

# Artigo Original

## Impacto da implantação de um guia terapêutico para o tratamento de pneumonia nosocomial adquirida na unidade de terapia intensiva em hospital universitário\*

Impact of the implementation of a therapeutic guideline on the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the intensive care unit of a university hospital

Joseani Coelho Pascual Garcia<sup>1</sup>, Olavo Franco Ferreira Filho<sup>2</sup>, Cíntia Magalhães Carvalho Grion<sup>3</sup>,  
Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o impacto da implantação de um guia terapêutico para o tratamento empírico de pneumonia hospitalar. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico com controle histórico, no período de junho de 2002 a junho de 2003, em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) que adquiriram pneumonia hospitalar. Todos foram tratados de acordo com um guia terapêutico desenvolvido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição (grupo com intervenção). Para o controle, foram analisados os prontuários dos pacientes que adquiriram pneumonia hospitalar no período de junho de 2000 a junho de 2001 (grupo sem intervenção). Foram determinados taxa de mortalidade, tempo médio de tratamento e tempo de internação na UTI e no hospital dos pacientes que adquiriram pneumonia hospitalar. **Resultados:** A mortalidade relacionada à pneumonia foi menor no grupo tratado de acordo com o guia terapêutico (26 x 53,6%;  $p = 0,00$ ). Quanto à mortalidade geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois períodos (51 x 57,9%;  $p = 0,37$ ). Também não foi encontrada diferença quanto aos tipos de microorganismos isolados, tempo de tratamento e tempo de internação na UTI e no hospital. **Conclusão:** A implantação do guia terapêutico para tratamento de pneumonia hospitalar adquirida em UTI pode ser eficaz na diminuição das taxas de mortalidade.

**Descritores:** Pneumonia/tratamento; Infecção hospitalar; Unidades de terapia intensiva; Mortalidade.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the impact that the implementation of therapeutic guidelines has on the empirical treatment of nosocomial pneumonia. **Methods:** A clinical trial, using historical controls and involving current ICU patients who had acquired nosocomial pneumonia, was carried out from June of 2002 to June of 2003. All were treated according to therapeutic guidelines developed by the Commission for Nosocomial Infection Control of the institution (group with intervention). As controls, the medical charts of the patients who acquired nosocomial pneumonia between June of 2000 and June of 2001 (group without intervention) were analyzed. Mortality and mean treatment period, as well as the length of hospital and ICU stays, were determined for the patients who acquired nosocomial pneumonia. **Results:** Mortality associated with pneumonia was lower in the group treated according to the therapeutic guidelines (26 vs. 53.6%;  $p = 0.00$ ). As for overall mortality, there was no statistically significant difference between the two periods (51 vs. 57.9%;  $p = 0.37$ ). There was also no difference in the type of microorganisms isolated, treatment period, length of hospital stay or length of ICU stay. **Conclusion:** The implementation of therapeutic guidelines for the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the ICU can be efficacious in decreasing mortality rates.

**Keywords:** Pneumonia/treatment; Cross infection; Intensive care units; Mortality.

\* Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina; Coordenadoria da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário de Londrina – HU-UEL – Santa Casa de Londrina, Hospital Mater Dei e Hoftalon – Londrina (PR) Brasil.

1. Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

2. Doutor em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela Escola Paulista de Medicina – EPM – São Paulo (SP) Brasil.

3. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

4. Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina – UEL – Londrina (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Joseani Coelho Pascual Garcia, Rua Anita Garibaldi, 145, Apto. 1801, CEP 86020-500, Londrina, PR, Brasil.

E-mail: any@sercomtel.com.br

Recebido para publicação em 13/9/2005. Aprovado, após revisão, em 2/7/2006.

## Introdução

A pneumonia hospitalar é definida como infecção do trato respiratório inferior que compromete o parênquima pulmonar e ocorre após 48 h ou mais de internação na unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>(1)</sup> Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos no suporte ventilatório, na identificação de novos patógenos e no desenvolvimento de novos antimicrobianos e vacinas, a pneumonia adquirida na UTI continua sendo freqüente e grave,<sup>(1,2)</sup> sendo responsável por mais da metade das prescrições de antibióticos dessa unidade.<sup>(3)</sup>

A instituição de terapia empírica precoce e apropriada é essencial para otimizar a recuperação do paciente e reduzir a mortalidade, devendo ser instituída prontamente.<sup>(1,4)</sup> Recentes estudos sugerem uma freqüência maior de bactérias multirresistentes em pneumonias de pacientes em UTI, implicando um pior prognóstico.<sup>(5,6)</sup> A prescrição de antimicrobianos deve seguir prioridades como gravidade da doença, eficácia da droga, uso prévio de antibióticos, presença de co-morbidades, padrão de resistência dos microorganismos intra-hospitalares, tempo de hospitalização, impacto epidemiológico e custos.<sup>(7)</sup>

Assim, para orientar a conduta nos pacientes com pneumonia adquirida na UTI e evitar o uso abusivo de antibióticos com conseqüente aumento de microorganismos resistentes responsáveis por infecções de maior gravidade,<sup>(8)</sup> é importante a aplicação de guias terapêuticos (*guidelines*). Esses guias terapêuticos devem ser baseados na realidade da população e da instituição, evidências da literatura e experiência de profissionais de saúde especializados na área.<sup>(9)</sup>

