

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**OCORRÊNCIA E PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS
ANTIMICROBIANOS DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE LAVADO
BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES INTERNADOS EM
HOSPITAIS DE FORTALEZA NO PERÍODO DE JANEIRO DE
1996 A DEZEMBRO DE 2001**

Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

**Fortaleza
2002**

Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

OCORRÊNCIA E PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS
DE BACTÉRIAS ISOLADAS DE LAVADO BRONCOALVEOLAR DE
PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAIS DE FORTALEZA NO
PERÍODO DE JANEIRO DE 1996 A DEZEMBRO DE 2001

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em
Saúde Pública do Departamento de Saúde
Comunitária da Universidade Federal do Ceará
como pré-requisito para o grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues

Fortaleza
2002

Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

OCORRÊNCIA E PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE
BACTÉRIAS ISOLADAS DE LAVADO BRONCOALVEOLAR DE
PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAIS DE FORTALEZA NO
PERÍODO DE JANEIRO DE 1996 A DEZEMBRO DE 2001

Aprovada em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Jorge Luis Nobre Rodrigues

Prof. Dr. José Julio Sidrim

Profa Dra. Ligia Regina Sansigolo Kerr Pontes

Prof. Dra. Gulnar

Dedico este trabalho a minha família:

ao meu esposo Pedro Rodolfo e aos meus filhos Rafael e Renata, que dão sentido a tudo que eu faço, minha força e razão da ânsia pela vida, pelo carinho e compreensão;

aos meus pais Manoel e Diva, pelo exemplo de força, determinação e dignidade;

aos meus irmãos, Geraldo, Maria do Carmo, Francisco, José Maria, Antonio, Maria Amélia e Sebastião, pelo incentivo e carinho.

Dedico ainda:

aos meus professores Dr. Washington Carneiro Baratta Monteiro, Dra. Vaulice Sales Café e Dr. José Luciano Bezerra Moreira, que me fizeram microbiologista, pelos ensinamentos;

ao meu sócio Tadeu, pelo companheirismo e presença constante na minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS

O meu agradecimento a todos que, de alguma forma, contribuíram para elaboração, execução e conclusão deste trabalho, que encerra uma fase importante na minha vida profissional, especialmente:

- a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP pelo apoio a este trabalho,
- ao Prof. Jorge Luís, pelos ensinamentos, pelos momentos de paciência, serenidade e, principalmente, pelo incentivo e companheirismo;
- aos coordenadores e professores do Departamento de Saúde Comunitária;
- a todos os amigos e companheiros do Mestrado;
- a todos os funcionários do Laboratório Louis Pasteur;
- ao pessoal da Biblioteca da Faculdade de Medicina, em especial às bibliotecárias, Norma de Carvalho Linhares e Eliene Maria Vieira de Moura;
- ao Prof. José Wellington;
- a Profa. Marta Medeiros;
- à minha grande amiga e chefe, Dra. Rosélia Sílvia Cavalcante Coelho, a Noeme, à Ana Paula e a todos os funcionários do Laboratório do Hospital de Messejana;
- ao Dr. Eduilton Girão e aos companheiros da CCIH do Hospital de Messejana;
- ao pessoal da Microbiologia do Laboratório Louis Pasteur, Dra. Márcia Martins Meireles, ao Neto, Maryane, Lourdes, Leila, Jeine e Ticiane Mont’Alverne;
- as Sras. Zenaide e Conceição, secretárias do Mestrado;
- ao Sr. Fernando Damasceno, programador de Informática;
- aos funcionários dos hospitais participantes da pesquisa, pela colaboração;
- aos bolsistas estudantes de Medicina, Ana Paula e Carlos Eduardo.

RESUMO

Justificativa – A pneumonia hospitalar (PH) é causa de morbidade e mortalidade elevadas em pacientes hospitalizados. A terapia antimicrobiana empírica adequada e precoce pode salvar a vida de mais da metade dos pacientes com PH e deve ser baseada em padrões locais de sensibilidade a antimicrobianos. Praticamente todo tratamento de PH é, inicialmente, empírico. O **objetivo** deste trabalho é contribuir com o conhecimento do padrão regional de resistência de microrganismos nesse contexto. **Metodologia** – Foram estudados 588 resultados de culturas de lavado bronco-alveolar (LBA) de pacientes internados em Fortaleza, processados na rotina de um laboratório privado, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001. Como resultado de pesquisa aos prontuários médicos desses pacientes, dois grupos foram criados: Grupo 1, com n=147, composto por pacientes com pneumonia hospitalar (PH) notificada segundo os critérios do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC); Grupo 2, com n=382, pacientes com pneumonia não-hospitalar (PNH). Utilizou-se a técnica quantitativa de cultivo descrita nos trabalhos de Kahn e Jones (1987), Salata *et al.* (1987) e Carvalho (1997). Identificação e antibiogramas foram realizados no equipamento VITEK BioMerriex, exceto para *Streptococcus pneumoniae* e *Stenotrophomonas maltophilia* cujos antibiogramas foram realizados pelo método Kirby-Bauer e E-test respectivamente. **Resultados** – No Grupo 1, os cinco microrganismos mais freqüentes foram *Pseudomonas aeruginosa* [56 casos (38,1%)], *Staphylococcus aureus* [24 casos (16,3%)], *Klebsiella pneumoniae* [12 casos (8,2%)], *Acinetobacter spp* [12 casos (8,2%)] e *Serratia marcescens* [10 casos (6,8%)]. No Grupo 2, encontraram-se, mais freqüentemente, *Pseudomonas aeruginosa* [113 casos (29,6%)], *Staphylococcus aureus* [89 casos (23,3%)], *Klebsiella pneumoniae* [32 casos (8,4%)] e *Acinetobacter spp* [31 casos (8,1%)]. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos para a etiologia. O mesmo ocorreu com o perfil de resistência dos organismos, exceto para o Grupo 1 com *S. aureus*/oxacilina ($p=0,027$) e *P. aeruginosa*/piperacilina/tazobactam ($p=0,003$). No perfil de resistência do conjunto total de amostras ($n=751$), destaca-se a de *P. aeruginosa* ao imipenem, de 40,8%; de *Acinetobacter spp* ao imipenem, de 10,0%; de *Acinetobacter spp* a Ampicilina/Sulbactam, de 44,3%; e de *S. aureus* a oxacilina, de 67,3%. O intervalo de tempo entre a data de internação e a realização da cultura foi maior do que 7 dias em 60,18% dos casos. **Conclusão** - no trato respiratório, o problema da multiresistência bacteriana é evidente e preocupante com alta prevalência de bacilos gram-negativos multiresistentes, marcadamente *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*, assim como elevada resistência a oxacilina nas amostras de *Staphylococcus aureus*. O Grupo 2 não possui características de pneumonia comunitária (PC), provavelmente, porque o tempo entre a internação e a realização da cultura foi longo o suficiente para permitir a colonização do trato respiratório superior pela microflora do ambiente hospitalar. É possível que o Grupo 2 seja constituído por pacientes com pneumonia comunitária severa refratária à antibioticoterapia que necessita internação, ou que tiveram várias internações anteriores, com conseqüente colonização por microflora hospitalar. Investigações subseqüentes devem conferir atenção especial a esse aspecto. Pode ser útil, neste contexto, o emprego de técnicas de Biologia Molecular para melhor caracterização dos microrganismos isolados.

ABSTRACT

Hospital acquired pneumonia (HAP) is associated with high morbidity and mortality in hospitalized patients. Early, appropriate, and adequate empiric antibiotic therapy can save lives of more than half of all HAP patients and must be based on local *data*. This study will provide local patterns of antibiotic resistance. Practically all primary therapy of HAP is empiric and information from surveillance program of a given hospital is very important. We studied 588 Bronchoalveolar lavage cultures results from hospitalized patients performed in a private lab during a period of 6 years from 1996 to 2001. As a result of searching patient's records, two groups were assigned: Group 1, n=147, patients with HAP notified by Nosocomial Infection Commission according to Center for Disease Control and Prevention-CDC; Group 2, n=382, patients with No-Nosocomial Pneumonia. Bacteriologic cultures were done quantitatively with a threshold of $\geq 10^5$ according to Kahn and Jones (1987), Salata et al. (1987) and Carvalho (1997). Identification and susceptibility tests were performed on VITEK BioMerriex except for *Streptococcus pneumoniae* and *Stenotrophomonas maltophilia*. In patients from Group 1, the five most frequent agents were: *P. aeruginosa* 56 cases (38,1%), *S.aureus* 24 (16,3%), *K. pneumoniae* 12 (8,2%), *Acinetobacter spp* 12 (8,2%) and *S. marcescens* 10 (6,8%). Group 2 shows: *P. aeruginosa* 113 (29,6%), *Staphylococcus aureus* 89 (23,3%), *Klebsiella pneumoniae* 32 (8,4%), *Acinetobacter spp* 31 (8,1%) and *Candida spp* 20 (5,2%). There was no significant difference between resistance profile of isolates when distributed in two groups except *S. aureus*/Oxacilina ($p=0,027$), *P. aeruginosa*/Piperacilina/Tazobactam ($p=0,003$). The resistance profile in total (n=751) was: *P. aeruginosa*/Imipenem 40,8%, *Acinetobacter spp*/Imipenem 10,0%, *Acinetobacter spp*/Ampicilina/Sulbactam 44,3% e *S. aureus*/Oxacilina 67,3%. The time between admission date and culture request was more than 7days in 60,18% in both groups. Conclusion: a) drug-resistance in lower respiratory tract infection(LRTI) is a serious concern mainly with high prevalence of multi-R gram-negative like *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* with high resistance for Imipenem and other β -lactâmics and *S. aureus* with high resistance to Oxacilina. There was no significant difference between the two groups. Group 2 did not show characteristics of Community-Acquired Pneumoniae (CAP) maybe because of large intervals of time between admission and request of culture, or this kind of patient had either severe CAP with no response to prior multiple antimicrobial therapy or previous hospitalizations or even had recent hospitalization and consequent colonization. Forwards molecular studies should be performed on isolates to provide better characterization of lower respiratory tract pathogens.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE TABELAS	11
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Patogênese	16
1.2 Agentes etiológicos	19
1.2.1 Resistência bacteriana	30
1.3 Diagnóstico	32
1.3.1 Diagnóstico clínico	32
1.3.2 Diagnóstico etiológico	35
1.3.2.1 Cultivo de espécimes respiratórios	36
1.3.2.2 Hemocultura	39
1.3.2.3 Biopsia	39
1.4 Justificativa	39
2 OBJETIVOS	42
2.1 Objetivo geral	42
2.2 Objetivo específico	42
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	44
3.1 Delineamento do estudo	44
3.2 A População em estudo	44
3.3 Dados coletados.....	45
3.4 Critérios diagnósticos.....	46
3.4.1 Pneumonia.....	46
3.4.2 Pneumonia hospitalar.....	46
3.4.3 Pneumonia não-hospitalar.....	46
3.5 Técnica de cultura.....	47
3.5.1 Sistema Vitek (bioMerieux Inc. St. Louis, Mo).....	48

3.5.2 Método de Difusão em Disco (Kirby Bauer).....	50
3.5.3 Método de determinação da CIM pela utilização do E-test.....	50
3.5.4 Detecção de Beta-lactamase de Espectro Estendido (ESBL) pelo Vitek.....	51
3.6 Controle de qualidade	51
3.6.1 Objetivo	51
3.6.2 Controle de qualidade interno	51
3.6.3 Controle de qualidade externo.....	53
3.6.4 Controle de temperatura e equipamentos	53
3.6.5 Controle de temperatura do ambiente	54
3.6.6 Controle de reagentes, kits e materiais analíticos	54
3.7 Testes estatísticos	55
4 RESULTADOS	57
5 DISCUSSÃO	74
6 CONCLUSÃO	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
APÊNDICE	100

LISTA DE QUADROS

1	Grupo 1 – Pacientes com PH moderada, sem fatores de risco, início a qualquer tempo ou pacientes com PH severa com início precoce	22
2	Grupo 2 – Pacientes com PH moderada, com fatores de risco, início a qualquer hora	23
3	Grupo 3 – Pacientes com PH severa, com fatores de risco e início precoce ou pacientes com PH severa e início tardio	23
4	Sensibilidade, especificidade, custo e risco de técnicas diagnósticas para pneumonia	36
5	Sensibilidade e especificidade entre as técnicas diagnósticas para pneumonia	37

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição em percentual dos principais patógenos isolados em pneumonia hospitalar em hospitais americanos	20
2	Distribuição dos patógenos isolados do trato respiratório inferior de pacientes com pneumonia hospitalar, internados em hospitais latino-americanos que participam do SENTRY-1997. 556 amostras	26
3	Atividade antimicrobiana e espectro de 18 antibióticos contra as espécies mais prevalentes no Brasil	27
4	Distribuição da amostra segundo a origem	58
5	Característica da população submetida a LBA no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001 em Fortaleza encaminhados ao Laboratório Louis Pasteur	58
6	Distribuição de microrganismos isolados de lavado broncoalveolar de pacientes em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001	59
7	Distribuição de microrganismos isolados de lavado broncoalveolar de pacientes com pneumonia hospitalar, Grupo1 PH, internados em hospitais de Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001	60
8	Distribuição de microrganismos isolados de lavado broncoalveolar de pacientes com pneumonia não-hospitalar, Grupo 2 PNH, internados em hospitais de Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001	60
9	Distribuição das ocorrências dos sete organismos mais freqüentes de LBA, segundo o grupo. Fortaleza no período de janeiro de 1996 a	61

dezembro de 2001, segundo o grupo	
10 Distribuição do perfil de resistência das sete espécies mais freqüentes de bactérias gram-negativas isoladas de LBA de pacientes em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001	62
11 Distribuição do perfil de resistência das três espécies mais freqüentes de bactérias gram-positivas isoladas de LBA de pacientes em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001	65
12 Distribuição do perfil de resistência de bactérias isoladas de LBA em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001, segundo o grupo	66
13 Distribuição do perfil de resistência de bactérias isoladas de lavado broncoalveolar, nos dois hospitais com maior número de casos	67
14 Intervalo em dias entre a data de internação do paciente e a data de realização do LBA, segundo o grupo	68
15 Distribuição do perfil de resistência de bactérias isoladas de lavado broncoalveolar de pacientes dos grupos 1 e 2 do estudo, segundo o intervalo de tempo em dias entre a internação e a realização da cultura ...	69
16 Distribuição do perfil de resistência de bactérias isoladas de lavado broncoalveolar de pacientes dos grupos 1 e 2 do estudo, segundo o intervalo de tempo em dias entre a internação e a realização da cultura ...	70
17 Distribuição do perfil de resistência de bactérias isoladas de lavado broncoalveolar de pacientes do grupo 2 do estudo, segundo o intervalo de tempo em dias entre a internação e a realização da cultura	72

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O trato respiratório é reconhecidamente o sítio do organismo humano mais freqüentemente acometido por infecções, sendo responsável por aproximadamente um terço das queixas trazidas por pacientes aos serviços médico-assistenciais (MAYHALL, 1999). A maioria dessas infecções, principalmente as virais, é de média gravidade, mas a mais severa delas – a pneumonia – é responsável por uma elevada parcela da letalidade por doenças infecciosas.

Pneumonia, segundo a definição de Mayhal *et al.* (1999), é um processo inflamatório do pulmão distal, causado pelo crescimento de microrganismos, caracterizado, histologicamente, pelo acúmulo de neutrófilos nos bronquíolos terminais, alvéolos e interstício.

É classificada de diversas maneiras e, por questões relacionadas a características específicas, a maioria dos autores a classifica em comunitária e hospitalar.

A pneumonia hospitalar (PH) é definida como a que ocorre 48 horas após hospitalização (exceto aquelas incubadas no momento da admissão) ou as que ocorrem antes desse prazo quando um inóculo maciço penetra no trato respiratório por procedimentos invasivos ; é também considerada a mais freqüente de todas as infecções adquiridas no hospital e está associada a altas taxas de mortalidade (AMERICAN THORACIC SOCIETY 1995).

Dois tipos de pneumonias hospitalares são descritos: a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e a pneumonia não-associada à ventilação mecânica.

Uma pneumonia é definida como PAV quando surge em 48 horas ou mais de ventilação, no paciente entubado. É considerada um subgrupo da PH porque tem características clínicas e epidemiológicas peculiares, e classificada em dois subtipos: precoce e tardia. Ela é precoce quando acontece nos quatro primeiros dias e, tardia quando se manifesta após este prazo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA , 2001).

Nestas três últimas décadas, muito se tem pesquisado sobre a epidemiologia das pneumonias hospitalares.

Nos anos sessenta, Pierce, Reinarz e outros investigadores pesquisaram a relação entre a pneumonia necrotizante dos gram-negativos e os reservatórios de nebulizadores contaminados e descreveram importantes medidas de controle (PIERCE *et al.*, 1966; REINARZ *et al.*; 1965; DASCHNER *et al.*, 1988).

Trabalhos adicionais foram publicados confirmando a associação entre pneumonia hospitalar e o uso de ventiladores mecânicos (REINARZ *et al.*, 1965). Vários fatores de risco associados à PH foram determinados, entre eles a colonização da orofaringe por bactérias gram-negativas (PIERCE *et al.*, 1970).

Nos últimos anos, Craven *et al.* (1986) enriqueceram a discussão sobre os fatores de risco, associando-os ao uso de equipamentos, e outros importantes estudos foram realizados utilizando-se análise multivariada de fatores de risco, associando-os tanto à colonização gástrica (DU MOULIN *et al.*, 1982) e à ventilação mecânica, quanto ao custo/benefício da terapia invasiva em geral (BOYCE *et al.*, 1991; FAGON *et al.*, 1993; HALEY *et al.*, 1981; 1987).

Nos anos noventa, várias estratégias preventivas foram propostas a partir de estudos epidemiológicos como o uso do sucralfate para a profilaxia de úlcera de *stress* (DRIKS *et al.*, 1987; COOK *et al.*, 1998), a descontaminação seletiva do trato digestivo (DU MOULIN *et al.*, 1982), a aspiração subglótica contínua (EBERHARDT *et al.*, 1992) e a rotação contínua lateral (BOYCE *et al.*, 1991).

Apesar desses avanços, nosso conhecimento da epidemiologia da pneumonia hospitalar permanece ainda limitado, mas já permite formular hipóteses e estabelecer associações pertinentes, que fornecem subsídios para medidas de controle efetivas.

Por esta razão e por seu impacto clínico e econômico-financeiro, a pneumonia do paciente hospitalizado é considerada um importante assunto de pesquisa na área médica.

Entre as infecções hospitalares, pneumonia é líder em causa de morte nos hospitais nos Estados Unidos e sua incidência em pacientes com ventilação mecânica varia de 7% a 40% com uma taxa de mortalidade de 40% a 80%. (FAGON

et al., 1993). Estima-se que, naquele país, a PH acometa cerca de 300.000 pacientes hospitalizados por ano e acarrete um acréscimo de 5 a 9 dias, em média, no tempo de internação e de bilhões de dólares nos custos da assistência médica (HALEY *et al.*, 1981; 1987).

Segundo Macfarlane e Baldwin (1999), a taxa de ataque de pneumonia em pacientes com ventilação mecânica é diretamente proporcional ao tempo de permanência em unidades de terapia intensiva (UTI), chegando a 50% após sete dias de permanência. Os autores mencionam ainda uma mortalidade global de 70% para pneumonias hospitalares, sendo que, como causa atribuída de morte, a PH contribuiu com um terço dos óbitos em pacientes hospitalizados. De acordo com dados do *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) (2001), a pneumonia é a segunda infecção hospitalar mais freqüente e a primeira em UTI.

No Brasil, no ano de 1999, a pneumonia foi a principal causa de infecção hospitalar, sendo responsável por 28,9% do total (ZAMORANO; TOREZAN FILHO, 1999). No Ceará, no Hospital de Messejana, de acordo com os relatórios da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) do ano de 2001, a pneumonia é a infecção hospitalar mais freqüente, com 29,7% do total e uma taxa de letalidade superior a 50%.

1.1 Patogênese

Uma das razões da alta incidência de infecções respiratórias é a facilidade com que os microrganismos do meio ambiente têm acesso a essa porta de entrada do organismo. Alguns desses microrganismos são altamente virulentos e podem infectar um indivíduo sadio, mesmo com um pequeno inóculo, enquanto outros não causam infecção quando inalados, a não ser que determinados fatores interfiram com mecanismos de defesa do hospedeiro.

