

## Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade \*

### Ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial multidrug-resistance on morbidity and mortality

PAULO JOSÉ ZIMERMANN TEIXEIRA, FELIPE TEIXEIRA HERTZ, DENNIS BARONI CRUZ,  
FERNANDA CARAVER, RONALDO CAMPOS HALLAL, JOSÉ DA SILVA MOREIRA

**Introdução:** A pneumonia associada à ventilação mecânica é a infecção hospitalar mais comum nas unidades de terapia intensiva.

**Objetivo:** Determinar o impacto da multirresistência dos microorganismos na morbidade e mortalidade dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica.

**Método:** Estudo de coorte retrospectivo. Em 40 meses consecutivos, 91 pacientes sob ventilação mecânica tiveram o diagnóstico de pneumonia. Os casos foram divididos entre causados por microorganismo multirresistente e causados por microorganismo sensível à antibioticoterapia.

**Resultados:** Pneumonia foi causada por microorganismo multirresistente em 75 casos (82,4%) e por microorganismo sensível 16 (17,6%) deles. As características clínicas e epidemiológicas não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O *Staphylococcus aureus* foi responsável por 27,5% dos episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica e a *Pseudomonas aeruginosa* por 17,6%. A doença foi de início recente em 33 pacientes (36,3%) e de início tardio em 58 deles (63,7%). Os tempos de ventilação mecânica, de internação em unidade de terapia intensiva e de internação hospitalar total não diferiram. O tratamento empírico foi considerado inadequado em 42 pacientes com pneumonia por microorganismo multirresistente (56%) e em 4 com pneumonia por microorganismo sensível (25%) ( $p = 0,02$ ). Óbito ocorreu em 46 pacientes com a pneumonia por microorganismo multirresistente (61,3%), e em 4 daqueles com pneumonia por microorganismo sensível (25%) ( $p = 0,008$ ).

**Conclusão:** A multirresistência bacteriana não determinou nenhum impacto na morbidade, mas esteve associada à maior mortalidade.

**Background:** Ventilator-associated pneumonia is the most common nosocomial infection occurring in intensive care units.

**Objective:** To determinate the impact of multidrug-resistant bacteria on morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia.

**Method:** Retrospective cohort study. Over 40 consecutive months, 91 patients on mechanical ventilation developed pneumonia. Cases were grouped into those caused by multidrug-resistant microorganisms and those caused by drug-sensitive microorganisms.

**Results:** Multidrug-resistant bacteria were isolated in 75 cases (82.4%) and drug-sensitive bacteria in 16 (17.6%). Clinical and epidemiological characteristics were not statistically different between the groups. *Staphylococcus aureus* was responsible for 27.5% of ventilator-associated pneumonia episodes and *Pseudomonas aeruginosa* for 17.6%. Early-onset ventilator-associated pneumonia occurred in 33 patients (36.3%) and late-onset in 58 (63.7%). Time on mechanical ventilation, length of intensive care unit stay and overall length of hospital stay were not statistically different between groups. Empirical treatment was considered inadequate in 42 patients with pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms (56%) and in 4 with pneumonia caused by drug-sensitive microorganisms (25%) ( $p = 0.02$ ). Death occurred in 46 patients with pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms (61.3%) and in 4 with pneumonia caused by drug-sensitive microorganisms (25%) ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** Bacterial multidrug-resistance had no impact on morbidity but was associated with higher mortality.

*J Bras Pneumol* 2004; 30(6) 540-48

**Descritores:** Pneumonia bacteriana/etiologia. Respiração artificial/complicação. Indicadores de morbi-mortalidade..

**Key Words:** Pneumonia bacterial/etiology. Respiration artificial/complications. Indicators of morbidity and mortality..

\*Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - Pavilhão Pereira Filho (CHSC-PPF\*).

Endereço para Correspondência: Paulo J. Zimmermann Teixeira - Av. Padre Cacique 266/602 Bairro Menino Deus. CEP 90810 240 - Porto Alegre-RS - Brasil E-mail: paulozt@via-rs.net.

Recebido para publicação, em 13/1/04. Aprovado, após revisão, em 20/5/04.

## INTRODUÇÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é a infecção hospitalar que mais comumente acomete pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>(1-4)</sup>. O risco de ocorrência é de 1% a 3% para cada dia de permanência em ventilação mecânica<sup>(5,6)</sup>. Num hospital não universitário do Rio Grande do Sul, a utilização da ventilação mecânica determinou um risco relativo de 3,44 para o desenvolvimento de pneumonia quando comparado ao risco de pacientes não ventilados<sup>(7)</sup>.

