

Fatores de risco para multirresistência bacteriana em pneumonias adquiridas no hospital não associadas à ventilação mecânica*

Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia

Renato Seligman, Luis Francisco Ramos-Lima, Vivian do Amaral Oliveira, Carina Sanvicente, Juliana Sartori, Elyara Fiorin Pacheco

Resumo

Objetivo: Identificar fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia adquirida no hospital (PAH), não associada à ventilação mecânica e causada por bactérias multirresistentes (MR). **Métodos:** Estudo de coorte observacional retrospectivo, conduzido ao longo de três anos em um hospital universitário terciário. Incluímos apenas pacientes sem ventilação mecânica, com diagnóstico de PAH e com cultura bacteriana positiva. Variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado. A análise de regressão logística foi usada para determinar os fatores de risco para PAH causada por bactérias MR. **Resultados:** Dos 140 pacientes diagnosticados com PAH, 59 (42,1%) apresentavam infecção por cepas MR. As taxas de mortalidade nos pacientes com cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes e sensíveis à meticilina, respectivamente, foram de 45,9% e 50,0% ($p = 0,763$). As taxas de mortalidade nos pacientes com PAH causada por bacilos gram-negativos MR e não MR, respectivamente, foram de 45,8% e 38,3% ($p = 0,527$). Na análise univariada, os fatores associados com cepas MR foram DPOC, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência renal crônica, diálise, cateterismo urinário, infecções extrapulmonares e uso de antimicrobianos nos 10 dias anteriores ao diagnóstico de PAH. Na análise multivariada, o uso de antimicrobianos nos 10 dias anteriores ao diagnóstico foi o único fator preditor independente de cepas MR (OR = 3,45; IC95%: 1,56-7,61; $p = 0,002$). **Conclusões:** Neste estudo unicêntrico, o uso de antimicrobianos de largo espectro 10 dias antes do diagnóstico de PAH foi o único preditor independente da presença de bactérias MR em pacientes com PAH sem ventilação mecânica.

Descritores: Pneumonia bacteriana; Farmacorresistência bacteriana; Infecção hospitalar.

Abstract

Objective: To identify risk factors for the development of hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria in non-ventilated patients. **Methods:** This was a retrospective observational cohort study conducted over a three-year period at a tertiary-care teaching hospital. We included only non-ventilated patients diagnosed with HAP and presenting with positive bacterial cultures. Categorical variables were compared with chi-square test. Logistic regression analysis was used to determine risk factors for HAP caused by MDR bacteria. **Results:** Of the 140 patients diagnosed with HAP, 59 (42.1%) were infected with MDR strains. Among the patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and those infected with methicillin-susceptible *S. aureus*, mortality was 45.9% and 50.0%, respectively ($p = 0.763$). Among the patients infected with MDR and those infected with non-MDR gram-negative bacilli, mortality was 45.8% and 38.3%, respectively ($p = 0.527$). Univariate analysis identified the following risk factors for infection with MDR bacteria: COPD; congestive heart failure; chronic renal failure; dialysis; urinary catheterization; extrapulmonary infection; and use of antimicrobial therapy within the last 10 days before the diagnosis of HAP. Multivariate analysis showed that the use of antibiotics within the last 10 days before the diagnosis of HAP was the only independent predictor of infection with MDR bacteria (OR = 3.45; 95% CI: 1.56-7.61; $p = 0.002$). **Conclusions:** In this single-center study, the use of broad-spectrum antibiotics within the last 10 days before the diagnosis of HAP was the only independent predictor of infection with MDR bacteria in non-ventilated patients with HAP.

Keywords: Pneumonia, bacterial; Drug resistance, bacterial; Cross infection.

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Renato Seligman. Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3359-8781. E-mail: reseligman@hcpa.ufrgs.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Recebido para publicação em 22/5/2012. Aprovado, após revisão, em 14/3/2013.

Introdução

A pneumonia adquirida no hospital (PAH) é a segunda maior causa de infecção hospitalar, atrás apenas da infecção do trato urinário; a PAH corresponde a aproximadamente 15% de todas as infecções hospitalares.⁽¹⁾ É, porém, a que está associada à maior taxa de mortalidade.⁽²⁾ Estima-se que a mortalidade relacionada à PAH esteja entre 33% e 50%.⁽³⁾ Os custos atribuíveis à PAH são substanciais porque estão associados a internação prolongada (4-9 dias).⁽⁴⁾

Por via de regra, a PAH resulta da invasão microbiana do parênquima pulmonar normalmente estéril. A maioria dos casos de pneumonia nosocomial é causada por microaspiração de secreções orofaríngeas ou gástricas contaminadas. Um defeito nas defesas normais do hospedeiro (por exemplo, o uso de intubação endotraqueal), a aspiração de um grande inóculo de organismos e a aspiração de um organismo particularmente virulento podem contribuir para a infecção do parênquima.⁽²⁾

