

Pneumonia associada à ventilação mecânica por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polimixina: Uma revisão sistemática

Ventilator-associated pneumonia from polymyxin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review

Neumonía asociada al ventilador por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la polimixina: Una revisión sistemática

Recebido: 06/10/2021 | Revisado: 15/10/2021 | Aceito: 19/10/2021 | Publicado: 21/10/2021

Larissa Naneti Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5451-1178>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: larissananeti_rosa@outlook.com

Adrielle Pieve de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1260-5619>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: adriellepieve@hotmail.com

William Gustavo de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8946-9363>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: williamgustavo_1992@hotmail.com

Daniela Carolina Simião

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7149-5894>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: danielacaroline95@gmail.com

Magna Cristina de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

Resumo

Introdução: Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é apontada como uma causa significativa de mortalidade em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). *Pseudomonas aeruginosa* é um importante agente de PAVM que tem apresentado resistência múltipla aos antimicrobianos, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Neste contexto, antimicrobianos da classe das polimixinas são considerados a melhor opção terapêutica para o tratamento dessas infecções. **Objetivo:** Analisar o perfil de susceptibilidade e os mecanismos de resistência às polimixinas em isolados de *P. aeruginosa* causando PAVM. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática de acordo a *Cochrane Handbook* e a pesquisa e análise dos artigos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). **Resultados:** Foram incluídos 22 artigos e a maioria foi publicada a partir de 2015, destacando o ano de 2017 (22,7%), sobretudo em países asiáticos. 1.490 isolados de *P. aeruginosa* recuperados de pacientes em UTI (sendo 16 UTIs pediátricas) foram analisados. O perfil de susceptibilidade dos isolados a polimixina B e/ou colistina foi determinado pelos métodos de microdiluição (40,9%) e Kirby-Bauer. 2,57% dos isolados de *P. aeruginosa* foram resistentes a colistina e resistência menor (1,87%) foi observada para polimixina B. **Conclusão:** Nenhum trabalho investigou a presença do gene plasmidial que codifica resistência as polimixinas (*mcr*) entre os isolados, apesar deste gene já ter sido relatado nesta espécie. Com isso, tornam-se necessárias mais pesquisas que monitorem a resistência e os mecanismos de resistência de *P. aeruginosa* as polimixinas, visando preservar a eficácia terapêutica desta classe de antibiótico.

Palavras-chave: Pneumonia associada à ventilação mecânica; *Pseudomonas aeruginosa*; Polimixinas; Resistência bacteriana; Unidade de terapia intensiva.

Abstract

Introduction: Mechanical-associated pneumonia (VAP) is identified as an implicit cause of mortality in patients hospitalized in Intensive Care Units (ICU). *Pseudomonas aeruginosa* is an important VAP agent that has multiple resistance to antimicrobials, being considered a serious public health problem. In this context, polymyxin antimicrobials are considered the best therapeutic option for the treatment of these diseases. **Objective:** To analyze the susceptibility profile and mechanisms of resistance to polymyxins in granting of *P. aeruginosa* causing VAP. **Methods:** A systematic review was conducted according to the *Cochrane Handbook* and the research and analysis of

the articles followed the guidelines of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Results: 22 articles were included and most were published from 2015, highlighting the year 2017 (22.7%), especially in Asian countries. 1,490 *P. aeruginosa* isolates recovered from ICU patients (16 pediatric ICUs) were analyzed. The susceptibility profile of the isolates to polymyxin B and/or colistin was determined by microdilution (40.9%) and Kirby-Bauer methods. 2.57% of the *P. aeruginosa* isolates were resistant to colistin and a lower resistance (1.87%) was observed for polymyxin B. Conclusion: No study investigated the presence of the plasmid gene encoding resistance to polymyxins (*mcr*) among the isolates, although this gene has already been reported in this species. Therefore, further research is needed to monitor the resistance and resistance mechanisms of *P. aeruginosa* to polymyxins, in order to preserve the therapeutic efficacy of this class of antibiotic.

Keywords: Mechanical- associated pneumonia; *Pseudomonas aeruginosa*; Polymyxin; Bacterial resistance; Intensive care unit.

Resumen

Introducción: Neumonía asociada al ventilador (NAV) se identifica como una causa importante de mortalidad en pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). *Pseudomonas aeruginosa* es un importante agente NAV que ha mostrado múltiples resistencias a los antimicrobianos, considerándose un grave problema de salud pública. En este contexto, los antimicrobianos de polimixina se consideran la mejor opción terapéutica para el tratamiento de estas infecciones. Objetivo: Analizar el perfil de susceptibilidad y mecanismos de resistencia a polimixinas en la concesión de NAV causante de *P. aeruginosa*. Métodos: Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con el *Cochrane Handbook* y la investigación y el análisis de los artículos siguieron las pautas del PRISMA. Resultados: Incluyeron 22 artículos y la mayoría fueron publicados a partir de 2015, destacando el año 2017 (22,7%), especialmente en países asiáticos. 1.490 aislados de *P. aeruginosa* recuperados de pacientes de UCI (de los cuales 16 son UCI pediátricos). El perfil de susceptibilidad de los otorgados a polimixina B y/o colistina se determinó mediante microdilución (40,9%) y métodos de Kirby-Bauer. 2,57% de los aislados fueron resistentes a la colistina y se observó una resistencia menor (1,87%) para la polimixina B. Conclusión: Ningún trabajo investigó la presencia del gen del plásmido que codifica la resistencia como polimixinas (*mcr*) entre las resistentes, aunque el gen ya ha sido reportado en esta especie. Por lo tanto, se necesita más investigación para monitorear la resistencia y los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa* como polimixinas, consolidando la efectividad de esta clase de antibiótico.