A incidência da PAVM é alta, podendo variar entre 6% e 52%, dependendo da população estudada, do tipo de UTI, e do tipo de critério diagnóstico utilizado, pois, apesar de ser uma infecção extremamente importante, é um dos diagnósticos mais difíceis de ser firmado num paciente gravemente doente<sup>(1)</sup>. Quando comparada a outras infecções nosocomiais, tais como as do trato urinário e a da pele, onde a mortalidade está entre 1% e 4%, a PAVM torna-se um importante preditor de mortalidade, já que esta varia entre 24% e 50%, podendo chegar a mais de 70% quando causada por microorganismo multirresistente<sup>(6,8-11)</sup>.

As UTIs são consideradas epicentros de resistência bacteriana, sendo a principal fonte de surtos de bactérias multirresistentes. Dentre os fatores de risco, tem sido muito ressaltado o consumo abusivo de antimicrobianos, os quais exercem pressão seletiva sobre determinados grupos de microorganismos, tornando-os resistentes. Além disso, o uso rotineiro de técnicas invasivas, a alta densidade de pacientes e a susceptibilidade dessa população, geralmente portadora de doenças graves, aumentam ainda mais o risco de infecção por microorganismos multirresistentes<sup>(12)</sup>.

É consenso que a resistência bacteriana tem sido um importante fator no aumento dos índices de mortalidade nos pacientes criticamente doentes<sup>(13,14,15)</sup>. Por outro lado, as dificuldades na adequação da terapia antimicrobiana empírica resultam de um processo dinâmico dos padrões de resistência. Tendo em vista estas dificuldades, o tratamento da PAVM é complexo e requer o máximo conhecimento de todas as possibilidades terapêuticas disponíveis, sendo ainda fundamental o contexto epidemiológico e ambiental no qual o paciente está inserido<sup>(16)</sup>, pois os padrões de sensibilidade bacteriana variam, não somente entre os hospitais, mas também entre as unidades de um mesmo hospital.

O objetivo deste trabalho foi determinar o impacto da multirresistência dos microorganismos na morbidade

e mortalidade dos pacientes que desenvolveram pneumonia associada à ventilação mecânica.

## MÉTODO

Foram revisados os prontuários dos pacientes que tiveram o diagnóstico clínico de PAVM feito pelo médico assistente com a concordância da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, um hospital universitário com 1.700 leitos, durante um período de 40 meses consecutivos (de janeiro de 1999 a abril de 2002). Foram estudados os pacientes de quatro UTIs clínico-cirúrgicas. Este estudo teve sua execução aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e não houve necessidade de obtenção de consentimento informado, já que este é um estudo epidemiológico observacional e retrospectivo. Foi estabelecido que cada paciente participaria apenas uma vez do estudo, utilizando-se apenas o primeiro episódio de pneumonia.

Foi considerado um caso de PAVM, diagnosticado clinicamente, todo o paciente que podia ser incluído dentro dos seguintes critérios: presença de infiltrado de caráter novo, progressivo ou persistente, observado no radiograma de tórax, com as condições hemodinâmicas avaliadas e o balanço hídrico checado rigorosamente para excluir a possibilidade de edema pulmonar (a redução de infiltração pulmonar após outra estratégia que não a antibioticoterapia era critério de exclusão); temperatura axilar > 37,5°C ou < 35°C; leucocitose sangüínea (>10.000/mL) com desvio à esquerda ou leucopenia (< 3.000/mL); aumento de secreção, de aspecto purulento, pelo tubo endotraqueal; ao menos dez leucócitos por campo de grande aumento na coloração de Gram do aspirado endotraqueal; cultura qualitativa positiva do aspirado endotraqueal (critério obrigatório para a inclusão do paciente); e ausência de outro foco infeccioso que explicasse a síndrome infecciosa.

Foram coletados no momento da admissão do paciente na UTI dados referentes à idade, sexo, índice de massa corporal, doença principal, comorbidades, presença de fatores que indicassem imunossupressão (neutropenia com contagem celular menor que 500/mL, neoplasia, vírus da imunodeficiência humana, lúpus eritematoso sistêmico, realização de transplante de órgão sólido, uso de 20 mg diários ou mais de corticóide durante os 30 dias prévios ao início da pneumonia, ou outra droga imunossupressora). Foram coletados ainda dados referentes a cirurgias e à utilização de

qualquer antibiótico nos 30 dias precedentes ao início da PAVM. Os tempos de ventilação mecânica prévia e total, além do tempo de internação (em UTI e hospitalar total), também foram estabelecidos.

Os esquemas empíricos de antimicrobianos consistiam no uso de um betalactâmico com ação anti-pseudomonas associado a um aminoglicosídeo. Em alguns casos o betalactâmico era associado a inibidor de betalactamases. Quando se suspeitava da possibilidade de *S. aureus*, vancomicina era acrescida ao tratamento. O tempo mínimo de tratamento foi de catorze dias.

Todos os pacientes foram avaliados utilizando-se os critérios do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II)<sup>(17)</sup>, nas primeiras 24 horas após a admissão na UTI, e pelo *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS)<sup>(18)</sup>, aplicado com base nas informações obtidas nas 24 horas anteriores ao início do quadro pneumônico.

