

## ARTÍCULO ORIGINAL/ARTIGO ORIGINAL

# Consumo de antibióticos e etiologia de pneumonia associada à ventilação em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

Antibiotic consumption and etiology of ventilator-associated pneumonia in patients interned in the Intensive Care Unit of Uberlândia Federal University Hospital Clinic

Michel Rodrigues Moreira<sup>1</sup>  
Rosineide Marques Ribas<sup>2</sup>  
Aurélia Aparecida de Araújo Rodrigues<sup>3</sup>  
Paulo Pinto Gontijo Filho<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Aluno de Mestrado (concluído) do Laboratório de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Efetiva do Laboratório de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Professora Adjunta da Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Professor Titular do Laboratório de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

Rev Panam Infectol 2009;11(1):11-16

Conflicto de intereses: ninguno

Recibido en 15/4/2008.

Aceptado para publicación en 17/11/2008.

### Resumo

**Introdução:** Entre as consequências indesejadas do uso de antimicrobianos em unidades críticas está a emergência de microrganismos resistentes. **Objetivos:** Avaliar o consumo de antibióticos e sua relação com a etiologia de pneumonias associadas à ventilação (PAVs) em pacientes adultos de uma unidade de terapia intensiva (UTI). **Material e métodos:** O estudo foi longitudinal, incluindo 493 pacientes admitidos na UTI de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia de maio de 2006 a abril de 2007. Foram selecionados para cálculos das densidades de uso: carbapenêmicos, cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> gerações e vancomicina. As PAVs foram definidas com base em critérios clínicos, radiológicos e contagem microbiológica  $\geq 10^6$  UFC/mL no aspirado traqueal. O espectro de resistência foi definido pela técnica de difusão em gel. **Resultados:** Foram diagnosticados 53 casos de PAVs, sendo *Pseudomonas aeruginosa* (40,0%) e *Staphylococcus aureus* (38,3%) os principais agentes. O consumo de cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> gerações (496,9 DDDs/1.000 pacientes-dia) sobressaiu-se em relação aos demais antibióticos, e foi associado ao aumento na incidência de PAVs pelos dois microrganismos, destacando-se fenótipos resistentes a antibióticos. Os consumos de vancomicina e carbapenêmicos (143,0 e 184,3 DDDs/1.000 pacientes-dia) foram proporcionalmente menores. Os carbapenêmicos foram associados ao aumento de casos por *P. aeruginosa*, com 62,5% das amostras resistentes ao imipenem. 56,5% das amostras de *S. aureus* foram resistentes à oxacilina. **Conclusão:** A densidade de uso de antibióticos foi elevada, justificando as frequências de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem e *S. aureus* resistente à oxacilina, com maior impacto das cefalosporinas na etiologia das PAVs.

**Palavras-chave:** Doses diárias definidas, pneumonia associada à ventilação, UTI, microrganismos resistentes.

## Abstract

**Introduction:** Among the undesirable consequences of the antimicrobials use in critical units is the emergency of resistant microorganisms. **Objectives:** To evaluate the antibiotic consumption and its relationship with the etiology of ventilator-associated pneumonias (VAPs) in adult patients in an intensive care unit (ICU). **Material and methods:** The study was longitudinal, including 493 patients admitted in the ICU of adults of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia between May 2006 and April 2007. Carbapenems, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations cephalosporins and vancomycin had been selected for use densities calculations. VAP was defined based on clinical, radiological and microbiological ( $\geq 10^6$  CFU/mL count in the tracheal aspirate) criteria. Resistance rates profile was defined by gel technique diffusion. **Results:** 53 cases of VAPs were diagnosed, being *Pseudomonas aeruginosa* (40.0%) and *S. aureus* (38.3%) the main agents. The consumption of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generations cephalosporins (496.9 DDDs/1,000 patient-days) was higher in relation to either antibiotics and was associated with the increase in the incidence of VAPs by two microorganisms in special the antibiotic resistant phenotypes. The prescribing of vancomycin and carbapenems (143.0 and 184.3 DDDs/1,000 patient-days) were proportionally lower and the latter linked with higher *P. aeruginosa* rates. 62,5% of the *P. aeruginosa* and 56,5% of *S. aureus* isolates had been resistant to imipenem and oxacillin, respectively. **Conclusion:** The use density of antibiotics was high, justifying the frequencies of resistant *P. aeruginosa* and *S. aureus* to imipenem and oxacillin, respectively, with a highest impact of the cephalosporins prescription in the etiology of VAPs.

