



**EFICÁCIA DO TRATAMENTO INALATÓRIO COM COLISTINA
PARA PNEUMONIA POR CEPAS DE *PSEUDOMONAS*
AERUGINOSA MULTIRRESISTENTES**

FERNANDA NOMIYAMA FIGUEIREDO

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - 2013

FERNANDA NOMIYAMA FIGUEIREDO

**EFICÁCIA DO TRATAMENTO INALATÓRIO COM COLISTINA
PARA PNEUMONIA POR CEPAS DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIRRESISTENTES**

Artigo para conclusão da Pós-Graduação

Lato-Sensu em Microbiologia Clínica

Academia de Ciência e Tecnologia

São José do Rio Preto – 2013

RESUMO: As pneumonias nosocomiais são complicações muito frequentes e preocupantes para a comunidade médica, apresentando taxas de morbidade e mortalidade significativas. Em pacientes hospitalizados, as pneumonias costumam instalar-se em até 48 horas de internação e, na maioria das vezes, ocasionadas por bactérias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, muitas vezes sendo suscetíveis somente a colistina. Por sua penetração ruim no parênquima pulmonar, novas formas de tratamento foram necessárias para essas pneumonias. Surge então o tratamento inalatório com colistina como forma de diminuir essa dificuldade no tratamento. Este trabalho tem por objetivo analisar, por meio de revisão da literatura corrente, o tratamento destas pneumonias ocasionadas por esse micro-organismo, associadas ou não à ventilação mecânica por meio de inalação de colistina.

Palavras-chave: Pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, Colistina inalatória

ABSTRACT: Nosocomial pneumonia is the most frequent and worrying complications for the scientific community these days, presenting significantly high rates of morbidity and mortality. In hospitalized patients, these pneumonias usually settle in within 48 hours from the admission and are mostly caused by multiresistant bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, many times being susceptible only to colistin. Because of its poor penetration in the pulmonary parenchyma, new forms of treatment were necessary. Then, aerosolized colistin arises in a way of minimizing all of those treatment problems. This work has the objective of analyzing, through review of current literature, the treatment of pneumonia occasioned by these microorganism, associated or not to mechanical ventilation, using aerosolized colistin

Key words: Pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, Aerosolized Colistin

Introdução

O aumento da frequência de multirresistência em bactérias gram-negativas hospitalares é um dado que, nos últimos tempos, preocupa muito os profissionais de saúde. Dentre os principais patógenos, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* são os mais frequentes e mostram um significativo aumento em taxas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados [21]. Nos últimos tempos, estudos comprovam que, apesar de seu efeito nefrotóxico, o uso das polimixinas (polimixina B e colistina) para tratamento desses microrganismos multirresistentes é a melhor opção terapêutica, combinada ou não com outros antibióticos, sendo até considerada como um dos últimos recursos para tratamento [16].

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo não-fermentador, hoje em dia muito relacionado com infecções nosocomiais, por sua capacidade de sobreviver por tempo prolongado em ambientes (inclusive úmidos) [42]. Em pacientes com vias aéreas lesadas, seja por ventilação mecânica, infecções anteriores ou trauma, a colonização por este patógeno é facilitada e pode seguir-se de pneumonia e sepse, podendo levar o paciente a óbito [7].

As polimixinas são antibióticos polipeptídeos, antigamente (na década de 60) vastamente utilizado para tratamento de infecções por bacilos gram-negativos, que acabaram por ser substituídos por outros antibióticos que surgiram com o tempo, já que esses outros apresentavam efeito menos tóxico [26]. Com o surgimento da multirresistência, as polimixinas foram “resgatadas”, em alguns casos sendo a única opção terapêutica para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas [14].

A pneumonia associada à ventilação mecânica é uma complicação muito frequente em pacientes internados em unidades intensivas. Apresentam taxas de mortalidade que variam em média de 30 a 50% [9]. *Pseudomonas aeruginosa* é uma causa frequente de pneumonia em pacientes utilizando ventilação mecânica, assim como naqueles que acabam por necessitar de traqueostomia por seu uso contínuo. Em pacientes hospitalizados há mais tempo, a colonização das vias aéreas superiores por este patógeno, facilitam a formação de biofilmes [17].