Foi caracterizado como microorganismo multirresistente aquele resistente a duas ou mais classes de antimicrobianos. Quando o *S. aureus* era o agente isolado, ele foi considerado como resistente ou não à oxacilina. O critério adotado para se considerar um esquema de antibioticoterapia empírica inadequado foi o proposto por Kollef<sup>(34)</sup> para fins de pesquisa clínica, o qual é assim definido: documentação microbiológica de uma infecção que não estava sendo efetivamente tratada no momento da sua identificação; ausência de um antimicrobiano dirigido ao agente isolado e/ou administração de um agente antimicrobiano a que o microorganismo isolado era resistente.

Os dados clínicos e laboratoriais foram analisados estatisticamente de forma univariada. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados, sendo a significância dos testes baseada nas probabilidades de Lilliefors. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio do teste t de Student, sendo os valores expressos em média e desvio padrão. Variáveis contínuas sem distribuição normal foram comparadas pelo teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, tendo sido seus valores expressos por mediana, amplitude interquartilica, e média e desvio padrão. Variáveis alocadas em categorias foram comparadas usando-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), incluindo o teste de Fischer. Alguns valores foram distribuídos em porcentagem do grupo. Significância foi definida como erro tipo I menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). A análise foi processada

utilizando-se o software *Statistical Package for Social Science* versão 11.0 (SPSS 11.0).

## RESULTADOS

Noventa e um pacientes desenvolveram PAVM, e os episódios foram divididos em dois grupos: um com 75 episódios (82,4%) que foram causados por microorganismos multirresistentes à antibioticoterapia, e outro com 16 episódios (17,6%) causados por microorganismos sensíveis.

As características clínico-epidemiológicas, tais como idade média, sexo, índices de gravidade de doença (MODS e APACHE II), estado imunológico e procedência (paciente cirúrgico ou clínico), não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (Tabela 1).

Foram isoladas 107 bactérias provenientes dos 91 pacientes com PAVM. Setenta e quatro cepas eram de bactérias Gram negativas (69,2%), enquanto que 33 eram de Gram positivas (30,8%). Do total, 85 foram considerados microorganismos multirresistentes (79,4%). Houve apenas um microorganismo isolado em 77 episódios de PAVM (84,6%), enquanto que em 14 episódios foi isolado mais de um agente (15,4%) (Tabela 2).

Nas pneumonias em que foi isolado um único agente, a bactéria mais freqüente foi o *Staphylococcus aureus*, responsável por 25 episódios (27,5%), sendo que desses, 20 foram causados por cepas resistentes à oxacilina (*S. aureus* Oxa-R) (80,0%). *Pseudomonas aeruginosa* foi o segundo microorganismo mais freqüente, causando isoladamente 16 episódios (17,6%), sendo 9 destes por cepas multirresistentes (56,2%). *Acinetobacter baumannii* foi isolado em 8 episódios (8,8%), sendo que 7 foram causados por cepas multirresistentes (87,5%). Outros bacilos Gram negativos não-fermentadores, que não *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* (BGNF), foram isolados em outros 8 episódios (8,8%), sendo que destes, 7 eram cepas multirresistentes (87,5%). A PAVM foi provavelmente de origem polimicrobiana em 14 episódios, e em todos estes casos, ao menos um dos agentes causadores foi um microorganismo multirresistente.

Trinta e três pacientes (36,3%) desenvolveram a pneumonia com até cinco dias de ventilação mecânica (PAVM de início recente), enquanto que 58 (63,7%) a desenvolveram após o quinto dia (PAVM de início tardio). Nas pneumonias de início recente, microorganismos multirresistentes foram responsáveis por 25 casos (75,6%), enquanto que nas de início

TABELA 1  
Características dos 91 pacientes com PAVM

Características	Microorganismo multirresistente(n = 75)	Microorganismo sensível(n = 16)	p
Idade (anos)	62,0 ± 17,0	65,8 ± 14,1	0,12
Sexo			
Masculino	46 (61,3)	10 (62,5)	0,93
Feminino	29 (38,7)	6 (37,5)	
Estado Imunológico			
Imunocompetente	44 (58,7)	11 (68,7)	0,45
Imunossuprimido	31 (41,3)	5 (31,3)	
Tempo de Início da PAVM			
Recente	25 (33,3)	8 (50,0)	0,21
Tardio	50 (66,7)	8 (50,0)	
Paciente			
Clínico	45 (60,0)	10 (62,5)	0,85
Cirúrgico	30 (40,0)	6 (37,5)	
Antibioticoterapia anterior à PAVM			
Uso de antibiótico nos 30 dias anteriores	45 (60,0)	8 (50,0)	0,46
Sem uso de antibiótico	30 (40,0)	8 (50,0)	
APACHE II	22,7 ± 7,6	19,4 ± 7,7	0,18
MODS	3,5 ± 2,8	2,8 ± 1,9	0,50

Valores expressos em média do grupo e desvio padrão ou, quando apropriado, número de ocorrências no grupo e porcentagem do grupo - n(%). PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

tardio, causaram 50 episódios (86,2%). Estes valores não foram estatisticamente diferentes (Tabela 2).