Patógenos comuns associados à PAH incluem bacilos aeróbicos gram-negativos, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. Infecções causadas por cocos gram-positivos, tais como *Staphylococcus aureus* — particularmente *S. aureus* resistente a metilina (SARM) — têm emergido rapidamente. A pneumonia causada por *S. aureus* é mais comum em pacientes com diabetes mellitus e traumatismo craniano, bem como naqueles internados em UTI.⁽³⁾

A frequência de patógenos multirresistentes (MR) específicos que causam PAH pode variar de acordo com o hospital, a população de pacientes, a exposição a antibióticos e o tipo de paciente internado em UTI e muda ao longo do tempo, o que aumenta a necessidade de dados de vigilância locais e oportunos.⁽³⁾

As taxas de PAH causada por patógenos MR têm aumentado dramaticamente em pacientes hospitalizados, especialmente em pacientes internados em UTI e naqueles que receberam transplante.⁽⁵⁾ Dados sobre os mecanismos de resistência a antibióticos de bactérias patogênicas específicas têm melhorado a compreensão da adaptabilidade desses patógenos.

O maior fator de risco de PAH é a ventilação mecânica. De fato, vários autores usam os termos “PAH” e “pneumonia associada à ventilação mecânica” (PAVM) como sinônimos. A intubação

aumenta consideravelmente (de 6 a 21 vezes) o risco de pneumonia.⁽¹⁾ Estudos anteriores mostraram outros fatores de risco de PAH (excluindo aqueles relacionados à PAVM), provenientes de análises multivariadas: idade > 70 anos; doença pulmonar crônica; nível de consciência reduzido; aspiração; cirurgia torácica; uso de monitor de pressão intracraniana; uso de sonda nasogástrica; tratamento com bloqueadores de receptores de histamina tipo 2 (H₂) ou antiácidos; transporte do paciente para fora da UTI para a realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos; exposição prévia a antibióticos (particularmente a cefalosporinas de terceira geração); hospitalização durante o outono ou inverno; uso de agentes paralisantes e doença subjacente.^(6,7)

Nos últimos anos, comprovou-se que o tratamento inadequado da PAH, na grande maioria dos casos, se deve a bactérias gram-negativas resistentes ou SARM (não consideradas no esquema empírico inicial), e, desde então, a tomada de decisão terapêutica não tem se baseado exclusivamente no momento do início da pneumonia e no uso prévio de antibióticos. Na presença de comorbidades, uso recente de antibióticos ou em pacientes institucionalizados, a possibilidade de etiologia por germes MR torna-se maior; portanto, a presença de fatores de risco de germes MR serve como base para a tomada de decisão e elaboração de um esquema terapêutico adequado.⁽⁸⁾

Com base nessas considerações, o objetivo do presente estudo foi identificar fatores de risco de PAH causada por bactérias MR em pacientes sem ventilação mecânica em um hospital universitário terciário.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte observacional e retrospectivo, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital universitário terciário com 780 leitos. Foram incluídos no estudo todos os pacientes admitidos ao HCPA entre janeiro de 2007 e dezembro de 2009 com diagnóstico de PAH e cultura microbiológica positiva. Todos os pacientes incluídos tinham idade > 12 anos. Foram excluídos os pacientes com PAH com cultura microbiológica negativa e os pacientes com diagnóstico de PAVM.

Suspeitava-se de PAH apenas quando os sintomas de pneumonia apareciam no mínimo 48 h após a admissão. Estabelecia-se o diagnóstico

de pneumonia quando o paciente apresentava infiltrado radiográfico novo e persistente e preenchia dois dos seguintes critérios: temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$; contagem de leucócitos > 11.000 células/ mm^3 ou < 4.000 células/ mm^3 e escarro purulento.⁽³⁾

Os dados coletados incluíram idade, gênero, comorbidades (incluindo DPOC, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica e malignidade), tabagismo, imunossupressão, uso de antagonistas de H_2 , uso de inibidores de bomba de prótons, uso de corticosteroides, uso de sonda nasogástrica, uso de sonda nasoenteral, diálise, cateterismo venoso central, cateterismo urinário, terapia antimicrobiana profilática, terapia antimicrobiana nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH e infecção extrapulmonar. Os dados foram extraídos de prontuários médicos padrão e compilados em um questionário estruturado. Os pacientes eram considerados imunossuprimidos quando haviam recebido quimioterapia nos últimos 45 dias antes da admissão, quando haviam recebido corticosteroides em doses imunossupressoras (prednisona ≥ 1 mg/kg por dia ou equivalente) ou quando apresentavam neutropenia (< 1.000 células/ mm^3).