**Key words:** Defined doses daily, ventilator-associated pneumonia, ICU, resistant microorganisms.

## Introdução

A pneumonia associada à ventilação (PAV) é definida como uma infecção pulmonar que ocorre após 48 horas em que o paciente é submetido à prótese ventilatória.<sup>(1)</sup> As taxas de mortalidade por PAV variam de 20% a 75% de acordo com a população estudada.<sup>(2)</sup> Esta infecção está relacionada com tempos de ventilação mecânica, de permanência na UTI e de internação mais longos, e o custo financeiro resultante da mesma é substancial, variando de \$10.000 a \$40.000 dólares por episódio.<sup>(1,3)</sup> O diagnóstico de PAV é difícil e ainda não existe um método “padrão ouro”. Normalmente é baseado na combinação de critérios clínicos (febre, secreção respiratória purulenta), radiológicos (infiltrado novo ou progressão de um preexistente), laboratoriais (leucocitose ou leucopenia) e microbiológicos [conta-

gem no aspirado endotraqueal  $\geq 10^6$  unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL)].<sup>(1,4)</sup>

Um terço dos pacientes hospitalizados recebe terapia antimicrobiana e em aproximadamente 50% o seu uso é desnecessário.<sup>(5)</sup> A prática usual da terapêutica antibiótica empírica e o elevado uso de antimicrobianos por área geográfica por unidade de tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) resultam numa maior pressão seletiva, que somada às dificuldades na implementação de medidas de controle de infecções hospitalares, contribuem para a emergência e disseminação de bactérias cada vez mais resistentes nos hospitais.<sup>(6)</sup>

O “dano colateral”,<sup>(7)</sup> termo utilizado para se referir aos efeitos ecológicos adversos da terapia antibiótica, incluindo a seleção de microrganismos resistentes e o desenvolvimento indesejado de colonização ou infecção com microrganismos multirresistentes é bem conhecido quando do uso de antibióticos das classes das cefalosporinas,<sup>(7,8)</sup> fluoroquinolonas,<sup>(9)</sup> glicopeptídeos<sup>(10)</sup> e carbapenêmicos.<sup>(11)</sup>

Considerando o impacto causado pelo uso intenso e inadequado de antibióticos e a necessidade de uma unidade de medida para comparar o consumo de antibióticos, a DDD (dose diária definida) é o instrumento recomendado pela Organização Mundial da Saúde para pesquisar a utilização destes fármacos a fim de melhorar o uso dos mesmos.<sup>(12)</sup> A DDD é definida como a dose média de manutenção por dia, para um fármaco para determinada indicação em adultos.<sup>(13)</sup>

O objetivo deste trabalho foi avaliar o consumo de antibióticos das classes dos carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira e quarta gerações e glicopeptídeos, e sua relação com a etiologia PAVs por microrganismos multirresistentes em pacientes adultos de uma UTI mista.

## Material e métodos

### Hospital

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital de ensino, de assistência terciária, com 500 leitos e uma UTI mista de adultos, com 15 leitos.