Quanto ao estado imunológico, 55 pacientes foram considerados imunocompetentes (60,4%) e 36 imunossuprimidos (39,6%). Microorganismos multirresistentes foram responsáveis por 44 episódios no primeiro grupo (80,0%) e 31 no segundo (86,1%). Estes valores não foram estatisticamente diferentes.

Do total, 36 pacientes foram internados na UTI após procedimento cirúrgico (39,6%), enquanto que 55 pacientes receberam apenas tratamento clínico (60,4%). Microorganismos multirresistentes causaram 30 episódios de PAVM no grupo de pacientes cirúrgicos (83,3%) e 45 episódios no de pacientes clínicos (81,8%). Estes valores não foram estatisticamente diferentes.

Quando comparado o tempo de internação prévia ao episódio de PAVM entre o grupo de pacientes que desenvolveu pneumonia por microorganismo multirresistente e aquele por microorganismo sensível, o tempo de internação hospitalar [(15,0; 19,0) (18,9 ± 13,1 dias)] vs. [(12,5; 16,7) (14,9 ± 10,0 dias)], com p = 0,28, e o tempo de internação em UTI [(9,0; 7,0)

(11,7 ± 7,9 dias)] vs. [(7,0; 10,2) (10,4 ± 8,2 dias)], com p = 0,35, não foram estatisticamente significativos.

Tanto na PAVM causada por germe multirresistente quanto naquela causada por germe sensível, o tempo de ventilação mecânica [(15,0; 20,0) (21,4 ± 22,0 dias)] vs. [(13,5; 15,2) (22,4 ± 30,7 dias)], com p = 0,81, o tempo de internação em UTI [(26,0; 24,0) (34,0 ± 26,1 dias)] vs. [(28,0; 20,5) (38,1 ± 34,2 dias)], com p = 0,77, e o tempo de internação hospitalar total [(43,0; 40,0) (52,2 ± 40,0 dias)] vs. [(40,5; 24,5) (54,6 ± 38,6 dias)], com p = 0,56, não diferiram do ponto de vista estatístico (Figuras 1, 2 e 3).

Todos os pacientes receberam tratamento antimicrobiano empírico. No grupo de pacientes em que a pneumonia foi causada por microorganismo multirresistente, o esquema empírico de tratamento não se mostrou adequado em 42 episódios (56%), enquanto que no grupo de pacientes com pneumonia causada por microorganismo sensível, apenas 4 episódios tiveram tratamento inadequado (25%), sendo essa diferença estatisticamente significativa (p = 0,02) (Figura 4).

Quando foram comparados os grupos de pacientes que receberam alta hospitalar ou que

TABELA 2  
Microorganismos isolados e tempo de início da PAVM

Microorganismos	PAVM de início recente (n = 33)		PAVM de Início tardio (n = 58)		Total de episódios (n = 91)
	Multirresistente	Sensível	Multirresistente	Sensível	
<b>Gram-positivos</b>	8 (8,8)	4 (4,4)	14 (15,4)	1 (1,1)	27 (29,7)
<i>S. aureus</i> Oxa-S *	-	4 (4,4)	-	1 (1,1)	5 (5,5)
<i>S. aureus</i> Oxa-R **	8 (8,8)	-	12 (13,2)	-	20 (22,0)
<i>Staphylococcus</i> sp. coag. neg.	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<b>Gram-negativos</b>	10 (11,0)	5 (5,5)	30 (33,0)	5 (5,5)	50 (54,9)
BGNF					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3,3)	3 (3,3)	6 (6,6)	4 (4,4)	16 (17,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (2,2)	-	5 (5,5)	1 (1,1)	8 (8,8)
<i>Pseudomonas</i> sp.	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<i>Moraxella catharralis</i>	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
Outros BGNF***	3 (3,3)	1 (1,1)	4 (4,4)	-	8 (8,8)
<i>Escherichia coli</i>	-	-	3 (3,3)	-	3 (3,3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	-	3 (3,3)
<i>Enterobacter</i> sp.	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	3 (3,3)	-	3 (3,3)
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,1)	-	2 (2,2)	-	3 (3,3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	1 (1,1)	-	1 (1,1)
<b>Polimicrobiana #</b>	<b>6 (6,6)</b>	-	<b>8 (8,8)</b>	-	<b>14 (15,4)</b>

BGNF: bacilo Gram negativo não-fermentador; PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

\* *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina.

