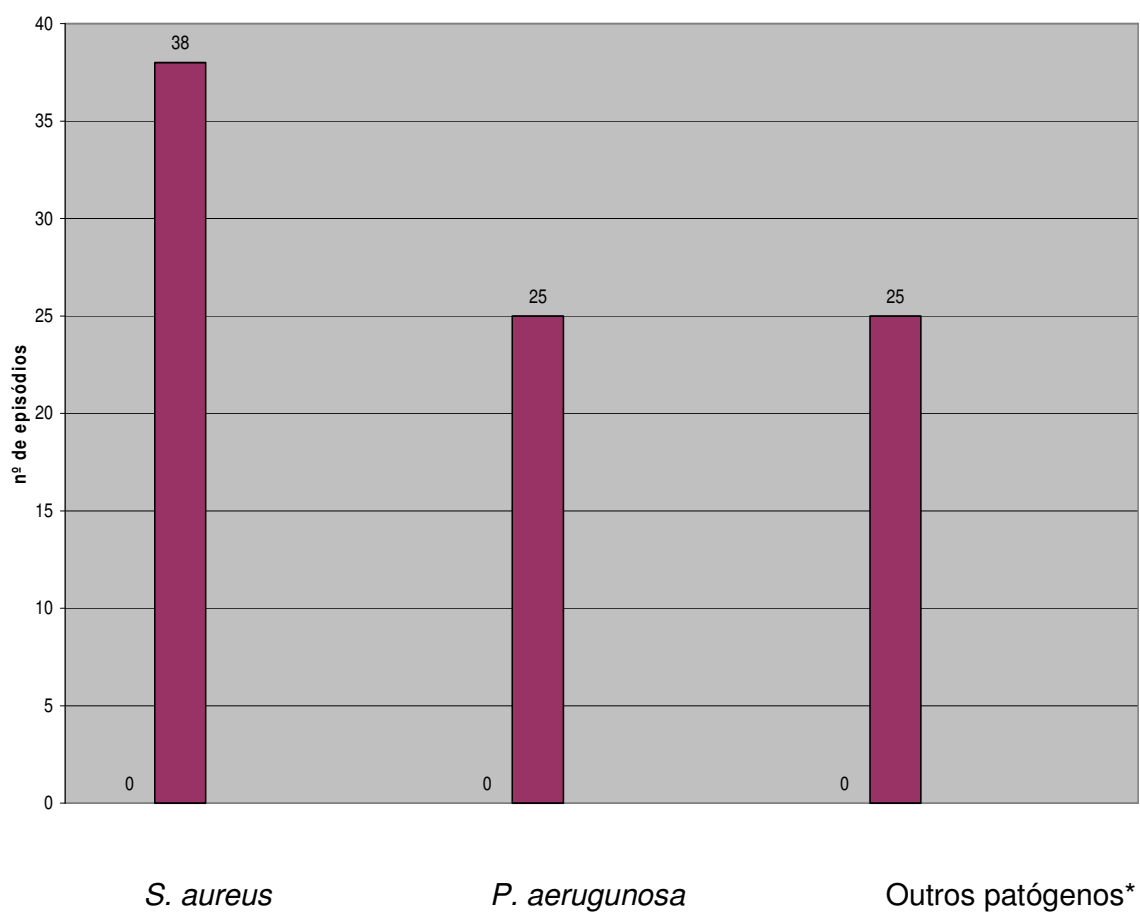
Tabela 7- Frequências de amostras de *S. aureus* com resistência induzida ou constitutiva à clindamicina

Fenótipos de MLSb*	Amostras	
	Colonização n= 197 (%)	PAVs n= 38 (%)
MLSb induzido (ER-R/I Cl- S – D+)**	3 (1,5)	0 (0,0)
MLSb constitutivo (ER – R Cl –R D-)	138 (70,0)	11 (28,9)
Ausente	56 (28,4)	27 (71,0)

*Macrolídeos,licosamidas,estreptogramina B; eritromicina, clindamicina

** Eritromicina resistente/intermediária Clindamicina sensível Teste D

Gráfico 1- Etiologia das PAVs em pacientes internados na UTI do HC-UFU, no período de março/05 a fevereiro/06.