### Desenho do estudo

Foi realizado um estudo longitudinal, incluindo 493 pacientes admitidos na UTI de adultos do HC-UFU no período de maio de 2006 a abril de 2007. Foram selecionados para cálculos das densidades de uso por 1.000 pacientes/dia, os seguintes antibióticos: carbapenêmicos (ertapenem, imipenem e meropenem, cefalosporinas de 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> gerações (ceftriaxona e cefepima) e glicopeptídeos (vancomicina). O consumo desses antibióticos foi medido usando a dose diária definida (DDD), como proposto pela Organização Mundial da Saúde.<sup>(14)</sup> A densidade de uso [DDD por 1.000 pacientes-dia (pd)] foi obtida pela fórmula:

$$\text{DDD} = \frac{\text{Consumo de antibióticos em gramas}}{\text{Dose diária definida}^{(15)}}$$

$$\text{DDD}/1000 \text{ pacientes-dia} = \frac{\text{DDD} \times 1.000}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes-dia}}$$

#### \*Definição de PAV hospitalar

Os critérios utilizados para a definição de PAV hospitalar foram: pacientes sob ventilação mecânica por período  $\geq$  48 horas após a admissão na UTI com infiltrado radiológico novo e/ou progressivo, e pelo menos dois dos seguintes critérios: secreção respiratória purulenta, temperatura maior que 38,5°C ou menor que 35°C, e contagem de leucócitos maior que 10000/ $\mu$ L com desvio à esquerda ou menor que 3000/ $\mu$ L; e cultura quantitativa positiva do aspirado endotraqueal (contagem  $\geq 10^6$  UFC/mL).<sup>(2,4)</sup>

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e os pacientes ou seus responsáveis, após serem esclarecidos de todas as etapas do trabalho, e de comum acordo com este, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

#### Técnicas microbiológicas

O espécime clínico (aspirado endotraqueal) foi coletado por meio de sonda n° 12, no início da manhã, pelos profissionais de saúde devidamente responsáveis pelo procedimento (fisioterapeutas e enfermeiros), e transportados em tubo estéril para o laboratório.

As análises microbiológicas quantitativas foram realizadas em ágar manitol salgado (Biobrás, Brasil), ágar MacConckey (Difco, França) e ágar *Pseudomonas* (Difco, França).

Para identificação de microrganismos do gênero *Staphylococcus* foram utilizados: fermentação de manitol (meio de ágar manitol salgado), morfologia celular através de características observadas na coloração de Gram e testes da catalase, coagulase livre e coagulase ligada. As amostras de Gram-negativos foram identificadas como pertencentes à família Enterobacteriaceae e ao grupo dos bacilos não-fermentadores através dos testes de oxidação-fermentação (OF) e de oxidase. Os bacilos Gram-negativos não-fermentadores foram identificados em nível de gênero e espécie por meio dos seguintes testes: redução do nitrato, utilização do gluconato, citrato, produção de pigmento, atividade de lisina descarboxilase, urease, produção de indol, hidrólise de acetamida e de esculina. O espectro de resistência *in vitro* foi definido pela técnica de difusão em gel de acordo com o "Clinical and Laboratory Standards Institute".<sup>(16)</sup>

#### Análise estatística

Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis para a análise de variáveis contínuas com distribuição não-paramétrica. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando um nível de 5% foi alcançado.

#### Resultados

Na nossa investigação, 493 pacientes foram internados na UTI durante o período de estudo, e 153 (31,0%) foram submetidos à ventilação mecânica por período maior ou igual a dois dias. No total, 53 (34,6%) casos de PAVs foram diagnosticados, sendo seis (11,3%) de etiologia mista e 47 (88,7%) monomicrobianas. *Pseudomonas aeruginosa* (40,0%) e *Staphylococcus aureus* (38,3%) foram os principais agentes (fig. 1), sendo 62,5% das amostras de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem, e 56,5% dos isolados de *S. aureus* resistentes à oxacilina (ORSA). As frequências de fenótipos com multirresistência a antibióticos associados aos casos de PAVs estão na tabela 1, destacando-se o ORSA, presente em 43,3% dos isolados multirresistentes e a *P. aeruginosa* resistente ao imipenem, correspondendo a 50,0% do total desses isolados.