As infecções podem se localizar em qualquer parte do trato respiratório e essa localização é um fator determinante das manifestações clínicas. Os vírus são particularmente importantes nas infecções do trato respiratório alto, principalmente nas faringites, enquanto as bactérias são responsáveis pela maioria das otites

médias, sinusites, epiglotites, bronquites e pneumonia. Fungos e protozoários raramente causam infecções do trato respiratório em indivíduos normais.

Por razões de ordem anatomo-fisiológicas e clínicas, o aparelho respiratório é dividido em duas importantes regiões anatômicas:

- trato respiratório superior - nariz (inclusive seios paranasais), nasofaringe e orofaringe, e
- trato respiratório inferior – laringe, árvore brônquica e pulmões.

A pneumonia hospitalar (PH) é usualmente causada por aspiração de bactérias que colonizam o trato respiratório superior, o que é facilitado pela disfunção dos mecanismos de defesa do hospedeiro (HUXLEY *et al.*, 1978).

A invasão do trato respiratório inferior por bactérias pode ocorrer em decorrência da aspiração de microrganismos da orofaringe, inalação de aerossóis contendo bactérias ou, menos freqüentemente, por disseminação hematogênica a partir de um outro sítio de infecção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2001).

Huxley *et al.* (1978) mostraram ser a aspiração o mais importante mecanismo envolvido na ocorrência de PH, pois a sua freqüência aumenta em pacientes com patologias que alteram o grau de consciência ou apresentam deglutição anormal, retardo do esvaziamento gástrico ou diminuição da motilidade gastrointestinal. Há que se considerar, ainda, que 45% dos adultos saudáveis aspiram durante o sono.

Em pacientes hospitalizados, a taxa de colonização da orofaringe por bacilos gram-negativos é muito alta e a probabilidade de invasão do trato respiratório inferior por esses organismos é, por conseqüência, também elevada, aumentando o risco de ocasionarem pneumonia hospitalar.

Johanson *et al.* (1972) e Kollef (1994) demonstraram uma taxa de 16% desse tipo de colonização em pacientes moderadamente doentes, e de 57%, em pacientes criticamente doentes. A pneumonia ocorreu em 23% dos pacientes colonizados, mas em apenas 3,3% dos pacientes não-colonizados. Está descrito que a taxa de colonização da orofaringe aumenta consideravelmente em pacientes em

coma, com hipotensão, acidose, azotemia, alcoolismo, diabetes mellitus, leucocitose, leucopenia, doença pulmonar, uso de tubo endotraqueal, sonda naso-gástrica (SNG) e de agentes antimicrobianos (GASTINE *et al.*, 1992).

A habilidade dos bacilos gram-negativos em aderir às células epiteliais da orofaringe parece ser o principal fator para o sucesso da colonização (RELLO *et al.*, 1996). Essa aderência é influenciada, ainda, por outros fatores relacionados a bactéria (cápsula, produção de elastase), às células hospedeiras (proteína de superfície) e ao meio ambiente (pH) (VALLES *et al.*, 1995). Certas condições, como má nutrição, doenças severas e pós-operatório, podem favorecer a aderência de bactérias gram-negativas (NIEDERMAN *et al.*, 1989).

A importância da colonização gástrica como fator de risco é um ponto que tem sido discutido em estudos que avaliaram o seu impacto na patogênese das pneumonias hospitalares (DRIKS *et al.*, 1987; TORRES *et al.*, 1993; BONTEN *et al.*, 1994).

O estômago é normalmente estéril uma vez que o pH ácido, decorrente da presença do ácido clorídrico, tem potente atividade bactericida. Em pessoas saudáveis, o pH gástrico é menor que três, propiciando condições desfavoráveis ao crescimento bacteriano. Entretanto, quando o pH gástrico aumenta para níveis maiores do que quatro, os microrganismos podem encontrar condições adequadas à sua multiplicação (DAL NOGARE, 1994). Essa condição pode estar presente em pacientes com idade avançada, acloridria (GIAMARELLOU, 1993), íleo paralítico e doenças do aparelho digestivo alto, bem como naquelas em uso de alimentação enteral, de antiácidos e de antagonistas H₂ (FAGON *et al.*, 1993).

Os equipamentos para terapia respiratória e instrumentação do trato respiratório podem, também, servir como fonte de inoculação de microrganismos no trato respiratório inferior, por aspiração ou por aerolização (TORRES *et al.*, 1993; VALLES *et al.*, 1995).

O tubo endotraqueal bloqueia os mecanismos de defesa do trato respiratório superior e facilita a colonização, tanto pela microbiota do ambiente de terapia, como pela microbiota do próprio paciente (RELLO *et al.*, 2001). Concomitantemente, pode ocorrer inoculação direta de bactérias através da

manipulação do paciente pela equipe de saúde que o assiste. Aparelhos umidificadores que produzem grande quantidade de aerossóis com partículas de tamanho inferior a 4μ são considerados também como fonte de inoculação. Em consequência, quando o fluido do reservatório de um nebulizador torna-se contaminado de bactérias, o aerossol produzido pode conter um grande número de microrganismos, caracterizando um inóculo pesado que pode ser depositado no trato respiratório inferior do paciente (REINARZ *et al.*, 1965).

São também caracterizados como fatores de risco para pneumonia hospitalar a co-morbidade (VANHEMS *et al.*, 2000) representada por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença de base de severa gravidade e cirurgia torácica e abdominal de longa duração, além de idade avançada, má nutrição, hipoalbuminemia, terapia imunossupressora, depressão do nível de consciência, duração da hospitalização, aspiração de grandes volumes, sonda nasogátrica (SNG), doenças neuromusculares, duração da ventilação mecânica, terapia para inibir a acidez gástrica, reintubação, extubação realizada pelo próprio paciente, mudança de circuitos do respirador em intervalos menores do que 48 horas e uso de antibiótico prévio. Essas são situações coadjuvantes muito importantes na gênese da pneumonia hospitalar (GEORGE *et al.*, 1996).

1.2 Agentes etiológicos

A etiologia das PH varia na dependência do local, da população em estudo, dos fatores de riscos, do método de coleta de amostras utilizado e dos limites ou ponto de corte empregado nas culturas quantitativas.

Na literatura, a etiologia das infecções respiratórias abrange um amplo espectro de agentes, entre os grupos bacterianos gram-negativos e gram-positivos. Entre os estudos publicados, no entanto, encontramos um mesmo grupo de agentes mais freqüentemente associados à PH, com variações apenas na posição que ocupam na lista decrescente de freqüência.

Zamorano e Torezan Filho (1999) publicaram dados do NNIS (2001) (Tabela 1), mostrando que, nos Estados Unidos, dos principais patógenos causadores de PH, distribuídos por unidades de internação, o *S. aureus* foi mais prevalente em pacientes da Clínica Médica (21,2%), ficando em segundo lugar na

Pediatria (20,2%). *P. aeruginosa* foi mais freqüente na Pediatria (19,6%) e na Clínica Cirúrgica (19,2%). Na Clínica Cirúrgica, abaixo de *P. aeruginosa* estão *S. aureus* (15,1%) e *Enterobacter spp* (12,8%). Vale ressaltar o achado de *S. pneumoniae* com 9,6 % na Ginecologia, o que pode estar associado à pneumonia de início precoce num tipo de paciente que, geralmente, tem uma média de permanência menor que os demais. Convém citar também o resultado da Neonatologia, com 53,5% de *Streptococcus agalactiae* (grupo B).

Tabela 1 – Distribuição (%) dos principais patógenos isolados em pneumonia hospitalar em hospitais americanos

Agente	Cl.Méd	Cl. Cir.	Ginec.	Obstet.	Pediat.	Neona.	NNIS
<i>S. aureus</i>	21,2	15,1	13,5	-	20,2	7,0	20,0
<i>P. aeruginosa</i>	17,6	19,2	13,5	16,7	19,6	-	16,0
<i>Enterobacter spp</i>	8,6	12,8	10,5	16,7	6,9	-	11,0
<i>Klebsiella spp</i>	7,9	7,0	-	11,1	-	-	7,0
<i>Cândida spp</i>	-	5,1	12,5	11,1	-	-	6,0
<i>H. influenzae</i>	-	-	-	11,1	9,4	-	6,0
<i>Acinetobacter spp</i>	-	-	-	-	-	-	4,0
<i>E. coli</i>	5,0	-	-	-	-	7,0	4,0
<i>Serratia spp</i>	-	-	-	-	-	-	3,0
<i>Proteus spp</i>	-	-	-	-	-	-	2,0
<i>Staphylococcus coag-neg.</i>	-	-	-	-	-	11,6	2,0
<i>Enterococcus spp</i>	-	-	-	-	-	-	2,0
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	9,6	-	-	-	1,0
<i>Citrobacter spp</i>	-	-	-	-	-	-	1,0
<i>Streptococcus grupo B</i>	-	-	-	-	-	53,5	-
RSV*	-	-	-	-	12,1	9,3	-

Fonte: Sistema NNIS (1989 a 1995) distribuídos em percentagem. *Vírus sincicial respiratório

Os fatores de risco da PH foram extensivamente pesquisados em trabalhos científicos, e a etiologia foi, na maioria das vezes, classificada segundo a gravidade da infecção e exposição a esses fatores.

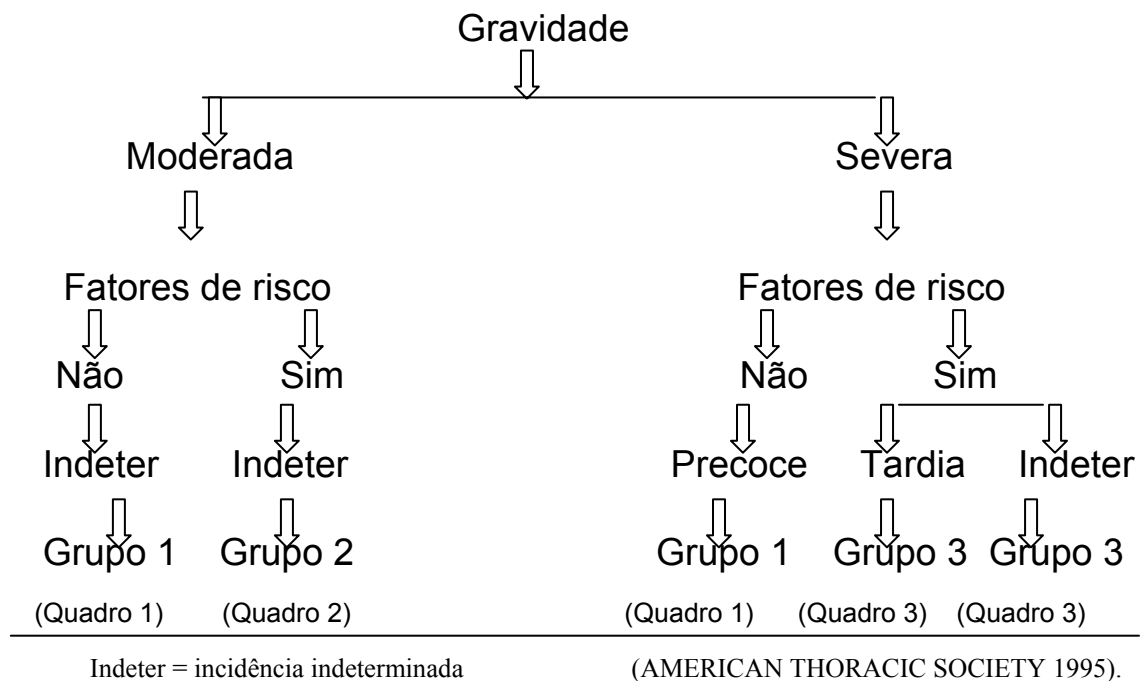
Observamos que a freqüência dos microrganismos associados a PH tem variado em razão das diferenças entre populações de pacientes estudadas, da grande variedade de métodos usados para obter os espécimes analisados e das diferentes classificações de PH, do que decorre a dificuldade para se avaliar e comparar resultados.

Com o intuito de definir e padronizar os métodos diagnósticos e as medidas terapêuticas, foram realizados, nos últimos anos, muitos debates e reuniões, no âmbito da maioria das associações de especialidades médicas, que geraram os consensos em uso atualmente.

A *American Thoracic Society* (1995) realizou o seu consenso em 1995, dele resultando a publicação de uma série de *guidelines* para o tratamento da pneumonia hospitalar, segundo a severidade da infecção, a presença de fatores de risco para determinados organismos, o tempo do aparecimento dos sintomas, em dias, após a internação, e a instalação de ventilação mecânica, nos casos de VAP. Para cada grupo classificado segundo esses critérios, foram observados microrganismos causais específicos.

No algoritmo apresentado na Figura 1, os pacientes são agrupados segundo os critérios citados acima.

Figura 1 - Algoritmo de classificação de pacientes com PH



Quadro 1 - Grupo 1 - Pacientes com PH moderada, sem fatores de risco, início a qualquer tempo ou pacientes com PH severa com início precoce. *

Organismos core**
Bacilos gram-negativos entéricos
<i>Enterobacter spp</i>
<i>E. coli</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Proteus spp</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>S. aureus</i> oxacilina resistente
<i>Streptococcus pneumoniae</i>

* Exclui pacientes imunossuprimidos.

(AMERICAN THORACIC SOCIETY 1995).

** O termo *core* é usado porque os microrganismos citados são os mais frequentes para o grupo em questão, no entanto, podem aparecer em outros grupos de pacientes.

Anonymous. Hospital Acquired Pneumonia in Adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, v. 153, p. 1711-25, 1996.

Quadro 2 - Grupo 2 - Pacientes com PH moderada, com fatores de risco, início a qualquer hora.*

Organismos core**
Anaeróbios (cirurgia abdominal recente, aspiração evidente) <i>Legionella spp</i> (altas doses de esteróides) <i>S. aureus</i> (coma, traumatismo craniano, diabetes mellitus, insuficiência renal) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Permanência prolongada em UTI, esteróides, antibióticos, doença pulmonar estrutural)

* Exclui pacientes imunossuprimidos.

(AMERICAN THORACIC SOCIETY 1995).

** O termo *core* é usado porque os microrganismos citados são os mais freqüentes para o grupo em questão, no entanto, podem aparecer em outros grupos de pacientes.

Anonymus. Hospital Acquired Pneumonia in Adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. v. 153, p. 1711-25, 1996.

Quadro 3 - Grupo 3 - Pacientes com PH severa, com fatores de risco e início precoce ou pacientes com PH severa e início tardio. *

Organismos core**
<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i> <i>S. aureus</i> resistente a oxacilina - ORSA

* Exclui pacientes imunossuprimidos.

(AMERICAN THORACIC SOCIETY 1995).

** O termo *core* é usado porque os microrganismos citados são os mais freqüentes para o grupo em questão, no entanto, podem aparecer em outros grupos de pacientes.

Anonymus. Hospital Acquired Pneumonia in Adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, v. 153, p. 1711-25, 1996.

Como vemos nessa classificação, o espectro de organismos associados à PH é variado, dependendo das características do paciente e da assistência médica prestada.

Fiel *et al.* (2001) fizeram uma crítica ao consenso da *American Thoracic Society* e apontaram algumas limitações do referido documento, dentre elas, a falta de recomendação de antibióticos específicos e a necessidade de incorporar informações sobre padrões locais de resistência bacteriana. O autor enfatiza que a terapia empírica, precoce, adequada e apropriada pode reduzir a mortalidade dos pacientes com PH e que deveria ser a melhor estratégia de combate para pneumonias graves do paciente hospitalizado. Daí a importância de existirem dados regionais e institucionais que permitam aos hospitais utilizar seus próprios resultados para estabelecer regras de decisão ao alcance de todos os profissionais envolvidos na assistência médica.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia publicou, em abril de 2001, o Consenso Brasileiro de Pneumonias em Indivíduos Adultos Imunocompetentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2001). Na opinião dos participantes desse consenso, os pacientes com pneumonia chegam à internação hospitalar por meio de um serviço de emergência ou pronto-atendimento onde recebem a medicação antimicrobiana inicial. Segundo Fiel *et al.* (2001) a primeira conduta tomada nesse momento poderá definir o prognóstico, uma vez que a terapia adequada e precoce tem importância fundamental na recuperação dos pacientes.

Os dados do NNIS do ano de 2001 demonstram que os organismos mais freqüentemente associados a PH são a *P. aeruginosa*, o *S. aureus* e os bacilos gram-negativos entéricos (NNIS, 2001). vale a pena ressaltar a opinião de alguns autores (GEORGE *et al.*, 1996 ;BARTLETT *et al.*, 1986; RELLO *et al.*, 2001; TORRES *et al.*, 1993; VALLES *et al.*, 1995), de que a via de acesso mais comum para infecções do trato respiratório inferior é a microaspiração de secreções do trato respiratório superior altamente colonizado e que a etiologia da PH depende principalmente dos microrganismos colonizantes.

Na opinião de Rello (RELLO *et al.* 2001) , a freqüência relativa de ocorrência varia entre as instituições, em razão de características próprias do

hospital e da população atendida, mas também em decorrência dos métodos empregados para o diagnóstico e da capacidade do laboratório em processar os exames.

Germes que, caracteristicamente, causam infecções comunitárias – como *S. pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* – podem, também, ocasionar pneumonia hospitalar, mas com pouca frequência. Pneumonia causada por *Legionella spp* pode ocorrer esporadicamente ou em surtos. O mesmo acontece com *Chlamydia*, em especial *Chlamydia pneumoniae*.

Muitas pneumonias associadas à ventilação mecânica são polimicrobianas. Fagon *et al.* (1993) descreveram que os bacilos gram-negativos estiveram presentes em 75% das culturas quantitativas colhidas através de escovado broncoalveolar (LBA) de pacientes com ventilação mecânica que adquiriram pneumonia hospitalar e que, em 40% destas, foram isolados mais de um agente.

No isolamento de espécimes coletados por aspirado traqueal de pacientes com pneumonia nos hospitais participantes do NNIS (2001), as bactérias foram isoladas em 73% e os fungos estiveram presentes em 4%, demonstrando a importância crescente destes microrganismos, principalmente no paciente imunodeprimido ou submetido à terapia antimicrobiana de largo espectro.

Situações especiais podem determinar surtos de infecção por germes particulares. O risco de infecção por *Aspergillus spp* pode ser maior durante a realização de construções e reformas no hospital. No líquido de nebulizadores, por exemplo, pode ocorrer o crescimento de *Pseudomonas sp*, *Xantomonas sp*, *Flavobacterium sp*, *Legionella sp* ou Micobactérias atípicas, aumentando o risco para pneumonia por estes agentes.

O “SENTRY Antimicrobial Surveillance Program” é um programa mundial de vigilância de resistência bacteriana. Esse programa tem como objetivo avaliar várias regiões do mundo de forma longitudinal utilizando testes de sensibilidade de referência para avaliação de sensibilidade, coletando bactérias de importantes sítios de infecções; avaliar a ação de um grande número de antimicrobianos utilizando técnicas moleculares de tipagem para a avaliação da disseminação de cepas

resistentes e de mecanismos de resistência molecular e divulgar rapidamente os resultados em congressos e revistas médicas. Os resultados publicados do SENTRY (SADER *et al.*, 1999a) estão resumidos na Tabela 2.

Na Tabela 3, estão apresentados os resultados de sensibilidade bacteriana do SENTRY publicados por Sader *et al.* (1999a). Observe-se o perfil de sensibilidade de *Acinetobacter spp.*, para o qual apenas imipenem mostrou ser efetivo.

Tabela 2 - Patógenos isolados do trato respiratório inferior de pacientes com pneumonia hospitalar, internados em hospitais latino-americanos que participam do SENTRY. 1997. 556 amostras.

Espécie	Nº de amostras (%)
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	149 (26,8)
2. <i>Staphylococcus aureus</i>	127 (22,8)
3. <i>Acinetobacter spp.</i> ^a	66 (11,9)
4. <i>Klebsiella spp.</i> ^b	56 (10,1)
5. <i>Enterobacter spp.</i> ^c	40 (7,2)
6. <i>Escherichia coli</i>	33 (5,9)
7. <i>Serratia marcescens</i>	20 (3,6)
8. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	13 (2,3)
9. <i>Enterococcus</i>	11 (2,0)
10. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (1,4)
11. Outras espécies (33 amostras de 13 espécies) ^d	33 (5,9)

^a Inclui *Acinetobacter anitratus* (7), *Acinetobacter baumannii* (42), *A. calcoaceticus* (1) e *acinetobacter spp.* (16)

^b Inclui *K. oxytoca* (quatro amostras) e *K. pneumoniae* (52 amostras).