Este trabalho tem por objetivo analisar, por meio de revisão da literatura corrente, o tratamento destas pneumonias ocasionadas por esse microrganismo, associadas à ventilação mecânica ou não por meio de inalação de colistina.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa é um dos principais patógenos causadores de infecções nosocomiais, estando entre os cinco mais frequentes causadores de infecções sanguíneas, de trato urinário, sítios cirúrgicos e pulmonares e, assim como *Acinetobacter baumannii* são capazes de sobreviver em ambientes

úmidos, podendo ser isolada de reservatórios de água[41]. Seus principais mecanismos de virulência estão relacionados com presença de pili e flagelos, assim como lipopolissacarídeos que ativam secreção de toxinas e produção de biofilme [23]. Este bacilo gram-negativo não-fermentador apresenta, ainda, mecanismos de virulência específicos que podem torná-lo ainda mais intrigante: a capacidade de produzir a chamada secreção do tipo III, que consiste na liberação de uma série de toxinas que atuam diretamente na célula hospedeira [39]. Assim como possuem também a capacidade de se comunicar com outras bactérias do ambiente em que se encontra, aumentando sua capacidade de regular a expressão de seu gene, facilitando na produção de biofilme, por exemplo. Esse mecanismo chama-se *quorum sensing* [43].

Pseudomonas aeruginosa têm se mostrado um desafio em questão de terapia, por já ser intrinsecamente resistente a uma série de antibióticos, por sua variada produção de enzimas que inativam antibióticos e expressão de diversas bombas de efluxo [15]. Mostram-se capazes também de desenvolver mecanismos novos de resistência a antibióticos, provavelmente devido ao seu genoma bastante versátil, que permite sua sobrevivência em ambientes inóspitos, dessa forma aumentando sua capacidade de carregar genes de multirresistência de outras bactérias [29]. Suas bombas de efluxo auxiliam bastante na conferência de resistência às quinolonas, assim como a sua capacidade de inativar enzimas para β -lactamases e aminoglicosídeos [31].

A colonização desse patógeno em vias aéreas tanto de pacientes hospitalizados quanto de pacientes de comunidade pode causar pneumonia. Em pacientes que utilizam sistemas invasivos como ventilação mecânica ou tubos nasogástricos, a infecção por *P.aeruginosa* pode ser seguida de pneumonia aguda e sepse, muito frequentemente levando o paciente a óbito [7]. A patogênese desse microrganismo em pacientes com dispositivo de ventilação mecânica se dá pela violação do epitélio, facilitando a entrada do mesmo. Além disso, utilizando esse dispositivo, são maiores as chances do paciente fazer pneumonia por aspiração [38].

Polimixinas

As polimixinas são antibióticos que eram muito utilizados para tratamento de infecções por bacilos gram-negativos na década de 60, mas que acabaram sendo substituídos nas décadas posteriores por serem considerados mais tóxicos do que outros antimicrobianos [13]. São polipeptídeos isolados de culturas de bactérias do gênero *Bacillus* (bactérias não-actinomicetos), agindo com efeito bactericida para diversos tipos de bactérias gram-negativas [40]. São antibióticos que possuem ação antiendotoxina, atuando na membrana celular bacteriana, causando seu rompimento. Apresentam-se de duas formas: sulfato de colistina para uso tópico e oral e colistimetato de sódio para uso parenteral, sendo que as duas podem ser administradas por via inalatória [27]. O colistimetato foi comprovado ser menos tóxico do que o sulfato de colistina, porém não totalmente atóxico. Isso se deve ao fato de, apesar do colistimetato

ser excretado predominantemente pela urina pela sua via não-renal, ainda ocorre extensa reabsorção tubular renal [28].