O consumo de antibióticos durante o período investigado não variou significativamente nos intervalos considerados (tabela 2), mas o de cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, com uma média de 496,9 DDDs/1.000 pd, sobressaiu-se em relação ao consumo de carbapenêmicos e vancomicina, 143,0 e 184,3 DDDs/1.000 pd, respectivamente. A elevada densidade de uso daquelas cefalosporinas foi relacionada ao aumento na incidência de PAVs tanto por *P. aeruginosa*, destacando-se episódios por amostras resistentes ao imipenem, quanto por *Staphylococcus aureus*, incluindo o grupo ORSA (fig. 2). Embora o consumo de carbapenêmicos fosse mais baixo (tabela 2), também foi relacionado ao aumento na frequência de PAVs por *P. aeruginosa* resistente ao imipenem (fig. 2).

A prescrição de antimicrobianos na unidade, particularmente a correspondente às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, foi alta.

62,5% das amostras de *P. aeruginosa* foram multirresistentes a antibióticos, assim como 56,5% das

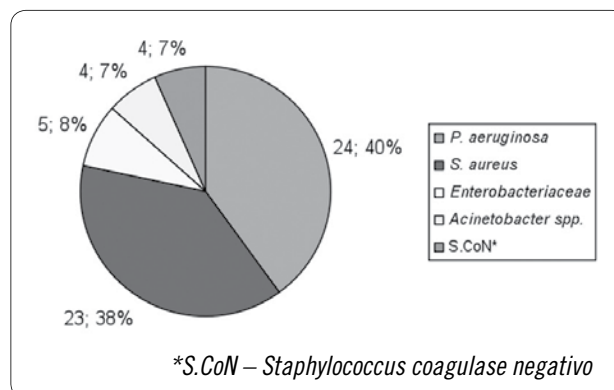
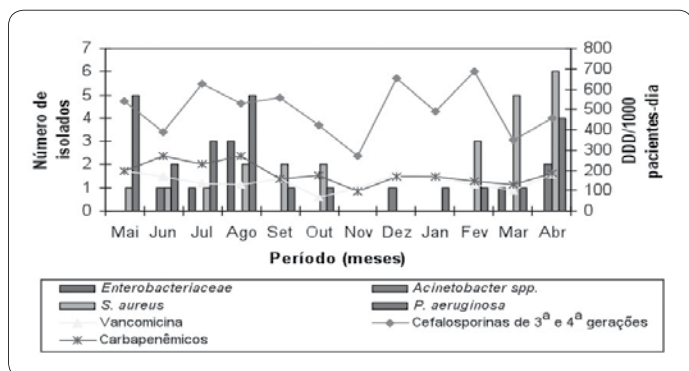


Figura 1. Agentes etiológicos de pacientes com PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de maio de 2006 a abril de 2007.



**Figura 2. Relação entre microrganismos isolados nas PAVs e a densidade de uso de antimicrobianos (DDD/1.000 pacientes-dia) na UTI de adultos do HC-UFU, no período de maio de 2006 a abril de 2007.**

amostras de *S. aureus* (tabelas 1 e 3). O *Staphylococcus* coagulase negativo foi recuperado em apenas quatro casos de PAV e a metade das amostras foi resistente à oxacilina. Amostras de *Acinetobacter* spp. também foram isoladas em apenas quatro casos de PAV, com um quarto delas mostrando-se multirresistente (tabelas 1 e 3). A família *Enterobacteriaceae* foi representada por cinco isolados, com 80,0% de resistência à cefalosporina de terceira geração e 20,0% de multirresistência (tabelas 1 e 3). Nenhuma amostra de *S. aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina foi encontrada.