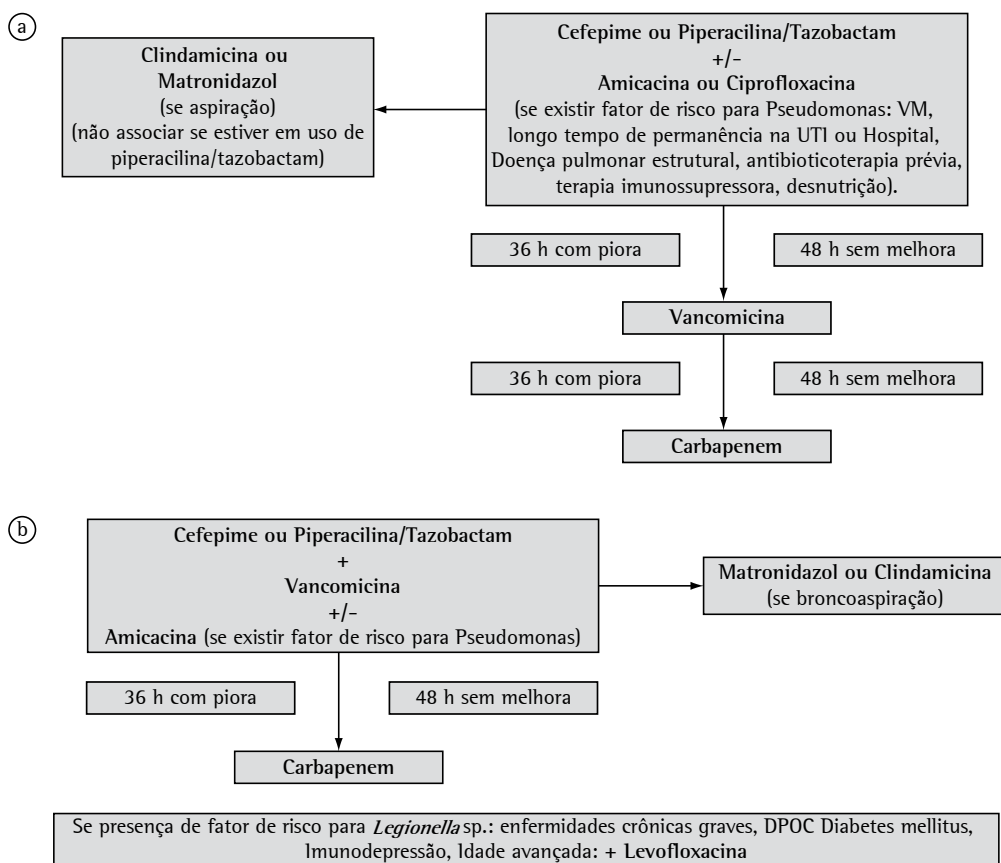
Apesar da pertinência de seu uso e de serem amplamente estudados na literatura, os guias terapêuticos ainda têm que conquistar aceitação por levar à perda da autonomia do médico e pela falta de dados conclusivos sobre sua eficácia.<sup>(8)</sup>

O objetivo primário deste estudo foi avaliar o impacto da utilização de um guia terapêutico na mortalidade geral relacionada à infecção em pacientes com pneumonia hospitalar adquirida na UTI. Foram objetivos secundários avaliar o tempo de internação e de tratamento.

## Métodos

Foi realizado um ensaio clínico com controle histórico na UTI adulto de um Hospital Universitário.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), baseada no consenso da *American Thoracic Society*<sup>(10)</sup>, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>(11)</sup> e de dados de freqüência e sensibilidade dos microorganismos isolados, desenvolveu um guia terapêutico (Figura 1a, 1b) para o tratamento da pneumonia. A definição de pneumonia grave obedeceu aos critérios da *American Thoracic Society*,<sup>(1)</sup> que inclui dois ou mais dos seguintes: internação em UTI, frações inspiradas de oxigênio acima de 35% ou uso de ventilação mecânica (VM), progressão do infiltrado radiológico, pneumonia multilobar ou presença de cavitações, evidência de sepse grave com hipotensão ou disfunção orgânica, uso de vasopressores por mais de 4 h, redução da diurese < 20 mL/h ou necessidade de diálise. A pneumonia sem os critérios de gravidade foi considerada leve e moderada quando apenas um estava presente. A ausência de melhora ou a piora do quadro foi baseada em critérios clínicos: febre, leucocitose, secreção purulenta, mudanças no padrão radiológico e de oxigenação e não resolução das disfunções orgânicas.<sup>(1)</sup> O tempo de tratamento recomendado pelo guia terapêutico foi de 14 dias. As doses dos antibióticos por via endovenosa, bem como seus ajustes para *clearance* de creatinina (Cl crea) acima de 50 mL/min, entre 10 e 50 mL/min e abaixo de 10 mL/min estão descritos a seguir: ampicilina 15 mg/kg/dia (Cl crea > 50: 70-100%; Cl crea 10-50: 30-70%; Cl crea < 10: 20-30%), cefepime 1-2 g 12-12 h ou 8-8 h (Cl crea > 50: 2 g 8-8h ou 12-12 h; Cl crea 10-50: 2 g 12-12 h ou 24-24 h; Cl crea < 10: 1 g 24-24 h); ciprofloxacina 200-400 mg 12-12 h ou 8-8 h (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 50-75%; Cl crea < 10: 50%); clindamicina 600 mg 6-6 h ou 900 mg 8-8h (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 100%; Cl crea < 10: 100%); imipenem 0,5-1 g 8-8 h ou 6-6 h (Cl crea > 50: 0,25-0,5 g 8-8 h ou 6-6 h; Cl crea 10-50: 0,25 g 6-6 h ou 12-12 h; Cl crea < 10: 0,125-0,25 g 12-12 h); levofloxacina 500 mg/d (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 500 mg dose única seguido de 250 mg 24-24 h ou 48-48 h; Cl crea < 10: 500 mg dose única seguido de 250 mg 48-48 h); meropenem 1-2 g 8-8 h (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 1 g 12-12h; Cl crea < 10: 0,5 g 24-24 h); metronidazol 500 mg 8-8 h (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 100%; Cl crea < 10: 50%); piperacilina/tazobactam 4,5 g 8-8 h ou 6-6 h (Cl crea > 50: 100%; Cl crea 10-50: 2,25 g 6-6 h; Cl crea < 10: 2,25 g 8-8 h).