Palabras clave: Neumonía asociada a ventilación mecánica; *Pseudomonas aeruginosa*; Polimixinas; Resistencia bacteriana; Unidad de cuidados intensivos.

1. Introdução

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) tem sido apontada como uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes gravemente doentes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) (Miller, 2018). A PAVM pode ser classificada como de início precoce ou início tardio, sendo a última mais atribuída a patógenos resistentes a múltiplos antimicrobianos. Dentre os patógenos associados à PAVM, destacam-se, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Mota, et al., 2017).

P. aeruginosa é um bacilo Gram-negativo, não fermentador de glicose, que cresce em meios de cultura tais como ágar sangue, ágar chocolate e ágar Mac Conkey formando colônias com pigmentação verde e brilho metálico (Procop, et al., 2018). Essa bactéria é ubíqua de ambientes aquáticos (English, et al., 2018; Oliveira, et al., 2018) e apresenta capacidade de sobreviver em vários nichos ecológicos devido a sua baixa exigência nutricional (Moradali, et al., 2017). *P. aeruginosa* é comumente associada à doença em seres humanos, com maior gravidade quando está envolvido em Infecções Relacionada à Assistência a Saúde (IRAS) (Mena, et al., 2009). Em indivíduos hígidos, as infecções mais frequentes são otites e infecções da pele (Molina, et al., 1991) enquanto que as principais IRAS incluem pneumonia, osteomielite, endocardite, septicemia e infecções do trato urinário (Mena & Gerba, 2009). Este patógeno é responsável por 10-25% das IRAs em todo o mundo (Hedfi, et al., 2016), sendo que no Brasil é apontada uma taxa de 14,6% de incidência (Siqueira, et al., 2018).

Na terapêutica das infecções causadas por *P. aeruginosa*, incluindo PAVM, são utilizados antimicrobianos beta-lactâmicos (sobretudo em associação com compostos inibidores de beta-lactamase), aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas (Costa, 2017). No entanto, a alta incidência de infecções por esta bactéria e a ampla utilização de antimicrobianos

resultou em desenvolvimento da resistência antimicrobiana, o que tem sido considerado além de um desafio, um problema de saúde pública (El-Mahdy, 2014).

De acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2017), *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, compostos beta-lactâmicos de última geração, é considerada de prioridade crítica e deve ser monitorada a sua disseminação, em função da gravidade das infecções e do restrito número de antimicrobianos disponíveis para o tratamento. Neste contexto, a opção terapêutica de última linha é a classe das polimixinas (polimixina B e polimixina E- colistina), antimicrobianos lipodecapeptídicos cíclicos, altamente básicos devido a cinco grupos amino livres (Vaara, 2019). Esses antimicrobianos são eficazes contra bactérias Gram-negativas multidroga resistentes (MDR), incluindo *P. aeruginosa*, e o seu mecanismo de ação é baseado na interação com lipopolissacarídeos e fosfolipídeos da membrana externa bacteriana, produzindo maior permeabilidade e eventual morte celular (Vaara, 2019; Murray, et al., 2014).

Porém, assim como ocorre com outras classes de antimicrobianos, resistência bacteriana às polimixinas tem sido detectada. De acordo com Costa (2017), a taxa de resistência à polimixina B em isolados clínicos de *P. aeruginosa* ainda é baixa. Contudo, microrganismos com este fenótipo foram encontrados colonizando pacientes, o que alerta para a necessidade de monitorização das práticas para controle de IRAs especialmente nas UTIs. Nesse contexto, a PAVM bacteriana secundária à COVID-19, uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, destaca-se por estar frequentemente associada ao cuidado crítico (Lima, et al., 2020). Embora a maioria das pessoas com COVID-19 desenvolvam sintomas leves ou moderados, aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico (OPAS, 2020). Assim, quanto maior o tempo de ventilação mecânica, maiores a chance de complicações clínicas, incluindo PAVM por *P. aeruginosa*, com o aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes (Holanda, et al., 2020).

Dessa forma, considerando a disseminação da resistência às polimixinas em *P. aeruginosa* e a alta incidência de PAVM, sobretudo no contexto da pandemia da COVID-19, foi conduzida uma revisão da literatura visando descrever a distribuição desse microrganismo nas UTI ao redor do mundo. Em adição, o perfil de susceptibilidade a antimicrobianos entre os isolados de *P. aeruginosa* recuperados em pacientes com PAVM foi também avaliado e discutidos criticamente nesse estudo.