\*\* *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

\*\*\* Outros bacilos Gram negativos não-fermentadores, que não *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*

# 12 (85,7%) foram causadas pela associação de dois microorganismos, e 2 (12,5%) por três microorganismos.

evoluíram para o óbito, o tempo de internação hospitalar prévia ao episódio de PAVM [(13,0; 17,5) (18,3 ± 14,3 dias)] vs. [(17,0; 15,0) (18,1 ± 11,2 dias)], com  $p = 0,53$ , e o tempo de internação em UTI prévio ao episódio de PAVM [(9,0; 8,5) (11,4 ± 8,5 dias)] vs. [(9,0; 7,2) (11,5 ± 7,6 dias)], com  $p = 0,73$ , não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

O óbito ocorreu em 46 pacientes do grupo com PAVM causada por microorganismo multirresistente (61,3%), e em 4 pacientes com PAVM causada por microorganismo sensível (25%), sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,008$ ) (Figura 5).

## DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstra que a maioria dos pacientes (82,4%) apresentou PAVM por microorganismo multirresistente e que, nesse grupo, a mortalidade foi maior (61,3% vs. 25%,  $p = 0,008$ ).

Alguns aspectos metodológicos, no entanto, necessitam ser analisados.

Em primeiro lugar, deve-se considerar que embora a ausência de cultura quantitativa para processamento das amostras de secreção endotraqueal seja passível de crítica, a população estudada mostra a realidade da maioria das UTIs, onde o diagnóstico das pneumonias é clínico, e a identificação dos agentes realizada apenas através de análise qualitativa. Considerando o alto valor preditivo negativo do aspirado endotraqueal para o diagnóstico de PAVM, utilizamos como critério obrigatório a positividade da cultura associada aos critérios clínicos. O método de coleta do material de maneira não invasiva também retrata a realidade, já que nem sempre o fibrobroncoscópico está disponível no momento da suspeita diagnóstica. Por outro lado, faltam dados que sejam absolutamente inequívocos em demonstrar a superioridade dos métodos invasivos sobre os não



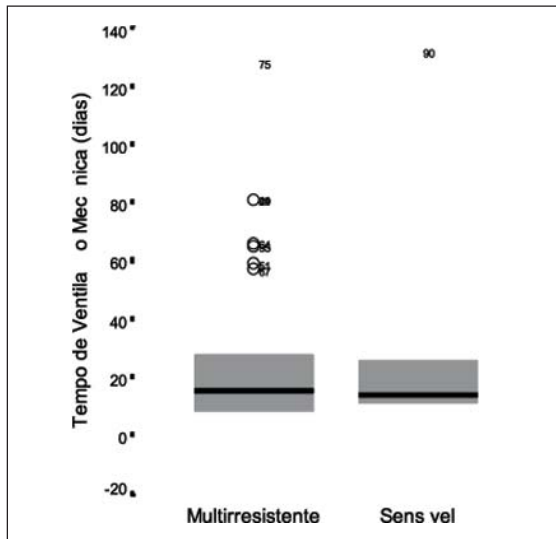


Figura 1. Tempo total de ventilação mecânica em relação à sensibilidade do germe causador do episódio de PAVM, expresso em mediana, amplitude interquartilica e desvio padrão PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

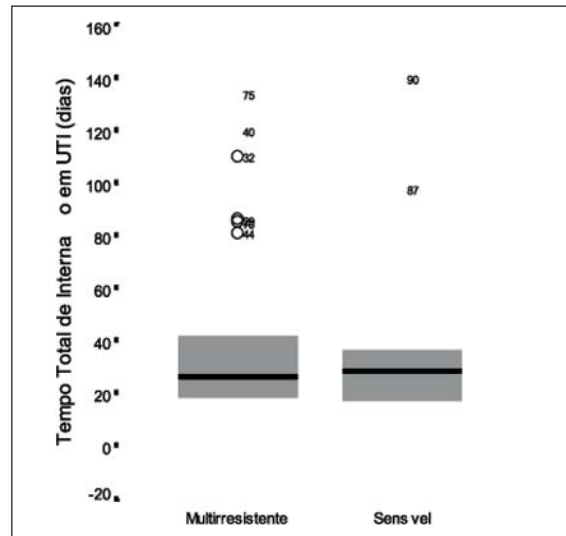


Figura 2. Tempo total de internação na unidade de terapia intensiva em relação à sensibilidade do germe causador do episódio de PAVM, expresso em mediana, amplitude interquartilica e desvio padrão PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