**Figura 1** – a) Guia terapêutico para pacientes estáveis sem ventilação mecânica, com pneumonia leve ou moderada; e b) pacientes instáveis com pneumonia grave.

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 14 anos com diagnóstico de pneumonia hospitalar. O diagnóstico foi baseado na radiografia de tórax com infiltrado pulmonar novo ou evolução de infiltrado existente e dois ou mais dos seguintes critérios: leucocitose ( $>12.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ), febre ( $>38^\circ\text{C}$ ) ou hipotermia ( $<35^\circ\text{C}$ ), e secreção traqueal purulenta, segundo o *Center for Disease Control*.<sup>(12)</sup> Foram excluídos os pacientes neutropênicos (leucócitos  $<1000\text{ cels}/\text{mm}^3$  ou neutrófilos  $<500\text{ cel}/\text{mm}^3$ ), os transplantados em uso de imunossupressores, aqueles em uso de corticosteróides por período maior que um mês, os que desenvolveram pneumonia hospitalar em outras unidades e os transferidos para outros hospitais.

No período com intervenção foram incluídos todos os pacientes internados na UTI e que adquiriram pneumonia nesta unidade, entre junho de 2002 e junho de 2003, sendo acompanhados até

o momento da alta hospitalar ou óbito. Nesses pacientes, o diagnóstico de pneumonia e a aplicação do guia terapêutico foram realizados pelo médico intensivista responsável pelo caso, sob orientação do médico da CCIH.

O controle histórico (período sem intervenção) foi realizado pela análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes internados na UTI no período de junho de 2000 a junho de 2001, selecionando-se os que desenvolveram pneumonia hospitalar na UTI diagnosticada pelo intensivista. A definição retrospectiva da pneumonia obedeceu aos mesmos critérios do *Center for Disease Control*,<sup>(12)</sup> pesquisados no prontuário e nas fichas de controle da CCIH. Esse período foi escolhido por apresentar uma amostra com características semelhantes àquelas do grupo com intervenção, uma vez que durante o período contíguo, entre junho de 2001 e junho de 2002, houve problemas administrativos

com alteração da proporção do número de funcionários da equipe de saúde por paciente, criando uma variável que gerava confusão.

Os dados coletados na inclusão foram: dados de identificação - data de internação no hospital e na UTI, data da pneumonia; motivo de internação no hospital e na UTI; presença de co-morbidades; antibioticoterapia prévia (tipo e tempo de utilização); dados clínicos - pressão arterial, pulso, temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória; escore *acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II); VM prévia; sonda nasogástrica; uso de medicações que alteram o pH do estômago; cirurgia prévia; dados laboratoriais - hemograma, gasometria arterial, sódio, potássio, creatinina, hemocultura (duas amostras), lavado broncoalveolar, cultura quantitativa de secreção traqueal. O lavado broncoalveolar foi coletado por fibrobroncosopia e considerado positivo com presença de  $\geq 10^4$  ufc/mL e o aspirado traqueal quantitativo foi considerado positivo com a presença de  $\geq 10^6$  ufc/mL.

Foram observados na evolução clínica: febre, quantidade e aspecto da secreção traqueal (avaliação subjetiva da equipe multiprofissional), estado geral; antimicrobianos (tipo e tempo de utilização); VM e sua duração; realização de cirurgia; raios X de tórax a cada três dias ou em intervalos menores quando necessário; desfecho: óbito ou alta (da UTI e do hospital). No grupo controle, essas variáveis foram pesquisadas em prontuário e em ficha específica de acompanhamento da CCIH. No grupo controle, a avaliação do tratamento e as decisões de mudanças de antibioticoterapia foram realizadas pelo médico intensivista em conjunto com o médico responsável da CCIH, sendo esta a rotina de prescrição no período.

A mortalidade relacionada à pneumonia foi definida como morte cuja causa direta foi a pneumonia hospitalar e a morte não relacionada à pneumonia foi definida como morte por outras causas. Os registros de mortalidade relacionada e não relacionada fazem parte da rotina da CCIH. Foi realizada a checagem cruzada com dados de atestado de óbito.

Os dados coletados foram transportados para o programa Epi-Info versão 3.2 (Fev/2004) para a estatística descritiva e analítica. Para a comparação das variáveis numéricas utilizou-se o teste t de Student (dados de distribuição normal) e o teste de Mann-Whitney (dados de distribuição não normal). Para a comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Para a

análise estratificada empregou-se o teste de Mantel-Haenszel. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e o intervalo de confiança, de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de acordo com a resolução 196/96 CNS (parecer CEP 069/02).