2. Metodologia

Uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da *Cochrane Handbook* (Cochrane Collaboration, 2011). As etapas de busca, seleção, extração dos dados de interesse e análise dos resultados observados nos artigos incluídos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Artigos que objetivaram investigar *Pseudomonas aeruginosa* como agente etiológico de PAVM foram triados a partir de 5 bases de dados biomédicas: Pubmed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), e Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO). Os descritores empregados foram definidos pelo *Medical Subject Heading* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo: “Pneumonia, Ventilator-Associated”; “Ventilator-associated pneumonia”; “Ventilator associated pneumonia”; “*Pseudomonas aeruginosa*”. Os descritores foram combinados empregando o booleano AND e OR entre eles, sendo inseridos nas abas de busca de cada base segundo as suas características e limitações. Os detalhes das buscas são resumidos em tabela e foram estabelecidos como limites artigos em português, espanhol, e inglês, publicados a partir do ano 2000 (últimos 20 anos).

O critério de seleção geral para os estudos obtidos após a busca nas bases de dados previamente definidas foi determinado pela estratégia “PVOS”, como se segue: “População” – Isolados de *P. aeruginosa* recuperados de pacientes com PAVM internados em UTIs; “Variável” - Resistência a polimixina B e colistina (polimixina E); “Outcomes (Desfechos)” –

Incidência das PAVMs por *P. aeruginosa* resistente as polimixinas em UTIs e perfil de susceptibilidade desses isolado; “*Study* (Estudo)” - Estudos observacionais analíticos e estudos de vigilância epidemiológica, microbiológica, e molecular. Para a inclusão dos artigos, foram considerados todos que abordaram a recuperação de *P. aeruginosa* como agente etiológico de PAVM.

Foram excluídos artigos de revisão, notas, e-mails, editoriais, cartas, trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos que não apresentavam material original. Além disso, outros artigos foram excluídos com base nos seguintes critérios: (i) Estudos que não informaram a origem das amostras das quais os isolados foram obtidos; (ii) Trabalhos que não identificam o país de origem dos isolados; (iii) Estudos que não apresentam o perfil de susceptibilidade microbiana às polimixinas. No caso do estudo estiver de acordo com os critérios de inclusão, mas o texto original não estiver disponível o autor correspondente foi contatado por e-mail em até 3 vezes (com intervalo de 14 dias entre eles), sendo que o estudo foi excluído se não fosse enviado após o último contato.

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes (L.N.R. e M.C.P) de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Primeiramente, foi realizada uma leitura prévia do título, resumo e palavras-chave para identificação e pré-seleção dos artigos de interesse. Posteriormente os artigos pré-selecionados foram submetidos a uma leitura completa tendo em vista a confirmação da inclusão dos mesmos nesta revisão. Discrepâncias encontradas entre os dois pesquisadores foram resolvidas por discussão com um terceiro pesquisador (A.P.C.) chegando em um consenso quanto a inclusão ou exclusão dos artigos (Figura 1).

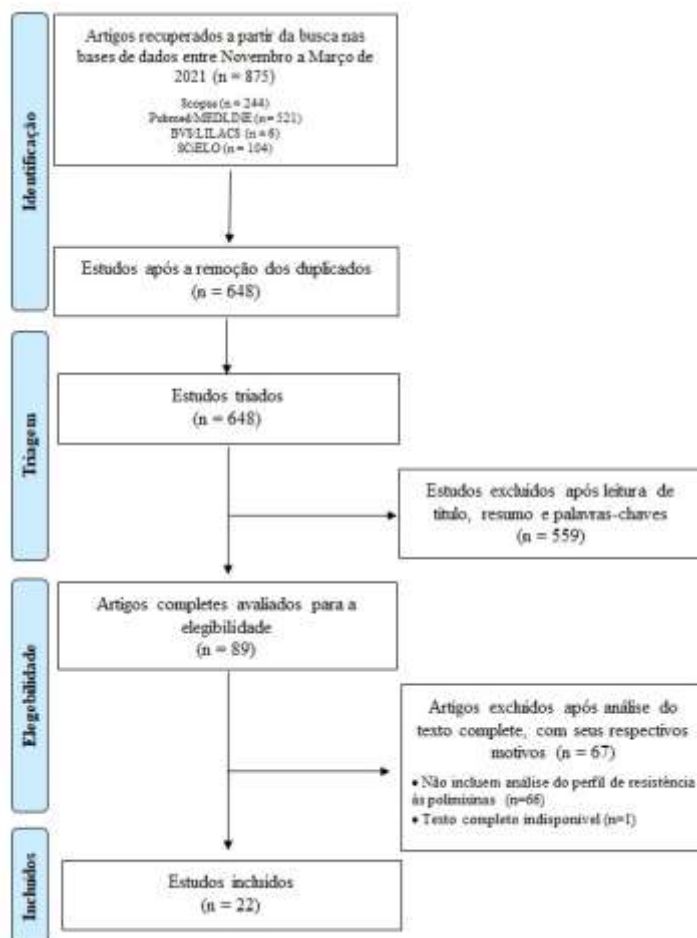
Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para identificar e extrair as variáveis de interesse: Referência (primeiro autor e ano de publicação), local do estudo, origem do paciente dentro da instituição hospitalar, número de isolados incluídos e de resistentes às polimixinas, métodos de identificação dos isolados, método de determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos, valores da concentração inibitória mínima (CIM), e mecanismo de resistência as polimixinas identificado. Os dados foram resumidos em uma tabela para organização das informações extraídas de cada artigo selecionado (Tabela 1).