^c Inclui *E. aerogenes* (12), *E. cloacae* (16) e *Enterobacter spp.* (12)

^d *Aeromonas hydrophila* (1), *Alcaligenes xylosoxidans* (1), *Burkholderia cepacia* (6), *Citrobacter spp.* (5), *Flavobacterium indologenes* (3), *Hafnia alvei* (1), *Morganella morganii* (3), *Proteus mirabilis* (3), *P. vulgaris* (3), estafilococos coagulase-negativos (4), *Haemophilus influenzae* (2), *Moraxella catarrhalis* (2) *Streptococcus spp* β -hemolítico do grupo B(1).

Tabela 3 – Atividade antimicrobiana de 18 antibióticos contra as espécies mais prevalentes em trato respiratório no Brasil , 1999.

Antibiótico	Espécie (ordem de frequência / n° de amostras testadas)				
	<i>P. aeruginosa</i> (1/62)	<i>Acinetobacter</i> <i>spp</i> (3/33)	<i>Enterobacter</i> <i>spp</i> (4/29)	<i>Klebsiella spp</i> (5/27)	<i>E. coli</i> (6/15)
	% Sens	% Sens	% Sens	% Sens	% Sens
Ceftriaxona	8,1	15,2	62,1	70,4(33,3)*	73,3(26,7)*
Ceftazidima	59,7	18,2	62,1	77,8(33,3)*	93,3(26,7)*
Cefepime	67,7	36,4	96,6	88,9	73,3
Aztreonam	43,5	3,0	62,1	74,1(33,3)*	73,3(26,7)*
Imipenem	67,7	81,8	100,0	100,0	100,0
Piperacilina/ Tazobactam	74,2	33,3	65,5	74,1	73,3
Amicacina	59,7	27,3	79,3	88,9	93,3
Ciprofloxacina	56,5	24,2	79,3	92,6	93,3
Gentamicina	53,2	26,4	75,9	77,8	73,3
Ampicilina	0,0	3,0	6,9	0,0	73,1

*O numero entre parênteses indica a percentagem de cepas com o fenótipo ESBL(*Extended – spectrum β -lactamases*)

Adaptado de SADER, H.S. e cols. Separata de Arquivos Brasileiros de Medicina, v. 73 , n. 3, 1999.

Nos trabalhos de Johanson *et al.* (1960), foram isoladas bactérias gram-negativas em 72,8% dos casos avaliados. Bactérias gram-positivas foram isoladas em apenas 27,2 %, sendo a grande maioria *S. aureus* (22,8% do total). A alta prevalência de bacilos gram-negativos não-fermentadores, especialmente *Acinetobacter spp*, foi um dos resultados mais interessantes do estudo.

A importância de *Acinetobacter spp* no ambiente hospitalar aumentou rapidamente nos últimos anos. A pressão seletiva, causada pelo uso abusivo de antimicrobianos de amplo espectro, é um dos principais fatores relacionados ao surgimento da colonização por este patógeno, segundo Sader *et al.* (1999b). Além disso, uma vez introduzido no ambiente hospitalar, sua erradicação torna-se difícil e a disseminação tanto intra quanto inter-hospitalar ocorre de maneira rápida e ampla (SADER *et al.*, 1999b).

As pneumonias hospitalares são freqüentemente polimicrobianas com predomínio de bactérias gram-negativas (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995; CDC, 2001). A alta prevalência de bacilos gram-negativos não-fermentadores e enterobactérias encontrados no SENTRY sugere que a maioria das amostras se origina de pacientes com longa internação e/ou uso prolongado de antimicrobianos. Este fato explicaria também a baixa incidência de *Haemophilus influenzae* e *S. pneumoniae*, uma vez que a ocorrência de pneumonia hospitalar por esses patógenos está associada à ausência de antibioticoterapia prévia (SADER *et al.*, 1999a). Os autores chamam à atenção para o fato de que esses organismos são fastidiosos e as dificuldades de isolamento pelos centros participantes podem ter sido um fator determinante desse achado.

Os resultados de sensibilidade do SENTRY das espécies mais prevalentes no Brasil, isoladas do trato respiratório, evidenciam: *P. aeruginosa*/imipenem 67,7%; *P. aeruginosa*/ceftazidime 59,7%; *P. aeruginosa*/piperacilina/tazobactam 74,2%; *P. aeruginosa*/amicacina 59,7%; *P. aeruginosa*/ciprofloxacina 56,5%; *Acinetobacter spp*/ceftazidima 18,2%; *Acinetobacter*/cefepime 36,4%; *Acinetobacter spp* /imipenem 81,8%.

Medeiros e Sader (1999) publicaram resultados de estudos realizados em várias instituições em São Paulo, tais como o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo; o Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina, e o Hospital do Servidor Público Estadual, nos quais a PH está entre as mais freqüentes infecções em terapia intensiva. Dos fatores de risco identificados no trabalho como causadores do aumento da letalidade, a colonização foi um dos mais importantes, principalmente por microrganismos considerados de alto risco (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* e outros bacilos gram-negativos, *E. faecalis*, *S. aureus*, *Candida spp* e *Aspergillus spp*).

Os dados do NNIS de 1980 a 1986, de hospitais dos Estados Unidos, mostram que 60 a 70% das PH são causadas por bacilos gram-negativos, segundo a distribuição mostrada na Tabela 1.

O estudo SENTRY realizou, em 1997, um projeto de vigilância epidemiológica das PH dos hospitais brasileiros citados cujos dados estão na Tabela 2. Os autores compararam esses dados com os dados do NNIS (2001) e

encontraram semelhanças significativas como, por exemplo, a incidência da *P. aeruginosa*, da família *Enterobacteriaceae* e do *S. aureus* e algumas diferenças, que foram ressaltadas, como a prevalência de *Acinetobacter spp* (3º mais freqüente) e enterobactérias, como o *Enterobacter spp* e a *Serratia spp*, 4º e 7º mais freqüentes. Segundo os autores estas espécies apresentam grande probabilidade de desenvolver resistência durante o tratamento com cefalosporinas de terceira geração e penicilinas de amplo espectro, especialmente em infecções como pneumonia, onde o inóculo bacteriano é extremamente alto. Observação importante é feita quanto ao grau de resistência encontrado entre bacilos gram-negativos não-fermentadores como a *P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

Infecções mistas são comuns principalmente em pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995).

O papel dos vírus não foi ainda muito estudado, mas parece ser importante, principalmente quando surtos de viroses são evidenciados na comunidade e oportunamente podem ser transmitidos aos pacientes internados pela equipe de saúde e pelos visitantes.

Rello *et al.* (1991) relataram importantes resultados sobre a etiologia de pneumonias hospitalares associadas à ventilação mecânica (PAV). Comparando seus resultados com dados da literatura e com estudos realizados em outras localidades, esses autores encontraram uma variação significativa de região para região. Concluíram que as causas de PAV variaram marcadamente nos três grupos em estudo (Madrid, Barcelona e Sevilha) e que a prática de prescrição empírica para pneumonias hospitalares deveria basear-se nas informações atualizadas de cada região.

Como fica evidente, a distribuição dos agentes que mais freqüentemente causam pneumonia hospitalar pode variar muito com a região geográfica. Essa constatação levou os serviços assistenciais hospitalares a produzirem seus próprios resultados e a implementarem sistemas de vigilância epidemiológica para que forneçam tais informações, consideradas de extrema importância para orientar a terapêutica.

1.2.1 Resistência bacteriana

O início da terapia antimicrobiana aconteceu na década de 40, antes da Primeira Grande Guerra Mundial. De Paul Ehrlich a Fleming e à Engenharia Genética, desenrolou-se uma cadeia de eventos científicos que culminou num dos mais revolucionários feitos da Ciência: o controle de algumas doenças infecciosas com o emprego de antimicrobianos.

A História nos mostra o sofrimento de pacientes e a perda de parte de populações acometida de doenças causadas por microrganismos que, nos dias de hoje, poderiam ser combatidos com antimicrobianos. Corcoran *et al.* (1983) fizeram uma análise psico-social do tema e concluíram que o papel desses agentes infecciosos em nosso desenvolvimento social, religioso, econômico, político e cultural foi e é muito importante. Da mesma maneira, podemos inferir que os antimicrobianos realmente causaram uma revolução na prática médica e no desenvolvimento das sociedades humanas. Segundo Corcoran (1983), não podemos saber o que seria o mundo hoje caso não houvesse um conhecimento, pelo menos empírico, acerca dos antimicrobianos; e que a era dos antibióticos ilustra um velho princípio acerca do equilíbrio da natureza: quando o sistema é perturbado – nesse caso por um novo conhecimento capaz de manter ou prolongar a vida humana – atinge-se um novo equilíbrio. Por sermos capazes de tratar e manter vivos mais pacientes por mais tempo, promovemos o prolongamento da vida nos extremos de idade e o aumento da população susceptível a infecções hospitalares. Assim, as doenças infecciosas clássicas, que tiveram com o advento do antimicrobiano um controle louvável, foram substituídas, em parte, por uma nova entidade clínica infecciosa – as Infecções hospitalares – que surgiram com força, pelo aumento da população suscetível, consequência do prolongamento de vida e, mais ainda, pela invasividade da tecnologia médica no contexto da moderna assistência médica.

A euforia da resposta bacteriana aos antimicrobianos deu passagem à preocupação quando, na década de 60, surgiram as primeiras manifestações de resistência de *Staphylococcus aureus* à penicilina. Desde então, desenvolveram-se novas drogas antimicrobianas, mas, em paralelo a isso, novos mecanismos de

resistência foram fenotipicamente expressados pelos microrganismos. Ao longo dessa década, demonstrou-se a transferência de material genético entre bactérias do mesmo gênero e também de gêneros diferentes, acarretando o aparecimento de cepas multi-resistentes (RICE *et al*;1996). Também nessa década, foi descrita a resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina (MRSA – *methicilin resistant Staphylococcus aureus*) e à oxacilina (ORSA – *oxacilin resistant Staphylococcus aureus*) ROSSI *et al* (2001), TENOVER *et al* (1998).

Nos anos 80, estes MRSA e ORSA tornaram-se endêmicos na maioria dos hospitais ao redor do mundo. A vancomicina tornou-se, assim, a única opção terapêutica para as infecções causadas por esses agentes. No entanto, em 1996, a primeira cepa de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade diminuída à vancomicina (VISA) surgiu no Japão e, um ano depois, nos Estados Unidos (NCCLS, 2000).

A resistência bacteriana pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é aquela que é resultante de uma característica natural da bactéria (RICE *et al*;1996). Pode ser espécie-específica ou gênero-específico. Como exemplo, citamos a resistência de *Klebsiella* à ampicilina. A resistência adquirida pode ocorrer por qualquer um destes mecanismos genéticos: mutação ou transferência de DNA (Transdução Fágica, Transformação ou Conjugação). Pode manifestar-se como uma inativação enzimática, alteração da permeabilidade da membrana, efluxo ativo de antibióticos e por alteração do sítio de ligação do antimicrobiano ROSSI *et al* (2001).

Segundo princípios simples que são aceitos a longo tempo, a evolução é um processo lógico e relativamente lento. Assim é a evolução no campo da genética bacteriana. Uma única mutação de um DNA cromossômico de uma bactéria leva certamente a uma alteração bioquímica única na progênie. No caso de células procarióticas como as bactérias, essas mutações podem ter conseqüências múltiplas. Um novo padrão de comportamento (fenótipo) pode incluir resistência a mais de um antibiótico, aos quais a célula original era sensível. A resistência a mais de um antibiótico, em conseqüência de uma mutação singular, revela que os antibióticos envolvidos devem ter modos de ação similares, dependem de um mesmo receptor ou devem, ainda, pertencer ao mesmo grupamento químico(RICE *et al*;1996).

Sabe-se, no entanto, que a informação genética, especialmente em bactérias, leveduras e fungos, é extremamente móvel, e que existem diversas vias pelas quais sua composição e função podem alterar-se de forma rápida e dramática.

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de uma pneumonia é um procedimento que tem, basicamente, três propósitos: 1) determinar se o paciente tem pneumonia a partir dos sinais e sintomas observados; 2) identificar o agente etiológico; e 3) definir a severidade da doença (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995).

A estratégia diagnóstica vai desde uma abordagem clínica à utilização de métodos diagnósticos invasivos e, portanto, é dividida em: diagnóstico clínico – no qual são aplicados os critérios e as definições de pneumonia e a classificação da severidade –, e diagnóstico etiológico – quando o agente causal é identificado.

1.3.1 Diagnóstico clínico

Em um paciente hospitalizado que desenvolve os sintomas clássicos de febre, mal-estar, tosse, escarro purulento e sinais radiológicos de consolidação pulmonar, o diagnóstico de pneumonia hospitalar é fortemente suspeito.

Algumas vezes, contudo, esses achados podem ser associados a outras manifestações clínicas que não a pneumonia, como nos casos de infarto pulmonar, atelectasia, edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória do adulto, hemorragia pulmonar, vasculite e embolia pulmonar (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995).

Vários critérios foram estabelecidos para o diagnóstico clínico de pneumonia hospitalar em pacientes com ventilação mecânica. Em 1972, Johanson e cols. foram os primeiros a estabelecer critérios clínicos diagnósticos para pneumonias hospitalares. Muitos autores adotaram ou modificaram a definição originalmente usada por Johanson, em cujo trabalho o diagnóstico de pneumonia é determinado quando o paciente apresenta evidência radiológica de infiltrado

pulmonar (BARSIE *et al.*, 1999), febre (BARTLETT *et al.*, 1986; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995), leucocitose (BASELSKI, 1993) e secreção purulenta.

O CDC, Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, publicou, em 1999, uma lista de critérios a serem usados como base no diagnóstico clínico das pneumonias (ZAMORANO; TORZAN FILHO, 1999), enumerados a seguir:

- Critério 1: Suspeita clínica de pneumonia, baseada em dados de exame clínico, como percussão demonstrando macicez ou submacicez, ou ausculta pulmonar com crepitações, associada a, pelo menos, um dos seguintes achados: escarro purulento ou mudança da característica do mesmo (cor, odor e quantidade); hemocultura positiva; cultura de aspirado trans-traqueal, biópsia pulmonar ou aspirado brônquico positivo.
- Critério 2: Raios-X de tórax com infiltrado novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou derrame pleural, associado a, pelo menos, um dos seguintes achados: escarro purulento ou mudança da sua característica; hemocultura positiva; cultura positiva de aspirado ou biópsia pulmonar; presença de vírus ou antígeno em secreção respiratória; sorologia positiva; evidência histopatológica de pneumonia.
- Critério 3: Em criança com idade menor ou igual a um ano, o encontro de dois dos seguintes sinais: apnéia; taquicardia; bradicardia; sibilos; roncos ou tosse, em associação com um ou mais dos achados: aumento da produção de secreção respiratória; escarro purulento ou mudança da característica do escarro; hemocultura positiva; cultura positiva de aspirado trans-traqueal, biópsia pulmonar ou aspirado brônquico; presença de vírus ou antígeno em secreção respiratória; sorologia positiva; evidência histopatológica de pneumonia.
- Critério 4: Criança com idade menor ou igual a 1 ano, com raios-X de tórax mostrando infiltrado novo ou progressivo, cavitação, consolidação ou derrame pleural, associado a, pelo menos, um dos seguintes achados: aumento da produção de secreção respiratória; escarro purulento ou mudança da característica do escarro; hemocultura positiva; cultura positiva de aspirado trans-traqueal, biópsia pulmonar ou aspirado

brônquico; presença de vírus ou antígeno em secreção respiratória; sorologia positiva; evidência histopatológica de pneumonia.

O desenvolvimento dessas manifestações clínicas em pacientes previamente saudáveis e isentos de doença pulmonar é invariavelmente indicativo de pneumonia. Contudo, os pacientes com ventilação mecânica frequentemente desenvolvem outras condições que podem mascarar esse quadro. Além do mais, esses pacientes podem apresentar secreção purulenta causada por outra condição que não a pneumonia, originada, por exemplo, de sinusites, do estômago ou da orofaringe, que se acumula acima do balonete do tubo endotraqueal e penetra na árvore respiratória inferior quando o tubo é manipulado. Portanto esta secreção carrega microrganismos potencialmente patogênicos que colonizam o terço proximal do tubo.

Meduri (1990) apresentou uma análise dos trabalhos de vários autores, dos quais concluiu que os critérios clínicos para o diagnóstico de pneumonia, sozinhos, eram insuficientes para diagnosticar infecção pulmonar em pacientes com ventilação mecânica com diferentes formas de insuficiência respiratória aguda (IRA) (JOHANSON *et al.*, 1972; CRAVEN *et al.*, 1986; DRIHS *et al.*, 1987). Concluiu, também, que na autópsia de pacientes com síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), os achados evidentes de pneumonia foram eminentemente histológicos (69%), os quais não foram evidenciados *ante-mortem* (43%). Num estudo *post-mortem* de 26 pacientes com pneumonia sem SARA, a pneumonia foi encontrada em 6, dos quais 4 não foram reconhecidos *ante-mortem* (66% de falso negativo). Embora a PAV seja subdiagnosticada *ante-mortem*, com a autópsia, este diagnóstico, ao contrário, é mais próximo da realidade.

Nessa sua avaliação, Meduri concluiu, também, que a pneumonia ocorre menos frequentemente do que é clinicamente suspeitada. Essas conclusões originaram-se de estudos que contemplavam as seguintes afirmativas: 1) a pneumonia é um achado *post-mortem* evidente e significativo em pacientes ventilados, principalmente os com SARA; 2) embora os pacientes com VAP desenvolvam todo o complexo clínico diagnóstico compatível, nenhum esquema de critérios é acurado o suficiente para prever pneumonia; 3) pneumonia é frequentemente subdiagnosticada em SARA, mas “supradiagnosticada” em IRA.

Essa análise reflete a dificuldade de diagnosticar a pneumonia e as limitações dos métodos utilizados.

O paciente sobrevive se a pneumonia hospitalar é diagnosticada precocemente e tratada corretamente. Dois estudos mostraram que a instituição de terapêutica antimicrobiana apropriada afeta significativamente a taxa de sobrevivência (LUNA *et al.*, 1990; FIEL *et al* 2001.).

1.3.2 Diagnóstico etiológico

O diagnóstico etiológico encerra a questão principal formulada na hipótese diagnóstica: “o que causa esta afecção?” Antes dessa resposta, isto é, até que a causa seja determinada, é difícil formular um prognóstico ou mesmo, apesar de mais urgente, instituir uma terapia dirigida a um agente específico.

Muitas vezes, por ser urgente a adoção dessa conduta – e não se dispor do conhecimento da etiologia –, inicia-se uma terapia empírica enquanto se aguarda o resultado da investigação etiológica. Nesse momento, o clínico se vê diante de uma situação de causa-efeito na qual apenas o efeito é evidente, e é levado a usar o seu conhecimento, sua experiência com casos semelhantes e resultados similares publicados na literatura para inferir uma provável causa e planejar uma estratégia terapêutica.

A terapia empírica é, assim, uma prática muito freqüente no manejo de casos de pneumonias hospitalares, uma vez que o diagnóstico etiológico, por questões técnicas, demanda certo tempo até a sua conclusão.

O diagnóstico etiológico das pneumonias hospitalares baseia-se nos seguintes procedimentos: cultivo de espécimes do trato respiratório inferior, hemocultura e biópsia “a céu aberto”.

A técnica de cultivo compreende a identificação e a determinação da sensibilidade a antimicrobianos dos microrganismos isolados e a bacterioscopia – que consiste num método coadjuvante para a cultura, além de prestar um importante papel na triagem dos espécimes cultivados (CARVALHO, 1997).

Existem vários métodos de coleta de espécimes respiratórios, cada qual com suas respectivas sensibilidades e especificidades (Quadro 4).

Quadro 4 - Sensibilidade, especificidade, custo e risco de técnicas para diagnóstico de pneumonia.