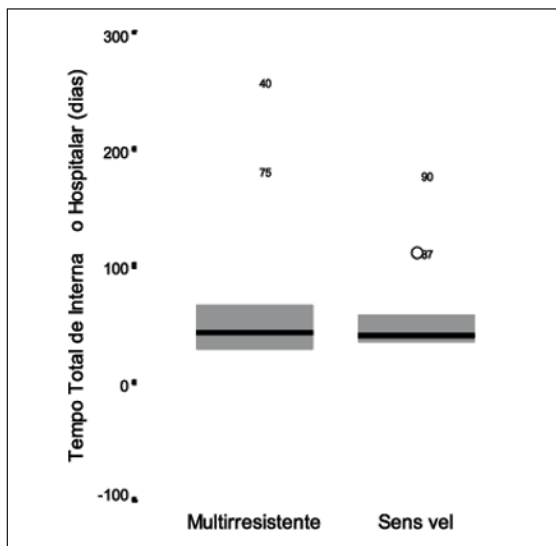


Figura 3. Tempo total de internação hospitalar em relação à sensibilidade do germe causador do episódio de PAVM, expresso em mediana, amplitude interquartilica e desvio padrão PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

invasivos para o diagnóstico da PAVM. Ruiz *et al.*<sup>(19)</sup> não demonstraram diferença na mortalidade dos pacientes cujos tratamentos foram baseados em métodos invasivos quando comparados aos baseados em métodos não invasivos. O estudo realizado por Fagon *et al.*<sup>(20)</sup>, que até o momento foi o que incluiu

o maior número de pacientes estudados com PAVM, demonstrou uma redução na mortalidade dos pacientes tratados com base nos resultados de métodos invasivos aos catorze dias, sem, no entanto, diferir aos 28 dias. Nesse estudo, o grupo denominado de manejo clínico não utilizou culturas quantitativas para análise do aspirado endotraqueal. Uma meta-análise recentemente publicada<sup>(21)</sup> sugere que os critérios clínicos representam a melhor referência para a prática clínica diária. Os mesmos autores dizem que estudos avaliando a acurácia de testes diagnósticos não deveriam incluir os testes como parte da definição do que é PAVM.

Em segundo lugar, deve ser considerado que este é um estudo retrospectivo, e que apesar dos critérios clínicos e laboratoriais terem sido o mais rígidos possíveis no intuito de se afastar outras causas de infiltrado pulmonar e outros focos de infecção, a possibilidade de se superestimar a ocorrência de PAVM sempre existe, especialmente quando a cultura quantitativa e o lavado broncoalveolar ou o escovado brônquico protegido não são utilizados, ainda que altamente desejáveis. Outra possibilidade diagnóstica que sempre deve ser considerada é a traqueobronquite purulenta, por isso a importância de se excluir o edema como causa do infiltrado pulmonar, além da utilização

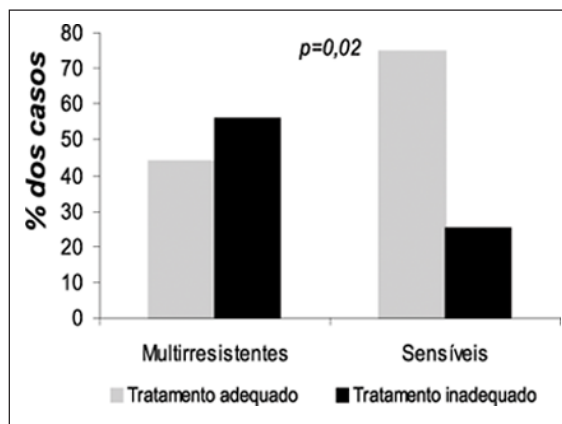


Figura 4. Relação da sensibilidade do microorganismo causador da PAVM com o tratamento antimicrobiano empírico PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

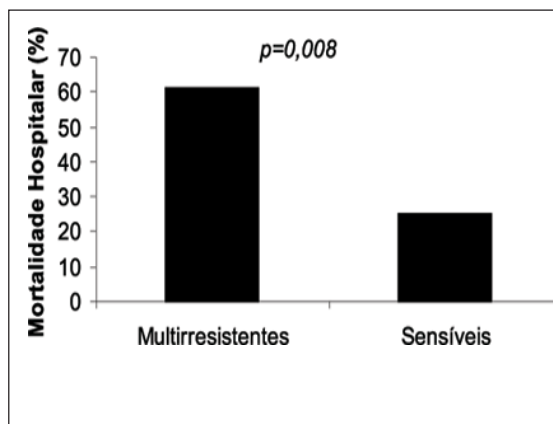


Figura 5. Relação da sensibilidade do microorganismo causador da PAVM com a mortalidade hospitalar PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica.

de culturas quantitativas quando disponíveis.

Em terceiro lugar, deve-se levar em conta que o tamanho da amostra e o predomínio de pacientes com microorganismos multirresistentes podem, por si só, explicar a maior tendência de mortalidade no grupo, uma vez que as características clínicas e de gravidade entre os dois grupos não foram diferentes.