3. Resultados e Discussão

Um total de 22 artigos foram incluídos nesta revisão após avaliações de acordo com os critérios de seleção estabelecidos (Figura 1). De acordo com a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2018), a PAVM é uma infecção do trato respiratório inferior associada à pacientes em ventilação artificial via intubação, por mais de 48 horas. É considerada de caráter crítico, visto que geralmente é causada por microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos.

A PAVM está diretamente relacionada à causa de morbidade e mortalidade em pacientes gravemente doentes, sendo a segunda mais comum infecção nosocomial relatada em UTIs (Tehrani, et al., 2019). Além disso, Khan et al (2017) e Ergul e et al (2017) relataram taxas de mortalidade de 30% e 75%, respectivamente, em pacientes com PAVM em UTIs na Índia e Turquia. Bactérias Gram-negativas, sobretudo não fermentadoras de glicose, tais como *P. aeruginosa* e *A. baumannii* são frequentemente causadoras de PAVM, atribuído à suas habilidades de formar biofilme em tubos endotraqueais (Lima, et al., 2017).

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão sistemática segundo os critérios do PRISMA.



Fonte: Autores.

O biofilme microbiano se caracteriza pela adesão de microrganismos a suportes sólidos, como estratégia de sobrevivência através da produção de substâncias exopoliméricas e alterações fenotípicas das células que imobilizam e protegem as células bacterianas. Desta forma, induz uma fraca absorção e difusão dos antimicrobianos através de sua matriz, favorecendo o processo de resistência microbiana (Oliveira, et al., 2010).

No período de seleção dos artigos, foi observado que o maior número de publicações aconteceu a partir de 2015, de uma maneira similar entre os anos seguintes, com destaque para o ano de 2017 (5/22; 22,7%). A maioria dos trabalhos (10/22; 45,5%) foram conduzidos em países asiáticos, com destaque a Índia, China, Irã, Vietnã, Nepal, Turquia e Paquistão (Tabela 1).

A Índia, um país emergente, e o segundo mais populoso do mundo segundo a Organização das Nações Unidas (ONU, 2019) concentra em seu território um alto índice de desigualdade econômica. Apesar de sua infraestrutura bem desenvolvida, sua base industrial altamente diversificada, e além de possuir um grupo de cientistas e engenheiros classificados como um dos maiores do mundo (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE] 2020), grande parte da população ainda vive em extrema pobreza.

Cerca de apenas 59% da população possui acesso à rede sanitária, 92% tem acesso à água potável, e apenas 0,9% do seu Produto Interno Bruto (PIB) é investido em gastos relacionados à saúde pública (IBGE, 2020). Assim, suas ruas superlotadas, o baixo índice de acesso à água potável, e a falta de saneamento básico contribuem para que a Índia se torne o palco principal para o desenvolvimento rápido de diversas infecções, e consequentemente maior uso de antimicrobianos (ONU, 2019) (IBGE, 2020).

Tabela 1. Principais características dos artigos incluídos (n=22) na revisão sistemática.

Referência	Local	Dados dos isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				Dados da resistência as polimixinas	
		Identificação da espécie	Total de isolados	PARP	PARC	Valores/Faixas de CIM (mg/L)	Método
Markogiannakis et al., 2009	Grécia	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	38	-	0	NA	Disco-difusão
Joseph et al., 2010	Índia	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	10	-	8	NA	Disco-difusão
Furtado et al., 2011	Brasil	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	29	0	-	POL ^B : 1-2	Diluição em ágar
Medell et al., 2013	Cuba	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	34	-	0	COL: ≥8	Microdiluição em caldo
Xiao et al., 2013	China	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	16	0	-	POL ^B : 1	Microdiluição em caldo
Saavedra et al., 2014	Colômbia	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	57	-	2	COL: ≥16	Microdiluição em caldo
Royer et al., 2015	Brasil	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	30	-	4	NA	Disco-difusão Vitek-2®
Azzab et al., 2016	Egito	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	13	-	1	NA	Disco-difusão
Chaudhury et al., 2016	Índia	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	425	27	-	NA	Disco-difusão
Biedenbach et al., 2016	Vietnã	MALDI-TOF	529	-	NI	COL: ≥0.25- 2	Microdiluição em caldo
Bagheri-Nesami et al., 2017	Irã	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	24	-	15	NI	Microdiluição em caldo
Khurana et al., 2017	Índia	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	23	-	0	NA	Disco-difusão
Khanet al., 2017	Índia	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	23	-	1	COL: ≤0.5- ≥8	Microdiluição em caldo
Ergul et al., 2017	Turquia	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	16	-	2	-	Microdiluição em caldo
Ahmad et al., 2017	Paquistão	Testes bioquímico-fisiológicos semi-automatizado (API10S)	11	-	0	NA	Disco-difusão
Patro et al., 2018	Índia	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	1	0	-	NA	Disco-difusão
Pérez et al., 2019	Europa ^A	MALDI-TOF	53	-	3	COL: 1-4	Microdiluição em caldo
Tehrani et al., 2019	Irã	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	8	-	0	-	Disco-difusão Método de E teste®
Farag et al., 2020	Egito	Testes bioquímico-fisiológicos automatizado (Vitek-2®)	11	-	0	NA	Disco-difusão
Bandić-Pavlović et al., 2020	Croácia	Testes bioquímico-automatizado (Vitek-2®)	45	-	1	COL: 0,12-4	Microdiluição em caldo
Mishra et al., 2020	Nepal	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	4	-	0	NA	Disco-difusão
Sherchan, Humagain, 2021	Nepal	Testes bioquímico-fisiológicos e morfológicos	40	-	0	NI	Microdiluição em caldo