Técnica	Sens (%)	Espec (%)	Custo (US\$)	Risco
Escarro	50	50	100	Nenhum
Aspirado traqueal	90	50	100	Sangramento mínimo
Asp.traqueal c/ cultura quantitativa	80	90	150	Sangramento mínimo
Escovado protegido	60	95	1.800	Sangramento, hipóxia
Lavado broncoalveolar	89	90	1.800	Sangramento, hipóxia
Aspirado com agulha fina (Biópsia)	70	95	3.500	Sangramento, pneumotórax

BAUGHMAN, R. P.; CONRADO, E. C. Diagnosis for lower respiratory tract infectious. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*, v.33, p.131-139, 1999.

1.3.2.1 Cultivo de espécimes respiratórios

O diagnóstico etiológico das pneumonias é determinado pelo isolamento do agente causal, dependendo da concentração de microrganismos estabelecida por um ponto de corte para cada tipo de material coletado.

No Quadro 5, vemos os resultados do estudo de Zamorano e Torezan Filho (1999), com base no qual determinam a eficiência dos diversos métodos de obtenção de espécimes respiratórios. Podemos ver que o LBA tem uma sensibilidade de 80 a 100%, e especificidade de 75 a 100% para um ponto de corte de 10^4 UFC/ml (unidades formadoras de colônia).

Todo processo diagnóstico demanda um trabalho intenso de coleta de dados, formulação de hipóteses, avaliação de dados e conclusão.

A abordagem clínica pode ser muito bem elaborada e, ainda assim, o paciente ser tratado de uma falsa pneumonia. Nem todo paciente com evidências clínicas de PH apresenta infecção do trato respiratório inferior, e muitos processos

não-infecciosos podem levar a infiltrados pulmonar e febre. Processos que mimetizam pneumonia incluem: insuficiência cardíaca congestiva, atelectasia, tromboembolismo pulmonar, reação a drogas, hemorragia pulmonar e síndrome respiratória aguda do adulto.

O diagnóstico etiológico, por seu lado, tem um conjunto de problemas diferentes do clínico, incluindo o custo dos procedimentos e a necessidade de laboratórios especializados e de habilidade técnica do pessoal envolvido.

Independentemente da abordagem escolhida, todo paciente suspeito de pneumonia hospitalar requer uma avaliação diagnóstica criteriosa.

Quadro 5 – Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo das técnicas para diagnóstico de pneumonia.

Técnica	“Cut-off” da Cultura	Sensibilidade	Especificidade	Vr. preditivo +
Aspirador traqueal	1.00.000	52-100%	29-100%	45-100%
Lavado broncoalveolar	1.0.000	80-100%	75-100%	76-100%
Asp. cateter protegido	1.0.000	61-100%	64-100%	63-100%
Escovado broncoalveolar	1.000	65-100%	60-100%	62-100%

ZAMORANO, P. O.; TOREZAN FILHO, M. A. Pneumonia hospitalar. In: FERNANDES, A. T.; FERNANDES, M. O. V.; RIBEIRO FILHO, N. (Ed.). Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 516-528.

Existem controvérsias quanto à eficiência dos métodos de cultivo utilizados para o diagnóstico de pneumonias no paciente hospitalizado.

No Consenso da *American Thoracic Society* (1995), o diagnóstico etiológico das pneumonias hospitalares pode ser feito por meio da cultura de aspirado trans-traqueal, sangue ou líquido pleural. O estudo considera que o aspirado traqueal e o escarro podem contribuir com o diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* ou *Legionella spp*, enquanto técnicas invasivas de coleta de material são utilizadas para o isolamento de agentes causais na maioria das pneumonias hospitalares, quando é necessário que o material seja cultivado quantitativamente.

Essas técnicas invasivas geralmente são indicados para pacientes entubados, e requerem técnicas de coleta como o lavado broncoalveolar (LBA) ou o escovado com cateter protegido (ECP). O crescimento bacteriano nestes espécimes

é quantificado e o diagnóstico etiológico é estabelecido pelo isolamento de bactérias acima de uma concentração pré-determinada. O consenso da ATS (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995) recomenda um ponto de corte de 10^3 UFC, para o ECP, e de 10^4 ou 10^5 UFC, para o LBA.

Carvalho (1997) utilizou, em seu estudo sobre avaliação de cultura quantitativa de LBA, um ponto de corte de 10^5 UFC, com uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 86%.

Em alguns centros envolvidos na elaboração do Consenso da ATS, os materiais obtidos de LAB e ECP foram avaliados pela coloração de Gram para determinar a presença de bactéria e a procura de microrganismos, particularmente numa localização intracelular (>2% de células). Esse achado foi preditivo de um resultado de cultura quantitativa acima do ponto de corte e também de um resultado positivo na avaliação histológica.

Carvalho (1997) relatou a importância do Gram graduado (GG) utilizando os três parâmetros predeterminados, ou seja, polimorfonucleares (PMN) ≥ 10 /campo; bactérias ≥ 10 /campo; e microrganismos intracelulares (MI) > 1% PMN contendo bactérias. Este autor observou uma sensibilidade de 43,0% e uma especificidade de 96%. O valor preditivo (VP) negativo observado foi de 78,8%, portanto, 26,2% de falsos negativos. O VP positivo foi de 86,7%, correspondendo, portanto, 13,3% de falsos positivos. Ao considerar os três parâmetros predeterminados do GG em função do grupo estudado, encontraram uma sensibilidade de 10,0% e uma especificidade de 100,0% com um VP positivo de 100,0% e, portanto, 0,0% de falso positivo, e um VP negativo de 64,0% e, portanto, 35,1% de falsos negativos.

1.3.2.2 Hemocultura

A hemocultura tem tanto valor diagnóstico quanto prognóstico na avaliação de pneumonias hospitalares e pode isolar o agente causal em 8,0% a 20,0% de todos os pacientes com PH.

O aparecimento de uma hemocultura positiva no contexto diagnóstico de uma PH caracteriza um fator de risco para um curso complicado do processo

infeccioso, segundo Bryan e Reynolds (1984). É importante lembrar que, quando uma hemocultura positiva determina o agente causal de uma PH, é fundamental que se exclua um outro sítio infeccioso. Os autores acima citados encontraram uma especificidade baixa para hemocultura como método diagnóstico para PH, uma vez que 50,0% dos pacientes com hemocultura positiva apresentavam infecções em localizações extrapulmonares.

1.3.2.3 Biópsia

Baselski *et al.* (1993) contra-indicaram o uso de biópsia percutânea para o diagnóstico de PH por considerarem o método de baixa sensibilidade apesar da especificidade alta. O Consenso da *American Thoracic Society* não inclui a biópsia na lista de métodos indicados para diagnóstico das pneumonias hospitalares.

1.4 Justificativa

O controle da pneumonia hospitalar é um desafio enfrentado pelos administradores da assistência médico-hospitalar por contribuir com uma grande parcela dos custos assistenciais. A elevação do tempo de permanência hospitalar, causada pela PH, é um dos fatores primordiais desse custo, e tem sido uma preocupação permanente das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

As medidas de controle visam o diagnóstico precoce e a terapia adequada e oportuna. Uma vez que o diagnóstico depende de resultados de cultura que demandam tempo, na maioria das vezes, o tratamento dessas infecções se inicia empiricamente, com bases em resultados de estudos publicados na literatura nacional ou, mais freqüentemente, internacional, devido à escassez de resultados regionais. Como comentado acima, dados de estudos internacionais e da literatura, no entanto, podem não refletir realidade regionais.

O objetivo deste trabalho é fornecer dados regionais de etiologia e sensibilidade de infecções respiratórias para serem utilizados como guia para a terapia empírica em Fortaleza.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência e o perfil de sensibilidade de microrganismos isolados de amostras do trato respiratório, processadas no Laboratório Louis Pasteur, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

2.2 Objetivo específico

Determinar, na amostra acima citada, a prevalência e o perfil de resistência dos agentes microbianos isolados de pacientes com pneumonia hospitalar (PH) e comparar com os de pacientes com pneumonias não-hospitalares (PNH).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

O presente trabalho é um estudo descritivo que visa determinar a prevalência de organismos isolados do trato respiratório de pacientes encaminhados ao Laboratório Louis Pasteur no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

Essas amostras foram processadas pela técnica de Khan, Jones (1987) e Carvalho (1997); e então instituída na rotina do Laboratório.

3.2 A População em estudo

A amostra consiste de pacientes da comunidade e internados em hospitais públicos e privados de Fortaleza, cujo lavado broncoalveolar (LBA) foi processado no Laboratório Louis Pasteur, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001, num total de 1.006 culturas, das quais, 251 foram negativas. As 751 amostras restantes compõem a população deste estudo

O Laboratório Louis Pasteur é um laboratório de Patologia Clínica, privado, que atende a população de Fortaleza, inclusive os hospitais privados e alguns da rede pública do Estado e do Município. É um laboratório de grande porte que processa cerca de 100.000 exames-mês. O Setor de Microbiologia tem pessoal capacitado e equipamentos que permitem o isolamento e identificação da maioria das espécies bacterianas, fungos e micobactérias. Em 1999, o laboratório foi acreditado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC), da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC), ocasião em que recebeu o Certificado de Qualidade. Participa de testes de proficiência da Control-Lab, da SBPC – Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, e do *College of American Pathologists* (CAP). O setor de microbiologia, além da Control-Lab e do CAP, participa também do Programa de Excelência em Microbiologia – PEM do Laboratório Especial de Microbiologia (LEMC), da Escola Paulista de Medicina.

Os hospitais envolvidos no estudo foram: Hospital São Mateus, Hospital MonteKlinikum, Gastroclínica, Clínica Gêneses, Hospital São Raimundo, Instituto José Frota, Prontocardio, Uniclínica, Hospital Batista, Hospital de Messejana, Hospital Antônio Prudente, Hospital da Unimed e Hospital Cura D'ars.

3.3 Dados coletados

Os resultados foram coletados segundo uma ficha padronizada (Anexo), composta de duas partes.

A primeira, além dos dados do paciente, oriundos do registro no laboratório (como nome, sexo, idade, data do exame e posto de coleta ou hospital de onde a amostra foi recebida), inclui informações da pesquisa ao prontuário, como data de internação, e classifica, segundo os critérios estabelecidos, a pneumonia em hospitalar ou comunitária.

Na segunda parte do questionário, foram coletados os dados dos resultados da cultura, compreendendo as espécies isoladas e seus respectivos antibiogramas. As espécies semelhantes, de um mesmo paciente, colhidas na mesma data, foram excluídas.

Para cada espécie bacteriana, usou-se a lista de antibióticos padronizada pelos cartões do equipamento Vitek (bioMérieux Inc., St. Louis, Mo.). No questionário padronizado, todos os antibióticos foram listados por ordem alfabética.

Os pacientes foram classificados segundo o tipo de pneumonia em Pneumonia Hospitalar (PH) , grupo 1 e em Pneumonia Não- hospitalar (PNH), grupo 2 .

Dos 588 pacientes internados, estavam disponíveis apenas 529 prontuários que foram pesquisados para classificar os pacientes segundo o tipo de pneumonia.

A amostra ficou constituída por 751 microrganismos isolados de LBA de pacientes em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001 dos quais obteve-se o perfil de resistência aos antimicrobianos padronizados.

Desses 751 microrganismos, 588 foram isolados de pacientes que estavam em regime de internação hospitalar. Foram pesquisados 529 prontuários cujos pacientes foram classificados em dois grupos: Grupo 1, composto por pacientes com pneumonia hospitalar (PH), n=147, e Grupo 2, formado por pacientes com pneumonia não-hospitalar (PNH) n=382.

3.4 Critérios diagnósticos

3.4.1 Pneumonia

Adotaram-se os critérios para diagnóstico de pneumonia utilizados por Carvalho (1997), fundamentados nos critérios de Johanson *et al.* (1972), considerando-se os seguintes achados clínicos: a) febre > 38 °C; b) leucócitos > 10.000 mm³; c) secreção traqueobrônquica purulenta (Gram evidenciando mais de 25 leucócitos por campo e menos de 10 células epiteliais por campo); d) infiltrado pulmonar visualizado no Raios-X.

Considerou-se diagnóstico definitivo de pneumonia quando foi constatada a presença de 3 dos quatro achados clínicos supracitados.

3.4.2 Pneumonia hospitalar (PH)

Para caracterizar a pneumonia como hospitalar, foi utilizada a definição de infecção hospitalar estabelecida pela Portaria nº 196, de 1985, do Ministério da Saúde, que considera como hospitalar a infecção que surge 72 horas após a internação.

3.4.3 Pneumonia não-hospitalar (PNH)

Foram classificadas como pneumonias não-hospitalares as pneumonias comunitárias que atendiam o critério do o Ministério da Saúde, que as define como aquelas manifestadas no momento da admissão do paciente ao hospital. Na maioria

das vezes encerra o motivo da internação ou está associada à doença de base como co-morbidade.

3.5 Técnica de cultura

As amostras foram recebidas pelo Setor de Microbiologia do Laboratório Louis Pasteur e cultivadas segundo a técnica de Khan e Jones (1987), Carvalho (1997), instituída na rotina do Laboratório Louis Pasteur desde 1996.

Para a identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos, utilizou-se o equipamento Vitek – Biomerieux, exceto para amostras de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Streptococcus pneumoniae* que foram processadas pelo método de difusão em disco de Kirby-Bauer.

Stenotrophomonas maltophilia foi testada pelo método do *E-test*.

Os bacilos gram-negativos entéricos foram testados no Vitek, assim como os não-fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Acinetobacter spp.* A resistência a imipenem das espécies de *Pseudomonas aeruginosa* foi confirmada com o método de difusão em disco de Kirby-Bauer.

A amostra recebida foi centrifugada a 3.000 rpm durante 15 minutos. A seguir, o sobrenadante foi desprezado e o precipitado ressuspendido em igual volume de uma solução de N-acetil-cisteína a 2%. A partir daí, foi agitado em *Vortex* por 60 segundos e, em seguida, o volume resultante foi diluído a uma concentração final de 1:10, a partir do volume inicial, com solução salina estéril, e agitado manualmente. Retirou-se uma alça calibrada em 0,01ml (diluição final 1/1.000) e semeou-se em três placas, sendo uma alçada para cada placa, de ágar-chocolate, ágar-sangue e MacConkey. Manteve-se um período de incubação de 24 horas.

As colônias presentes nas placas foram contadas para se obter uma contagem de unidades formadoras de colônias (UFC) dos microrganismos isolados. As placas foram inspecionadas e as colônias semelhantes foram contadas e multiplicadas por 1.000 para obter a concentração inicial antes da diluição.

Para se atingir o ponto de corte, padronizado em 10^5 UFC, era necessário que a quantidade da colônia avaliada fosse igual ou superior a 100. As contagens inferiores a 10 UFC caracterizavam uma cultura negativa.

Foram consideradas também negativas as culturas com crescimento de *Streptococcus viridans*, uma vez que esse agente é um dos componentes da microbiota encontrada no trato respiratório superior do homem em condições normais; portanto, considerado um resultado não usual e não esperado em culturas de lavado broncoalveolar em pacientes imunocompetentes.

3.5.1 Sistema Vitek (bioMerieux Inc., St. Louis, Mo.)

Para a identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos, foram usados os cartões de identificação e sensibilidade do equipamento Vitek (bioMerieux Inc., St. Louis, Mo.), exceto para amostras de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*, para as quais os antibiogramas foram realizados pelo método de difusão em disco de Kirby-Bauer.

Não foram realizados antibiogramas para os *Streptococcus* do grupo *viridans*, pois, na rotina do laboratório, testa-se apenas isolados de hemoculturas, com a realização da determinação da concentração inibitória mínima para penicilina através do método *E-test*. *Stenotrophomonas maltophilia* também foi testada apenas pelo método *E-test*.

Os bacilos gram-negativos entéricos foram testados no Vitek 1 (bioMerieux Inc., St. Louis, Mo.), assim como os não-fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Acinetobacter spp.* A resistência a imipenem das espécies de *Pseudomonas aeruginosa* foi confirmada com o método de difusão em disco de Kirby-Bauer.

O Sistema Vitek 1 (bioMerieux Inc., St. Louis, Mo.) é um sistema semi-automatizado que identifica e testa a sensibilidade bacteriana. Usa, como princípio, a cinética enzimática de provas bioquímicas que formam o perfil bioquímico de cada espécie em particular. A suspensão da bactéria a ser testada preenche pequenos poços de um cartão de plástico, onde estão os substratos das reações enzimáticas e os fatores de crescimento bacteriano. A bactéria, ao crescer nesses poços, expressa o seu perfil bioquímico padrão. A reação tem como produto final um reagente de cor cujo comprimento de onda é detectado pelo equipamento por colorimetria.

Os resultados de todas as reações, positivos ou negativos, são avaliados pelo banco de dados do programa do computador que os compara com perfis bioquímicos padronizados e emite um laudo de identificação.

O antibiograma do Sistema Vitek é um sistema de teste de sensibilidade baseado no método de diluição em caldo que usa um cartão de 45 poços contendo 16 a 18 antimicrobianos, formato que está em uso desde março de 2000.

O instrumento mede mudanças de turvação numa curva, comparando o crescimento nos poços com concentrações diferentes de antimicrobianos com um poço de controle de crescimento. O resultado é liberado em 4 a 18 horas em CIM (Concentração Inibitória Mínima) e em categorias S – I – R (sensível, indeterminado, resistente), dependendo da taxa de crescimento e do perfil de sensibilidade do microrganismo.

Os cartões contêm, a partir do ano 2000, testes confirmatórios para detectar β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Para os bacilos gram-negativos foi utilizado o cartão GNI do Vitek com algumas provas bioquímicas adicionais, tais como oxidase, dnase, indol, motilidade e crescimento a 42 °C. Para os cocos gram-positivos, utilizaram-se os cartões GPI do Vitek, acrescidos de provas bioquímicas adicionais como catalase, coagulase, sensibilidade à optoquina, sensibilidade à novobiocina, dnase e aglutinação em látex.

3.5.2 Método de Difusão em Disco (Kirby-Bauer)

Foram realizados testes de sensibilidade por difusão em disco dos espécimes de *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococo), utilizando-se a oxacilina (1µg) para a pesquisa de sensibilidade à penicilina. Isolados de Pneumococo com um halo de inibição de $\geq 20\text{mm}$ são sensíveis à penicilina e também à ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, cefaclor, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxime, imipenem e meropenem. São testados também para eritromicina (15µg), sulfametoxazol/trimetoprim (1,25/23,75 µg), tetraciclina (30 µg), levofloxacina (5 µg), cloranfenicol (30 µg), rifampicina (5 µg) e vancomicina (30 µg). Amostras que apresentaram halos de inibição $\leq 19\text{mm}$ foram avaliados por métodos quantitativos da fita do *E-test* (Probac), para determinação da CIM de penicilina.

3.5.3 Método de determinação da CIM pela utilização do E-test

Esse teste foi utilizado para a determinação da CIM de penicilina para Pneumococo e de sulfametoxazol/trimetoprim, piperacilina/tzobactam, ticarcilina/clavulanato e cloranfenicol para *Stenotrophomonas maltophilia*.

O *E-test* é um método quantitativo de avaliação de sensibilidade que utiliza os mesmos princípios de difusão do Kirby-Bauer, com a diferença de utilizar e um gradiente de concentração da droga numa fita, em vez de em disco. A droga se difunde obedecendo a um gradiente de concentração pré-estabelecido, que varia de 0,0016 a 256 µg/ml. O organismo, ao interagir com esse gradiente, expressa o poder de inibição da droga até uma determinada concentração que é a Concentração Inibitória Mínima (CIM).

3.5.4 Detecção de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) pelo Vitek

ESBL são enzimas produzidas pelas bactérias e carregadas em material genético da bactéria (plasmídio).

Essas enzimas são potentes e possuem a capacidade de degradar os antibióticos betalactâmicos com exceção dos carbapenens. Sanders *et al.* (1996) avaliaram a capacidade do Vitek de detectar ESBL e chegaram à conclusão de que este método apresentou uma sensibilidade de 99,51.

O teste de detecção de ESBL pelo Vitek é um teste de sinergia de antibióticos, automatizado nos cartões de antibiograma, utilizando, como marcador, a ceftazidima e a cefotaxima, ambas com e sem ácido clavulânico, como inibidor. O teste é interpretado com bases na diferença de crescimento bacteriano nos poços com e sem inibidor.