Para tratamento, as polimixinas apresentam-se em duas formas: polimixina B (sintetizadas a partir de *Bacillus polymyxa*) e polimixina E (sintetizadas a partir de *Bacillus colistinus*). A polimixina B é utilizada em forma de sulfato de colistina. Não é bem absorvida por via oral em adultos, podendo ter boa utilização para infecções gastrintestinais por *P.aeruginosa* e *E.coli* [1]. É a terapia recomendada para infecções por *P.aeruginosa* multirresistentes, tendo demonstrado ótima ação *in vitro*. Em pacientes com pneumonias hospitalares por esse gérmen, pode ser administrada via aerossol, em doses de 500.000 U, de 12/12 horas, associado a algum agonista beta-2 [28]. A polimixina B é altamente neuro e nefrotóxica, devendo-se tomar cuidado com as dosagens dessa droga em pacientes com problemas renais, prestando atenção às dosagens de uréia e creatinina diariamente [27-28]

A polimixina E apresenta-se sob a forma de colistimetato, sendo uma forma menos tóxica que o sulfato de colistina. Utilizada preferencialmente por via parenteral, apresentando meia-vida (em soro) de cerca de 1,5 a 8 horas, aproximadamente. Sua atividade antimicrobiana é pobre, mas pode ser utilizada em alguns casos de meningite e ventriculite por *P.aeruginosa* e *A.baumannii* multirresistentes [20]. O colistimetato pode também ser administrado por via inalatória (30mg a cada 12 horas) [39].

Tem sido o tratamento de escolha para tratamento de infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes, em alguns sendo a única opção terapêutica. Porém, por não apresentar boa penetração pulmonar, o tratamento intravenoso associado à inalação está sendo utilizado na tentativa de tratar pneumonias associadas a ventilação mecânica ou não [26].

Pneumonias nosocomiais bacterianas

A pneumonia nosocomial está entre as principais (se não a principal) complicações mais comuns em pacientes hospitalizados. É definida por pneumonia nosocomial o tipo de pneumonia que se instala no paciente até 48 horas após a internação o qual não apresentava a mesma ao ser admitido [4]. Existem fatores que podem predispor o paciente a desenvolver pneumonia, como prévia colonização das vias aéreas superiores, utilização de mecanismo de ventilação mecânica e traqueostomia e utilização prévia de imunossupressores, entre outros [5]. Os cuidados com higienização e controle inadequado de infecção hospitalar mostra-se também um problema para infecção em pacientes, podendo ser passados a ele tanto por colonização das mãos de funcionários da unidade, como colonização dos próprios instrumentos utilizados para intubação do paciente (bactérias podem criar biofilmes nos instrumentos) [6].

Para diagnóstico de pneumonia nosocomial, é necessário que o paciente apresente um estudo radiológico de tórax, sendo preferencialmente realizado

diariamente, para que possa ser documentada sua evolução e origem [22]. A análise do raio-x vai direcionar o clínico para solicitação de exames complementares como cultura, bacterioscopia e, eventualmente até mesmo hemoculturas em casos mais graves. Auxilia também na visualização de complicações como coleções ou áreas de necrose [45]. A cultura e bacterioscopia de escarro é um exame simples e de baixo custo que costuma auxiliar bastante no direcionamento da terapia antimicrobiana [5].

Os casos mais frequentes de pneumonias hospitalares estão relacionados a pacientes submetidos à ventilação mecânica. Para diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica, existem parâmetros previamente estabelecidos, sendo eles: infiltrados pulmonares persistentes em radiografias de tórax, leucocitose, febre, oxigenação ruim e presença de secreções respiratórias purulentas [36]. O exame mais simples e frequentemente realizado (por ser de fácil coleta) é a cultura do aspirado traqueal. Nesse exame é possível identificar a microbiota local, também estabelecendo o perfil de sensibilidade dos microrganismos encontrados. É um método de baixa especificidade, já que nem sempre é possível isolar unicamente o microrganismo em questão [8]. Outros procedimentos podem ser utilizados para detecção mais específica do microrganismo causador da infecção em questão. São procedimentos invasivos e, geralmente, mais utilizados em casos graves. Pode ser feito por meio de coleta de lavado brônquico, escovado brônquico e, em alguns casos, biópsia do tecido pulmonar. São procedimentos que garantem especificidade e sensibilidade, além de conferir esterilidade a amostra [3].