## Resultados

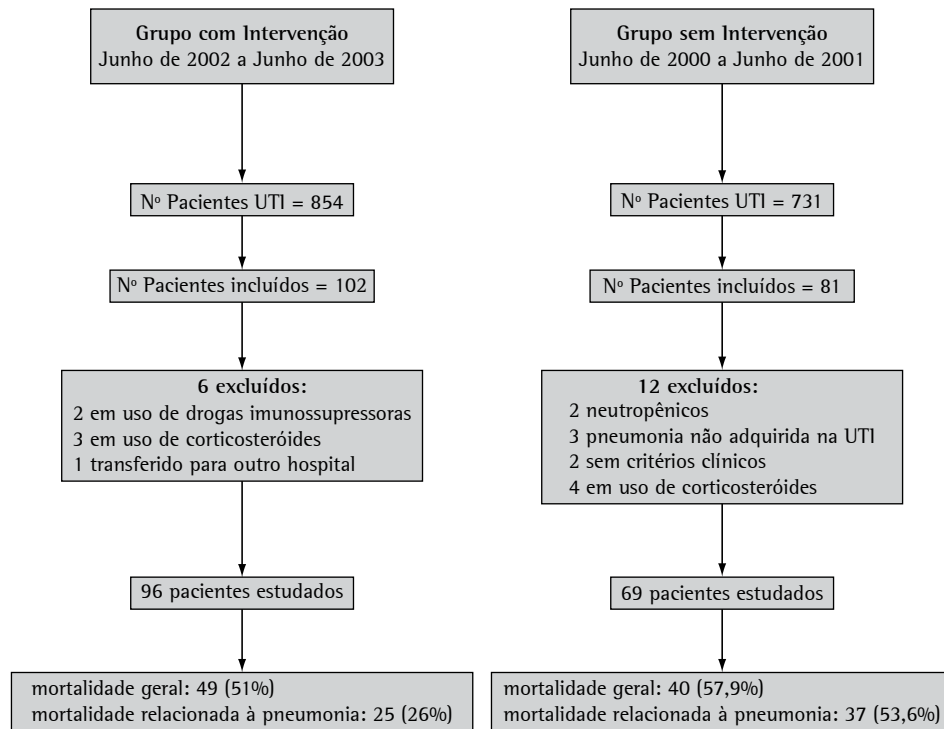
Foram analisados 81 pacientes no período sem intervenção, sendo 12 excluídos, e 102 pacientes no período com intervenção, sendo seis excluídos pelos critérios de exclusão (Figura 2), resultando em 165 pacientes analisados.

A Tabela 1 mostra características demográficas e clínicas semelhantes nos dois grupos. O diagnóstico de admissão mais freqüente nos dois períodos foi traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral sem diferença entre os dois grupos. A população estudada apresentava gravidade de doença semelhante, observada pelo APACHE II. As co-morbidades mais freqüentes foram diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca e renal.

Não houve diferença nos dois períodos quanto ao tempo de início da pneumonia, sinais clínicos no diagnóstico e tempo de VM. Os sinais clínicos mais freqüentes no grupo com intervenção foram: taquicardia em 84,4% dos pacientes, taquipnéia em 66,7%, expectoração purulenta em 60,4% e hipertermia em 47,9%.

A maioria das pneumonias foi de início precoce. Dos 165 pacientes, 73,9% receberam assistência ventilatória antes da infecção pulmonar. A presença de VM antes da pneumonia foi maior no grupo com intervenção (83,3%;  $p = 0,05$ ). A respeito dos outros fatores de risco, não houve diferença entre os dois grupos, exceto para inibidor de bomba de prótons H+, mais utilizado no período com intervenção ( $p = 0,01$ ) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes do grupo com intervenção (56,3%) recebeu antibioticoterapia antes da pneumonia e 53,7 % receberam nos cinco dias que a precederam. Houve uma redução significativa na utilização do cefepime, clindamicina, ampicilina e ceftriaxona ( $p = 0,00$ ) e um aumento na utilização da vancomicina ( $p = 0,02$ ), piperacilina/tazobactam ( $p = 0,00$ ) e cloranfenicol ( $p = 0,02$ ) após a implantação do guia terapêutico. Em nove pacientes do grupo com intervenção o antibiótico



**Figura 2** – Diagrama dos pacientes incluídos no estudo e descrição das taxas de mortalidade.

inicial foi um carbapenem, pois esses pacientes desenvolveram pneumonia na vigência de cefepime ou piperacilina/tazobactam por infecção em outro sítio. O tempo médio de tratamento foi semelhante:  $16,6 \pm 12,2$  dias (com intervenção) e  $17,6 \pm 15,8$  dias (sem intervenção) (Tabela 2).

Dos 165 pacientes estudados, 39,0% tiveram cultura de secreção traqueal positiva no período sem intervenção e 47,9% no período com intervenção. Os microorganismos encontrados foram semelhantes: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. e *Stenotrophomonas maltophilia*. A coleta do lavado broncoalveolar foi realizada em 13 pacientes, exclusivamente no período com intervenção.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tempo de internação na UTI e no hospital. A média de internação na UTI foi  $18,7 \pm 17,2$  dias (período sem intervenção) e  $16,0 \pm 12,2$  dias (período com intervenção). Quanto ao tempo no hospital, a média foi  $32,0 \pm 29,9$  dias e  $26,3 \pm 17,3$  dias, respectivamente (Tabela 3).

