

## **Resistência bacteriana no tratamento de pneumonia em pacientes de unidades hospitalares: uma revisão sistemática**

**Bacterial resistance in the treatment of pneumonia in hospital patients: a systematic review**

**Resistencia bacteriana en el tratamiento de la neumonía en pacientes hospitalizados: una revisión sistemática**

Recebido: 04/09/2022 | Revisado: 18/09/2022 | Aceitado: 19/09/2022 | Publicado: 26/09/2022

**Lucas Cerqueira Gomes Barbosa do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2019-7416>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [silk.pro@hotmail.com](mailto:silk.pro@hotmail.com)

**Gledson Lima Alves Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-2286>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [gledson.alves@souunit.com.br](mailto:gledson.alves@souunit.com.br)

**Vitor Moura Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-1195>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [vitor1995pereira@gmail.com](mailto:vitor1995pereira@gmail.com)

**Gerlan da Silva Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8955-0628>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [gerlan.rodriguesmed@hotmail.com](mailto:gerlan.rodriguesmed@hotmail.com)

**Adriano Bezerra da Silva Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7456-3242>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [adrianojunior290@gmail.com](mailto:adrianojunior290@gmail.com)

**André Luís Conceição Lemos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-4655>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [deco.lu@outlook.com.br](mailto:deco.lu@outlook.com.br)

**Rafael Valença de Souza Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8759-1266>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [rafael.valenca@souunit.com.br](mailto:rafael.valenca@souunit.com.br)

**Adriel Barbosa do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5136-4099>  
Universidade Tiradentes, Brasil  
E-mail: [adrielbnmed@gmail.com](mailto:adrielbnmed@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** identificar quais são as principais bactérias resistentes a amplos medicamentos associadas ao desenvolvimento de pneumonia em pacientes de unidades hospitalares no período de 2017 a 2022 a nível mundial, comparando os agentes identificados antes e durante a pandemia devido a COVID-19. **Metodologia:** A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e UpToDate, sendo utilizadas as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A estratégia “PVOS” (*population, variables, outcomes and study*) foi utilizada para selecionar os artigos analisados na revisão. Foram utilizados os descritores padronizados pelos “Descritores em Ciências da Saúde”: pneumonia, antibacterianos, farmacorresistência bacteriana, farmacorresistência bacteriana múltipla para o levantamento bibliográfico. Foram incluídos nessa revisão sistemática estudos observacionais analíticos, artigos de pesquisa publicados, estudos de caso, revisões sistemáticas e estudos de vigilância epidemiológica, microbiológica, e molecular. **Resultados:** Após o processo de triagem, remoção de artigos duplicados e análises dos critérios de inclusão, 27 artigos foram identificados como elegíveis para esta revisão sistemática. **Conclusão:** Os resultados desta revisão sistemática fornecem evidências das principais bactérias causadoras de pneumonia em pacientes hospitalizados a nível mundial, bem como o perfil de resistência em caso de organismos multirresistentes, além de identificar alternativas de tratamento para esses agentes.

**Palavras-chave:** Pneumonia; Farmacorresistência bacteriana; Antibacterianos.

### Abstract

Objective: identify the main bacteria resistant to broad drugs associated with the development of pneumonia in hospital patients from 2017 to 2022 worldwide, comparing the agents identified before and during the pandemic due to COVID-19. Methodology: The articles were searched in the Scielo, PubMed and UpToDate databases following the guidelines of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). The "PVOS" strategy (*population, variables, outcomes and study*) was used to select the articles analyzed in the review. The descriptors standardized by the "Descritores em Ciências da Saúde" were used: pneumonia, antibacterials, bacterial drug resistance, bacterial multiple drug resistance for bibliographic survey. Included in this systematic review, analytical observational studies, articles of published research, case studies, systematic reviews and epidemiological, microbiological, and molecular surveillance studies. Results: After the screening process, removal of duplicate articles and analysis of inclusion criteria, 27 articles were identified as eligible for this systematic review. Conclusion: The results of this systematic review provide evidence of the main bacteria causing pneumonia in hospitalized patients worldwide, as well as the resistance profile in the case of multidrug-resistant organisms, in addition to identifying treatment alternatives for these agents.