O tratamento antimicrobiano era considerado adequado com base nos resultados microbiológicos. A antibioticoterapia era considerada adequada quando havia cobertura de todos os patógenos isolados em cultura de escarro, sangue ou líquido pleural por pelo menos um antimicrobiano administrado para PAH, determinada pelo padrão de sensibilidade no antibiograma.

Os seguintes patógenos foram considerados MR com base no conhecimento disponível durante o estudo: SARM; Enterobacteriaceae gram-negativas produtoras de β -lactamases de espectro estendido, tais como *Klebsiella* spp., *E. coli* e *Proteus* spp.; *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima ou carbapenêmicos; outras bactérias Enterobacteriaceae panresistentes ou sensíveis somente a carbapenêmicos; *Stenotrophomonas* spp. resistentes a sulfonamidas; *Acinetobacter* spp. resistentes a ampicilina, ampicilina/sulbactam ou carbapenêmicos e *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina. Outros organismos eram considerados MR se apresentassem resistência a pelo menos três das seguintes classes de antibióticos: cefalosporinas/penicilinas antipseudomonas;

macrolídeos; carbapenêmicos; fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

Em 2005, a Comissão de Controle de Infecção do HCPA registrou 142 casos de suspeita de PAH, e 93 casos apresentaram culturas positivas. Considerando-se uma possível frequência de multirresistência de 20% no grupo que recebeu antibioticoterapia prévia e de 5% no grupo que não recebeu antibioticoterapia, uma amostra de 140 casos poderia mostrar diferenças significativas entre os dois grupos, adotando-se um nível de significância de $p = 0,05$ e um poder de $(1 - \beta) = 80\%$. Esse tamanho amostral poderia ser obtido por meio de uma busca de casos durante 18 meses consecutivos.

A seleção dos casos baseou-se em resultados positivos de testes bacteriológicos. Todos os casos com cultura positiva foram avaliados quanto à presença de PAH e descritos nos registros hospitalares. O protocolo de processamento do escarro incluiu uma pré-análise, a fim de validar a amostra gram. As amostras de escarro eram consideradas válidas quando o exame direto revelava menos de 10 células epiteliais e mais de 25 células polimorfonucleares com um aumento pequeno (100 \times). As culturas eram consideradas válidas somente quando eram consistentes com os achados do exame direto. As culturas foram qualitativamente processadas na Unidade de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica do HCPA, como parte do padrão de tratamento de rotina. Os resultados gram e os resultados das culturas estavam disponíveis nos prontuários médicos eletrônicos 4 h e 72 h após a coleta das amostras, respectivamente. Todos os pacientes hospitalizados por pneumonia adquirida na comunidade foram excluídos do estudo.

As variáveis categóricas foram comparadas na análise univariada por meio do teste do qui-quadrado. Para essas análises, testes bicaudais e $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise de regressão logística foi usada para determinar a relação entre os fatores de risco e a infecção por bactérias MR na análise multivariada. As variáveis com $p \leq 0,15$ foram consideradas significantes e foram incluídas no modelo multivariado. No modelo multivariado, as variáveis com $p \leq 0,05$ foram consideradas significantes. As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios-padrão, ao passo que as variáveis categóricas são apresentadas como frequências absolutas e relativas. Para a comparação das variáveis contínuas, usamos o teste U de Mann-Whitney ou o teste t de Student, dependendo da distribuição das variáveis. Para as variáveis categóricas, usamos o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Foram feitas comparações entre o grupo de pacientes infectados por cepas MR e o grupo de pacientes infectados por cepas não MR.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que, em virtude da natureza do estudo, dispensou a necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Durante o estudo, 529 pacientes receberam diagnóstico de PAH; 389 pacientes foram excluídos porque a cultura foi negativa, a cultura apresentou crescimento de fungos apenas ou o diagnóstico foi de PAVM. As características epidemiológicas e o estado clínico dos 140 pacientes no momento da admissão, bem como os achados clínicos no momento do diagnóstico, são mostrados na Tabela 1.