**Discussão**

Na nossa investigação, *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram os principais agentes de PAVs, com 40,0% e 38,3% dos casos, respectivamente, sendo que 56,5% das pneumonias por *S. aureus* foram por amostras resistentes à oxacilina e 62,5% dos isolados de *P. aeruginosa* foram resistentes ao imipenem. Considerando a associação entre o uso de antimicrobianos e a seleção de microrganismos resistentes, as taxas de uso destes medicamentos, particularmente quando de

**Tabela 1. Frequência de agentes de PAVs, sensíveis e multirresistentes aos antibióticos em pacientes internados na UTI de adultos do HC-UFU, no período de maio de 2006 a abril de 2007**

Microrganismo	Amostras N (%)	Multirresistentes* N (%)
<i>P. aeruginosa</i>	24 (42,9)	15 (50,0)
<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (7,1)	1 (3,3)
<i>S. aureus</i>	23 (41,1)	13 (43,3)
Enterobacteriaceae	5 (8,9)	1 (3,3)
Total	56 (100)	30 (53,6)

\* Resistência a 2 ou mais classes de antibióticos.

**Tabela 2. Médias de consumo de antibióticos em doses diárias definidas (DDDs) por 1.000 pacientes-dia de vancomicina, carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações na UTI de adultos do HC-UFU, no período de maio de 2006 a abril de 2007**

Antibióticos	Mai-Jul	Ago-Out	Nov-Jan	Fev-Abr	Pº	Média
Vancomicina	165,96	116,32	153,46	136,20	0,361	143,0
Cef. 3ª e 4ª gerações	517,81	501,91	471,78	495,96	0,988	496,9
Carbapenêmicos	234,11	201,23	146,07	155,73	0,108	184,3

\* Cefalosporinas, 0 Teste de Kruskal-Wallis.

forma inapropriada, são utilizadas como marcadores para o evitável impacto sobre a resistência antimicrobiana.<sup>(17)</sup> Verificamos que o consumo de cefalosporinas predominou entre os antibióticos prescritos, com variações no período de estudo, relacionado a um aumento na incidência de PAVs por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, o mesmo ocorrendo entre carbapenêmicos e a etiologia por *P. aeruginosa*, principalmente de amostras resistentes ao imipenem. O uso dessa classe de beta-lactâmicos é fator de risco para a emergência de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes ao imipenem.<sup>(11,18)</sup>

Várias linhas de evidências indicam uma associação causal entre o uso de antibióticos em hospitais e a resistência aos mesmos.<sup>(6)</sup> Entre os fatores que contribuem devem ser destacados a duração e a intensidade de exposição/uso de antimicrobianos por área geográfica por unidade de tempo, que aumentam a probabilidade de colonização e infecção com microrganismos resistentes.<sup>(19)</sup> Isto explica por que em UTIs, onde normalmente existe uma população pequena de pacientes submetida ao uso intensivo de antibióticos (elevada densidade de uso), os patógenos são mais frequentemente multirresistentes e podem disseminar-se mais facilmente quando da precariedade nas práticas de prevenção e controle de infecções,<sup>(6)</sup> como ocorre em nosso hospital.<sup>(20)</sup>

As características dos pacientes avaliados nesta investigação podem ser inferidas do estudo realizado na mesma UTI por Ribas e colaboradores (2008),<sup>(21)</sup> com o seguinte diagnóstico de admissão dos pacientes: cirúrgico (58%), trauma (27%) e clínico (15%). O uso de procedimentos invasivos foi de 72% para sonda vesical, 84% cateter vascular central, 31% sonda nasogástrica e 25% para dreno, sendo que 84% dos pacientes foram submetidos a dois ou mais procedimentos invasivos. A frequência de pacientes em uso de antibióticos foi de 74%, sendo que 55% fizeram uso de dois ou mais antibióticos.