A cultura de aspirado endotraqueal, assim como de lavado e escovado brônquico são técnicas qualitativas e quantitativas, podendo auxiliar na identificação de colonização ou infecção do paciente, lembrando sempre que a clínica do paciente é mais importante para caracterização do quadro. Geralmente consideram-se significativas as contagens de $>10^5$ UFC/mL para aspirado endotraqueal, $>10^4$ UFC/mL para escovado brônquico e $>10^3$ UFC/mL para lavado brônquico [12,29].

Tratamento com Colistina por Inalação

Como dito anteriormente, nos últimos tempos, por causa do aumento de infecções por bactérias multirresistentes, a colistina vem sendo bastante utilizada, em muitos casos sendo a única opção terapêutica. Por apresentar uma penetração muito ruim em pulmões, foi verificada a necessidade de novas tentativas de tratamento, sendo a utilização da colistina por meio de aerossolização uma delas. O tratamento, para melhor eficácia é normalmente administrado por via inalatória associada à via intravenosa, quando em pneumonias ocasionadas por bactérias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* [36]. Importante verificar também, quando da administração, as propriedades farmacodinâmicas concentração-dependente, ou seja, relacionar a quantidade da dose administrada com a concentração inibitória mínima da

bactéria (quanto maior o MIC, maior a quantidade de antibiótico a ser administrado) [19].

Dessa forma, a quantidade de colistina administrada dependerá de cada caso isoladamente, envolvendo o microrganismo, sua susceptibilidade, sua concentração inibitória mínima e seu quadro clínico, aumentando a dosagem para aqueles mais críticos, sempre com monitoramento de sua creatinina sérica (para controle de nefrotoxicidade). Estudos recentes relatam que a quantidade mais frequentemente administrada é a de 2 milhões IU (International units, ou unidades internacionais) divididas em duas doses, sendo a dose diária de colistina de 9 milhões IU, divididas em 3 doses para pacientes com função renal normal [24-25] e a duração média do tratamento para pacientes críticos ou não foi de 10 a 15 dias.

Há ainda estudos que comprovam eficácia de tratamento com colistina por inalação em ocorrência de traqueobronquite. Athanassa *et al* realizou um estudo em pacientes acometidos por traqueobronquite, tendo inclusive relatado cura em alguns dos pacientes no quinto dia de administração de colistina por via inalatória, sendo seu esquema de tratamento de sete dias, dosagem de 1 milhão IU de oito em oito horas. Resultados positivos verificados por meio de diminuição ou erradicação do micro-organismo causador da infecção em amostras colhidas durante e após o tratamento [2].

A dosagem de uréia e creatinina mostrou-se essencial em todas as formas de tratamento. Antes, durante e após o tratamento, para avaliar função renal e direcionar o tratamento. Função renal considerada normal foi definida quando o nível de creatinina sérica apresentava-se ≤ 2 . Quando maior que 2, em pacientes anteriormente considerados com função renal normal, era considerada falha aguda na mesma [34]. Em pacientes com histórico de insuficiência renal aguda ou crônica, a falha na função renal era definida pela alteração numérica em dobro da dosagem de creatinina sérica padrão do paciente em questão [32].

Com relação a efeitos colaterais quanto à administração de colistina inalatória, há estudos que relatam que a colistina em forma de colistimetato sódico apresenta menos efeitos colaterais do que quando em forma de sulfato de colistina ou polimixina B. Em estudo realizado em Unidade de Terapia Intensiva na Grécia, foi verificado que pacientes que receberam nebulização com sulfato de colistina apresentaram tosse severa e irritação na garganta, dessa forma não conseguindo completar a nebulização [18]. Há ainda estudos que comprovam que a utilização da Polimixina B inalatória está bastante relacionada à alta incidência de toxicidade, provavelmente devido à liberação de histamina, causando broncoconstrição [10-11].