3.6 Controle de qualidade

3.6.1 Objetivo

Todo o processamento das amostras teve a garantia do Plano de Qualidade do Setor de Microbiologia cujo roteiro de ações, pertinentes ao controle de qualidade interno e testes de proficiência (Programas de Levantamento Externo), é resumido a seguir.

3.6.2 Controle de qualidade interno

O controle de qualidade do Vitek foi feito segundo o Manual de Qualidade do Vitek, editado pela bioMerriex, utilizando-se as seguintes cepas ATCC, segundo o M2-A7 do *National Committee for Clinical Laboratory Standardization-NCCLS* (2000):

ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*

ATCC 35218 *Escherichia coli*
ATCC 25922 *Escherichia coli*
ATCC 29213 *Staphylococcus aureus*
ATCC 29212 *Enterococcus faecalis*

O controle do antibiograma manual (Kirby-Bauer) de sensibilidade em discos foi feito semanalmente, segundo o documento M2-A7 do NCCLS (2000) com as seguintes cepas:

ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*
ATCC 25923 *Staphylococcus aureus*
ATCC 49619 *Streptococcus pneumoniae*

O teste com o Pneumococo correu simultâneo com o teste da rotina.

Para bacilos gram-negativos, utilizou-se, como controle, a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, e, para cocos gram-positivos, a cepa controle ATCC 5923 de *Staphylococcus aureus*.

A cepa ATCC 49619 de *Streptococcus pneumoniae* foi utilizada como controle do antibiograma pelo método de difusão em disco para teste de Pneumococo cujo controle correu junto com o teste.

O controle do antibiograma automatizado do Sistema Vitek foi feito semanalmente no próprio *software* do sistema na seção de controle de qualidade, o qual organizou as ações de controle e emitiu relatórios de desvios a cada teste.

O controle do *E-test* foi realizado no momento do uso, a cada corrida, com as seguintes cepas: ATCC 27853 *Pseudomonas aeruginosa*, para gram-negativos, e ATCC 25923 *Staphylococcus aureus*, para gram-positivos.

Para o controle dos cartões de identificação do Sistema Vitek, os cartões de identificação foram controlados a cada lote com cepas ATCC referidas acima, segundo esquema do próprio sistema. O programa de controle de qualidade do Vitek organiza as ações de controle e a cada teste emite relatórios de resultados e desvios.

O controle de provas bioquímicas foi feito a cada lote, usando cepas ATCC referidas acima e cepas isoladas da rotina, seguindo o esquema do documento M22-A2 do NCCLS (2000).

O controle dos meios de cultura foi feito a cada lote com cepas da rotina, segundo esquema recomendado pelo M22-A2 do NCCLS (2000).

As colorações foram controladas diariamente, a cada corrida, com cepas da rotina.

Para o controle da autoclave, o controle de temperatura foi feito com fita termossensível a cada ciclo e anotada na planilha de controle. Semanalmente foram realizados os controles biológicos, usando tubos controle com *Bacillus stearothermophilus* padronizado para essa finalidade.

3.6.3 Controle de Qualidade Externo

O laboratório participa de testes de proficiência da Control-Lab, da SBPC – Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, e do *College of American Pathologists* (CAP). O setor de microbiologia, além da Control-Lab e do CAP, participa também do Programa de Excelência em Microbiologia – PEM do Laboratório Especial de Microbiologia (LEMC), da Escola Paulista de Medicina.

3.6.4 Controle de temperatura de equipamentos

A temperatura dos equipamentos foi controlada utilizando-se termômetros calibrados contra uma referência.

- Geladeira: o controle da temperatura (2 a 8 °C) foi realizado com termômetros aferidos contra uma referência e também pela verificação do tubo com água congelada invertido de cabeça para baixo no compartimento do congelador da geladeira;

- *Freezers*: o controle de temperatura foi feito com termômetro aferido (15 a 25 °C) e também pela verificação do tubo com água congelada invertido de cabeça para baixo;
- Estufas: o controle das estufas foi realizado com termômetro aferido contra uma referência ($36 \pm 1^\circ \text{C}$).

3.6.5 Controle de temperatura de ambiente

O controle de temperatura de ambiente foi realizado somente nas salas em que, por possuírem reagentes ou equipamentos no seu interior, requeriam climatização específica. Nesses casos, o controle de temperatura ambiental foi feito diariamente, com termômetro aferido contra uma referência.

3.6.6 Controle de reagentes, kits e materiais analíticos

Cada lote de meio de cultura (tubo ou placa) preparado no laboratório foi submetido a um teste de esterilidade que consiste na incubação do mesmo a 35 °C por 24 horas, seguido da observação de crescimento microbiano.

Todos os meios de cultura preparados no laboratório foram testados para certificar o pH final recomendado pelo fabricante e foram também testados, a cada lote, com microrganismos (teste de cepa) segundo os critérios citados no item anterior.

3.7 Testes estatísticos utilizados na pesquisa

Os dados do questionário foram digitados no Epi-Info, versão 6.04d, e analisados no Stata, versão 7.0.

Foram utilizados testes de χ^2 (qui-quadrado) de Pearson e χ^2 de Fisher. Este último foi indicado quando um dos valores esperados era menor do que cinco.

O nível de significância adotado para os testes foi de 95% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

De janeiro de 1996 a dezembro de 2001, os LBA encaminhados ao Laboratório Louis Pasteur totalizaram 1.006 culturas. Destas, 251 foram negativas. As 751 amostras restantes compõem a casuística foco deste estudo, distribuída segundo a origem nas Tabelas 4 e 5.

Essa casuística era constituída de 436(58,0%) homens e 315 (42,0%) mulheres. Do ponto de vista da origem, a amostra foi dividida em pacientes que estavam em regime ambulatorial (163) e pacientes hospitalizados (588).

Na pesquisa ao prontuário médico dos 588 pacientes internados, somente 529 pacientes foram pesquisados e distribuídos em dois grupos.

No Grupo 1 (n=147), classificaram-se os pacientes com pneumonia hospitalar (PH), notificada segundo os critérios do CDC.

No Grupo 2 (n=382), foram incluídos os pacientes que apresentavam infecção respiratória no ato da admissão e não registraram, durante a internação, nenhum episódio de infecção hospitalar para aquele hospital e, portanto, foram classificados, para as finalidades deste estudo, como casos de pneumonia não-hospitalar (PNH).

Tabela 4 – Número e proporção das amostras, segundo a origem.

Hospital	Nº	%
Hospital 1	236	31,42
Ambulatório	221	29,43
Hospital 2	129	17,18
Hospital 3	49	6,52
Hospital 4	39	5,19
Hospital 5	39	5,19
Hospital 6	10	1,33
Hospital 7	10	1,33
Hospital 8	5	0,67
Hospital 9	4	0,53
Hospital 10	3	0,40
Hospital 11	2	0,27
Hospital 12	2	0,27
Hospital 13	2	0,27
Total	751	100,00

Tabela 5 - Características da população de pacientes submetidos a LBA, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001, em Fortaleza. Amostras encaminhados ao Laboratório Louis Pasteur.

Variáveis	Nº	%
Sexo (n=751)		
Homens	436	58,0
Mulheres	315	42,0
Faixa etária em anos (n=751)		
25 ou menos	25	3,3
26 a 50	73	9,7
51 a 75	308	41,0
75 ou mais	268	35,7
Ignorada	77	10,3
Origem da amostra (n=751)		
Hospital	588	78,3
Ambulatório	163	21,7

Tabela 6 – Distribuição de microrganismos isolados de lavado broncoalveolar de pacientes. Fortaleza, janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

Microrganismos	No	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	232	30,85
<i>Staphylococcus aureus</i>	161	21,28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64	8,51
<i>Acinetobacter spp</i>	61	8,11
<i>Candida spp</i>	35	4,65
<i>Serratia marcescens</i>	35	4,65
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	25	3,32
<i>Burkholderia cepacia</i>	23	3,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	18	2,39
<i>Enterobacter cloacae</i>	17	2,26
<i>Enterobacter aerogenes</i>	16	2,13
<i>Escherichia coli</i>	15	1,99
Outros*	49	6,78
Total	751	100,00

**Enterococcus faecalis*(11); *Haemophilus influenzae*(8); *Streptococcus pneumoniae*(8); *Alcaligenes spp*(5); *Citrobacter freundii*(3); *Flavobacterium spp*(3); *Proteus mirabilis*(2); *Pseudomonas fluorescens*(2); *Staphylococcus epidermidis*(2); *Citrobacter koseri*(1); *Pantoea agglomerans*(1); *Klebsiella oxytoca*(1); *Providencia stuarti*(1); *Staphylococcus saprophyticus*(1).

A distribuição da amostra segundo a etiologia encontrada foi feita considerando três diferentes focos: a) a distribuição geral dos 751 microrganismos isolados em ordem decrescente de frequência (Tabela 6); b) a distribuição dos microrganismos isolados de pacientes com PH (Tabela 7) e c) a distribuição dos microrganismos isolados de pacientes com PNH (Tabela 8).

Observamos que, no geral, *P. aeruginosa*, à semelhança do que mostra a literatura (SADER, 1999a), é o agente mais freqüente com 232 casos (30,85%), seguida por *Staphylococcus aureus* com 160 casos (21,28%), *Klebsiella pneumoniae* com 64 (8,51%) e *Acinetobacter spp* com 61 casos (8,11%).

A quantidade de cepas de *Candida spp* isolada no total (n=751) foi de 35 (Tabela 6), se somadas as três espécies encontradas, *C. albicans* (17), *C. tropicalis* (12) e *C. glabrata* (6). Destas 35 espécies apenas 6 foram isoladas de pacientes com pneumonia hospitalar como mostra a tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição de microrganismos isolados de Lavado Broncoalveolar de pacientes com pneumonia hospitalar, Grupo 1 (PH), internados em

hospitais de Fortaleza, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

Microrganismos	No	%
<i>P. aeruginosa</i>	56	38,10
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	16,33
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	8,16
<i>Acinetobacter spp</i>	12	8,16
<i>Serratia marcescens</i>	10	6,80
<i>S. maltophilia</i>	8	5,44
<i>Burkholderia cepacia</i>	7	4,76
<i>Candida spp</i>	6	4,08
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,68
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0,68
<i>Escherichia coli</i>	2	1,36
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,36
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,68
<i>S. pneumoniae</i>	1	0,68
Outros*	4	2,72
Total	147	100,00

**Alcaligenes xylosoxidans*(1); *Citrobacter freundii*(1); *Flavobacterium spp*(1); *Proteus mirabilis*(1).

Tabela 8 – Distribuição de microrganismos isolados de lavado broncoalveolar de pacientes com pneumonia não-hospitalar, Grupo 2 (PNH), internados em hospitais de Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

Microrganismos	No	%
<i>P. aeruginosa</i>	113	29,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	89	23,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	8,4
<i>Acinetobacter spp</i>	31	8,1
<i>Candida spp</i>	20	5,2
<i>Enterobacter spp</i>	20	5,2
<i>Serratia marcescens</i>	17	4,5
<i>S. maltophilia</i>	13	3,4
<i>Burkholderia cepacia</i>	9	2,4
<i>Escherichia coli</i>	8	2,1
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7	1,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	1,6
<i>S. pneumoniae</i>	4	1,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,8
Outros*	10	2,6
Total	382	100,0

* *Alcaligenes xylosoxidans*(2); *Citrobacter diversus* (1) *Citrobacter freundii*(1); *Flavobacterium spp*(1); *Klebsiella oxytoca* (1); *Proteus mirabilis*(1); *Pseudomonas fluorescens*(1); *Staphylococcus epidermidis*(1) *Streptococcus agalactiae* (1).

Na Tabela 9, testamos a significância estatística da diferença de ocorrência de microrganismos entre os dois grupos e não encontramos diferença significativa em nenhum dos microrganismos apresentados.

Tabela 9 – Número e proporção dos sete organismos mais freqüentemente isolados de LBA, segundo o grupo de estudo. Fortaleza, janeiro de 1996 a dezembro de 2001.

Microorganismos	Grupo 1		Grupo 2		Valor de p	Total
	No	%	No	%		
<i>P. aeruginosa</i>	56	38,1	113	29,6	0,060	169
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	16,3	89	23,3	0,080	113
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	8,2	32	8,4	0,936	44
<i>Acinetobacter spp</i>	12	8,2	31	7,8	0,906	42
<i>Serratia marcescens</i>	10	6,8	17	4,4	0,271	27
<i>Candida spp</i>	6	4,1	20	5,2	0,562	26
<i>Enterobacter spp</i>	3	2,0	20	5,2	0,107	23
<i>S. maltophilia</i>	8	5,4	13	3,5	0,282	21
Outros	16*	10,9	47**	12,6	-	64
Total	147	100,0	382	100,0	-	529

**Alcaligenes xylosoxidans*(1); *Citrobacter freundii*(1); *Flavobacterium spp*(1); *Proteus mirabilis*(1).

Branhamella catarrhalis (1); *Escherichia coli* (2); *Enterococcus faecalis* (1); *Burkholderia cepacia* (7); *S. pneumoniae* (1).

** *Burkholderia cepacia*(9); *Escherichia coli* (8); *Branhamella catarrhalis* (7); *Enterococcus faecalis* (6) *S. pneumoniae* (4); *Haemophilus influenzae* (3) *Alcaligenes xylosoxidans*(2); *Citrobacter diversus* (1) *Citrobacter freundii*(1); *Flavobacterium spp*(1); *Klebsiella oxytoca* (1); *Proteus mirabilis*(1); *Pseudomonas fluorescens*(1); *Staphylococcus epidermidis*(1) *Streptococcus agalactiae* (1).

Das 751 cepas referidas na Tabela 6, analisamos, na Tabela 10, o perfil de resistência das 7 cepas de bacilos gram-negativos mais freqüentes, perfazendo um total de 432 cepas. Essa população reflete a microflora isolada de LBA de pacientes com infecção respiratória, independente de classificação ou origem.

Tabela 10 Distribuição da taxa de resistência aos antimicrobianos (%) das sete espécies mais frequentes de bactérias gram-negativas isoladas de LBA de pacientes em Fortaleza no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2001

Microrganismos	Resistência		Total
	Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=228)			
Piperacilina/Tazobactam	45	33,6	134
Ticarcilina/Clavulanato	118	56,5	209
Gentamicina	124	54,2	229
Imipenem	93	40,8	228
Ciprofloxacina	106	46,5	228
Aztreonam	141	61,8	228
Amicacina	103	45,4	227
Ceftazidima	108	47,2	229
Cefepime	104	54,5	191
Ceftriaxona	62	76,5	81
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=63)			
Ampicilina	63	100,0	63
Ampicilina/Sulbactam	35	58,3	60
Piperacilina/Tazobactam	17	42,5	40
Ticarcilina/Clavulanato	24	43,6	55
Gentamicina	19	29,7	64
Imipenem	-	-	62
Ciprofloxacina	14	22,2	63
Aztreonam	25	44,6	56
Amicacina	12	19,1	63
Ceftazidima	20	32,3	62
Cefepime	16	30,2	53
Trimetoprim/Sulfa	21	33,3	63
Ceftriaxona	7	29,2	24
<i>Acinetobacter spp</i> (n=61)			
Ampicilina/Sulbactam	27	44,3	61
Piperacilina/Tazobactam	22	64,7	34
Ticarcilina/Clavulanato	15	25,9	58
Gentamicina	45	73,8	61
Imipenem	6	10,0	60
Ciprofloxacina	46	76,7	60
Aztreonam	55	94,8	58
Amicacina	46	76,7	60
Ceftazidima	44	72,1	61
Cefepime	36	72,0	50
Trimetoprim/Sulfa	44	72,1	61
Ceftriaxona	18	69,2	26
<i>Serratia marcescens</i> (n=35)			
Ampicilina	34	100,0	34
Ampicilina/Sulbactam	33	100,0	35
Piperacilina/Tazobactam	15	78,9	19
Ticarcilina/Clavulanato	20	60,3	33
Gentamicina	8	23,5	34

Tabela 10 - Continuação

Microrganismos	Resistência		Total
	Nº	%	
Imipenem	-	-	34
Ciprofloxacina	15	45,5	33
Aztreonam	21	61,8	34
Amicacina	9	26,5	34
Ceftazidima	18	52,9	34
Cefepime	14	58,3	24
Trimetoprim/Sulfa	6	17,6	34
Ceftriaxona	2	13,3	15
<i>Enterobacter spp</i> (n=33)			
Ampicilina	32	100,00	32
Ampicilina/Sulbactam	26	100,00	26
Piperacilina/Tazobactam	9	56,25	16
Ticarcilina/Clavulanato	11	44,00	25
Gentamicina	5	15,63	32
Imipenem	0	-	32
Ciprofloxacina	5	15,63	32
Aztreonam	16	53,33	30
Amicacina	5	15,63	32
Ceftazidima	12	37,50	32
Cefepime	3	13,64	22
Trimetoprim/Sulfa	10	31,25	32
Ceftriaxona	5	31,25	16
<i>Escherichia coli</i> (n=13)			
Ampicilina	9	75,0	12
Ampicilina/Sulbactam	8	66,7	12
Piperacilina/Tazobactam	3	42,9	7
Ticarcilina/Clavulanato	5	41,7	12
Gentamicina	3	23,1	13
Imipenem	0	-	13
Ciprofloxacina	3	23,1	13
Aztreonam	3	23,1	13
Amicacina	3	23,1	13
Ceftazidima	2	15,4	13
Cefepime	1	14,3	7
Trimetoprim/Sulfa	6	50,0	12
Ceftriaxona	0	-	5

Nessa tabela observamos o seguinte:

- em relação a *P. aeruginosa*, o menor percentual de resistência foi para piperacilina/tazobactam, com 33,6%, e para imipenem, de 40,8% – um pouco mais elevado do que o encontrado na literatura. Chama ainda a atenção, o resultado para as cefalosporinas, tendo a ceftazidima com 47,2%, o cefepime 54,5% e a ceftriaxona 76,5%. Para o Aztreonam detectou-se um percentual de 61,8 de resistência.
- Ressalta a multiresistência de *Klebsiella pneumoniae* com 58,3% para ampicilina/sulbactam, 44,6% para aztreonam, 43,6% para ticarcilina/clavulanato e 42,5% para piperacilina/tazobactam. A menor resistência apresentada foi ao imipenem, com 0,0%, seguida de amicacina, com 19,1%.
- *Acinetobacter spp* apresentou resistência ao imipenem em apenas 10,0% das cepas, seguido por ticarcilina/clavulanato, com 25,9%, e ampicilina/sulbactam, com 44,3%.

Na Tabela 11, vemos o perfil de resistência das bactérias gram-positivas com destaque para *S. aureus*, com 67,3% de resistência a oxacilina.

Enterococcus faecalis e *Streptococcus pneumoniae* apresentaram baixa prevalência. Não foi encontrado neste estudo nenhum caso de sensibilidade diminuída a vancomicina por *Enterococcus faecalis* ou *Staphylococcus aureus*.

Tabela 11 – Distribuição da taxa de resistência aos antimicrobianos (%) das três espécies mais freqüentes de bactérias gram-positivas isoladas de LBA de pacientes. Fortaleza, janeiro de 1996 a dezembro de 2001

Microrganismos (n=177)	Resistência		Total
	Nº	%	
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=161)			
Oxacilina	107	67,3	159
Vancomicina	-	-	161
Ciprofloxacina	105	66,0	159
Gentamicina	110	69,2	159
Penicilina	150	94,9	158
Eritromicina	117	73,6	159
Clindamicina	102	64,6	158
<i>Enterococcus faecalis</i> (n=11)			
Vancomicina	-	-	11
Gentamicina 500µg	1	14,3	7
Streptomycin 2000µg	2	28,6	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=8)			
Penicilina(Disco de oxacilina) ¹	-	-	8

¹Teste com disco de oxacilina para *screening* da sensibilidade à penicilina (halo >20mm).
NCCLS m100 2002

A Tabela 12 mostra, lado a lado, o perfil de resistência dos cinco agentes mais freqüentes distribuídos em relação aos dois grupos: Grupo 1 (PH) e Grupo 2 (PNH). A Tabela 12 é mista, pois apresenta a distribuição de resistência de bacilos gram-negativos e *Staphylococcus aureus* como representante dos cocos gram-positivos.