**Keywords:** Pneumonia; Bacterial drug resistance; Antibacterial.

### Resumen

Objetivo: identificar las principales bacterias resistentes a fármacos amplios asociados al desarrollo de neumonía en pacientes hospitalarios de 2017 a 2022 a nivel mundial, comparando los agentes identificados antes y durante la pandemia por COVID-19. Metodología: Los artículos fueron buscados en las bases de datos Scielo, PubMed y UpToDate, siguiendo las pautas del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). La estrategia "PVOS" (*population, variables, outcomes and study*) se utilizó para seleccionar los artículos analizados en la revisión. Se utilizaron los descriptores estandarizados por los "Descritores em Ciências da Saúde": neumonía, antibacterianos, farmacorresistencia bacteriana, farmacorresistencia bacteriana múltiple para la encuesta bibliográfica. Incluidos en esta revisión sistemática, estudios observacionales analíticos, artículos de investigaciones publicadas, estudios de casos, revisiones sistemáticas y estudios epidemiológicos, microbiológicos y de vigilancia molecular. Resultados: Después del proceso de selección, la eliminación de artículos duplicados y el análisis de los criterios de inclusión, se identificaron 27 artículos como elegibles para esta revisión sistemática. Conclusión: Los resultados de esta revisión sistemática proporcionan evidencia de las principales bacterias causantes de neumonía en pacientes hospitalizados a nivel mundial, así como el perfil de resistencia en el caso de organismos multirresistentes, además de identificar alternativas de tratamiento para estos agentes.

**Palabras clave:** Neumonía; Farmacorresistencia bacteriana; Antibacteriano.

## 1. Introdução

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma doença contraída fora do ambiente hospitalar ou de unidades especiais de atenção à saúde e que se manifesta em até 48 horas da admissão na unidade de atendimento. Já Pneumonia Hospitalar (PH) é uma infecção que é adquirida pelo menos 48 horas após a hospitalização e não está em incubação no momento da internação. Já a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) é considerada um tipo de pneumonia nosocomial ou adquirida no hospital em pacientes que estão ou foram intubados e acoplados ao ventilador mecânico. Nesse sentido, pode-se inferir que tal afecção é a segunda infecção nosocomial mais frequente na população crítica, sendo a mais frequente entre os pacientes ventilados. Segundo Oliveira et al, 2022, Pneumonia, juntamente com a influenza, é a oitava maior causa de morte nos EUA, sendo responsável por 2.3% de todos os casos de morte em pessoas com mais de 65 anos e é maior causa de morte em crianças até 5 anos, com mais de 2000 mortes diárias no mundo. Dito isso, a pandemia devido a COVID-19 evidenciou que pacientes internados em unidades hospitalares podem apresentar qualquer uma das formas da doença, somado a isso um grande uso de antibióticos na suspeita de etiologias bacterianas associadas ao quadro viral foi utilizado, já que, historicamente, como na pandemia de 2009, esse fator foi de grande contribuição para internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e desfechos negativos. No entanto, o fenômeno da resistência bacteriana a antimicrobianos se tornou um fator ainda mais preocupante, pois o uso excessivo e não direcionado desses medicamentos contribui fortemente para seu desenvolvimento, sendo a não identificação correta do tipo de pneumonia um possível fator contributivo para esse fenômeno.

No ambiente hospitalar, infecções bacterianas são de grande preocupação, sendo a pneumonia uma das principais entidades clínicas, especialmente em paciente internados em UTI. Dentre as três formas citadas, a PAV traz uma preocupação

ainda maior, já que grande parte dos internados graves com quadros respiratórios necessita de ventilação mecânica (VM) e, especialmente na COVID-19, há um risco maior de desenvolvimento dessa condição. Conforme estudos norte-americanos, cerca de 1 a cada 10 pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) desenvolvem a PAV. Ademais, atualmente, a presença da PAV é um importante marcador da qualidade de assistência à saúde, uma vez que é uma afecção com alto índice de prevenção. Diante disso, é válido mencionar que a PAV constitui um problema de saúde pública de alta incidência. Portanto, a suspeita clínica é primordial para o seu diagnóstico.