A mortalidade relacionada à pneumonia foi menor no grupo tratado de acordo com o guia terapêutico ( $p = 0,00$ ). Dos 69 pacientes estudados no controle histórico, 40 (57,9%) morreram, sendo que em 37 (53,6%) o óbito foi relacionado à pneumonia. Neste período controle, 29 (42,1%) pacientes receberam alta hospitalar. Quanto ao período com intervenção, dos 96 pacientes avaliados, 49 (51,0%) morreram, sendo que 25 (26%) tiveram morte relacionada à pneumonia. No período com intervenção, 47 pacientes (49,0%) receberam alta hospitalar (Tabela 3).

## Discussão

Neste estudo, a implantação de um guia terapêutico para tratamento empírico de pneumonia hospitalar reduziu a mortalidade nos pacientes internados na UTI. Não houve redução do tempo de tratamento, de permanência na UTI ou no hospital. Entretanto, a interpretação desses resultados deve ser feita com cautela. Nos estudos em que se utilizam

**Tabela 1** – Características clínicas dos pacientes em função da pneumonia adquirida na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário de acordo com a implementação do guia terapêutico. Londrina, 2004.

| Características                             | Pré-Intervenção (n = 69) | Pós-Intervenção (n = 96) | Valor de p |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Idade (anos)                                | 53,6 ± 19,6              | 52,0 ± 21,6              | 0,70       |
| Idade estratificada                         |                          |                          |            |
| Até 50 anos                                 | 29 (42,0%)               | 43 (44,8%)               | 0,84       |
| > 50                                        | 40 (58,0%)               | 53 (55,2%)               |            |
| Sexo                                        |                          |                          |            |
| Masculino                                   | 42 (60,9%)               | 61 (63,5%)               | 0,85       |
| Feminino                                    | 27 (39,1%)               | 35 (36,5%)               |            |
| Causas de internação na UTI                 |                          |                          |            |
| TCE                                         | 15 (21,7%)               | 30 (31,2%)               | 0,66       |
| AVC                                         | 10 (14,5%)               | 13 (13,5%)               | -          |
| Pós-operatório                              | 20 (29,0%)               | 22 (22,9%)               | 0,48       |
| Instabilidade hemodinâmica                  | 12 (17,4%)               | 10 (10,4%)               | 0,28       |
| Insuficiência respiratória                  | 12 (17,4%)               | 2 (2,1%)                 | 0,00       |
| ICC                                         | 10 (14,5%)               | 8 (8,3%)                 | 0,31       |
| Presença de co-morbidade                    |                          |                          |            |
| Não                                         | 32 (46,4%)               | 32 (33,3%)               | 0,12       |
| Sim                                         | 37 (53,6%)               | 64 (66,7%)               |            |
| Tipo de Co-morbidade                        |                          |                          |            |
| Diabetes mellitus                           | 11 (15,9%)               | 16 (16,7%)               | 0,93       |
| DPOC                                        | 10 (14,5%)               | 10 (10,4%)               | 0,58       |
| Insuficiência cardíaca                      | 10 (14,5%)               | 15 (15,6%)               | 0,98       |
| Insuficiência renal                         | 10 (14,5%)               | 9 (9,4%)                 | 0,46       |
| AVC                                         | 6 (8,7%)                 | 18 (18,8%)               | 0,11       |
| Outros                                      | 23 (33,3%)               | 44 (45,8%)               | 0,14       |
| Intervenção cirúrgica                       |                          |                          |            |
| Eletiva                                     | 16 (23,5%)               | 18 (18,8%)               | 0,58       |
| Urgência antes da pneumonia                 | 14 (20,6%)               | 34 (35,8%)               | 0,05       |
| Urgência pós-pneumonia                      | 10 (14,7%)               | 7 (7,3%)                 | 0,20       |
| APACHE II                                   | 30,0 ± 6,9               | 29,2 ± 8,8               | 0,22       |
| Tempo de diagnóstico (dias)                 |                          |                          |            |
| Precoce (até 4)                             | 51 (73,9%)               | 71 (74,0%)               | 0,86       |
| Tardia (+ de 4)                             | 18 (26,1%)               | 25 (26,0%)               |            |
| Sinais clínicos no diagnóstico              |                          |                          |            |
| Taquicardia                                 | 56 (81,2%)               | 81 (84,4%)               | 0,74       |
| Expectoração purulenta                      | 41 (59,4%)               | 58 (60,4%)               | 0,97       |
| Taquipnéia                                  | 38 (55,1%)               | 64 (66,7%)               | 0,18       |
| Hipertermia                                 | 29 (42,0%)               | 46 (47,9%)               | 0,55       |
| Hipotensão                                  | 20 (29,0%)               | 23 (24,0%)               | 0,58       |
| Hipotermia                                  | 7 (10,1%)                | 5 (5,2%)                 | 0,37       |
| Infecção extrapulmonar                      | 3 (4,3%)                 | 13 (13,5%)               | 0,09       |
| Broncoaspiração                             | 2 (2,9%)                 | 4 (4,2%)                 | 0,99       |
| Ventilação Mecânica                         |                          |                          |            |
| Antes da pneumonia                          | 48 (69,6%)               | 80 (83,3%)               | 0,05       |
| Pós-pneumonia                               | 10 (14,5%)               | 7 (7,3%)                 | 0,21       |
| Tempo de ventilação (dias)                  | 10,1 ± 9,9               | 11,0 ± 9,1               | 0,47       |
| Outros fatores de risco                     |                          |                          |            |
| Sonda nasogástrica                          | 37 (53,6%)               | 47 (49,0%)               | 0,66       |
| Bloqueador H <sub>2</sub>                   | 45 (65,2%)               | 59 (51,5%)               | 0,74       |
| Inibidor de bomba de prótons H <sup>+</sup> | 10 (14,5%)               | 32 (33,3%)               | 0,01       |

UTI: unidade de terapia intensiva; TCE: traumatismo crânioencefálico; AVC: acidente vascular cerebral; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*.