Considerações finais

Muito ainda necessita ser revisto e testado para que se possa tirar uma real conclusão à respeito da eficácia do tratamento com colistina por inalação.

Na literatura revisada, muito se fala quando em questão de tirar conclusões. Em sua maioria, os autores afirmam que o tratamento de pneumonias, sejam por ventilação mecânica (em sua maioria), ou não, por microrganismos multirresistentes com colistina é mais eficaz quando em associação da inalação e tratamento intravenoso (por colistina também) do que somente intravenoso [26]. O principal benefício avaliado foi a diminuição da nefro e neurotoxicidade nessa forma de administração da droga [42]. Ainda não é possível tirar uma conclusão a respeito da real eficácia desse tipo de tratamento pelo fato da escassez da literatura, dessa forma, isso acaba causando certo conflito nas informações relatadas pelos autores. Kofteridis et al realizou estudo em pacientes de Unidades de Tratamento Intensivo acometidos por pneumonia por ventilação mecânica utilizando tratamento intravenoso com colistina associados ou não a inalação. Após todo o estudo, apesar de terem verificado que a inalação por colistina apresentava uma menor possibilidade de toxicidade e que ajudava sim no tratamento, chegaram à conclusão que a adição dessa forma de tratamento não adiciona nenhuma eficácia clínica, microbiológica ou benéfica para pacientes com pneumonia por ventilação mecânica, justamente pela falta de estudos comparativos (sua porcentagem de cura e melhora foi menor do que a literatura existente na época de publicação do artigo) [24].

Entretanto, Michalopoulos et al afirma em dois estudos que, apesar da escassez de literatura, o tratamento inalatório com colistina deve sim ser incorporado à prática clínica, principalmente para pacientes acometidos por pneumonia por ventilação mecânica [31-32]. Em relação à tratamento de pacientes com traqueobronquite a literatura é favorável a este tipo de tratamento. Pereira et al relatou uma porcentagem de cura de 93% (13 de 14 casos) em pacientes acometidos por traqueobronquite por bactérias multirresistentes [34].

Assim, podemos concluir que a eficácia do tratamento com colistina por inalação, apesar de não muito bem elucidado pela falta de relatos, deve ser incorporado à prática clínica como forma alternativa de tratamento para pneumonias por bactérias multirresistentes, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, por demonstrar suscetibilidade melhor a este antibiótico. Estando associada ou não ao tratamento intravenoso. Essencial também frisar a importância dos relatos de caso e estudos realizados nesse quesito para ajudar na melhor forma de tratamento, administração, dosagem adequada para este tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ARNOLD T.M. **Polymyxin antibiotics for gram-negative infectios.** American Journal of Health-System Pharmacy, Vol. 64, No. 8, p. 819-826, 2007;
- 2 - ATHANASSA Z.E; MYRIANTHEFS P.M; BOUTZOUKAE.G; TSAKRIS A; BALTOPOULOS G.J. **Monotherapy with inhaled colistin for the treatment of patients with ventilator-associated tracheobronchitis due to polymyxin-onlysusceptible Gram-negative bacteria,** Letters to editor, 2011;
- 3 - BAUGHMAN R.P. **Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilated-associated pneumonia.** Chest, Vol. 117, p. 203-206, 2000;
- 4 - BURKE A. C. **Nosocomial Pneumonia** [S.I.]: Medscape, 2013. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/234753-overview>
- 5 - CAMPBELL G.D; NIEDERMAN M.S; BROUGHTON W.A. **Hospital-acquired pnemonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement.** American Journal of Respiratory and Critical Care, Vol. 153, p. 1711-1725, 1995;
- 6 - CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. MMWR, 46(RR-1);1-79, 1997;**
- 7 - CHASTRE J, FRAGON J.Y. **Ventilator-associated pneumonia.** American Journal of Respiratory and Critical Care. Vol. 165, p. 867-903;
- 8 - COOK D; MANDELL L. **Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator- associated pneumonia.** Chest, Vol. 117, p. 195-197, 2000;
- 9 - COOK D.J; WALTER S.D; COOK R.J; GRIFFITH L.E; GUYATT G.H; LEASA D; JAESCHKE R.Z; BRUN-BUISSON C. **Incidence and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients.** Annals of Internal Medicine, Vol. 129, p. 433–440, 1998;
- 10 - CONWAY S.P; POND M.N; WATSON A; ETHERINGTON C; ROBEY H.L; GOLDMAN M.H. **Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory**

exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax, Vol.52, p. 987-993, 1997;

11 - CUNNINGHAM S; PRASAD A; COLLYER L; CARR; LYNN I.B; WALLIS C. **Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis.** Archives of Disease in Childhood, Vol. 84, p. 432-433, 2001;

12 - FAGON J.Y; CHASTRE A; HANCE J. **Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients.** American Review of Respiratory Disease, Vol. 138, p. 110-116, 1988;

13 - FALAGAS M.E; KASIAKOU S.K; **Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections.** Clinical Infectious Diseases, Vol. 40, p. 1333-1341, 2005;

14 - GALES A.C; REIS A.O; JONES R.N. **Contemporary Assessment of Antimicrobial Susceptibility Testing Methods for Polymyxin B and Colistin: Review of Available Interpretative Criteria and Quality Control Guidelines** Journal of Clinical Microbiology, Vol. 39, No. 1, p. 183–190, 2001;

15 - HANCOCK R.E. **Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria.** Clinical Infectious Diseases, Vol. 27, p. 93-99, 1998;

16 - HERMSEN, E.D; SULLIVAN C.J; ROTSCHAFFER, J.C. **Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications.** Infectious Disease Clinics of North America, Vol. 17, p. 545-562, 2003;

17 - HEYLAND D.K; COOK D.J; GRIFFITH L; KEENAN S.P; BRUN-BUISSON C. **The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient.** The Canadian Critical Trials Group. American Journal of Respiratory and Critical Care, Vol.159, p. 1249-1256, 1999;

18 - HORIANOPOULOU M; LAMBROPOULOS S; PAPAFRAGAS E; FALAGAS M.E. **Effect of aerosolized colistin on multidrug-resistant Pseudomonas**

aeruginosa in bronchial secretions of patients without cystic fibrosis.

Journal of Chemotherapy, Vol. 17, p. 536-538, 2005;

19 - IMBERTI R; CUSATO M; VILLANI P; CARNEVALE L; IOTTI G.A; LANGER M; REGAZZI M. **Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methane sulfonate administration.** Chest, Vol. 138, No 6, p. 1333-1339, 2010;

20 - JIMENEZ-MEJIAS M.E. **Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *A.baumannii* meningitis.** European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vol. 21, No. 3, p.212-214, 2002;

21 - JONES, R.N. **Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years.** Chest Vol.119, p. 397-404, 2001;

22 - KATZ D.S; LEUNG A.N. **Radiology of pneumonia.** Clinics in Chest Medicine, Vol. 20, p. 549-562, 1999;

23 - KIPNIS E; SAWA T; WIENER-KRONISH J; **Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis.** Médecine et Maladies Infectieuses, Vol. 36, p. 78-91, 2006;

24 - KOFTERIDIS D.P; ALEXOPOULOU C; VALACHIS A. **Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study.** Clinical Infectious Diseases, Vol. 51, p. 1238-1244, 2010;

25 - KWA A.L.H; LOH C; LOW J.G.H; KURUP A; TAM V.H. **Nebulized Colistin in the Treatment of Pneumonia Due to Multidrug- Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.** Clinical Infectious Diseases, Vol. 41, p. 754-757, 2005;