Embora os microorganismos mais prevalentes sejam os bacilos Gram negativos, o *S. aureus* foi, isoladamente, a bactéria mais freqüente e 86,7% deles foram resistentes à oxacilina. Esta alta taxa de resistência à oxacilina corrobora a recomendação do Consenso Brasileiro de Pneumonias<sup>(22)</sup> de que se considere todo *S. aureus* como resistente à oxacilina na composição dos tratamentos empíricos de pneumonia hospitalar, especialmente quando associada à ventilação mecânica. A maior prevalência de *S. aureus* também foi encontrada por Balthazar *et al.*<sup>(23)</sup> em um elegante estudo desenhado para comparar a cultura quantitativa do lavado broncoalveolar com a cultura quantitativa da biópsia pulmonar *post mortem*. Os dados do Programa SENTRY<sup>(24)</sup>, no entanto, mostram, através de amostras recolhidas de vários hospitais brasileiros, que o *S. aureus* foi o segundo microorganismo mais prevalente (19,6%) e que cerca da metade das cepas era de *S. aureus* resistente à oxacilina. Carrilho<sup>(25)</sup> também demonstrou que o *S. aureus* foi a segunda bactéria mais prevalente nas pneumonias hospitalares na UTI de um hospital universitário no norte do Paraná. Korn *et al.*<sup>(26)</sup> estudaram 100 pacientes admitidos em duas UTIs e observaram que no momento da admissão, 46% deles

estavam colonizados por *S. aureus* resistente à oxacilina, 28 pacientes se tornaram colonizados e 16 desenvolveram infecção respiratória ou urinária. Os autores não encontraram fatores de risco na amostra avaliada, mas chamaram a atenção para o fato de 20% dos pacientes colonizados na admissão não terem internações prévias e tampouco serem oriundos de outra unidade de internação hospitalar.

Para avaliar a utilidade do LBA em pacientes sob tratamento empírico para PAVM e considerados sob falha terapêutica numa UTI clínica de São Paulo, Gomes *et al.*<sup>(27)</sup> encontraram *Acinetobacter baumannii* (37,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,7%) e *S. aureus* resistente à oxacilina (16,1%) como principais agentes causadores de pneumonia. A *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente mais freqüentemente relatado pelo Programa SENTRY<sup>(24)</sup>, e demonstrou resistência à maioria dos antibióticos testados. No presente estudo, a *Pseudomonas aeruginosa* foi o segundo agente mais prevalente, e 15,9% foram considerados multirresistentes. O *Acinetobacter baumannii*, isolado em 8 pacientes, apresentava-se multirresistente em 7 deles. A *Stenotrophomonas maltophilia* foi isolada em apenas 2 pacientes, mas merece ser analisada, uma vez que cada vez mais tem sido identificada como causa de infecção respiratória adquirida em hospital, especialmente em pacientes transplantados e com neoplasias. De modo semelhante a outras espécies não-fermentadoras, a *S. maltophilia* é intrinsecamente resistente a muitos dos antibióticos comumente utilizados nos esquemas de tratamento empírico de pneumonia hospitalar. Por outro lado, a

droga de escolha para este agente, o sulfametoxazol-trimetoprim, não figura entre os diversos esquemas antimicrobianos utilizados de maneira empírica<sup>(28)</sup>.

O uso de antibióticos de amplo espectro determinando maior pressão seletiva e as dificuldades na implementação de medidas de controle de infecção hospitalares têm sido apontados como responsáveis pela emergência de agentes cada vez mais resistentes. Medidas gerais de controle tais como a lavagem de mãos, a identificação de pacientes colonizados e a utilização de precauções de contato, ainda que negligenciadas, têm como grande objetivo evitar a disseminação de microorganismos através dos profissionais de saúde e visitantes<sup>(27)</sup>. Por outro lado, a estratégia ideal de reduzir o espectro antimicrobiano após o isolamento e a identificação do agente determina um certo temor na equipe assistente, que tende a não modificar o tratamento frente à melhora apresentada pelo paciente, e assim fomenta a emergência de microorganismos multirresistentes, pois quanto maior o tempo de exposição a um antimicrobiano, maior a chance de colonização e infecção por estes microorganismos<sup>(26)</sup>.

O isolamento de mais de um agente ocorreu em 14 episódios de pneumonia. A decisão de denominá-los de prováveis casos de pneumonia polimicrobiana reside na limitação do método utilizado para colheita das secreções respiratórias (já discutida anteriormente). Combes *et al.*<sup>(30)</sup> demonstraram uma incidência de 48% de PAVM de origem polimicrobiana, que no entanto não determinaram diferenças na morbidade e mortalidade.

Trouillet *et al.*<sup>(31)</sup> identificaram, através de regressão logística, três variáveis associadas com maior chance de desenvolvimento de PAVM por microorganismos multirresistentes: duração da ventilação mecânica, uso prévio de antibiótico e uso prévio de antibiótico de largo espectro. No presente trabalho não foram demonstradas associações com o tempo de ventilação mecânica, com os dias de internação na UTI ou no hospital. No entanto, o tempo de ventilação e internação foram mais prolongados nos pacientes que desenvolveram pneumonias por bactérias sensíveis, o que provavelmente se deve à maior mortalidade no grupo de pacientes com pneumonia por microorganismo multirresistente. Também não foi observada relação com o uso prévio de antibióticos. Muito possivelmente estes achados sejam decorrentes do pequeno número de casos

estudados e também da predominância de microorganismos multirresistentes.