Dos 140 pacientes com PAH, 59 (42,1%) estavam infectados por bactérias MR, ao passo que 81 (57,9%) estavam livres de cepas MR. Não houve diferença significativa na mortalidade entre o grupo de pacientes infectados por bactérias

Tabela 1 – Características basais dos pacientes que apresentaram pneumonia adquirida no hospital (n = 140).^a

Variável	Pacientes com PAH causada por		p
	Bactérias MR (n = 59)	Bactérias não MR (n = 81)	
Idade, anos ^b	63 ± 15	63 ± 14	0,931
Gênero masculino	42 (71,2)	56 (69,1)	0,794
Tipo de hospitalização			0,677
Clínica	42 (71,2)	55 (67,9)	
Cirúrgica	17 (28,8)	26 (32,1)	
Comorbidades prévias	46 (78,0)	63 (77,8)	0,979
DPOC	21 (35,6)	19 (23,5)	0,117
Insuficiência cardíaca congestiva	12 (20,3)	8 (9,9)	0,081
Insuficiência renal	19 (32,2)	13 (16,0)	0,041
Neoplasia maligna	27 (45,8)	46 (56,8)	0,197
Imunossupressão	14 (25,0)	23 (29,1)	0,598
Infecção extrapulmonar	26 (44,8)	24 (30,0)	0,074
Fumantes	21 (35,6)	31 (38,3)	0,746
Uso prévio de medicação			
Corticoterapia	22 (37,3)	36 (44,4)	0,396
Antagonistas de receptores de H ₂	21 (35,6)	29 (35,8)	0,980
Inibidores de bomba de prótons	33 (55,9)	47 (58,0)	0,805
Procedimentos invasivos			
Traqueostomia	3 (5,1)	6 (7,4)	0,580
Diálise	9 (15,3)	5 (6,2)	0,077
Cateter central	22 (37,3)	29 (35,8)	0,857
Cateter urinário	38 (64,4)	38 (46,9)	0,040
Intubação nasogástrica	6 (10,2)	8 (9,9)	0,955
Uso de sonda nasoenteral	32 (54,2)	36 (44,4)	0,252
Estado séptico			0,469
Sepse	16 (27,1)	15 (18,5)	
Choque séptico	4 (6,8)	7 (8,6)	
Uso de antibióticos dentro de 10 dias antes do diagnóstico	45 (76,3)	38 (46,9)	0,001
Antibioticoterapia profilática	4 (6,8)	6 (7,4)	0,887
Mortalidade durante a hospitalização	28 (47,5)	34 (42,0)	0,519

PAH: pneumonia adquirida no hospital; MR: multirresistentes; e H₂: histamina tipo 2. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média ± dp.

MR e o de pacientes infectados por bactérias não MR ($p = 0,519$). De acordo com a análise univariada, os fatores associados à presença de bactérias MR na cultura de escarro ou sangue foram insuficiência renal, uso de cateter urinário e uso de antibióticos nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH.

Dos 140 pacientes, 52 estavam infectados por *S. aureus*, 38 (64,4%) dos quais estavam infectados por SARM (Tabela 2); no entanto, a presença do fenótipo SARM não foi um determinante significativo de diferença em mortalidade: 17 dos 37 pacientes com PAH relacionada a SARM morreram (45,9%), bem como 11 dos 22 com PAH não relacionada a SARM (50%; $p = 0,763$).

Dos 140 pacientes, 84 tinham PAH causada por bacilos gram-negativos, como único tipo de bactéria ou infecção polimicrobiana; no entanto, a presença de cepas MR não foi um determinante significativo de diferença em mortalidade. Dos 24 pacientes com PAH relacionada a cepas MR, 11 (45,8%) morreram, ao passo que, dos 60 pacientes com PAH causada por cepas não MR, 23 (38,3%) morreram ($p = 0,527$).

Na análise multivariada, adicionamos quatro variáveis (respeitando o limite de $p \leq 0,15$) àquelas incluídas na análise univariada (ou seja, presença de insuficiência renal, uso de cateter urinário e antibioticoterapia nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH): presença de infecções extrapulmonares, diálise, história de DPOC e história de insuficiência cardíaca congestiva (Tabela 3). Na análise multivariada, a antibioticoterapia nos

últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH foi o único preditor independente de infecção por bactérias MR (OR = 3,45; IC95%: 1,56-7,61; $p = 0,002$).

O padrão de resistência nos isolados foi o seguinte: penicilinas, em 42,2% dos isolados; cefalosporinas, em 33,3%; quinolonas, em 26,7%; carbapenêmicos, em 8,9%; e aminoglicosídeos, em 2,2%. A respeito da antibioticoterapia para bactérias MR na PAH, 15,6% e 24,4% das cepas, respectivamente, eram resistentes a ampicilina/sulbactam e a ciprofloxacina. As taxas de resistência nos pacientes com o uso prévio de antibióticos nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH são apresentadas na Tabela 4.

Discussão

No presente estudo unicêntrico, o uso de antibióticos de amplo espectro nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH foi o único preditor independente de PAH causada por bactérias MR. A insuficiência renal crônica e o cateterismo urinário foram fatores de risco para esse desfecho apenas na análise univariada.