26 - KWA A.L; FALAGAS M.E; MICHALOPOULOS A; TAM V.H. **Benefits of Aerosolized Colistin for Ventilator-Associated Pneumonia: Absence of Proof Versus Proof of Absence?** Clinical Infectious Diseases, Vol. 52, No. 10, p.1278-1279, 2011;

27 - LI J; MILNE R.W; NATION R.L; TURNIDGE J.D; SMEATON T.C; COULTHARD K. **Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and**

colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 53, p. 837-840, 2004;

28 - LI J; NATION R.L; MILNEB R.W; TURNIDGE J.D; COULTHARD K. **Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 25, p.11-25, 2005;

29 - MCGOWAN J.E. **Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum.** *American Journal of Medicine*, Vol. 119, p.29-36, 2006;

30 - MEDURI G.U; BASELSKI V. **The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia.** *Chest*, Vol. 100, p. 179-190, 1991;

31 - MESAROS N; NORDMANN P; PLÉSIAT P; ROUSSEL-DELVALLEZ M; VAN ELDERE J; GLUPCZYNSKI Y; VAN LAETHEM Y; JACOBS F; LEBECQUE P; MALFROOT A. **Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium.** *Clinical Microbiology and Infection* Vol. 13, No 6, p. 560-578, 2007;

32 - MICHALOPOULOS A; FOTAKISA D; VIRTZILIA S, VLETSASA C; RAFTOPOULOUA S; MASTORAA Z; FALAGAS M.E. **Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A prospective study.** *Respiratory Medicine*, Elsevier, Vol. 102, p. 407-412, 2008;

33 - MICHALOPOULOS A; KASIAKOU S.K; MASTORA Z; RELLOS K; APASKELIS A.M; FALAGAS M.E. **Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis**, *Critical Care*, Vol. 9, No. 1, 2005;

34 - MOORE M.E; MUELLER E.W. **Aerosolized Antibiotic Therapy: A Forward Aerial Assault or Forced Contingency for Ventilator-Associated Pneumonia?** *Respiratory Care*, Vol. 57, No. 8, 2012;

- 35 - PEREIRA G.H; MULLERA P.R; LEVIN A.S. **Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Vol. 58, p. 235–240, 2007;
- 36 - PUGIN J. **Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.** Minerva Anestesiologica, Vol. 68, p. 261-265, 2002;
- 37 - RHOMBERG P.R; FRITSCHÉ T.R; SADER H.S; JONES R.N. **Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA).** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Vol. 56, No. 1, p. 57-62, 2006;
- 38 - SADIKOT R.T; BLACKWELL T.S; CHRISTMAN J.W; PRINCE A.S. **Pathogen–Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia.** American Journal of Respiratory and Critical Care. Vol.171, No 11, p. 1209-1223, 2005;
- 39 - SHAVER C.M; HAUSER A.R. **Relative contributions of *Pseudomonas aeruginosa* ExoU, ExoS, and ExoT to virulence in the lung.** Infection and Immunity, Vol. 72, p. 6969-6977, 2004;
- 40 - TAM V.H; SCHILLING A.N; VO ; KABBARA S; KWA A.L; WIEDERHOLD N.P; LEWIS R.E. **Pharmacodynamics of Polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 49, No. 9, p. 3624–3630, 2005;
- 41 - TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico.** São Paulo: Atheneu, 2009;
- 42 - TRAUTMANN M; LEPPER P.M; HALLER M. **Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism.** American Journal of Infection Control, Vol. 33, p. 41-49, 2005;
- 43 - VEESENMEYER J.L; HAUSER A.L; LISBOA, T; RELLO J. ***Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Therapy: Evolving Translational Strategies.** Critical Care Medicine, Vol. 37, No 5, p. 1777-1786, 2009;

44 - WOOD C.G; SWANSON J.M. **Aerosolised Antibacterials for the Prevention and Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia.** Vol. 67, No. 6, p. 903-914, 2007;

45 - WUNDERINK R.G. **Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia.** Chest, Vol. 117, p. 188-190, 2000;