**Tabela 2** – Características dos pacientes estudados em função dos antibióticos utilizados e da duração do tratamento de acordo com a implementação do guia terapêutico. Londrina, 2004.

| Características                            | Pré-Intervenção (n = 69) | Pós-Intervenção (n = 96) | Valor de p |
|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Uso prévio de antibióticos                 |                          |                          |            |
| Não                                        | 39 (56,5%)               | 42 (43,8%)               | 0,14       |
| Sim                                        | 30 (43,5%)               | 54 (56,3%)               |            |
| Tempo de uso prévio de antibióticos (dias) |                          |                          |            |
| 1-5                                        | 19 (63,3%)               | 29 (53,7%)               | 0,68       |
| 6-10                                       | 6 (20,0%)                | 13 (24,1%)               |            |
| >10                                        | 5 (16,7%)                | 12 (22,2%)               |            |
| Antibióticos utilizados para tratamento    |                          |                          |            |
| Cefepime                                   | 53 (76,8%)               | 39 (40,6%)               | 0,00       |
| Clindamicina                               | 51 (73,9%)               | 7 (7,3%)                 | 0,00       |
| Vancomicina                                | 35 (50,7%)               | 67 (69,8%)               | 0,02       |
| Amicacina                                  | 32 (46,4%)               | 12 (12,5%)               | 0,00       |
| Ceftriaxona                                | 20 (29,0%)               | 1 (1,0%)                 | 0,00       |
| Imipenem                                   | 14 (20,3%)               | 23 (24,0%)               | 0,71       |
| Meropenem                                  | 10 (14,5%)               | 22 (22,9%)               | 0,24       |
| Metronidazol                               | 10 (14,5%)               | 4 (4,2%)                 | 0,03       |
| Levofloxacina                              | 4 (5,8%)                 | 20 (20,8%)               | 0,01       |
| Piperacilina/tazobactam                    | 3 (4,3%)                 | 48 (50,0%)               | 0,00       |
| Ciprofloxacina                             | 3 (4,3%)                 | 6 (6,3%)                 | 0,85       |
| Cloranfenicol                              | 1 (1,4%)                 | 12 (12,5%)               | 0,02       |
| Tempo de tratamento (dias)                 | 17,6 ± 15,8              | 16,6 ± 12,2              | 0,88       |
| Tempo de tratamento estratificado (dias)   |                          |                          |            |
| Até 7                                      | 19 (27,5%)               | 26 (27,1%)               | 0,93       |
| 8-14                                       | 18 (26,1%)               | 23 (24,0%)               |            |
| >14                                        | 32 (46,4%)               | 47 (49,0%)               |            |

períodos diferentes, muitas variáveis que geram confusão podem interferir nos resultados.<sup>(13)</sup> Entre elas podemos citar mudanças na equipe médica e de enfermagem, qualidade dos procedimentos invasivos, perfil dos pacientes internados, medidas de prevenção e controle das infecções hospitalares, nível de resistência dos microorganismos e mudanças na política de utilização de antimicrobianos. Fatores predisponentes para pneumonia (idade, co-morbididades, VM, sonda nasogástrica e medicamentos que alteram o pH gástrico) e inovações nas técnicas cirúrgicas também podem ser consideradas variáveis que geram confusão.

A pneumonia associada à VM (PAV) é a infecção hospitalar adquirida em UTI mais frequente e mais grave<sup>(1,2)</sup> Das infecções hospitalares é considerada a principal causa de morte, variando de 20 até 70%.

A mortalidade pode estar relacionada às co-morbididades e não diretamente à pneumonia, porém essa questão é controversa e resultados contraditórios têm sido relatados.<sup>(14)</sup> A mortalidade é menor quando a doença é causada por bactérias sensíveis. *P. aeruginosa* e *A. baumannii* estão associados ao pior prognóstico.

A presença de VM aumenta o risco de pneumonia de seis a 21 vezes. Por esse alto risco, atualmente a maioria das pesquisas sobre pneumonia enfoca sua associação com esse procedimento.<sup>(1,15)</sup> Neste estudo, os pacientes tratados de acordo com o guia terapêutico foram mais expostos a esse procedimento ( $p = 0,05$ ), fato que pode explicar o isolamento de bactérias hospitalares multirresistentes. A maioria (74,0%) desenvolveu pneumonia de início precoce (até quatro dias). Estudos relatam que pneumonia

**Tabela 3** – Pacientes com pneumonia hospitalar adquirida em unidade de terapia intensiva, de acordo com o tempo de internação na unidade de terapia intensiva e no hospital, e destino. Londrina, 2004.