* *Enterobacteriaceae* e *Acinetobacter spp*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Barros E, Machado A, Caramori M, et al: Glicopeptídeos. Antimicrobianos Consulta Rápida (ed 3), Artmed, Porto Alegre, 2001; pp.191-194.
- 2-Bauer TT, Ferrer R, Angrill J, et al: Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. Semin Respir Infect, 15:272-279, 2000.
- 3-Bergmans DCJJ, Bonten MJM: Nosocomial Pneumonia. In: MAYHALL, C. G.. Hospital Epidemiology and Infection Control (ed 3): Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, cap. 22, p. 311-339.
- 4-Bergmans DCJJ, Bonten MJM: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In: MAYHALL, C. G.. Hospital Epidemiology and Infection Control (ed 3): Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, cap. 29, p. 471-485.
- 5-Broughton WA, Foner BJ, Bass JBJr : Nosocomial pneumonia: trying to make sense of the literature. Postgrad Med 99:221-231; 235-236; 241-242, 1996.
- 6- Carrilho CMDM. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná. Rev Bras Med Trop 32:455-456, 1999.
- 7-CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. Am J Infect Control 30:458-475, 2002.
- 8-Conte J, Golden J, Kipps J, et al: Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrob Agents Chemother 46:1475-1480, 2002.
- 9-Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 129:433-440, 1998.
- 10-Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al: Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 38:865-869, 1996.
- 11-de la Torre FJ, Pont T, Ferrer A, et al: Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 152(3):1028-1033, 1995.
- 12-Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 6:428-442, 1993.
- 13-Fleming CA, Balaguera HU, Craven DE: Risk factors for nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 85:1545-1563, 2001.
- 14-Gee T, Ellis R, Marshall G, et al: Pharmacokinetics and tissue presentation of linezolid following multiples oral doses. Antimicrob Agents Chemother 45(6):1843-1846, 2001.

- 15-Gomes, JCP, Pedreira Jr WL, Araújo EMPA, et al: Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure*: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 118:1739-46, 2000.
- 16-Hackbarth CJ, Chambers HF: Methicillin-resistant *Staphylococci*: detection methods and treatment of infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 33(7): 995-999, 1989.
- 17-Hoffken G, Niederman MS: Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 122(6):2183-96, 2002.
- 18-Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, et al: Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 51:1431-1434, 2003.
- 19-Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, et al: The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 120: 555-561, 2001.
- 20-Kollef MH: What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Resp Care* 50(6):714-724, 2005.
- 21-Kollef MH: Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med* 32(6):1396–1405, 2004.
- 22- Kollef MH, Morrow LE, Niederman, MS, et al: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 129(5):1210-1218, 2006.
- 23-Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 113:412-420, 1998.
- 24-Kutscha-Lisberg F, Hebler U, Muhr G, et al: Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant *Staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3964-3966, 2003 .
- 25-Lamer C, De Beco V, Soler P, et al: Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Ag Chemother* 37:281-286, 1993.
- 26-Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al: Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7382):185, 2003.
- 27-Lim HS, Lee H, Roh KH, et al: Prevalence of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcal* isolates at a Korean tertiary care hospital. *Yonsei Med J* 47(4):480-

484, 2006.

28- Luna CM, Nujacich P, Niederman MS, et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111:676-683, 1997.

29-Machado A, Brito A, Cunha AC, et al: Uso de Linezolida em infecções causadas por *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes: resumo de um painel de especialistas. *Rev. Da Soc. Paulista de infectologia* 1:15-17, 2005.

30-Marquette CH, Copin MC, Wallet F, 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* 151:1878-88, 1995.

31-Nafziger DA, Wiblin RT: Nosocomial pneumonia. In: Wenzel RP. Prevention and control of Nosocomial Infections (ed 4). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003. Cap. 22, p. 312-328.

32-Rana B, Butcher I, Grigoris P, et al: Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 50:747-750, 2002.

33-Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al: The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Care Med* 156:196-200, 1997.

34-Rello J, Torres A, Ricart M, et al: Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 150:1545-1549, 1994.

35-Rello J, Rué M, Jubert P, et al: Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 25:1862-1867, 1997.

36-Ribas RA: Prevalências de infecções e uso de antibióticos em uma unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro. In: CONGRESSO MINEIRO DE INFECTOLOGIA(ed 2), 2006, Uberlândia. Anais do 2º Congresso Mineiro de Infectologia, Uberlândia, 2006.

37-Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 27:887-892, 1999.

38-Safdar N, Crnich CJ, Maki DG: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Resp Care* 50(6): 725-739, 2005.

39-Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al: Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 35:512-517, 1993.

40-Schreckenberger P, Ilendo E, Ristow KL: Incidence of constitutive and inducible

clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* in a community and a tertiary care hospital. *J of Clin Microbiology* 42: 2777-2779, 2004.

41-Siberry GK, Carroll K, Dick J: Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 37:1257-1260, 2003

42-Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, et al: Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30(6), Nov/Dez, 2004.

43-Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa, et al: Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 147:952-957, 1993.

44- Villani P, Regazzi M, Marubbi F, et al: Cerebrospinal fluid linezolid concentration in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 46:936-937, 2002.

45-Vincent JL: Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet* 361(14), 2003

46-Vincent JL, et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 274: 639-644, 1995.

47-Wenzel RP, Perl TM: The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 31:13-24, 1995.

48-WEY, SB, Cardo DM, Halker E, et al: Distribution and analysis of 8.268 nosocomial infections at the Hospital São Paulo: 1985 to 1989. *Revista do Hospital de São Paulo* 1:169-174, 1990.