Tabela 12 - Distribuição da taxa de resistência aos antimicrobianos (%) das bactérias mais frequentemente isoladas de LBA de pacientes em Fortaleza, janeiro de 1996 a dezembro de 2001, segundo o grupo de estudo.

Microrganismos	Grupo 1 (n=147)			Grupo 2 (n=382)			Valor-p
	Total	Resistência		Total	Resistência		
		Nº	%		Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=159)	(n=56)			(n=103)			
Piperacilina/Tazobactam	35	19	54,3	85	21	24,7	0,003
Ticarcilina/Clavulanato	50	34	68,0	106	56	52,8	0,084
Gentamicina	56	33	58,9	113	59	52,2	0,418
Imipenem	56	28	50,0	111	39	35,1	0,069
Ciprofloxacina	56	33	58,9	112	44	39,3	0,021
Aztreonam	56	37	66,1	111	70	63,1	0,736
Amicacina	56	26	46,4	111	47	42,3	0,624
Ceftazidima	56	32	57,1	112	46	41,1	0,071
Cefepime	51	29	56,9	100	53	53,0	0,731
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=44)	(n=12)			(n=32)			
Ampicilina/Sulbactam	11	8	72,7	31	19	61,3	0,717
Piperacilina/Tazobactam	9	4	44,4	22	10	45,5	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	12	6	50,0	26	11	42,3	0,734
Gentamicina	12	3	25,0	32	8	25,0	1,000
Imipenem	11	-	-	32	-	-	-
Ciprofloxacina	12	4	33,3	32	7	21,9	0,457
Aztreonam	11	7	63,6	27	11	40,7	0,288
Amicacina	11	4	36,4	32	3	9,4	0,058
Ceftazidima	11	6	54,6	32	7	21,9	0,061
Cefepime	10	3	30,0	30	10	33,3	1,000
<i>Acinetobacter spp</i> (n=43)	(n=12)			(n=31)			
Ampicilina/sulbactam	12	5	41,7	31	9	29,0	0,482
Piperacilina/Tazobactam	9	6	66,7	20	12	60,0	1,000
Ticarcilina/clavulanato	12	4	33,3	29	5	17,2	0,408
Gentamicina	12	9	75,0	31	23	74,2	1,000
Imipenem	11	2	18,2	31	2	6,5	0,277
Ciprofloxacina	12	9	75,0	30	24	80,0	0,699
Aztreonam	12	11	91,7	28	28	100,0	0,300
Amicacina	12	9	75,0	30	24	80,0	0,699
Ceftazidima	12	9	75,0	31	23	74,2	1,000
Cefepime	10	6	60,0	26	20	76,9	0,413
<i>Serratia marcescens</i> (n=26)	(n=9)			(n=17)			
Ampicilina/sulbactam	8	8	100,0	17	17	100,0	-
Piperacilina/Tazobactam	4	4	100,0	12	9	75,0	0,529
Ticarcilina/clavulanato	8	6	75,0	17	11	64,7	0,680
Gentamicina	9	1	11,1	17	5	29,4	0,380
Imipenem	9	-	-	17	-	-	-
Ciprofloxacina	8	4	50,0	17	9	52,9	1,000
Aztreonam	9	7	77,8	17	11	64,7	0,667
Amicacina	9	2	22,2	17	5	29,4	1,000
Ceftazidima	9	5	55,6	17	10	58,8	1,000
Cefepime	7	3	42,9	13	8	61,5	0,642
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=104)	(n=24)			(n=88)			
Oxacilina	24	21	87,5	88	56	63,6	0,027

Na Tabela 13, estão reunidos os resultados de amostras provenientes de dois hospitais com maior número de casos entre os 13 hospitais pesquisados. Ela reúne as bactérias mais freqüentes entre as gram-negativas e adota *Staphylococcus aureus* como representante dos gram-positivos.

Tabela 13 – Distribuição da taxa de resistência de bactérias isoladas de LBV, de pacientes com PH e PNH internados nos dois hospitais com maior número de casos.

Microrganismos	Hospital 1 (n=315)			Hospital 2 (n=185)			Valor-p
	Total	Resistência		Total	Resistência		
		Nº	%		Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n=84			n=37			
Piperacilina/Tazobactam	45	18	40,0	34	17	50,0	0,493
Ticarcilina/Clavulanato	76	47	61,8	34	21	61,8	1,000
Gentamicina	85	50	58,8	37	20	54,1	0,692
Imipenem	83	41	49,4	37	19	51,4	1,000
Ciprofloxacina	84	44	52,4	37	20	54,1	1,000
Aztreonam	83	58	69,9	37	22	59,5	0,298
Amicacina	84	46	54,8	37	16	43,2	0,324
Ceftazidima	84	47	55,6	37	21	56,8	1,000
Cefepime	70	45	64,3	37	22	59,5	0,677
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n=28			n=12			
Ampicilina/Sulbactam	27	15	55,6	11	9	81,8	0,160
Piperacilina/Tazobactam	17	6	35,3	10	6	60,0	0,257
Ticarcilina/Clavulanato	24	9	37,5	11	6	54,6	0,467
Gentamicina	28	6	21,4	12	3	25,0	1,000
Imipenem	28	0	0,0	11	0	0,0	-
Ciprofloxacina	28	5	17,9	12	4	33,3	0,411
Aztreonam	25	10	40,0	10	6	60,0	0,454
Amicacina	28	5	17,9	11	1	9,1	0,655
Ceftazidima	27	6	22,2	11	5	45,5	0,238
Cefepime	25	6	24,0	11	5	45,5	0,252
<i>Acinetobacter spp</i>	n=32			n=12			
Ampicilina/Sulbactam	32	13	40,6	12	3	25,0	0,487
Piperacilina/Tazobactam	18	11	61,1	11	7	63,6	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	32	11	34,4	11	2	18,2	0,456
Gentamicina	32	26	81,3	12	7	58,3	0,139
Imipenem	31	4	12,9	12	0	0,0	0,563
Ciprofloxacina	32	28	87,5	12	7	58,3	0,087
Aztreonam	31	29	93,6	11	11	100,0	1,000
Amicacina	31	26	88,9	12	8	66,7	0,237
Ceftazidima	32	26	81,3	12	8	66,7	0,422
Cefepime	24	20	83,3	12	7	58,3	0,126
<i>Serratia marcescens</i>	n=9			n=9			
Ampicilina/Sulbactam	9	9	100,0	9	9	100,0	-
Piperacilina/Tazobactam	4	3	75,0	9	9	100,0	0,308
Ticarcilina/Clavulanato	9	6	66,7	9	9	100,0	0,206
Gentamicina	9	2	22,2	9	2	22,2	1,000
Imipenem	9	0	0,0	9	0	0,0	-
Ciprofloxacina	8	3	37,5	9	9	100,0	0,009
Aztreonam	9	6	66,7	9	9	100,0	0,206
Amicacina	9	3	33,3	9	2	22,2	1,000
Ceftazidima	9	5	55,6	9	9	100,0	0,082
Cefepime	7	4	57,1	9	7	77,8	0,596
<i>Staphylococcus Aureus</i>	n=65			n=22			
Oxacilina	65	79	73,4	22	15	68,2	0,579

O perfil de resistência das bactérias isoladas nestes dois hospitais, à semelhança do que foi apresentado nas tabelas anteriores, mostra altos índices de resistência da maioria das bactérias isoladas.

Como podemos ver na coluna da direita da tabela, não houve diferença significativa entre os perfis de resistência apresentados pelos dois hospitais em estudo, uma vez que em nenhum dos testes bactéria/antibiótico obteve-se $p < 0,05$.

Na Tabela 14, os resultados de cultura de LBA foram agrupados segundo o intervalo de tempo entre a data de internação e a data de realização do LBA, distribuídos por grupo. Observamos que, no Grupo 1 (PH), em 60,8% dos casos e, no Grupo 2 (PNH), em 33,9% dos casos, a coleta de material foi feita com mais de quatorze dias de internação do paciente. No total 60,18% dos resultados foram obtidos 8 dias após a internação.

Tabela 14 - Intervalo (em dias) entre a data de internação do paciente e a data de realização do LBA, segundo o grupo.

Intervalo	Grupo 1		Grupo 2		%Cum	Valor-p
	Nº	%	Nº	%	%	
0 a 1 dia	3	2,5	19	8,4	9,41	0,000
2 a 3 dias	9	7,5	16	7,1	15,97	
4 a 7 dias	14	11,7	50	22,0	36,76	
8 a 14 dias	21	17,5	65	28,6	60,18	
Mais de 14 dias	73	60,8	77	33,9	100,00	
Total	120	100,0	227	100,0		

Tabela 15 – Distribuição da taxa de resistência de bactérias isoladas do total de amostras de LBA de pacientes de ambos os grupos do estudo, segundo o tempo em dias transcorrido entre a internação e a realização da cultura (menos ou mais de 7 dias)

Microrganismos	7 dias ou menos			Mais de 7 dias			Valor-p
	Total	Resistência		Total	Resistência		
		Nº	%		Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Piperacilina/Tazobactam	28	10	35,7	55	21	38,2	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	39	19	48,7	76	49	64,5	0,114
Gentamicina	42	20	47,6	86	52	60,5	0,188
Imipenem	42	15	35,7	84	45	53,6	0,062
Ciprofloxacina	42	16	38,1	85	52	61,2	0,023
Aztreonam	42	26	61,9	84	58	69,1	0,431
Amicacina	42	20	47,6	85	41	48,2	1,000
Ceftazidima	42	20	47,6	85	46	54,1	0,572
Cefepime	37	22	59,5	78	49	62,8	0,838
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
Ampicilina/Sulbactam	17	11	64,7	19	12	63,2	1,000
Piperacilina/Tazobactam	11	6	54,6	12	6	50,0	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	15	7	46,7	17	9	52,9	1,000
Gentamicina	19	6	31,6	19	7	36,8	1,000
Imipenem	18	-	-	18	-	-	-
Ciprofloxacina	19	7	36,8	19	5	26,3	0,728
Aztreonam	15	8	53,3	17	9	52,9	1,000
Amicacina	18	3	16,7	19	4	21,1	1,000
Ceftazidima	18	6	33,3	18	7	38,9	1,000
Cefepime	16	7	43,8	17	5	29,4	0,481
<i>Acinetobacter spp</i>							
Ampicilina/Sulbactam	7	2	28,6	32	14	43,8	0,678
Piperacilina/Tazobactam	4	2	50,0	19	10	52,6	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	7	2	28,6	31	8	25,8	1,000
Gentamicina	7	5	71,4	32	25	78,1	0,653
Imipenem	6	-	-	32	3	9,4	1,000
Ciprofloxacina	7	5	71,4	32	25	78,1	0,653
Aztreonam	6	5	83,3	31	30	96,8	0,302
Amicacina	6	4	66,7	32	26	81,3	0,587
Ceftazidima	7	5	71,4	32	25	78,1	0,653
Cefepime	4	2	50,0	29	21	72,4	0,567
<i>Serratia marcescens</i>							
Ampicilina/Sulbactam	5	5	100,0	10	10	100,0	-
Piperacilina/Tazobactam	3	2	66,7	8	8	100,0	0,273
Ticarcilina/Clavulanato	5	3	60,0	10	9	90,0	0,242
Gentamicina	5	3	60,0	11	1	9,1	0,063
Imipenem	5	-	-	11	-	-	-
Ciprofloxacina	5	1	20,0	11	9	81,8	0,036
Aztreonam	5	3	60,0	11	9	81,8	0,547
Amicacina	5	3	60,0	11	2	18,2	0,245
Ceftazidima	5	2	40,0	11	9	81,8	0,245
Cefepime	4	2	50,0	10	7	70,0	0,580
<i>Staphylococcus Aureus</i>							
Oxacilina	31	21	67,7	58	45	77,6	0,322

Tabela 16 – Distribuição da taxa de resistência de bactérias isoladas do total de amostras de LBA de pacientes do grupo 1 e 2 do estudo, segundo o intervalo de tempo em dias transcorrido entre a internação e a realização da cultura (menos ou mais de 3 dias).

Microrganismos)	3 dias ou menos			Mais de 3 dias			Valor-p
	Total	Resistência		Total	Resistência		
		Nº	%		Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Piperacilina/Tazobactam	10	3	30,0	73	28	38,4	0,737
Ticarcilina/Clavulanato	12	7	58,3	103	61	59,2	1,000
Gentamicina	13	6	46,2	115	66	57,4	0,558
Imipenem	13	3	23,1	113	57	50,4	0,080
Ciprofloxacina	13	4	30,8	114	64	56,1	0,140
Aztreonam	13	9	69,2	113	75	66,4	1,000
Amicacina	13	6	53,9	114	59	51,8	1,000
Ceftazidima	13	7	58,9	114	59	51,8	1,000
Cefepime	11	5	45,5	106	66	63,5	0,330
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
Ampicilina/Sulbactam	5	3	60,0	31	20	64,5	1,000
Piperacilina/Tazobactam	4	2	50,0	19	10	52,6	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	6	3	50,0	26	13	50,0	1,000
Gentamicina	6	1	16,7	32	12	37,5	0,643
Imipenem	5	-	-	32	-	-	-
Ciprofloxacina	6	3	50,0	32	9	28,1	0,357
Aztreonam	5	3	60,0	27	14	51,9	1,000
Amicacina	5	1	20,0	32	6	18,8	1,000
Ceftazidima	5	3	60,0	31	10	32,3	0,328
Cefepime	4	2	50,0	29	10	34,5	0,610
<i>Acinetobacter spp</i>							
Ampicilina/Sulbactam	2	-	-	37	16	43,2	0,503
Piperacilina/Tazobactam	1	-	-	22	12	54,6	0,478
Ticarcilina/Clavulanato	2	-	-	36	10	27,8	1,000
Gentamicina	2	1	50,0	37	29	78,4	0,413
Imipenem	2	-	-	36	3	8,3	1,000
Ciprofloxacina	2	1	50,0	37	29	78,4	0,413
Aztreonam	2	1	50,0	35	34	97,1	0,107
Amicacina	2	1	50,0	36	29	80,6	0,381
Ceftazidima	2	1	50,0	37	29	78,4	0,413
Cefepime	1	-	-	32	23	71,9	0,303
<i>Serratia marcescens</i>							
Ampicilina/Sulbactam	2	2	100,0	13	13	100,0	-
Piperacilina/Tazobactam	1	-	-	10	10	100,0	0,091
Ticarcilina/Clavulanato	2	1	50,0	13	11	84,6	0,371
Gentamicina	2	1	50,0	14	3	21,4	0,450
Imipenem	2	-	-	14	0	0,0	-
Ciprofloxacina	2	-	-	14	10	71,4	0,125
Aztreonam	2	1	50,0	14	11	78,6	0,450
Amicacina	2	1	50,0	14	4	28,6	0,542
Ceftazidima	2	1	50,0	14	10	71,4	0,542
Cefepime	1	-	-	13	9	69,2	0,357
<i>Staphylococcus Aureus</i>							
Oxacilina	13	8	61,5	76	58	76,3	0,308

Quando analisamos o perfil de resistência do total de amostras, sem classificá-las nos dois grupos de estudo, vemos que ele varia muito pouco com o tempo transcorrido entre a internação e a coleta do material.

Na Tabela 15, os 588 resultados de cultura de LBA de pacientes internados foram distribuídos em dois grupos: o primeiro foi composto pelos resultados de culturas provenientes de LBA realizados num período de 7 dias ou menos, após a data de internação; o segundo com os resultados de culturas realizadas depois de 7 dias de internação. Nesta análise, nenhuma das combinações bactéria/antibiótico mostrou diferença significativa, exceto para *P. aeruginosa*/ciprofloxacina e *Serratia*/ciprofloxacina que mostraram percentuais mais elevados de resistência quando o LBA foi realizado com mais de 7 dias.

Quando analisamos os mesmos grupos mudando apenas o critério de intervalo para 3 dias não foi observada nenhuma diferença significativa no perfil de resistência. (Tabela 16).

Na Tabela 17, utilizamos apenas os pacientes com PNH (n=382), mas, ainda assim, não encontramos diferenças significativas.

Tabela 17 - Distribuição da taxa de resistência de bactérias isoladas de LBA de pacientes do Grupo 2 do estudo (PNH), segundo o tempo em dias transcorrido entre a internação e a realização da cultura (menor ou maior de 3 dias)

Microrganismos (n=251)	3 dias ou menos			Mais de 3 dias			Valor-p
	Total	Resistência		Total	Resistência		
		Nº	%		Nº	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
Piperacilina/Tazobactam	5	-	-	28	8	28,6	0,302
Ticarcilina/Clavulanato	5	1	20,0	33	16	48,5	0,355
Gentamicina	5	2	40,0	35	14	40,0	1,000
Imipenem	5	1	20,0	33	14	42,4	0,630
Ciprofloxacina	5	-	-	34	11	32,4	0,296
Aztreonam	5	2	40,0	33	23	69,7	0,315
Amicacina	5	2	40,0	34	14	41,2	1,000
Ceftazidima	5	2	40,0	34	14	41,2	1,000
Cefepime	5	2	40,0	32	21	65,6	0,346
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
Ampicilina/Sulbactam	1	1	100,0	10	8	80,0	1,000
Piperacilina/Tazobactam	1	1	100,0	7	4	57,1	1,000
Ticarcilina/Clavulanato	1	1	100,0	7	4	57,1	1,000
Gentamicina	1	-	-	10	5	50,0	1,000
Imipenem	1	-	-	10	-	-	-
Ciprofloxacina	1	1	100,0	10	4	40,0	0,455
Aztreonam	1	1	100,0	7	5	71,4	1,000
Amicacina	1	-	-	10	-	-	-
Ceftazidima	1	1	100,0	10	3	30,0	0,364
Cefepime	1	1	100,0	10	5	50,0	1,000
<i>Acinetobacter spp</i>							
Ampicilina/Sulbactam	1	-	-	12	2	16,7	1,000
Piperacilina/Tazobactam	1	-	-	9	6	66,7	0,400
Ticarcilina/Clavulanato	1	-	-	11	2	18,2	1,000
Gentamicina	1	1	100,0	12	9	75,0	1,000
Imipenem	1	-	-	12	-	-	-
Ciprofloxacina	1	1	100,0	12	9	75,0	1,000
Aztreonam	1	1	100,0	10	10	100,0	1,000
Amicacina	1	1	100,0	11	9	81,8	1,000
Ceftazidima	1	1	100,0	12	10	83,3	1,000
Cefepime	1	-	-	11	9	81,8	0,250
<i>Serratia marcescens</i>							
Ampicilina/Sulbactam	1	1	100,0	4	4	100,0	-
Piperacilina/Tazobactam	1	-	-	4	4	100,0	0,200
Ticarcilina/Clavulanato	1	-	-	4	4	100,0	0,200
Gentamicina	1	-	-	4	1	25,0	1,000
Imipenem	1	-	-	4	-	-	-
Ciprofloxacina	1	-	-	3	4	75,0	0,400
Aztreonam	1	-	-	4	4	100,0	0,200
Amicacina	1	-	-	4	1	25,0	1,000
Ceftazidima	1	-	-	4	3	75,0	0,400
Cefepime	1	-	-	4	4	100,0	0,200
<i>Staphylococcus Aureus</i>							
Oxacilina	7	5	71,4	27	21	77,8	1,000

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico das pneumonias hospitalares no cenário da assistência médica é um grande desafio se considerarmos alguns fatores que tornam as discussões em torno deste assunto extensas, elaboradas e algumas vezes controversas e inconclusivas. A escolha dos critérios diagnósticos é um desses fatores e a falta de padronização desses critérios causa limitações à pesquisa epidemiológica e à utilização dos dados disponíveis.

Sobre a própria definição de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) – que é a representante maior das pneumonias hospitalares –, Chastre e Fagon (2002) concluíram que numerosas definições operacionais foram feitas, embora nenhuma delas tenha sido universalmente aceita. Mesmo definições baseadas em achados histológicos falham, segundo estes autores, em sensibilidade e consistência. A falta de um padrão ouro de diagnóstico é mais um fator que alimenta as controvérsias sobre muitos estudos e publicações neste campo.

Ainda dentro dessa perspectiva, os estudos microbiológicos são os que mais sofrem de falta de padronização, principalmente no que se refere à escolha de um método de coleta de material para cultura e de um ponto de corte sensível para o diagnóstico de PH. Note-se, ainda, que o diagnóstico etiológico é extremamente difícil devido à incerteza no momento de valorizar o resultado da cultura.