O uso adequado de antibióticos é fundamental na limitação e diminuição do desenvolvimento de bactérias/genes de resistência nos hospitais e na comunidade. Antibióticos de amplo espectro, em particular as cefalosporinas de terceira geração, muito

**Tabela 3. Frequências de resistência e multirresistência a antibióticos de microrganismos associados à etiologia de PAVs na UTI de adultos do HC-UFU, no período de maio de 2006 a abril de 2007**

Microrganismo	N=60(%)	Ipm	Cro	Cip	Antibióticos N (%)				
					Gen	Tet	Cli	Sut	Rif
<i>P. aeruginosa</i>	24 (40,0)	15 (62,5)	-*	16 (66,7)	13 (54,2)	-	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp	4 (6,7)	0	-	2 (50,0)	1 (25,0)	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	23 (38,3)	-	-	13 (56,5)	11 (47,8)	8 (34,8)	11 (47,8)	11 (47,8)	8 (34,8)
ORSA	13 (56,5)	-	-	11 (84,6)	9 (69,2)	7 (53,8)	11 (84,6)	10 (76,9)	8 (61,5)
OSSA	10 (43,5)	-	-	2 (20,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	0	1 (10,0)	0
Enterobacteriaceae	5 (8,3)	-	4 (80,0)	0	1 (20,0)	1 (20,0)	-	-	-

\*Não testado, Ipm imipenem, Cro ceftriaxona, Cip Ciprofloxacina, Gen Gentamicina, Tet Tetraciclina, Cli Clindamicina, Sut Sulfazotrim, Rif Rifampicina.

usadas no tratamento de infecções hospitalares, estão relacionados à emergência de amostras multirresistentes e aumento nos custos,<sup>(22)</sup> destacando-se bacilos Gram-negativos multirresistentes,<sup>(23)</sup> como observado em nossa UTI, com o aumento de *P. aeruginosa* resistente ao imipenem. As cefalosporinas também estão associadas com infecções por ORSA em alguns estudos caso-controle.<sup>(8)</sup> A substituição destas cefalosporinas por penicilinas com inibidores de beta-lactamases resultou na redução de infecções por ORSA<sup>(22)</sup> e Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases de amplo espectro.<sup>(24)</sup> A elevada densidade de uso de cefalosporinas na unidade se refletiu em altas taxas de PAVs por ORSA.

O consumo aumentado de vancomicina está relacionado com a emergência de amostras de *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina.<sup>(25)</sup> Em nossa UTI, o seu consumo foi elevado,<sup>(13)</sup> sendo constante durante o período de estudo e sem a identificação de amostras com resistência.

Outra classe de antimicrobianos relacionada com a emergência de microrganismos multirresistentes é a das fluoroquinolonas, opção no tratamento de infecções, incluindo aquelas por *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (OSSA) e *P. aeruginosa*.<sup>(7)</sup> O seu uso pode resultar no aumento de infecções por ORSA<sup>(8)</sup> e *P. aeruginosa* multirresistente.<sup>(7)</sup>

A densidade de uso de antimicrobianos na nossa unidade foi mais alta em comparação com a de UTIs americanas, onde o consumo de carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª geração é de 37,8 e 144,1 DDDs/1.000 pd, respectivamente,<sup>(15)</sup> e da Alemanha, onde o consumo de carbapenêmicos e cefalosporinas de 3ª geração é de 83,7 e 109,5 DDDs/1.000 pd, respectivamente,<sup>(13)</sup> particularmente no tocante às cefalosporinas de amplo espectro (>240%) e carbapenêmicos (>380%) nos EUA. Embora, a análise trimestral do consumo desses grupos e sua relação com o predomínio de determinados patógenos não variasse significativamente ( $p>0,05$ ), o consumo de cefalosporinas de terceira e quarta gerações e carba-

penêmicos antecipou frequências mais elevadas de PAVs por *S. aureus* e *P. aeruginosa* multirresistentes, o primeiro microrganismo relacionando-se apenas com cefalosporinas de amplo espectro. A prescrição de vancomicina é elevada (143,0 DDDs/1.000 pd), quando comparada com a de UTIs nos EUA (85,8 DDDs/1.000 pd)<sup>(15)</sup> e particularmente na Alemanha (42,3 DDDs/1.000 pd),<sup>(13)</sup> onde a taxa de infecção por ORSA é muito baixa (19,3%), ao contrário da nossa UTI (56,5%).