PARP: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polimixina B; PARC: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; -: não testado; NA: não aplicável. NI: não informado. CIM: concentração inibitória mínima.

^AEspanha, Itália e Grécia

Fonte: Autores.

Em contraste, apenas quatro artigos (4/22; 18,2%) são de países do continente americano (1 da Colômbia, 1 de Cuba e dois do Brasil), o mais recente do ano de 2015. Apesar de se tratar de um país com uma das maiores taxas de uso de antimicrobianos no mundo segundo a OMS (*World Health Organization*, 2017), o Brasil ainda é um país com poucos estudos que avaliam a incidência de PAVM (Carvalho, 2006).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o índice de investimentos em pesquisa e desenvolvimento nesses países é muito baixo (0,2% a 1,3% do PIB), principalmente quando comparados a países de desenvolvidos, como a China e os Estados Unidos. E ainda, a estrutura assistencial hospitalar brasileira historicamente

insuficiente, geograficamente mal distribuída, irregularmente integrada aos sistemas locais e regionais, com indicadores de desempenho contestáveis, além de severamente desgastada pelo subfinanciamento crônico (Campos & Canabrava, 2020) conduzem o paciente a uma constante dificuldade de atendimento, principalmente de acesso as UTI's, sobretudo no contexto da grande demanda de leitos devido à pandemia da COVID-19 (Noronha, et al., 2020).

No entanto, nesta revisão, em nenhum estudo publicado após o ano de 2020 está incluído paciente com diagnóstico de COVID-19. Cohen e Blau (2020), afirmam que até então os dados são limitados, e que a co-infecção bacteriana não parece ser uma característica proeminente da COVID-19, assim como afirma a OMS (*World Health Organization*, 2020). Porém, alguns estudos relatam a presença de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19. Rawson et al (2020), Goyal et al (2020) e Hughes et al (2020) encontraram, respectivamente, 8%, 11,9% e 34,8% de prevalência de co-infecções agudas ou infecções secundárias bacterianas coincidindo com COVID-19.

Entre as espécies mais frequentes, se destacam o *Staphylococcus aureus*, *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* (Rawson et al 2020), além de *Pseudomonas* spp. (Hughes et al 2020). Apesar disso, parece que menor atenção tem sido dada a esses eventos no âmbito das pesquisas, necessitando assim de mais informações acerca dessa matéria (Opas, 2020; Rawson, et al., 2020).

Foram incluídos neste estudo 1.440 isolados clínicos de *P. aeruginosa*, a maioria (1424/1440; 99%) de pacientes com PAVM internados em UTI adulto. Curiosamente, apenas um estudo desenvolvido por Ergul et al (2017) na Turquia, relatou *P. aeruginosa* (16/1440; 1%) referente à população pediátrica. Porém, Carvalho et al (2005) relataram que a incidência de PAVM por *Pseudomonas* spp. em crianças, com a idade de 1 dia a 14 anos internadas na Santa Casa de São Paulo, Brasil, foi de 22%, sugerindo que mais estudos deveriam ser conduzidos nesta população. De fato, o número de estudos envolvendo pacientes pediátricos é baixo, e ainda mais raro envolvendo pacientes neonatos, o que não possibilita esclarecimentos sobre questões acerca da PAVM em pediatria, como por exemplo, escolha do antimicrobiano adequado para o tratamento (Miyaki, 2005).

Microbiologicamente, *P. aeruginosa* é facilmente identificada em nível de espécie utilizando provas fenotípicas manuais ou automatizada que incluem a detecção de pigmentos pioverdina, piocianina, piorrubina e piomelanina. Este fato pode ser refletido pelo que foi observado neste trabalho que mostra que o sistema automatizado VITEK -2® e manuais foram os mais utilizados (Tabela 1).

P. aeruginosa cresce na maioria dos meios utilizados na rotina laboratorial (e.g., ágar Mac Conkey, Cetrimide, Ágar sangue, Ágar CLED) e apresenta morfologia bacilar. Provas bioquímicas-fisiológicas para identificação da espécie incluem oxidação/fermentação da glicose, motilidade, descarboxilação de aminoácidos como a lisina e arginina, tolerância a NaCl 6% e a hidrólise da gelatina (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013). O teste de oxidase é positivo para a espécie e, além disso, *P. aeruginosa* consegue desenvolver-se a 42°C e frequentemente apresentam cor verde devido à produção dos pigmentos (Soares & Chambel, 2018).