Dessa maneira, no manejo hospitalar à beira de leito, deve-se suspeitar quando qualquer paciente estiver submetido à VMI com mais de 48 horas é possível quadro infeccioso sem etiologia esclarecida. Outrossim, entram como critério diagnóstico que facilitem voltar o pensamento para a PAV a presença de sinais clássicos de pneumonia de comunidade, como febre, taquicardia e leucocitose. Logo, embora quando realizados individualmente sejam pouco específicos, a radiografia de tórax, o leucograma e a avaliação clínica constituem a melhor ferramenta até o momento para o diagnóstico de PAV. A eficácia dessa abordagem, por sua vez, contribui para a diminuição do tempo de antibioticoterapia, a diminuição de erros de diagnósticos infecciosos de origem não pulmonar e provê melhor acurácia diagnóstica.

A PAV pode ser classificada em dois tipos ou, mais precisamente, em início precoce que ocorre nas primeiras 96 horas após a instalação da ventilação mecânica (tendo como principais agentes causadores o *Haemophilus* e *Streptococcus*), e tardia que passa das 96 horas após o início da VMI, e sendo comumente atribuída a microorganismo resistentes a vários antibacterianos, como o *Pseudomonas aeruginosa*, estando associada, de acordo com Leal & Nunes. (2019), a um maior risco de morbidade e mortalidade.

Segundo Forest (2018), as formas mais comuns de introdução dessas bactérias nos alvéolos são a microaspiração de patógenos orofaríngeos ou o vazamento de secreções contendo bactérias em volta do manguito do tubo endotraqueal. Outras vias incluem macroaspiração (por exemplo, do vômito), inalação, disseminação hematogênica a partir de cateteres intravenosos infectados, inoculação direta (por exemplo, toracocentese) e translocação do trato gastrointestinal.

Destarte, o objetivo deste artigo foi identificar quais são as principais bactérias resistentes a amplos medicamentos associadas ao desenvolvimento de pneumonia em pacientes de unidades hospitalares no período de 2017 a 2022 a nível mundial, comparando os agentes identificados antes e durante a pandemia devido a COVID-19.

## 2. Metodologia

Este artigo trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, em que foi utilizada a metodologia de Rosa (2021). As perguntas de pesquisa foram: Quais as principais bactérias causadoras de PAC, PH e PAV? Quais os principais agentes de coinfeção na pneumonia pela COVID-19? Quais os principais microorganismos resistentes e a quais medicamentos? Quais as bactérias que são mais resistentes ao tratamento de pneumonia em unidades hospitalares a nível mundial no período estudado? Qual o tratamento mais indicado em cada caso? 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). As bases eletrônicas pesquisadas foram SCIELO, PUBMED, e UPTODATE (Page et al. 2021)

O período de abrangência foi entre janeiro de 2017 a abril de 2022. Para a busca dos artigos utilizamos os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde, a saber: pneumonia (C01.748.610), antibacterianos (D27.505.954.122.085), farmacorresistência bacteriana (G06.099.225), farmacorresistência bacteriana múltipla (G06.099.225.812).

O critério de seleção geral foi determinado pela estratégia “PVOS”: “População” – Pacientes com pneumonia internados em unidades hospitalares; “Variável” - presença de bactérias e antimicrobianos empregados; “Outcomes