Esses resultados vão ao encontro dos resultados de outros estudos, que descreveram antibioticoterapia prévia como um fator de risco de PAH.⁽⁹⁻¹¹⁾ No entanto, em nossa coorte, idade > 70 anos, cirurgia torácica, uso de sonda nasogástrica e terapia com bloqueadores de H₂ não foram preditores independentes.

Tabela 2 – Identificação microbiológica em pacientes com pneumonia adquirida no hospital (n = 140).^a

Microrganismo ^b	Pacientes com PAH causada por		Total (n = 140)
	Bactérias MR (n = 59)	Bactérias não MR (n = 81)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	38 (64,4)	14 (17,3)	52 (36,4)
<i>Enterobacter</i> sp.	8 (13,6)	10 (12,3)	18 (12,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (11,9)	9 (11,1)	16 (11,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3,4)	12 (14,8)	14 (10,0)
<i>Escherichia coli</i>	2 (3,4)	10 (12,3)	12 (8,6)
<i>Haemophilus</i> sp.	0 (0,0)	12 (14,8)	12 (8,6)
<i>Acinetobacter</i> sp.	5 (8,5)	3 (3,7)	8 (5,7)
<i>Staphylococcus</i> sp. <i>coagulase-negativas</i>	1 (1,7)	6 (4,9)	7 (5,0)
<i>Enterococcus</i> sp.	0 (0,0)	5 (6,2)	5 (3,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (1,4)
Outros ^c	0 (0,0)	17 (21,0)	17 (12,1)

PAH: pneumonia adquirida no hospital; e MR: multiresistentes. ^aValores expressos em n (%). ^bIdentificamos mais de um microrganismo em 23 pacientes (13 pacientes com bactérias MR e 10 pacientes com bactérias não MR). ^c*Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus viridans*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia rettgeri*, *Serratia* sp. e *Moraxella* sp.

Tabela 3 – Fatores de risco de bactérias multirresistentes na pneumonia adquirida no hospital.*

Variável	β	Exp(β) OR	IC95% OR	p
Intercepto	-2,264			0,008
DPOC	0,864	2,374	(0,982-5,740)	0,055
Insuficiência cardíaca congestiva	0,231	1,260	(0,404-3,931)	0,691
Insuficiência renal	0,603	1,828	(0,580-5,759)	0,303
Infecção extrapulmonar	0,438	1,550	(0,699-3,440)	0,281
Diálise	0,486	1,625	(0,367-7,203)	0,523
Cateter urinário	0,322	1,379	(0,618-3,078)	0,432
Uso de antibióticos dentro de 10 dias antes do diagnóstico	1,237	3,447	(1,561-7,610)	0,002

*Análise multivariada.

Tabela 4 – Taxas de resistência em 83 pacientes com uso prévio de antibióticos dentro de 10 dias antes do diagnóstico de pneumonia adquirida no hospital.^a

Antibiótico	Pacientes com PAH causada por		p
	Bactérias MR (n = 45)	Bactérias não MR (n = 38)	
Penicilinas	19 (42,2)	16 (42,1)	0,991
Amoxicilina/clavulanato	6 (13,3)	3 (7,9)	0,427
Ampicilina	4 (8,9)	6 (15,8)	0,336
Ampicilina/sulbactam	7 (15,6)	1 (2,6)	0,047
Oxacilina	1 (2,2)	2 (5,3)	0,460
Penicilina	0	2 (5,3)	0,119
Piperacilina/tazobactam	4 (8,9)	3 (7,9)	0,871
Cefalosporinas	15 (33,3)	8 (21,1)	0,213
Cefazolina	2 (4,4)	0 (0,0)	0,188
Cefalexina	0 (0,0)	1 (2,6)	0,274
Cefoxitina	0 (0,0)	1 (2,6)	0,274
Cefuroxima	7 (15,6)	4 (10,5)	0,501
Cefepima	7 (15,6)	2 (5,3)	0,133
Carbapenêmicos	4 (8,9)	5 (13,2)	0,533
Imipenem	3 (6,7)	4 (10,5)	0,113
Meropenem	1 (2,2)	1 (2,6)	0,904
Quinolonas	12 (26,7)	6 (15,8)	0,231
Ciprofloxacina	11 (24,4)	4 (10,5)	0,101
Norfloxacina	2 (4,4)	2 (5,3)	0,862
Aminoglicosídeos: gentamicina	1 (2,2)	3 (7,9)	0,229
Tetraciclina: doxiciclina	0 (0,0)	1 (2,6)	0,274
Macrolídeos: azitromicina	3 (6,7)	0 (0,0)	0,105
Sulfonamidas: sulfametoxazol/trimetoprima	3 (6,7)	4 (10,5)	0,528
Cloranfenicol	0 (0,0)	1 (2,6)	0,274
Clindamicina	5 (11,1)	5 (13,2)	0,775
Vancomicina	5 (11,1)	6 (15,8)	0,531
Metronidazol	6 (13,3)	2 (5,3)	0,215

PAH: pneumonia adquirida no hospital; e MR: multirresistentes. ^aValores expressos em n (%).