Uma crescente preocupação tem sido a disseminação de clones de *P. aeruginosa* multirresistentes, sobretudo devido ao intercâmbio microbiano de genes de resistência (Costa, 2017). Especificamente para o tratamento de PAVM por *P. aeruginosa* são utilizados antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos, como os carbapenêmicos (imipenem e meropenem), além de aminoglicosídeos, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), cefalosporinas (ceftazidima e cefepima) e polimixinas (Costa, 2017). Ressalta-se que para isolados resistentes aos carbapenêmicos, as opções terapêuticas são polimixina B e colistina (polimixina E), consideradas última linha de tratamento destas infecções (Doi & Carvalhães, 2017).

Neste trabalho foi observado que todos os estudos incluídos investigaram o perfil de susceptibilidade de *P. aeruginosa* a polimixina B e/ou colistina (Tabela 1). Dentre os artigos contidos nessa revisão, 40,9% deles utilizaram o método de microdiluição em caldo, o qual é considerado padrão-ouro. De acordo com o BrCast 2021, no Brasil o método de

microdiluição deve ser feito em caldo Mueller-Hinton, inóculo de 5×10^5 UFC/mL em placas de poliestireno estéreis. Além disso, recomenda-se utilizar os antimicrobianos da classe das polimixinas na forma de sulfato.

No entanto, o método de Disco-difusão ou Kirby-Bauer, um método qualitativo, foi amplamente utilizado para detecção de resistência as polimixinas por *P. aeruginosa* (45,4%). Apesar de ser padronizado pelo EUCAST, o uso desta metodologia traz desvantagens com relação à terapêutica em caso de necessidade de ajuste de dose, uma vez que isso é melhor definido considerando a CIM obtida.

A resistência a colistina (2,57% dos isolados incluídos) em países como Índia, Colômbia, Egito, Irã, Turquia, Espanha, Itália, Grécia, Croácia e inclusive no Brasil foi maior quando comparada a encontrada para a polimixina B (1,87%) em estudos realizados na Índia. Além disso, nenhuma resistência concomitante aos dois antimicrobianos foi relatada em um mesmo estudo, já que nenhum dos estudos inclusos nessa revisão testaram resistência a polimixina B e colistina concomitantemente. Na literatura, estudos envolvendo o perfil de susceptibilidade de ambos antimicrobianos são escassos, cuja dificuldade pode estar exclusivamente relacionada à padronização de testes (Simar, et al., 2017).

De fato, resistência a essa classe de antimicrobianos têm sido relatados na literatura, onde o mecanismo mais frequente envolve modificações na estrutura do LPS (Costa, 2017). Usualmente, a resistência as polimixinas em isolados de *P.aeruginosa* está relacionada até então a mecanismos de resistência mediados por genes localizados no cromossomo bacteriano (Doi & Carvalhares, 2017). Segundo Olaitan et al (2014), cinco sistemas de dois componentes desempenham um papel na resistência às polimixinas em *P. aeruginosa* envolvendo mutações nos genes *pmrA/pmrB*, *phoP/phoQ*, *parR/parS*, *colR/colSecrR/cprS*, responsáveis pela integridade do LPS.

Porém, em um estudo publicado no ano de 2015, foi descrito pela primeira vez um mecanismo de resistência mediado por plasmídeo, o *mcr-1*, em isolados de *Escherichia coli* na China (Doi & Carvalhares, 2017). Esse fato ocasionou grande preocupação devido ao maior e mais rápido potencial de disseminação deste gene entre diversas espécies bacterianas (Doi & Carvalhares, 2017). Nesta revisão, foi observado que nenhum artigo publicado após a descrição de *mcr-1* investigou a sua presença entre os isolados de *P. aeruginosa* (Tabela 1).

Pedersen et al (2018), relataram não ter encontrado evidências de que o gene *mcr-1* seja a causa de resistência à colistina em *P. aeruginosa*, sendo dessa maneira associada, na maioria dos casos, a mutações que surgiram durante a terapia antimicrobiana de longo prazo. Contudo, apesar da baixa prevalência, *P.aeruginosa mcr-1*- positivo tem sido encontrada no Brasil e Paquistão como relatado respectivamente por Nitz et al (2021) e Hammed et al (2019).

Um fato que merece ser destacado é que estudos mais recentes (El-baky, et al., 2021; Ejaz et, al., 2021) têm mostrado um aumento de detecção de *mcr-1* nesta espécie resistente a colistina, o que revela a necessidade de intensificar as pesquisas para maior conhecimento da distribuição deste gene bem como alertar para a implementação de estratégias de contenção da disseminação.

4. Conclusão

Resistência às polimixinas em isolados clínicos de *P. aeruginosa* envolvidas em PAVM têm sido amplamente relatados na literatura, tornando as opções terapêuticas cada vez mais limitadas. Em especial, o potencial de disseminação do gene *mcr-1* é de particular preocupação, apesar de ainda pouco descrito nesta espécie. Assim, mais pesquisas que investiguem a resistência as polimixinas em *P. aeruginosa* devem ser implementadas, objetivando uma melhor monitorização e terapêutica das infecções causadas por esse patógeno.