A alta taxa de colonização do trato respiratório superior por bacilos gram-negativos, encontrada em torno de 57% dos pacientes internados (JOHANSON *et al.*, 1960), confunde mais ainda esse resultado.

Muitas vezes, diante de um resultado de cultura, o médico assistente se pergunta: é infecção ou colonização? É uma tarefa difícil escolher entre esses dois processos tratando-se de um sítio altamente colonizado como o trato respiratório.

Em resposta a esta questão – colonização *versus* infecção – foram realizadas várias reuniões e consensos nacionais e internacionais que resultaram em regras de decisão e tentativas de padronização de técnicas (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995; SBPT, 2001).

O estabelecimento de uma cultura quantitativa com um ponto de corte da quantidade de unidade formadoras de colônias foi também uma tentativa de minimizar o efeito da presença de uma microbiota contaminante no trajeto de acesso ao foco infeccioso no pulmão. Para a decisão de qual ponto de corte utilizar, foram realizados vários trabalhos de pesquisas citados por Baselski *et al.* (1993).

A primeira decisão a ser tomada neste contexto foi a de desvalorizar a secreção expectorada, o escarro, em favor de métodos invasivos que penetrassem no pulmão e coletassem o material o mais próximo possível do processo infeccioso sem contaminação com a flora residente no trajeto (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1995; SBPT, 2001). Nesse momento, o emprego da coloração de Gram foi de grande valia para classificar uma amostra como ideal para o diagnóstico de pneumonia (KAHN; JONES, 1987).

Além do ponto de corte, a escolha do método de coleta permanece motivo de muita discussão e pesquisa científica. Ainda hoje, existe muita dúvida sobre qual o material adequado a explorar no diagnóstico de pneumonias. No Quadro 5, vemos uma avaliação realizada por Baughman e Conrado (1999), na qual vários materiais são avaliados quanto a sua eficiência, no que diz respeito à sensibilidade, especificidade, custo e riscos para o paciente.

A dificuldade é ainda maior se considerarmos que, nos primeiros dias de internação de pacientes gravemente enfermos, a microbiota do trajeto, ou seja, do trato respiratório superior, é trocada por bacilos gram-negativos na mesma proporção com que eles aparecem nas infecções hospitalares (JOHANSON *et al.*, 1960). A colonização do trato respiratório superior por bacilos gram-negativos, que são as bactérias mais freqüentes em infecções hospitalares, traz para o diagnóstico da pneumonia, um fator complicador, pois dificulta a decisão da significância clínica dos achados de resultado de cultura.

O presente trabalho é um estudo retrospectivo de avaliação de resultados de cultura de LBA colhidos e processados por técnicas padronizadas com o objetivo de prover dados regionais de prevalência de microrganismos isolados do trato

respiratório inferior e do perfil de resistência aos antimicrobianos apresentados por esses microrganismos.

Segundo Torres *et al.* (1990), a terapia adequada afeta significativamente a sobrevida dos pacientes com PH. A terapia antimicrobiana empírica adequada e precoce reduz a mortalidade da PH em 50% e deve ser baseada em padrões locais de sensibilidade a antimicrobianos. Praticamente todo tratamento de PH é inicialmente empírico.

Os resultados de cultura foram coletados dos dados brutos arquivados no setor de microbiologia do laboratório. A amostra consistia em pacientes com microrganismos isolados de LBA e foram classificados inicialmente pelo microrganismo isolado. Para cada grupo de microrganismo foi verificada a resistência/sensibilidade aos antimicrobianos padronizados na rotina do laboratório. Determinou-se, então, o perfil de resistência dos microrganismos isolados do trato respiratório superior de pacientes obtidos através de LBA.

Os pacientes foram classificados segundo o tipo de pneumonia. Houve um certo grau de dificuldade no acesso a alguns prontuários da rede hospitalar privada que era exatamente a maioria da população com 97,5%. Na caracterização da pneumonia, encontramos dificuldades em relação à carência de informação nos prontuários de alguns hospitais. Em decorrência disso, e como o grupo das pneumonias hospitalares foi composto com base em informações fidedignas e oficiais das respectivas CCIH, achamos por bem classificar o Grupo 2 como pneumonia não-hospitalar (PNH).

Não houve facilitação, com raras exceções, ao acervo de prontuários da maioria dos hospitais. Alguns sequer tinham um local adequado para armazenagem ou um método de classificação que permitisse uma busca rápida. Apenas dois hospitais possuíam um banco de dados informatizado. Muito tempo e trabalho foram despendidos para a realização da tarefa de pesquisar os prontuários médicos e, ainda assim, dos 588 pacientes internados, apenas tivemos acesso aos prontuários de 529.

A amostra foi caracterizada segundo algumas variáveis como sexo, idade e origem da amostra. Dos 751 pacientes, não houve diferença significativa entre homens e mulheres.

Em relação à faixa etária, vemos que 76,7% dos pacientes tinham mais de 50 anos de idade. Dos 25 pacientes com menos de 25 anos, a menor idade foi 10 anos. Chama atenção a quantidade de pacientes acima de 75 anos: 268 (35,7%). Esses pacientes, em um dos extremos de idade, têm geralmente uma média de permanência alta, que é um dos fatores de risco para aquisição de pneumonia hospitalar, principalmente se associado à ventilação mecânica. Idade avançada e hospitalização prolongada são fatores de risco relacionados aos pacientes, segundo o Consenso Brasileiro de Pneumonia em Indivíduos Adultos Imunocompetentes (SBPT, 2001).

A distribuição da amostra segundo a origem mostrou 588 casos de origem hospitalar e 163 de origem ambulatorial que foram excluídos das análises objetivas do trabalho, embora seus dados tenham sido considerados na distribuição de resistência bacteriana de toda a amostra (Tabela 10).

A distribuição de organismos considerando toda a amostra, $n=751$ assemelha-se à do SENTRY (SADER *et al.*, 1999b) exceto na posição da *Klebsiella pneumoniae* que, no nosso estudo, aparece em 3º lugar junto com *Acinetobacter spp.*

Outro dado que chamou atenção nos resultados, embora não constasse nas tabelas, foi a presença de *Streptococcus viridans*, com contagens de colônias acima de 10^5 , em 4,67% do total ($n=1006$) de culturas quantitativas positivas e negativas. Uma vez que esta bactéria é, reconhecidamente, um representante da microbiota da cavidade oral e não participa na patogênese da infecção respiratória dos pacientes imunocompetentes, seja comunitária ou hospitalar, sua presença em resultados de cultura do trato respiratório superior é indicativa de contaminação da amostra durante a coleta com a microbiota do trato respiratório superior, mais precisamente da cavidade oral.

Uma vez que esse resultado foi, como os demais, obtido utilizando-se um ponto de corte de 10^5 UFC/ml, e mesmo assim, estas bactérias foram isoladas,

conclui-se que elas estavam presentes em grande quantidade na amostra. Esse achado reforça a idéia de que houve algum problema técnico na coleta do LBA durante a broncoscopia. No laboratório, esse resultado é considerado negativo e o antibiograma não é realizado.

O isolamento de *Cândida sp* em 4,4% dos casos foi concordante com os resultados do NNIS, que apresentam 6%. Nos dados do SENTRY, não foi relatado o isolamento de *Cândida spp*. Essa levedura é freqüentemente encontrada como colonizante da cavidade oral de pacientes internados em UTI e gravemente enfermos e tem importância clínica discutível como agente de pneumonia hospitalar.

Poderíamos, portanto, utilizar os resultados tanto de *Streptococcus viridans* quanto de *Cândida spp* como critério de controle de qualidade da técnica de broncoscopia para coleta de LBA, bem como do ponto de corte da diluição do LBA. Se, mesmo com um ponto de corte de 10^5 , estes dois agentes ainda assim são isolados, questiona-se a escolha do espécime e do ponto de corte determinado.

A distribuição da ocorrência de organismos segundo o grupo, permitiu as seguintes observações:

a ocorrência de organismos, considerando o total da amostra, $n=751$, é semelhante à encontrada na literatura (SADER *et al.*, 1999b), isto é, em ordem decrescente de freqüência apresenta *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp* como os agentes mais freqüentes;

quando se distribui essa ocorrência pelos grupos 1 (PH) e 2 (PNH), caracterizados no estudo, evidenciou-se uma maior ocorrência de *Candida spp* no conjunto das amostras do que em cada um dos grupos, separadamente. Isto evidencia a importância da colonização do trato respiratório com a microbiota da cavidade oral.

Stenotrophomonas maltophilia que, no grupo 1 aparece no 5º lugar após *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter spp* e *K. pneumoniae*, no grupo 2 parece no 14º lugar, com apenas 1%. *S. maltophilia* tem sido isolada em quase todos os sítios anatômicos e é considerada um agente emergente em infecções hospitalares, segundo Marshall *et al.* (1989). Nos trabalhos de Morrison *et al.* (1986), com pacientes infectados por *Stenotrophomonas maltophilia* adquiridas em hospitais, foi

observado um aumento da prevalência de isolamentos em infecções nosocomiais e uma mortalidade de 43%.

O Grupo 2 (PNH) apresentou resultados de distribuição por frequência de microrganismos diferente da encontrada na literatura para pneumonia comunitária. *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* – que classicamente são considerados agentes causais de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) – foram encontrados numa proporção muito pequena, de apenas 1,99% (5 casos) e 1,19% (3 casos), respectivamente, no Grupo 2 (PNH). No Grupo 1 (PH), apenas 1 espécie de *Streptococcus pneumoniae* foi encontrada. O estudo sugere fortemente que não existe evidência de que o grupo 2 (PNH) seja formado de pacientes com pneumonia comunitária. A prevalência das bactérias isoladas dos pacientes que apresentavam pneumonia no momento da admissão – e foram, portanto, incluídos no Grupo 2 (PNH) –, não apresentou diferença significativa quando comparada a do Grupo 1 (PH), exceto para *Pseudomonas aeruginosa* $p=0,0095$.

Determinou-se o perfil de resistência dos 7 microrganismos gram-negativos e 3 gram-positivos mais frequentes na população de 797 amostras estudadas, perfazendo um total de 437 amostras, em relação a 10 antimicrobianos de diversas classes, incluindo β -lactâmicos, aminoglicosídeos, fluorquinolonas, macrolídeos, glicopeptídeos e sulfas. Dos resultados apresentados pode-se observar o seguinte:

Pseudomonas aeruginosa foi o patógeno mais frequente (232 casos – 29,1%) e demonstrou altas taxas de resistência à maioria dos antibióticos testados. Alto risco de mortalidade, Internação hospitalar prolongada, uso anterior de cefalosporinas de terceira geração e a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica como doença de base são os principais fatores relacionados com a pneumonia hospitalar por *P. aeruginosa* (KOLLEF *et al* 1999, ; SADER *et al* 1999b RELLO *et al.*, 1991). Os antibióticos mais ativos contra essa espécie foram os seguintes, em ordem decrescente de importância: piperacilina/tazobactam (33,6% de resistência), imipenem (40,8%), amicacina (45,4%), ciprofloxacina (46,5%) e ceftazidima (47,2%).

Compararam-se os resultados do perfil de resistência das espécies mais frequentes, obtidos na Tabela 10 com os dados brasileiros publicados por SADER

et al. (1999b), a maioria das combinações bactéria/antibiótico é concordante para os bacilos gram-negativos, exceto para piperacilina/tazobactam aos quais o presente estudo mostrou um discreto aumento na resistência de todos os gram-negativos.

Ressalta a multiresistência de *Klebsiella pneumoniae*, com 58,3% de resistência a ampicilina/sulbactam; 44,6% a aztreonam; 43,6% a ticarcilina/clavulanato e 42,5% a piperacilina/tazobactam. A menor resistência apresentada foi ao imipenem (0,0%), seguida de amicacina, com 19,1%. O resultado de 100% de resistência a ampicilina mostra a resistência intrínseca desta espécie a este antimicrobiano.

As demais enterobactérias apresentaram, em menor grau, padrões de resistência também elevados; *Serratia marcescens* com 78,9% para piperacilina/tazobactam, para ticarcilina/clavulanato 60,3% e 61,8% para aztreonam. *E. coli* apresentou índices elevados, sendo o maior deles para ampicilina, com 75,0%. *Enterobacter cloacae* mostrou perfis de resistência maiores do que o *E. aerogenes*. A piperacilina/tazobactam as taxas de resistência desses agentes alcançou, respectivamente, 63,6% e 33,3%.

Das 15 cepas de *E.coli* isoladas, apenas 7 foram testadas pelo sistema Vitek, quanto à produção de β -lactamase de espectro estendido (*extended-spectrum β -lactamase* ou ESBL) e apresentaram um percentual de positividade de 28,5%. Das 64 espécies de *Klebsiella pneumoniae*, 38 foram testadas e apresentaram um percentual de positividade de 44,7%. Todas as Enterobactérias, inclusive *K. pneumoniae*, tiveram no imipenem e na amicacina as drogas mais eficazes, com os menores índices de resistência.

As cepas de *Acinetobacter spp* apresentaram percentuais muito elevados de resistência. Imipenem se mostrou a droga mais eficaz com apenas 10,0% de resistência, à semelhança do que foi publicado na literatura (SADER *et al.*, 1999b) com uma diferença de que não apenas o Imipenem foi eficaz, mas, ticarcilina/clavulanato, com 25,9%, e ampicilina/sulbactam, com 44,3% também apresentaram boa resposta. Continuando a análise do perfil de resistência de *Acinetobacter spp*, vemos que para todas as demais drogas, esta bactéria apresentou índices de resistência acima de 64,5%, iniciando por piperacilina/tazobactam, com 64,7%. Considerando esse resultado, uma opção

terapêutica para essa bactéria seria Carbapenems, Ticarcilina/Clavulanato ou Ampicilina/Sulbactam.

Acinetobacter baumannii tem sido considerado um agente importante, tanto pela sua ocorrência e perfil de resistência, como pelo seu difícil controle no ambiente hospitalar. A disseminação desse agente entre pacientes no hospital, ou mesmo entre hospitais, ocorre rapidamente e em grande escala.

A alta prevalência de *Acinetobacter spp*, neste estudo pode ser um indicativo do uso abusivo de antibióticos, o uso de medidas de controle de infecções hospitalares ineficazes ou da baixa adesão da equipe de saúde a regras de prevenção dessas infecções. Essa prevalência alta também reflete uma característica dos pacientes acometidos, uma vez que, segundo a *American Thoracic Society* (1995), ela é decorrente de pacientes com infecções severas, de alta morbidade e que requerem internações longas, com uso de antibioticoterapia prolongada.

Outro resultado interessante que corrobora o que se afirmou acima, é a baixa prevalência de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* nas pneumonias hospitalares, pois a ocorrência destes agentes está associada à ausência de antibioticoterapia prévia (FAGON *et al.*, 1993). Nos últimos anos, a alta mortalidade relacionada à pneumonia hospitalar por *Acinetobacter* (DASCHMER *et al*, 1988) fez deste agente um foco indispensável na decisão da terapia empírica

Vemos que o *S. aureus*, que foi o segundo mais freqüente no total da amostra, apresentou 67,3% de resistência à oxacilina e, por conseguinte, a todos os outros β -lactâmicos. Esse achado foi muito aproximado do referente a outras drogas como ciprofloxacina (66,0%), eritromicina (73,6%) e clindamicina (64,6%).

Enterococcus faecalis (Enterococo) e *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococo) participaram com pequeno número de cepas. Observamos apenas a ausência de resistência do Enterococo à vancomicina e ausência de resistência do Pneumococo à penicilina, que é testada inicialmente com a triagem com disco de oxacilina, segundo o NCCLS (2000).

O perfil de resistência foi também analisado distribuindo-se as bactérias mais freqüentes, segundo os grupos 1 (PH) e 2 (PNH), encontrando-se os seguintes resultados:

1. não houve diferença entre a etiologia e o perfil de sensibilidade entre os dois grupos em estudo, provavelmente porque os pacientes foram colonizados com bactérias da microflora hospitalar, o que pode ser corroborado pelo fato de que 80% dos pacientes do grupo 1 (PH) e 53,9% dos do grupo 2 (PNH) estavam internados há mais de sete dias quando foi realizada a LBA e a cultura;
2. ao analisarmos os perfis de resistência dos grupos 1 e 2, constatamos que são praticamente iguais, o que foi comprovado estatisticamente com $p > 0,05$. Era de se esperar que as taxas de resistência do grupo 2 fossem menores do que a do grupo 1, pois se tratam de bactérias supostamente adquiridas na comunidade. Os pacientes foram classificados como portadores de infecção adquirida na comunidade, por atenderem aos critérios de definição de infecção comunitária.

A movimentação de microrganismos na ecologia, notadamente no ambiente hospitalar, permite que um paciente albergue uma bactéria que adquiriu, numa internação anterior, como colonizante e que esta bactéria venha a participar de um processo infeccioso numa internação subsequente.

Portanto, internações anteriores e a possível colonização com a microflora hospitalar em decorrência do tempo de internação no momento da realização do LBA e da cultura podem ser a causa de encontrarmos agentes típicos de IH em pacientes inicialmente portadores de infecções comunitárias.

A antibioticoterapia prévia com antibióticos de amplo espectro – por automedicação ou prescrição indevida – também pode concorrer para a seleção de cepas multiresistentes, tanto entre agentes de infecções comunitárias como entre as bactérias colonizantes do ambiente hospitalar. Esta talvez seja também a explicação provável para a constatação de que o grupo 2, no que diz respeito à ocorrência de microrganismos, não tem características de pneumonia adquirida na comunidade

(PAC) pois não apresentou isolamento de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* como era de se esperar em pneumonias comunitárias.

Os dois grupos, PH e PNH, quando avaliados quanto ao tempo decorrido entre a internação e a realização do LBA e da cultura, não mostraram diferenças significativas em relação à frequência (etiologia) nem ao perfil de resistência, como podemos observar nas Tabelas 14, 15 e 16.

Podemos resumir esta discussão nas seguintes observações:

1. Para *Pseudomonas aeruginosa* os antibióticos mais ativos foram, em ordem decrescente: piperacilina/tazobactam, imipenem, amicacina, ciprofloxacina, e ceftazidima.
2. Para *Acinetobacter spp* os antibióticos mais ativos foram: imipenem, ticarcilina/clavulanato e ampicilina/sulbactam.
3. Para *Klebsiella pneumoniae* os antibióticos mais ativos foram: imipenem, amicacina, ciprofloxacina e gentamicina.
4. Para *Serratia* os antibióticos mais ativos foram: imipenem, amicacina, gentamicina e ciprofloxacina.
5. A pneumonia que chega a um serviço hospitalar de Fortaleza tem falhas de classificação e caracterização no contexto da Infecção Hospitalar.
6. O diagnóstico etiológico dessas pneumonias é realizado com atraso, depois da falência da terapia empírica.
7. Os episódios de supra-infecção, que é a infecção hospitalar que acomete o paciente com infecção comunitária, provavelmente foram subnotificados na maioria dos hospitais.
8. A pneumonia detectada no momento da admissão ao hospital não é investigada bacteriologicamente, naquele momento.