S. aureus e microrganismos gram-negativos foram os agentes etiológicos mais comuns em nossa amostra (80,0%). Bactérias hospitalares típicas foram identificadas em 125 pacientes (89,3%), ao passo que 15 (10,7%) apresentaram microrganismos comumente adquiridos na

comunidade. A hospitalização prolongada e a colonização precoce do trato respiratório por flora hospitalar poderiam explicar esses resultados.^(10,12)

A predisposição de *S. aureus* e patógenos gram-negativos para desenvolver resistência aos antibióticos já foi demonstrada. Rello et al.⁽¹²⁾

constatarem isso ao comparar pacientes com PAVM causada por SARM com pacientes com PAVM causada por *S. aureus* sensível a meticilina, sendo que 100% e 21%, respectivamente, receberam antibióticos alguns dias antes do início da infecção. Resultados semelhantes foram relatados por Trouillet et al.,⁽¹⁰⁾ que demonstraram que hospitalização prolongada e tratamento antimicrobiano prévio foram fatores de risco de pneumonia por SARM.

A elevada taxa de resistência a oxacilina corrobora as diretrizes estabelecidas por um consenso brasileiro sobre pneumonia,⁽¹³⁾ segundo as quais todas as cepas de *S. aureus* devem ser consideradas resistentes a oxacilina a fim de elaborar esquemas de tratamento empírico para pneumonia nosocomial, especialmente em casos relacionados a ventilação mecânica. Em um elegante estudo projetado para comparar quantitativamente os resultados de culturas de lavado broncoalveolar com os de culturas de amostras de biópsia pulmonar *post-mortem*, Balthazar et al.⁽¹⁴⁾ também constataram que *S. aureus* era o agente causador mais comum. Dados provenientes de um programa de vigilância no Brasil,⁽¹⁵⁾ porém, revelaram que, em amostras coletadas em diversos hospitais brasileiros, *S. aureus* foi o segundo microrganismo mais prevalente (19,6%) e que cerca de metade das cepas eram de SARM. Carrilho⁽¹⁶⁾ também constatou que *S. aureus* foi a segunda bactéria mais comum em pneumonia nosocomial na UTI de um hospital universitário no norte do estado do Paraná. Korn et al.⁽¹⁷⁾ estudaram 100 pacientes admitidos a duas UTI e relataram que, no momento da admissão, 46 estavam colonizados por SARM, e, após a admissão, 28 foram colonizados pelo mesmo tipo de bactéria, e 16 apresentaram infecção respiratória ou urinária. Os autores não encontraram fatores de risco em sua amostra, mas chamaram atenção para o fato de que 20% dos pacientes colonizados por SARM no momento da admissão não haviam sido admitidos à UTI anteriormente e não haviam sido transferidos de outra ala do hospital.

Em nossa amostra, a exposição a ampicilina/sulbactam aumentou significativamente o risco de infecções por bactérias MR – 7 casos (15,6%) vs. 1 (2,6%; $p = 0,047$) – mas o uso de carbapenêmicos em 9 pacientes não demonstrou tendência para esse risco ($p = 0,533$). Surpreendentemente, o uso de carbapenêmicos não aumentou o número

de casos de multirresistência. Atribuímos isso ao pequeno número de pacientes que usaram esses antimicrobianos em nossa amostra.

Embora o uso de quinolonas tenha dobrado a frequência de infecção por bactérias MR – 12 casos (26,7%) vs. 6 (15,8%) – não houve significância estatística ($p = 0,231$), possivelmente em virtude do pequeno número de casos específicos. O uso limitado de quinolonas em pacientes hospitalizados é uma medida preventiva do comitê de vigilância e controle de infecções em nosso hospital.