Agradecimentos

W.G.L. agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado. A.P.C. agradece a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais pela bolsa de mestrado. À Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPE) da Universidade Federal de São João del Rei por todo apoio ao trabalho.

Referências

- ANVISA. (2013). Microbiologia Clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde, Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. Brasília, 59-73. https://spdbcfmusp.files.wordpress.com/2014/09/iras_modulodeteccaobacterias.pdf.
- Campos, F. C. C., & Canabrava, C. M. O Brasil na UTI: atenção hospitalar em tempos de pandemia, *Universidade Federal de Minas Gerais*, Belo Horizonte. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1368>.
- Carvalho, C. R. R. (2006). Pneumonia associada à ventilação mecânica, *J. bras.pneumol*, 32 (4). <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000400003>.
- Cohen, P., & Blau, J. (2020). COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults>.
- Costa, F. J. M. D. (2017). Resistência à Polimixina B em bactérias Gram-negativas carbapenemos resistentes isoladas em hospitais do Rio Grande do Norte, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/23159>.
- Doi, A. M., & Carvalhaes, C. G. (2017). Gene *mcr-1* e resistência a Polimixina. *Comitê Científico de Microbiologia da SBPC/ML*. http://www.snpc.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Revista89_2017_web.pdf.
- Ejaz, H., Younas, S., Qamar, M. U., Junaid, K., Abdalla, A. E., Aboslif, K. O. A., Alameen, A. A. M., Elamir, M. Y. M., Ahmad, N., Hamam, S. S. M., Salem, E. H. M., & Bukhari, S. N. A. (2021). Epidemiologia molecular de cepas bacterianas resistentes a colistina codificadas por *mcr* extensivamente resistente a drogas que coexpressam β -lactamases multifárias, *Antibióticos (Basel)*, 10 (4): 467. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040467>.
- El-baky, R. M. A., Masoud, S. M., Mohamed, D. S., Waly, N. G. F. M., Shafik, E. A., Mohareb, D. A., Elkady, A., Elbadr, M. M., & Hetta, H. F. (2020). Prevalência e alguns mecanismos possíveis de resistência à colistina entre *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente e extensivamente resistente a medicamentos, *Infect Drug Resist*, 13:323–332. <https://doi.org/10.2147/IDR.S238811>.
- El-Mahdy, T. S. (2013). The extended-spectrum AmpC genotype of *Pseudomonas aeruginosa* strains from Egypt: An underlying threat to anti-pseudomonal treatment options. *Journal of Chemotherapy*, 26(3), 187–189. <https://doi.org/10.1179/1973947813y.0000000119>.
- English, E. L., Schutz, K. C., Willsey, G. G., & Wargo, M. J. (2018). Transcriptional responses of *Pseudomonas aeruginosa* to potable water and freshwater. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(6). <https://doi.org/10.1128/aem.02350-17>.
- Ergul, A. B., Cetin, S., Altintop, Y. A., Bozdemir, S. E., & Ozcan, A., et al. (2017). Evaluation of Microorganisms Causing Ventilator-Associated Pneumonia in a Pediatric Intensive Care Unit, *Eurasian J Med*, 49: 87-91. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.16262>.
- Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., & Safford, M. M. (2020). Clinical characteristics of covid-19 in new york city. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/nejmc2010419>.
- Hameed, F., Khan, M. A., Muhammad, H., Sarwar, T., Bilal, H., & Rehman, T. U. (2019). Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: First report from Pakistan. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0237-2019>.
- Hedfi, M., Khouni H., Massoudi, Y., Abdelhedi, C., Sassi, K., & Chouchen, A. (2016). Epidemiology of nosocomial infections: about 70 cases. *TunisMed*, 94(7): 401-406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28051232>.
- Higgins, J. P. T., & Green S (editors). (2011). “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]”, The Cochrane Collaboration, 2011. www.handbook.cochrane.org.
- Holanda, M. A., & Pinheiro, B. V. (2020). Pandemia por COVID-19 e ventilação mecânica: enfrentando o presente, desenhando o futuro, *J Bras Pneumol*, 46(4): e20200282. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e202002>.
- Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. S. P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.
- IBGE, Índia. (2006). <https://paises.ibge.gov.br/#/dados/india>.
- Khan, I. D., Basu, A., Kiran, S., Trivedi, S., Pandit, P., & Chatteraj, A. (2017). Device-Associated Healthcare-Associated Infections (DA-HAI) and the caveat of multiresistance in a multidisciplinary intensive care unit, *Med J Armed Forces India*, 73(3):222-231. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.10.008>.
- Lima, J. L. C., Alves, L. R., Paz, J. N. P., Rabelo, M. A., Maciel, M. A. V., & Morais, M. M. C. (2017). Análise da produção de biofilme por isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica, *Rev. bras. ter. Intensive*, 29 (3). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170039>.
- Lima, W. G., De Brito, J. C. M., & Da Cruz Nizer, W. S. (2020). Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Medical Hypotheses*, 110-139. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110139>.