9. O LBA não é o método de coleta usado para diagnosticar a pneumonia do paciente internado.
10. Na maioria dos prontuários, a história clínica admissional não refere internações e/ou antibioticoterapia anteriores.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Concluimos que:

- 1) as bactérias mais freqüentemente isoladas por LBA de pacientes com pneumonia, processado no Laboratório Louis Pasteur entre janeiro de 1996 e dezembro de 2001 foram: *Pseudomonas aeruginosa* 29,1%, *Staphylococcus aureus* 20,1%, *Klebsiella pneumoniae* 8,0%, *Acinetobacter spp* 7,7% e *Streptococcus viridans* 5,8%;
- 2) em pacientes com PH, as bactérias mais isoladas no LBA foram: *Pseudomonas aeruginosa* 37,3%, *Staphylococcus aureus* 16,0%, *Acinetobacter spp* 8,0%, *Klebsiella pneumoniae* 8,0% e *Serratia marcescens* 6,7%;
- 3) em pacientes com PNH, as bactérias mais isoladas no LBA foram: *Pseudomonas aeruginosa* 25,1%, *Staphylococcus aureus* 19,1%, *Streptococcus viridans* 11,6%, *Klebsiella pneumoniae* 8,0% e *Acinetobacter spp* 6,8%;
- 4) observaram-se elevadas taxas de resistência entre os microrganismos isolados, sendo que os principais problemas detectados foram: a) resistência a carbapenems e a outros β -lactâmicos de amplo espectro em amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, b) elevada resistência à oxacilina em amostras de *Staphylococcus aureus*, c) *Enterobacter spp* apresentando multiresistência, principalmente às cefalosporinas de terceira e quarta gerações, d) resistência à fluorquinolona e aminoglicosídeos em algumas espécies de bacilos gram-negativos entéricos;
- 5) O grupo 2 talvez pertença àquele grupo de pacientes com pneumonia comunitária severa, refratária à antibioticoterapia, que necessitam internação, ou que tiveram internação anterior, ou que tiveram o LBA e a cultura realizados após vários dias de internação, refletindo, conseqüente a colonização do paciente por microflora hospitalar;

- 6) A pneumonia detectada no momento da admissão ao hospital não é investigada bacteriologicamente, naquele momento ou o diagnóstico etiológico dessas pneumonias é realizado com atraso, depois da falência da terapia empírica. Essas observações nos levam a concluir que o LBA não é o método de coleta usado para diagnosticar a pneumonia do paciente internado.

Recomendações:

- 1) nossos resultados enfatizam a importância da vigilância epidemiológica das infecções hospitalares com publicação e análise dos resultados de resistência bacteriana a antimicrobianos. É imprescindível utilizar estes dados na orientação da terapia empírica, especialmente em infecções onde o diagnóstico etiológico preciso é muitas vezes difícil;
- 2) esses resultados mostram, também, a importância da implementação de medidas de controle de infecção e de racionalização do uso de antimicrobianos para evitar, ou, ao menos, desacelerar a disseminação da resistência aos antimicrobianos;
- 3) os resultados reforçam, ainda, a necessidade de controle de qualidade das técnicas de obtenção das amostras, se considerarmos a frequência elevada da presença de *Streptococcus viridans* na casuística analisada, mesmo para um ponto de corte de 10^5 UFC/ml. Esse dado poderia ser usado como critério para o aprimoramento da técnica e de seus executores. Deveria ser usado, também, nos laboratórios clínicos como recurso para o controle de qualidade dos métodos de diluição de amostras;
- 4) a avaliação dos resultados do Grupo 1 e Grupo 2 permite, a partir da constatação de que não houve diferença significativa nas taxas de resistência entre os dois grupos, fazer recomendações, às comissões de controle de infecções hospitalares (CCIH) dos hospitais pesquisados, no sentido de ser necessária uma melhor caracterização

da pneumonia comunitária no momento da recepção do paciente ao hospital;

- 5) os hospitais devem padronizar os métodos de coleta de material e de exames complementares para o diagnóstico da pneumonia para que os resultados da vigilância epidemiológica dessas infecções possam ser utilizados com mais segurança;
- 6) investigações subseqüentes, com utilização de técnicas de biologia molecular, poderão contribuir para melhor caracterização dos organismos isolados;
- 7) recomendar o uso de protocolos de padronização de terapia antimicrobiana para os serviços de emergência e pronto-atendimento, com regras para tomada de decisão no atendimento de pacientes com pneumonia, uma vez que, nesses serviços, os antimicrobianos iniciais são prescritos para o paciente, antes da hospitalização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Hospital-acquired pneumonia in adult diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies: a consensus statement. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 153, p. 1711-1725, 1995.

BARSIE B.; BEUS I.; MARTON E.; HIMBELE J., KLINAR I. Nosocomial infections in critically ill infectious disease patients: results of a 7-year focal surveillance. **Infection**, v. 27, p. 16-22, 1999.

BARTLETT, J. G.; O'KEEFE, P.; TALLY, F.; LOUIE, T. J.; GORBACH, S. L. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. **Arch. Intern. Med.**, v. 146, p. 868-871, 1986.

BASELSKI, V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 7, n. 2, p.331-357, June 1993.

BAUGHMAN, R. P.; CONRADO, E. C. Diagnosis for lower respiratory tract infectious. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 33, p.131-139, 1999.

BONTEN M. J. M.; GAILLARD, A. C.; TIEL, V. H. F.; SMEETS, W. G. H.; GEEST, D. V. S.; STOBBERING, E. E. The stomach is not source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. **Chest**, v. 105, p. 878-884, 1994.

BOYCE, J. M.; POTTER-BYNOE, G.; DZIOBEK, L.; SOLOMON, S. L. Nosocomial pneumonia in medicare patients: hospital cost and reimbursement patterns under the prospective payment system. **Arch. Intern. Med.**, v. 1501, p. 1109-1114, 1991.

BRYAN, S. C.; REYNOLDS, L. K.; Nosocomial bacteremia: 1972 episodes from a single metropolitan area. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 129, p. 668-671, 1984.

CARVALHO, M. C. **Avaliação da cultura quantitativa e do gram graduado do lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias nosocomiais.** 1997. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1997.

CENTRE FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION-CDC. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. **Ann. Int. Med.**, v. 134, n.6, 1994. Disponível

em: <<http://www.cdc.gov/ncdod/hip/pneumonia/table3.htm>>. Acesso em: 11 set. 2002.

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

COOK, D.; GUYATT, G.; MARSHALL, J.; LEASA, D.; FULLER, H.; HALL, R.; PETER, S.; RUTLEDGE, F.; GRIFFITH, L.; McLILLAN, A.; WOOD, G.; KIRBY, A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 791-797, 1998.

CORCORAN, J. W. Biologia molecular da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos, em: YOUMANS, G. P.; PATERSON, P.Y. (Ed.). **Bases Biológicas e Clínicas das DOENÇAS INFECCIOSAS**. São Paulo: Editora Artes Médicas, 1983. p.809-835.

CRAVEN, D. E.; KUNCHES, L. M.; KILINSKY, V.; LICHTENBERG, D. A.; MAKE, B. J.; Mc CABE, W. P. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 133, p. 791-796, 1986.

DAL NOGARE, A. R. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient. Risk factors and primary management. **Med. Clin. North Am.**, v. 78, p. 1081-1090, 1994.

DASCHNER, F.; KAPPSTEIN, I.; REUSCHENBACH, K.; PFISTERER, J.; KRIEG, N.; VOGEL, W. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 9, p. 59-65, 1988.

DOLOVICH, M.; RUSHBROOK, J.; CHURCHILL, E.; MAZZA, M.; POWLES, A. C. P. Effect of Continuous Lateral Rotational Therapy on Lung Mucus Transport in Mechanically Ventilated Patients. **J. Crit. Care**, v. 13, n. 3, p. 119-125, Sept. 1998.

DRIKS, M. R.; CRAVEN, D. E.; CELLI, B. R.; MANNING, M.; BURKE, R. A.; GARVIN, G. M.; KUNCHES, L. M.; FARBER, H. W.; WEDEL, S. H.; MCCABE, W. R.

Nosocomial pneumonia intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, p. 1376-1382, 1987.

DU MOULIN, G. C.; PATERSON, D. G.; HEDLEY-WHYTE, J.; LISBON, A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. **Lancet**, v. 1, n. 8260, p. 242-245, 1982.

EBERHARDT, K. E. W.; THIMM, B. M.; SPRING, A.; MASKOS, W. R. Dose dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain edema receiving barbiturates: prospective case study. **Infection**, v. 20, p. 12-18, 1992.

FAGON, J. Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A. J.; DOMART, Y.; TROUILLET, J. L.; GILBERT, C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. **Am. J. Med.**, v. 94, p. 281-288, 1993.

FIEL, S. Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. **Chest**, v. 119, p. 412S-418S, 2001.

GASTINNE, H.; WOLFF, M.; DELATOUR, F.; FAURISSON, F.; CHEVRET, S. A. controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 594-599, 1992.

GEORGE, L. D. Nosocomial pneumonia. In: MAYAL, G. C. (Ed.). **Hospital epidemiology and infection control**. Galveston: Williams & Wilkins, 1996. p. 175-195.

GIAMARELLOU, H. Nosocomial pneumonia: pathogenesis, diagnostic, current therapy and prophylactic approach. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 3, p. S87-S97 1993.

HALEY, R. W.; SCHABERG, D. R.; CROSSELEY, K. B.; VON ALLMEN, S. D.; McGOVAN JR, J. E. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: A prospective interhospital comparison. **Am. J. Med.**, v. 70, p. 51-58, 1981.

HALEY, R. W.; WHITE, J. W.; CULVER, D. H.; HUGLES, J. M. The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system. **JAMA**, v. 257, p. 1611-1614, 1987.

HUXLEY, J. E.; VIROSLAV, J.; GRAY, R. W.; PIERCE, K. A. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. **Am. J. Med.**, v. 64, p. 564-568, 1978.

JOHANSON JR, W. C.; PIERCE, A. K.; SANFORD, J. P.; THOMAS, G. D. Nosocomial respiratory infections with gram-negative: the significance of colonization of the respiratory tract. **Ann. Int. Med.**, v. 77, p. 701-706, 1972.

JOHANSON, G. W.; PIERCE, A. K.; SANFORD, J. P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. **N. Eng. J. Med.**, v.281, p. 1137-1140, 1960.

KAHN, F. W.; JONES, J. M. Diagnosing Bacterial Respiratory Infection by Bronchoalveolar Lavage. **J. Infect. Dis.**, v. 155, n. 5, p. 862-869, May 1987.

KOLLEF, M. H. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections: a meta-analysis. **Chest**, v. 105, p. 1101-1108, 1994.

KOLLEF, M. H.; SHAPIRO, S. D.; BOYD, V.; SILVER, P.; HARZ, B. V.; TROVILLION, E.; PRENTICE, D. A Randomized Clinical Trial Comparing an Extended-Use Hygroscopic Condenser Humidifier With Heated-Water Humidification in Mechanically Ventilated Patients. **Chest**, v. 113, p. 759-767, Mar. 1998.

KOLLEF, M. H; BOCK, K. R.; RICHARDS, R. D.; HEARNS, M. L. The Safety and Diagnostic Accuracy of Minibronchoalveolar Lavage in Patients with Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. **Ann Intern Med**, v. 122, p. 743-748, 1995.

KOLLEF, M.H. Epidemiology and Risk Factors for Nosocomial Pneumonia. **Clin. Chest Med.**, v. 20, n. 3, PAGINAS, Sept. 1999.

LEGRAS, A.; MALVY, D.; QUINIUX, A. I.; VILLERS, D.; BOUACHOUR, G.; ROBERT, R.; THOMAS, R. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. **Intensive Care Med.**, v. 24, p. 1040-1046, 1998.

LEU, H. S.; KAISER, D. L.; MORI, M.; WOOLSON, R. F.; WENZEL, R. P. Hospital-Acquired Pneumonia: attributable Mortality and Morbidity. **Am. J. Epidemiol.**, v. 129, p. 1258-1267, 1989.

LOWRY, F. D.; CARLISLE, F. S.; ADAMS, A.; FRENER, C. The incidence of nosocomial pneumonia following in endotracheal intubation. **Infect. Control.** v. 8, p. 245-248, 1987.

LYNCH, J. P. Hospital – acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. **Chest**, v. 119, p. 373S-384S, 2001.

LUNA, M.C.; VUJACICH, P.; NIEDERMAN, S.M.; VAY, C.; Impact of BAL Data on the Therapy and Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. **Chest**, v. 111:676-85 1997

MACFARLANE, J.; BALDWIN, D. R. **Hospital acquired pneumonia - infectious diseases**. London: Mosby, 1999.

MANDELL, L. A.; CAMPBELL, G. D. J. Nosocomial pneumonia guidelines an international perspective. **Chest**, v. 113, p. 188S-193S, 1998.

MARSHALL, W.S.; KEATING, M.R.; ANHALT, J. P.; STECKELBERG, J. M. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. **Mayo Clin. Proc.**, v. 67, p. 1094-1104, 1989.

MAYHALL G. C. **Hospital epidemiology and Infection control**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 211.

MEDEIROS, S. A. E.; SADER, H. S. Pneumonia hospitalar. **Newsletter**, v. 2, n. 2, p. 1-4, 1999.

MEDURI, G. U. Ventilator – Associated Pneumonia in Patients With Respiratory Failure. **Chest**, v. 97, May, 1990.

MENDONÇA, M.; SOUZA, B. A. N.; SOUZA, E. T.; PAULA, A. Estudo etiológico das pneumonias hospitalares – Bactérias aeróbicas. **Arq. Bras. Med.**, v. 62, p. 413-415, 1988.

MORRISON, A. J.; HOFFMANN, K. K.; WENZWL, R. P. Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *P. mautophilia* in a university hospital. **J. Clin. Microbiol.**, v. 24, p. 52-55, 1986.

MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A. ; TENOVA, F. C. ; YOLKEN, R. H.: Susceptibility Test of Fastidious Organisms Manual of clinicalMicrobiology_7thed._ASM PRESS-1999

NATIONAL COMMITTE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDIZATION-NCCLS. **MIC testing – supplemental tables M100-S10 (M7) 2000**. Weyne, PA, 2000.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA. 1999

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE-NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992- June 2001, issued August 2001. **Am. J. Infect. Control**, v. 29, p. 404-421, 2001.

NIDERMAN, M. S.; MANTOVANI, R.; SCHOCH, P.; PAPAS, J.; FEIN, A. M. Patterns and route of trachea-ventilated patients: the role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas sp.* **Chest**, v. 95, p. 155-161, 1989

PIERCE K. A.; SANFORD P. J.; THOMAS D. C.; LEONARD, J. S. Long-term evaluation of decontamination of inhalation-therapy equipment and occurrence of necrotizing pneumoniae. **N. Eng. J. Med.**, v. 282, p. 528-530,1970.

PIERCE, A. K.; EDMONSON, E. B.; MCGEE, G.; KETCHERSID, J.; LOUDON, R. G.; SANFORD, J. P. Na analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 94, p. 309-315, 1966.

REINARZ, J.; PIERCE, A. K.; MAYS, B. B.; SANFORD, W. G. H. The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. **J. Clin. Invest.**, v. 44, p. 831-839, 1965.

RELLO, J.; PAIVA, J. A.; BARAIBAR, J.; BARCENILLA, F.; BODI, M.; CASTANDER, D.; CORREA, H.; DIAZ, E.; GARNACHO, J.; LLORIO, M.; RIOS, M.; RODRIGUEZ, A.; VIOLÁN, J. S. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. **Chest**, v. 120, p. 955-970, 2001.

RELLO, J.; QUINTANA, E.; AUSINA, V.; CASTELA, J.; LUQUIN, M.; NET, A. PROTS, G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Chest**, v. 100, p. 439-444, 1991.

RELLO, J.; SONORA, R.; JUBERT, P.; ARTIGAS, A.; RUE, M.; VALLES, J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 154, p. 111-115, 1996.

RICE, L.B.; BONOMO, R. A. ; *in* : LORIAN, V.; (Ed.). **Antibiotics in Laboratory Medicine**. New York: Williams & Wilkins, 1996. p. 453-501.

ROSSI, F.; ANDREAZZI, D. MD Millenium diagnósticos – Consultoria . <http://www.saudetotal.com/microbiologia/Protegidos/1cocos3.htm> . Acesso em 24 de Abril de 2001

SADER, H. S.; JONES, R. N.; GALES, A. C.; REIS, A. O; ZOCCOLI, C.; SAMPAIO, J.; PFALLER, M. A.; DOERN, G. V. SENTRY STUDY GROUP – LATIN AMERICA. Sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório inferior de pacientes com pneumonia, internados em hospitais latino-americanos. **Arq. Bras. Med.**, v. 73, n. 3, p. 1-14, 1999.

SADER, H. S.; SAMPAIO, J. L. M.; ZOCCOLI, C.; JONES, R. N. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Three Brazilian Medical Centers. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 3, p. 63-79, 1999a.

SALATA, R. A.; LEDERMAN, M. M.; SHLAES, D. M.; JACOBS, M. R.; ECKSTEIN, E.; TWEARDY, D.; TOOSSI, Z.; CHMIELEWSKI, R.; MARINO, J.; KING, C. H.; GRAHAM, R. C.; ELLNER, J. J. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 135, p. 426-432, 1987.

SANDERS, C. C.; BARRY, A. L.; WASHINGTON, J. A. *et al.* Detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* with the Vitek – ESBL test. **J. Clin. Microbiol.**, v. 34, p. 2997-3001, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Consenso brasileiro de pneumonias em indivíduos adultos imunocompetentes. **J. Pneumol.**, v. 21, supl. 1, p.S3-S40, 2001.

TENOVER, F. C. ;LANCASTER, M.V.; HIL, B.C.; STEWARD, C.D. ; HANCOCK,G.A.; O'HARA, C.M.; MCALISTER,S.K.; CLARK N.C.; HIRAMATSU,K. 1998. Characterization of Staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. **J. Clin. Microbiol.** 36(4): 1020-1027.

TORRES, A.; AZNAR, R.; GATELL, J. M. *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 142, p. 523-528, 1990.

TORRES, A.; EL-EBIARY, M.; GONZALES, J.; FERRER, M.; PUING DE LA BELLACASA, J.; VENÉ, A.; MATOS, A.; RODRIGUEZ-ROSIN, A. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 148, p. 352-357, 1993.

VALLES, J.; ARTIGAS, A.; RELLO, J.; BONSONS, N.; FONTANALS, D.; BLANCH, L.; FERNANDEZ, R.; BAIGORRI, F.; MESTRE, J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. **Ann. Intern. Med.**, v, 122, p. 179-186, 1995.

VANHEMS, P.; LEPAPE, A.; SAVEY, A.; JAMBOU, P.; FABRY, J.; COLLABORATORS O THE REA SUD-EST STUDY GROUP. Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival. **J. Hosp. Infect.**, v. 45, p. 98-106, 2000.

ZAMORANO, P. O.; TOREZAN FILHO, M. A. Pneumonia hospitalar. *In*: FERNANDES, A. T.; FERNANDES, M. O. V.; RIBEIRO FILHO, N. (Ed.). **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 516-528.

APÊNDICE

APÊNDICE

QUESTIONÁRIO

N.º _____

Data de Internação ____/____/____

Data do aparecimento dos sintomas da pneumonia hospitalar ____/____/____

Data do exame ____/____/____ Registro _____

Nome _____

Idade _____ Sexo _____

Origem: 1: comunidade 2: São Mateus 3: Gastroclínica 4: Gêneses

Tipo de Infecção: 1: Comunitária 2: Hospitalar

Microrganismo: _____

Antibiograma: R: resistente S: sensível NT: Não testado

AN____	CF____	GM500____	RIF____	VA____
AM____	CIP____	IMI____	ROX____	
AMC____	CTR____	LEV____	SXT____	
AMS____	CPO____	MEM____	ST2000____	
AZ____	CZ____	NA____	TAX____	
AZM____	E____	NOR____	TAZ____	
BETA____	FD____	OFX____	TCC____	
C____	FEP____	OX____	TET____	
CB____	FOX____	PEN____	TOB____	
CC____	GM____	PIP____	TPN____	

Legenda: AN – Amikacina; CF – Cefalotina; GM500 – Gentamicina 500; RIF – Rifampin; VA – Vancomicina; AM – Ampicilina; CIP – Ciprofloxacina; IMI – Imipenem; ROX – Cefuroxime-Sodium; AMC – Amoxicilina / CA; CTR – Ceftriaxona; LEV – Levofloxacina; SXT – Trimetoprim/Sulfa; AMS – Ampicilina/Sulbactam; CPO – Cefpirome; MEM – Meropenem; AZ – Azitromicina; CZ – Cefazolin; NA – Nalidixic Acid; TAX – Cefotaxime; AZM – Aztreonam ST2000 – Streptomycin 2000; E – Eritrmicina; NOR – Norfloxacin; TAZ – Ceftazidima; BETA – Beta Lactamase; FD – Nitrofurantoin; TCC – Ticarcilina/ CA; C – Cloramfenicol; FEP – Cefepime; OX – Oxacilina MIC; TET-Tetracycline; CB – Carbenicilina; FOX – Cefoxitina; PEN – Penicilina; TOB – Tobramicina; CC – Clindamicina; GM – Gentamicina; PIP – Piperacilina; TPN – Teicoplanin