Nossos achados vão ao encontro dos resultados obtidos por Trouillet et al., que sugeriram que o tratamento com qualquer fluoroquinolona pode ser um fator de risco para a aquisição de *P. aeruginosa* resistente a piperacilina.⁽¹⁸⁾ Carmeli et al. também constataram que tratamento prévio com ciprofloxacina foi um fator de risco de aparecimento de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos.⁽¹⁹⁾

Harris et al. constataram que a exposição a piperacilina/tazobactam foi o principal fator predisponente para infecções por *P. aeruginosa* MR. A exposição prévia a piperacilina/tazobactam associou-se significativamente ao isolamento de *P. aeruginosa* resistente a piperacilina/tazobactam (OR = 8,63; IC95%: 6,11–12,20; $p < 0,0001$).⁽²⁰⁾

Além de ser intrinsecamente resistente a vários antimicrobianos, *P. aeruginosa* frequentemente cria mecanismos de resistência a outros antibióticos. Esse aumento da resistência aos antibióticos torna o tratamento da pneumonia causada por *P. aeruginosa* mais difícil e mais caro.⁽²¹⁾ O surgimento de episódios de PAVM causada por *P. aeruginosa* resistente a ureidopenicilinas/carboxipenicilinas associou-se significativamente à administração de antimicrobianos de amplo espectro, tais como ureidopenicilinas, carboxipenicilinas e fluoroquinolonas, no momento da admissão à UTI.⁽²¹⁾ As pneumonias causadas por *P. aeruginosa* produtora de metalo- β -lactamases resultam em taxas de mortalidade mais elevadas. Essas enzimas emergentes hidrolisam praticamente todos os betalactâmicos.⁽²²⁾

Com base nos resultados de um programa de vigilância,⁽¹⁵⁾ *P. aeruginosa* ainda é o tipo mais comum de bactéria causadora de PAH/PAVM. Esses dados demonstram a variabilidade não só entre hospitais como também entre alas hospitalares, bem como o risco de tratamento inadequado quando se adotam dados de prevalência provenientes de

diferentes locais como base para a elaboração de protocolos de tratamento empírico.⁽⁸⁾

Além das cepas de *S. aureus* resistentes a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e oxacilina, a importância dos enterococos aumentou, e o surgimento de cepas resistentes a penicilina, aminoglicosídeos e vancomicina tem sido descrito em vários hospitais norte-americanos e, mais recentemente, no Brasil.⁽²³⁾ Em nosso estudo, não foram encontrados enterococos MR.

A duração da exposição a esses antibióticos também deve ser levada em consideração. Em um estudo caso-controle conduzido por Paramythiotou et al., em 34 pacientes infectados por *P. aeruginosa* MR, o tratamento prévio com ciprofloxacina ou imipenem foi um fator de risco significativo para a aquisição de cepas MR somente quando a duração do tratamento foi maior que a mediana da duração do tratamento com aqueles antimicrobianos.⁽²⁴⁾

O uso de antibióticos (ou o uso excessivo de antibióticos) pode promover o surgimento de bactérias resistentes. A administração de antibioticoterapia de amplo espectro combinada pode levar a um aumento da mortalidade em pacientes não infectados.⁽²⁵⁾ Quando uma infecção hospitalar é diagnosticada, a antibioticoterapia de amplo espectro é frequentemente prescrita, geralmente antes que os resultados dos testes microbiológicos estejam disponíveis, em virtude da possibilidade de um germe MR ser o agente etiológico. O uso prévio de antibióticos foi um fator de risco independente para PAVM em um estudo.⁽²⁶⁾ A etiologia da PAVM naquela população foi associada a um elevado risco de germes resistentes a antibióticos. Deve-se assegurar o tratamento antimicrobiano precoce e apropriado. Consequentemente, a diminuição da intensidade de tal tratamento é o próximo passo, mas é importante obter a cura clínica para evitar microrganismos MR persistentes. A duração do tratamento deve ser avaliada. Estudos observacionais têm sugerido que o uso precoce de antimicrobianos de amplo espectro e a posterior redução da intensidade após os resultados da cultura microbiológica podem minimizar o surgimento de organismos MR^(10,27) e reduzir os custos⁽²⁷⁾ durante o tratamento de pacientes com PAH. Essa estratégia foi associada a uma maior adequação antimicrobiana e a desfechos mais favoráveis,⁽²⁸⁾ reduzindo a duração total do tratamento antimicrobiano⁽²⁹⁾ e as taxas de mortalidade.⁽³⁰⁾

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, usamos um desenho retrospectivo, e os pacientes incluídos no estudo não foram atendidos pela equipe do estudo. Selecionamos pacientes com PAH e cultura positiva para patógenos aeróbicos; porém, os que apresentaram cultura negativa foram excluídos. Os resultados negativos podem ser uma consequência do tratamento antimicrobiano prévio. Em segundo lugar, nós não obtivemos resultados de cultura de lavado broncoalveolar, somente de cultura de escarro. Finalmente, o tamanho amostral foi adequado para estratificar a presença ou ausência de bactérias MR, mas foi pequeno demais para permitir uma análise dos riscos envolvidos no uso de diferentes antimicrobianos individuais.