| Tempo de Internação (dias)                           | Pré-Intervenção (n = 69) | Pós-Intervenção (n = 96) | Valor de p |
|------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Tempo de internação na UTI (dias)                    | 18,7 ± 17,2              | 16,0 ± 12,2              | 0,66       |
| Tempo de internação na UTI estratificado (dias)      |                          |                          |            |
| 1-10                                                 | 29 (42,0%)               | 39 (40,6%)               | 0,71       |
| 11-20                                                | 20 (29,0%)               | 35 (36,5%)               |            |
| 21-30                                                | 10 (14,5%)               | 10 (10,4%)               |            |
| >30                                                  | 10 (14,5%)               | 12 (12,5%)               |            |
| Tempo de internação no hospital (dias)               | 32,0 ± 29,9              | 26,3 ± 17,3              | 0,49       |
| Tempo de internação no hospital estratificado (dias) |                          |                          |            |
| 1-10                                                 | 14 (20,3%)               | 18 (18,8%)               | 0,36       |
| 11-20                                                | 17 (24,6%)               | 25 (26,0%)               |            |
| 21-30                                                | 11 (15,9%)               | 25 (26,0%)               |            |
| >30                                                  | 27 (39,1%)               | 28 (29,2%)               |            |
| Destino                                              |                          |                          |            |
| mortalidade geral                                    | 40 (57,9%)               | 49 (51,0%)               | 0,37       |
| mortalidade relacionada à pneumonia                  | 37 (53,6%)               | 25 (26,0%)               | 0,00       |

UTI: unidade de terapia intensiva.

precoce é comum em pacientes com trauma de crânio<sup>(16,17)</sup> e que os portadores de *S. aureus*,<sup>(18,19)</sup> os que apresentam aspiração pulmonar<sup>(20)</sup> e os submetidos à sedação<sup>(17)</sup> parecem ser os mais susceptíveis. Em politraumatizados, a frequência de pneumonia associada à VM oscila de 6 a 45%. Pacientes com acidente vascular cerebral agudo são considerados de alto risco para aquisição de pneumonia em UTI e a entubação é um dos fatores de grande influência.<sup>(21)</sup> Neste estudo, a monitorização neurológica foi o principal motivo de internação na UTI, sendo os diagnósticos de admissão mais frequentes o trauma de crânio, acidente vascular cerebral e politraumatismo. Por isso, esses pacientes podem ser considerados mais susceptíveis à pneumonia precoce.

O perfil das bactérias isoladas é mais compatível com pneumonias adquiridas em fase tardia, fato parcialmente explicado pelo número de culturas negativas devido ao uso prévio de antibióticos em aproximadamente metade dos pacientes. Nos últimos dez anos, alterações na microbiologia das infecções vêm ocorrendo, principalmente por patógenos hospitalares com resistência múltipla aos antimicrobianos. O aumento desses microorganismos é primeiramente encontrado nas UTIs<sup>(1,22)</sup> em decorrência da intensa pressão seletiva exer-

cida pelos antibióticos nessas unidades. Existem evidências de que infecções causadas por patógenos multirresistentes têm pior prognóstico pela demora em iniciar a terapêutica apropriada. Cepas de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* têm se tornado produtoras de cefalosporinases, que são resistentes à piperacilina/tazobactam, aztreonam e ceftazidima. *Klebsiella pneumoniae* e outras enterobactérias também estão se tornando produtoras de betalactamases de espectro estendido, conferindo resistência às cefalosporinas de terceira geração.<sup>(23)</sup> Outro bacilo gram-negativo multirresistente é a *S. maltophilia*, neste estudo isolado em 11,5% das culturas. O *S. aureus* está cada vez mais presente em pacientes internados em UTI, principalmente nos submetidos à VM por tempo prolongado. Portanto, a microbiologia da PAV está envolvendo cada vez mais patógenos multirresistentes com conseqüente dificuldade de tratamento.<sup>(1,24)</sup>

Os microorganismos encontrados foram os mesmos nos dois períodos, porém, a frequência foi menor no grupo não tratado de acordo com o guia terapêutico, pois nessa fase do estudo houve número menor de culturas. Embora alguns autores relatem que a colonização traqueal por patógenos potencialmente patogênicos precede a pneumonia

na maioria das vezes, isso não acontece em todos os pacientes. Alguns autores<sup>(25,26)</sup> defendem a hipótese de que quando a colonização ocorre por microorganismos potencialmente resistentes, tais como methicillin-resistant *S. aureus* ou *K. pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido ou outras enterobactérias, o risco de infecção por esses patógenos é grande.

O número de dias prévios de VM e o uso de antibioticoterapia prévia são fatores de risco independentes associados ao desenvolvimento de pneumonia por microorganismos multirresistentes.<sup>(27)</sup> A presença de cepas resistentes neste estudo poderia ser justificada por esses motivos, uma vez que 56,3% dos pacientes receberam antibióticos prévios e 83,3% foram submetidos à VM antes da infecção. A existência de microorganismos resistentes aos antimicrobianos é comum em pacientes graves, portanto, é importante que a terapia empírica inicial seja de amplo espectro.