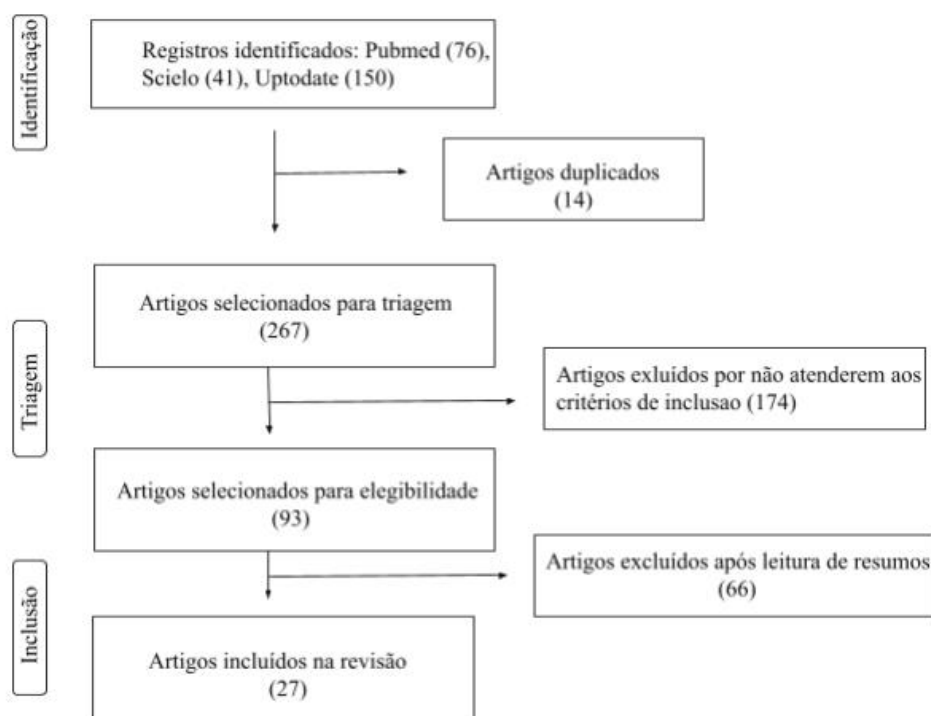
(Desfechos)” – Incidência de bactérias multirresistentes e perfil de sensibilidade, bem como de resistência desses agentes; “Study (Estudo)” - Estudos observacionais analíticos, artigos de pesquisa publicados, estudos de caso, revisões sistemáticas e estudos de vigilância epidemiológica, microbiológica, e molecular. Os critérios de inclusão foram todos os estudos que abordam acerca da pneumonia, de maneira geral, e o tratamento para tais organismos com e sem perfil de resistência. Os critérios de exclusão foram teses de doutorados, teses de mestrado, opinião de especialista, artigos incompletos, artigos duplicados e artigos pagos. A busca de artigos incluiu pesquisa em bases eletrônicas e busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas.

A busca e seleção dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores independentes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Sendo inicialmente realizada uma leitura do título, resumo e resultados de artigos para posterior leitura integral do texto após a seleção.

### 3. Resultados

Após o processo de triagem, remoção de artigos duplicados e análises dos critérios de inclusão e exclusão, 27 artigos foram identificados como elegíveis para esta revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1. Seleção de estudos para a revisão sistemática.



Fonte: Autores

De acordo com a análise das literaturas inseridas neste trabalho, no período de 2017 a 2022 em nível mundial, é possível verificar que no perfil epidemiológico dos agentes causadores de PAC apresentam-se as bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*, sendo os três primeiros os mais presentes em pacientes com COVID-19, já os germes atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* e *Chlamydia pneumoniae* foram mais raros no envolvimento com a doença. Quando pensamos em resistência bacteriana associada a essa

forma de pneumonia, MRSA e *P. aeruginosa* aparecem como as principais suspeitas, em especial naqueles pacientes com doença grave ou outros fatores de risco, que podem ser encontrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Fatores de risco para infecção por organismos MDR em pacientes com PAC

Fator de risco	Autores
Antibioticoterapia recente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oliveira et al. 2022</li> <li>Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021.</li> </ul>
Hospitalização nos últimos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oliveira et al. 2022</li> <li>Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021.</li> </ul>
Imunossupressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oliveira et al. 2022.</li> </ul>
Isolamento prévio de patógenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021.</li> </ul>

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Em relação ao tratamento empírico de PAC, pode-se organizá-lo quanto à gravidade da doença e à probabilidade, seguindo fatores de risco, de haver organismos MDR como causa quando ainda não se dispõe do resultado das culturas com antibiograma. Apesar de haver algumas nuances e variações a depender da referência analisada, os dados e suas semelhanças foram organizados e listados na tabela 2, devendo sempre realizar culturas com antibiograma o quanto antes for possível, assim escalonando ou descalonando antibióticos utilizados.

**Tabela 2.** Tratamento empírico para PAC.

Autores	Comorbidades ou fatores de risco para MDR	Doença grave ou paciente hospitalizado	Tratamento proposto
Westblade et al, 2019. Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021	Não	Não	B-lactâmico em monoterapia
Westblade et al, 2019. Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021	Não	Sim	B-lactâmico + macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória
Westblade et al, 2019. Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021 Oliveira et al. 2022	Sim	Não	Cobertura anti-MRSA/anti-Pseudomonas
Westblade et al, 2019. Med Lett Drugs Ther, v. 63, n. 1616, p. 10-5, 2021 Oliveira et al. 2022	Sim	Sim	Cobertura anti-MRSA/anti-Pseudomonas + Macrolídeo ou fluoroquinolona respiratória

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

É importante notar, ao analisarmos a Tabela 2, que a presença de comorbidades e os fatores de risco do paciente determinam fortemente a direção da terapêutica, tornando a associação de duas ou mais drogas importantes, em um primeiro momento, nos casos mais graves.