Entre as infecções hospitalares, a PAH é a principal causa de morte. Pode ser causada por uma ampla variedade de patógenos, pode ser polimicrobiana, e pode ser causada por patógenos MR. A frequência de bactérias MR como agentes etiológicos de PAH está aumentando, especialmente em pacientes com certos fatores de risco, tais como antibioticoterapia recente, hospitalização prolongada e alta frequência de resistência a antibióticos na unidade hospitalar específica.

Os pacotes de prevenção de PAH envolvem a implantação de várias medidas, tais como programas educacionais, medidas técnicas, vigilância e *feedback*, na tentativa de reduzir a incidência de PAH em pacientes em situação de risco. Em nosso estudo, o uso de antibióticos de amplo espectro nos últimos 10 dias antes do diagnóstico de PAH foi o único preditor independente de infecção por bactérias MR na PAH. Esse achado é consistente com as diretrizes brasileiras para o tratamento de PAH e PAVM, as quais afirmam que o uso prévio de antibióticos nos 15 dias que antecedem a doença é um importante fator de risco para patógenos potencialmente resistentes.⁽⁸⁾

A elaboração de políticas e procedimentos de controle de infecção, com vigilância em todo o hospital, a revisão do uso de antibióticos e sua relação com padrões locais de resistência a antibióticos, e a elaboração de diretrizes para o uso racional de antimicrobianos são recomendadas.

Referências

1. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 1997;46(RR-1):1-79. 2.
2. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science. Am J Infect Control. 2006;34(2):84-

93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2005.07.003> PMID:16490612
3. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-6445T> PMID:15699079
4. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(1):19-53. PMID:19145262 PMCid:2610276
5. 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(5):887-92. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199905000-00020> PMID:10362409
6. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93(2):318-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.2.318> PMID:3338299
7. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1165-72. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.157.4.9708057> PMID:9563735
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Brazilian guidelines for treatment of hospital acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia- 2007 [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2007;33(Suppl 1):S1-30. PMID:18833653
9. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care.* 2008;12(6):R142. <http://dx.doi.org/10.1186/cc7119> PMID:19014695 PMCid:2646301
10. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.157.2.9705064> PMID:9476869
11. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1224-31. <http://dx.doi.org/10.1086/496923> PMID:16206094
12. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1545-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.150.6.7952612> PMID:7952612
13. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes. *J Pneumol.* 2001;27(Suppl 1):1-40.
14. Balthazar AB, Von Nowakowski A, De Capitani EM, Bottini PV, Terzi RG, Araújo S. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2001000800004> PMID:11471037
15. 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(2):59-67. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000200002>
16. Carrilho CM. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Londrina, PR. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(4):455-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821999000400021>
17. Korn GP, Martino MD, Mimica IM, Mimica LJ, Chivone PA, Musolino LR. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive care units in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2001;5(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702001000100001> PMID:11290308
18. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2002;34(8):1047-54. <http://dx.doi.org/10.1086/339488> PMID:11914992
19. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1379-82. PMID:10348756 PMCid:89282
20. Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris G, Kaye KS, Johnson JA. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):854-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.3.854-858.2002> PMID:11850272 PMCid:127481
21. Kaminski C, Timsit JF, Dubois Y, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, et al. Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care.* 2011;15(2):R112. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10136> PMID:21481266 PMCid:3219393
22. Zavascki AP, Barth AL, Fernandes JF, Moro AL, Gonçalves AL, Goldani LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo-beta-lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(4):R114. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5006> PMID:16882337 PMCid:1751023
23. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Soares GM, Wey SB, Medeiros EA. Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica.* 2005;39(1):41-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102005000100006> PMID:15654459
24. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):670-7. <http://dx.doi.org/10.1086/381550> PMID:14986251
25. Yu VL. Guidelines for hospital-acquired pneumonia and health-care-associated pneumonia: a vulnerability, a

- pitfall, and a fatal flaw. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):248-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70005-6)
26. Rodrigues PM, Carmo Neto Ed, Santos LR, Knibel MF. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1084-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001100005> PMID:20011843
 27. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):452-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccx.0000244126.84989.a2> PMID:16943725
 28. Clec'h C, Timsit JF, De Lasseuse A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1327-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2292-7> PMID:15197443
 29. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1791> PMID:15136392
 30. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1210-8. Erratum in: *Chest*. 2006;130(1):308. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.5.1210> PMID:16685011

Sobre os autores

Renato Seligman

Professor Adjunto. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Luis Francisco Ramos-Lima

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Vivian do Amaral Oliveira

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Carina Sanvicente

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Juliana Sartori

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Elyara Fiorin Pacheco

Estudante de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.