Os dados demonstraram que os pacientes com PAVM por microorganismos multirresistentes foram associados à maior mortalidade. Neste grupo de pacientes ocorreu maior número de tratamentos inadequados. Chastre e Fagon<sup>(32)</sup> demonstraram, através da reunião de vários estudos, que a terapia empírica inicial parece ter um papel importante no prognóstico desses pacientes. O prognóstico das PAVM por bacilos Gram negativos aeróbicos é considerado pior do que por Gram positivos, quando esses agentes são suscetíveis aos antibióticos. A mortalidade associada à pneumonia por *Pseudomonas* é particularmente elevada, geralmente acima de 70% a 80%. Kollef *et al.*<sup>(33)</sup> demonstraram que pacientes com PAVM por microorganismos considerados de alto risco (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia*) tinham mortalidade maior quando comparados a pacientes com pneumonia desenvolvida tardiamente por outros agentes.

Conclui-se que a multirresistência bacteriana tem se associado a maior mortalidade, conforme pode ser demonstrado neste e em outros estudos<sup>(11,13,20,31-33)</sup>. Se dentre os vários fatores prognósticos, a antibioticoterapia empírica adequada 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. Embora este trabalho ilustre a real maneira pela qual o diagnóstico de PAVM é feito na maioria das UTIs, o incremento da utilização de culturas quantitativas, com seus respectivos pontos de corte, dependendo do material utilizado, é importante para uma maior especificidade, sem contudo, encerrar as discussões acerca do acerto diagnóstico. Diante deste conhecimento, a prevenção parece ser a atitude mais sensata, sendo necessária, portanto, uma maior implementação de estratégias de profilaxia, algumas muito simples, como a lavagem das mãos.

## REFERÊNCIAS

1. Kollef M. Ventilator-associated pneumonia. *JAMA*. 1993;270:1965-70.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*. 1999;27:520–32.



3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, 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. 1995;274:639-44.
4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med. 1999;27:887-92.
5. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Clin Chest Med. 1995;16:29-44.
6. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest. 1988;93:318-24.
7. Silva NB, Ravanello ML, Cantarelli M. Pneumonia nosocomial em pacientes críticos. Análise dos resultados obtidos na UTI de Adultos do Hospital Moinhos de Vento durante cinco anos de acompanhamento. Bisturi. 2003;135:26-8.
8. Pennington JE. Nosocomial respiratory infection. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennet JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. St. Louis: Churchill Livingstone; 1990. P.2199-205.
9. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, 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. 1989;139:877-84.
10. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. Ann Intern Med. 1983;99:293-8.
11. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1990;142:523-8.
12. Albrich WC, Angstwurm M, Bader L, Gartner R. Drug resistance in intensive care units. Infection. 1999;27 :S19-23.
13. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. JAMA. 1996;275:234-40.
14. Solomkin JS. Antimicrobial resistance: an overview. New Horiz 1996;4:319-20.
15. Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. New Engl J Med. 1999;340:556-7.
16. Teixeira PJZ, Balthazar AB. Manejo do paciente com pneumonia associada à ventilação mecânica In: Teixeira PJZ, Corrêa da Silva LC. Doenças respiratórias graves. Manejo clínico. Rio de Janeiro:Revinter, 2003.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13 :818-29.
18. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995;23:1638-52.
19. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:119-25.
20. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. JAMA. 1996;275:866-9.
21. Michaud S, Suzuki S and Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1320-5.
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes. J Pneumol. 2001;27:1-40.
23. Balthazar AB, Von Nowakowski A, De Capitani EM, Bottini PV, Terzi RGG, et al. Diagnostic investigation of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. Braz J Med Biol Res. 2001;34(8):993-1001.
24. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, Jones RN, Pfaller MA, Zoccoli C, et al. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros: resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. J Pneumol. 2001;27:59-67.
25. Carrilho CMDM. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Regional do Paraná. Rev Bras Med Trop. 1999;32:455-6.
26. Korn GP, Martino MDV, Mimica IM, Mimica LJ, Chivone PA, Musolino LRS. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil. Br J Infect Dis. 2001;5:1-7.
27. Gomes JCP, Pedreira Jr WL, Araújo EMPA, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure\*: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. Chest. 2000;118:1739-46.
28. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linhares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiologic features and trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-99). Clin Infect Dis. 2001;32 (Suppl 2):104-13.
29. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. Crit Care Med. 2003;31:608-16.
30. Combes A, Figliani C, Troillet J-L, Kassis N, Wolf M, Gilbert C and Chastre J. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. Chest. 2002;121:1618-23.
31. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:531-9.
32. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. State of The Art. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:867-903.
33. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest. 1995;108:1655-62.
34. Kollef M. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2000;31(Suppl 4):S131-8.