- Mena, K. D., & Gerba, C. P. (2009). Risk assesment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Springer Sciene +Business Media*, 71-1115. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0032-6_3.
- Miller, F. (2018). Pneumonia associada a ventilação mecânica. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. https://www.sbahq.org/wp-content/uploads/2018/07/382_portugues.pdf.
- Ministério da saúde. (2021). Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. [https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/17-03Guia de vigilancia da covid 16marc2021.pdf](https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/17-03Guia_de_vigilancia_da_covid_16marc2021.pdf).
- Miyaki, M. (2005). Monitoramento microbiológico sequencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 81(1). <https://doi.org/10.1590/s0021-75572005000100002>.
- Molina, D. NM. Colón, M., Bermúdez, R. H., & Ramíres-ronda, C. H. (1991). Unusual presentation of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a review, *BolAsocMed*, 83(4):160-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1816775>.
- Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>.
- Mota, E. C.; Oliveira, S. P., Silveira, B. R. M., Silva, P. L. N., & Oliveira, A. C. (2017). Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. *Medicina, Ribeirão Preto*, 50(1), 39-46. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i1p39-46>.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2014). *Microbiologia médica* (5a ed.). Elsevier Espana.
- Nitz, F., Melo, B. O., Silva, L. C. N., Monteiro, A. S., Marques, S. G., Monteiro-neto, V., Turri, R. J. G., Junior, A. D. S., Conceição, P. C. R., Magalhães, H. J. C., Zagnignan, A., Ferro, T. A. F., & Bomfim, M. R. Q. (2021). Molecular Detection of Drug-Resistance Genes of *bla*OXA-23-*bla*OXA-51 and *mcr-1* in Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*, 9(4), 786. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040786>.
- Noronha, K. V. M. S., Guedes, G. R., Turra, C. M., Andrade, M. VL. Botega, L., Nogueira, D., Calazans, J. A., Carvalho, L., Cervo, L., & Ferreira, M. F. (2020). Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários, *Cad. SaúdePública*, 36 (6). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00115320>.
- Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J. M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria, *Front Microbiol*, 5: 643. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>.
- Oliveira, M. M. M., Brugnera, D. F., & Piccoli, R. H. (2010). Biofilmes microbianos na indústria de alimentos: uma revisão, *RevInst Adolfo Lutz*, 69(3):277-84. http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial69_3_completa/1289.pdf.
- Oliveira, L. G., Ferreira, L. G. R., Nascimento, A. M. A., Reis, M. d. P., Dias, M. F., Lima, W. G., & Paiva, M. C. (2018). Antibiotic resistance profile and occurrence of AmpC between *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a domestic full-scale WWTP in southeast Brazil. *Water Science and Technology*, 2017(1), 108–114. <https://doi.org/10.2166/wst.2018.091>.
- ONU. (2019). População mundial deve ter mais 2 bilhões de pessoas nos próximos 30 anos. <https://news.un.org/pt/story/2019/06/1676601>.
- OPAS. (2020). Manejo Clínico da COVID-19. Orientação provisória 27 de maio de 2020. *Organização Pan-Americana da Saúde*. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52285/OPASWBRACOV1920075_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Pedersen, M.G., Olesen, H.V., Jensen-fangel, S., Nørskov-lauritsen, N., & Wang, M. (2018). Colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Achromobacter*spp. cultured from Danish cystic fibrosis patients is not related to plasmid-mediated expression of *mcr-1*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17, I.2, E22-E23. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.12.001>.
- Procop, G. W. (2017). *Koneman. Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas*. Jones & Bartlett Learning.
- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing, *Clin Infect Dis*, 71(9): 2459-2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
- Simar, S., Sibley, D., Ashcraft, D., & Pankey, G. (2017). Evaluation of the Rapid Polymyxin NP Test for Polymyxin B Resistance Detection Using *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* Isolates. *Journal of Clinical Microbiol*, 55 (10): 3016-3020. <https://doi.org/10.1128/JCM.00934-17>.
- Siqueira, C. C., Guimarães, A. C., Mata, T. F. D., Pratte-santos, R., Raymundo, N. L. S., Dias, C. F., & Moraes, R. (2018). Prevalência de microrganismos e perfil de suscetibilidade antimicrobiana em um hospital universitário de Vitória (ES), Brasil, *J. Bras. Patol. Med. Lab*, Rio de Janeiro, 54, 2. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180014>.
- Soares, C. I. P., & Chambel, L. M. M. (2018). Identificação e Diferenciação de *Pseudomonas aeruginosa* em Água, Superfícies e Equipamentos de Piscinas, *Universidade de Lisboa. Departamento de Biologia vegetal*, 2018. https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/35575/1/ulfc121896_tm_Cristina_Soares.pdf.
- Tehrani, S., Saffarfar, V., Hashemi, A., & Abolghasemi, S. (2019). A Survey of Genotype and Resistance Patterns of Ventilator-Associated Pneumonia Organisms in ICU Patients, *Tanaffos*, 18(3): 215-222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411261>.
- Vaara, M. (2019). Polymyxin derivatives that sensitize gram-negative bacteria to other antibiotics, *Molecules*, 24(2): 249. <https://doi.org/10.3390/molecules24020249>.
- WHO. (2017). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178eng.pdf;jsessionid=0AAD6679A11CF41A5327CC1DE8F1E7ED?sequence=1>.
- WHO. (2019). COVID-19 Clinical management. Clinical management of COVID-19: living guidance. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.