Quanto ao tempo ideal para tratamento de pneumonia hospitalar, ainda não há um consenso. A utilização de antibioticoterapia por tempo prolongado produz efeito na ecologia bacteriana, na toxicidade e ainda aumenta os custos. A duração do tratamento proposta pela *American Thoracic Society*,<sup>(10)</sup> é de 14 dias e de 21 dias de tratamento nas seguintes situações com risco de falha terapêutica: envolvimento multilobar, desnutrição, cavitação, pneumonia necrotizante ou pneumonia causada por *Acinetobacter* sp. ou *P. aeruginosa*. Quando o patógeno envolvido for *S. aureus* ou *Haemophilus influenzae*, o tempo mínimo deve ser de sete a dez dias. Existe a descrição de períodos mais curtos (oito dias), sendo suficiente para tratamento da PAV<sup>(28)</sup>. Entretanto, pode ocorrer recidiva com frequência maior, sendo necessários períodos maiores de observação. A terapia por tempo curto é segura e pode diminuir a emergência de bactérias multirresistentes.<sup>(29)</sup> Neste estudo não houve diferença no tempo de tratamento entre os dois grupos, provavelmente porque nos dois períodos a duração do tratamento já obedecia às recomendações do *American Thoracic Society*.<sup>(10)</sup>

Por essas razões, estratégias para melhorar a utilização dos antimicrobianos, reduzir a resistência bacteriana e aumentar a sobrevida têm sido desenvolvidas. A aplicação de guias terapêuticos é uma alternativa. Em estudo<sup>(27)</sup> realizado em dois períodos (antes e após a implantação de um guia terapêutico)

para melhorar a utilização dos antimicrobianos, os autores não observaram diferença na mortalidade; entretanto, o tratamento foi mais efetivo ( $p < 0,00$ ) e mais curto ( $p < 0,00$ ) no grupo tratado com o guia. Em recente publicação, a *American Thoracic Society*<sup>(11)</sup>, recomendou como indispensável a administração precoce e apropriada de antibioticoterapia para evitar o seu uso excessivo através da redução da espectro terapêutico quando a etiologia e o antibiograma permitirem, além de encurtar o tratamento o máximo possível.

Outros autores<sup>(30)</sup> estudaram a aderência ao protocolo preconizado pelo Consenso Brasileiro sobre Pneumonias<sup>(11)</sup> para tratamento de pneumonia comunitária em idosos. Os autores encontraram aderência ao protocolo em 61,1% dos casos. Não foram observadas diferenças no tempo de internação, custo de tratamento, tempo para estabilização clínica e índice de gravidade em pneumonia entre os dois grupos. Em relação à mortalidade, aqueles que possuíam um índice de gravidade maior (IV e V) apresentaram maior mortalidade que os não tratados de acordo com o consenso ( $p = 0,04$ ).

Neste estudo houve ampla aderência ao protocolo, pois a rotina no setor é de acompanhamento e orientação da CCIH em todos os pacientes em uso de antibioticoterapia.

Estudos demonstram que a demora na instituição do tratamento eleva a mortalidade.<sup>(1,4,7)</sup> Guias terapêuticos foram desenvolvidos como medida eficaz para evitar o uso desnecessário de antimicrobianos e diminuir a resistência bacteriana. Porém, pouco efeito havia sido demonstrado até o momento na redução da mortalidade. É importante ressaltar que cada instituição deve ter seu protocolo estabelecido de acordo com a prevalência e o padrão de sensibilidade dos microorganismos.

Os resultados deste estudo sugerem que a implantação de guia terapêutico para tratamento de pneumonia hospitalar adquirida em UTI pode ser efetivo em diminuir as taxas de mortalidade relacionadas à pneumonia. Contudo, não houve diferença no tempo de tratamento, de internação na UTI e de internação hospitalar.

## Referências

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.

2. Leroy O, Jaffre S, D'Escrivan T, Devos P, Georges H, Alfandari S et al. Hospital-acquired pneumonia: risk factors for antimicrobial resistant causative pathogens in critically ill patients. *Chest*. 2003;123(6):2034-42.
3. Rello J, Diaz E. Pneumonia in intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2544-51.
4. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122(1):262-8.
5. Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, Moreira JS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Bras Pneumol* 2004;30(6):540-8.
6. Carvalho MVCF, Winkler GFP, Costa FAM, Bandeira TJG, Pereira EDB, Holanda MA. Concordância entre o aspirado traqueal e o lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias associadas à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(1):26-38.
7. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med*. 2003;31(2):608-16.
8. Price J, Eklberry A, Grover A, Melendy S, Baddan K, McMahon J, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(10):2118-24.
9. Grinbaum RS. Tratamento de infecções graves em pacientes críticos. Barcelona: Permanyer Publications; 2000.
10. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antibiotic therapy, and preventive strategies; a consensus statement, American Thoracic Society, 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1711-25.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso brasileiro de pneumonia em indivíduos adultos imunocompetentes. *J Pneumol*. 2001;27:22-40.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
13. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):49-54.
14. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2478-82.
15. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-3):1-36.
16. Boque MC, Bodi M, Rello J. Trauma, head injury, and neurosurgery infections. *Semin Respir Infect*. 2000;15(4):280-6.
17. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;100(2):234-39.
18. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury incidence, risk factors, and association with ventilator associated-pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):188-98.
19. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batlle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1369-72.
20. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001;344(9):665-71.
21. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M et al. Nosocomial Pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*. 2003;34(4):975-81.
22. Tanowitz HB, Weiss LM, Currie BP. Rational approaches to antibiotic therapy of ventilator-associated pneumonias. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1277-8.
23. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*. 1999;281(1):67-71.
24. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System: data summary from January 1992-June 2001. *Am J Infect Control* 2001;29(6):408-21.
25. Lucet JC, Chevret S, Decre D, Vanjak D, Macrez A, Bedos JP et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis*. 1996;22(3):430-6.
26. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001;344(1):11-6.
27. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1109-15.
28. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-98.
29. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1396-404.
30. De Almeida JR, Ferreira Filho OF. Pneumonias adquiridas na comunidade em pacientes idosos: aderência ao Consenso Brasileiro sobre pneumonias. *J Bras Pneumol*. 2004;30(3):229-36.