Microrganismos isolados de pacientes em UTIs são mais resistentes a antibióticos que os isolados de outros setores do hospital e de ambulatorios,<sup>(26)</sup> pela maior pressão seletiva dos antimicrobianos e particularmente de sua densidade de uso elevada.<sup>(6,27)</sup> O uso prévio de antibióticos e a duração da ventilação mecânica estão associados com o desenvolvimento de PAVs por microrganismos resistentes,<sup>(28)</sup> além de outros fatores de risco como hospitalização prolongada, presença de procedimentos invasivos e práticas de controle de infecção inadequadas.<sup>(29)</sup> Na nossa UTI, estes fatores foram observados,<sup>(30)</sup> incluindo a baixa adesão à lavagem de mãos.<sup>(20)</sup>

Concluindo, os nossos resultados revelaram uma densidade de uso de antibióticos, particularmente cefalosporinas e carbapenêmicos, muito alta, justificando a incidência elevada de patógenos multirresistentes (53,6%) e sugerem uma revisão na política de uso de antimicrobianos, incluindo a prática do deescalamento quando do tratamento de PAVs.

### Financiamento

Projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, por meio de bolsa de mestrado.

### Referências

1. Flanders SA, Collard HR, Saint S. Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control* 2006;34:84-93.
2. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 5:7, doi: 10.1186/1476-0711-5-7, 2006.

3. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
4. Leroy O, Jaffré S, Escrivan T, Devos P, Georges H, Alfandari S, et al. Risk factors for antimicrobial-resistance causative pathogens in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2034-2042.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup>ed. Elsevier Churchill Livingstone, v. 1, cap. 43, 2005.
6. Shlaes DM, Gerding DN, John JRJF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(4):275-291.
7. Paterson DL. "Collateral Damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-S345.
8. Washio M, Mizoue T, Kajioka T, Yoshimitsu T, Okayama M, Hamada T, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. *Public Health* 1997;111:187-190.
9. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1415-1422.
10. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1619-1628.
11. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann M. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-345.
12. Curtis C, Marriott J, Langley C. Development of a prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:529-533.
13. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003;31(4):208-215.
14. WHO. Collaborating center for drug statistics methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), Classification index with Defined Daily Doses (DDD), Oslo, Norway; 2000.
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8<sup>th</sup> ed. Approved M2-A8, CLSI 2003;23(1):1-173.
17. Delit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-177.
18. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):2920-2925.
19. McGowan JE Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 1987;63:253-268.
20. Borges LFA, Kataguirí LG, Nunes MJ, Gontijo Filho PP. Contaminação nas mãos de profissionais de saúde em diferentes unidades de um hospital universitário brasileiro. *Nursing* 2006;100(8):1000-1003.
21. Ribas RM, Arantes FBB, Almeida AB, Freitas C, Gontijo Filho PP. Nosocomial infections in adult intensive-care unit in countries with limited resources: Prevalence, risk factors and empirical antibiotic administration. *Braz J Infect Dis* 2008; (em publicação).
22. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, et al. A Hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:180-186.
23. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34(5 Suppl 1):S20-28.
24. Smith DS. Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 1999;19(8):126S-132S.
25. Webster D, Rennie RP, Brosnikoff CL, Chui L, Brown C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:177-181.
26. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:211-215.
27. Vincent JL. Nosocomial infectious in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;36(1):2068-2077.
28. Kollef MH. The importance of antimicrobial resistance in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Cur Anaesth Crit Care* 2005;16:209-219.
29. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
30. Moreira MR. Consumo de antibióticos, fatores de risco e evolução de pneumonia associada à ventilação por *Staphylococcus aureus* sensível ou resistente à oxacilina em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de adultos de um hospital universitário brasileiro [dissertação]. Uberlândia (MG): Universidade Federal de Uberlândia; 2008.

Correspondência:

**Michel Rodrigues Moreira**

Rua Saturnino Pedro dos Santos, 191 - apto. 104 - Bairro Jardim Finotti.

CEP 38408-090 - Uberlândia - MG - Brasil.

e-mail: moreira.mr@hotmail.com