Já no âmbito da pneumonia hospitalar, como a PAV, germes gram negativos, seguidos de MRSA, despontam como os principais causadores, sendo eles *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias como *Klebsiella spp.*, e *Acinetobacter baumannii*, sendo observado um crescente aumento da infecção e resistência causada pela última durante o período analisado. As frequências dos germes isolados em secreções respiratórias foram resumidos na Tabela 3. Quando pensamos em resistência associada a essa forma de pneumonia, identificamos que o fenômeno é mais proeminente, sendo todos os agentes são dignos de

nota, aparecendo como responsáveis por acometimento ainda mais grave, cabendo a cada hospital identificar seu próprio perfil epidemiológico a fim de evitar cada vez mais o fenômeno da resistência.

**Tabela 3.** Frequência de patógenos em PH.

Bactérias	Autores	Frequência em amostras
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Westblade et al. 2019	• 21%
	• Bart et al. 2021	• 13.1%
	• Titov et al. 2021	• 18.9%
	• Bozorgmehr et al. 2017	• 7%
	• Khurana et al. 2017	• 21%
	• Mota et al. 2018	• 27.6%
	• Wang et al. 2018	• 19.7%
	• Ferreira et al. 2017	• 7,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	• Westblade et al. 2019	• 19%
	• Bart et al. 2021	• 19.1%
	• Titov et al. 2021	• 25.6%
	• Bozorgmehr et al. 2017	• 29.8%
	• Khurana et al. 2017	• 13%
	• Wang et al. 2018	• 14.5%
	• Ferreira et al. 2017	• 7,7%
<i>Enterobacteriaceae</i>	• Westblade et al. 2019	• 33%
	• Bart et al. 2021	• 45.5%
	• Titov et al. 2021	• 41%
	• Bozorgmehr et al. 2017	• 45.6%
	• Khurana et al. 2017	• 16%
	• Wang et al. 2018	• 30,3%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	• Bart et al. 2021	• 11%
	• Titov et al. 2021	• 15.%
	• Bozorgmehr et al. 2017	• 31.6%
	• Khurana et al. 2017	• 54%
	• Mota et al. 2018	• 37,9%
	• Wang et al. 2018	• 25%
<i>Staphylococcus Aureus</i>	• Westblade et al. 2019	• 19%
	• Bart et al. 2021	• 6.9%
	• Titov et al. 2021	• 10%
	• Bozorgmehr et al. 2017	• 5.6%
	• Khurana et al. 2017	• 3%
	• Wang et al. 2018	• 7.89%
	• Ferreira et al. 2017	• 23.1%

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

É importante notar, ao analisarmos a Tabela 3, que a distribuição dos patógenos sofre diferenças a depender da região em que os dados foram analisados, chamando atenção para a maior probabilidade de infecção por determinado patógeno a depender da localização a unidade hospitalar.

Quanto aos grupos e classes medicamentosas em que foi verificado alto índice de resistência, listamos a *Acinetobacter baumannii* e sua crescente resistência a carbapenêmicos (principalmente meropenem e imipenem) ao redor do mundo, sendo relatadas taxas entre 60 e 100% a essa classe de antibióticos, variando a decorrer da região analisada. Junto a isso, foi constatado que tal microorganismo tem capacidade de angariar resistência a todas as classes de antibióticos disponíveis no mercado, como: amoxicilina-clavulanato, ampicilina, piperacilina-tazobactam, ampicilina-Sulbactam, cefazolina, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima, cefepima, ceftazidima, fosfomicina, nitrofurantoína, norfloxacin, tigeciclina; levofloxacin e

ciprofloxacino; trimetropim-sulfametoxazol, gentamicina e amicacina, restando poucas opções de tratamento, como as polimixinas e em alguns casos nenhuma alternativa é eficaz.

A *Pseudomonas aeruginosa* também apresentou um perfil de resistência similar, ao citado anteriormente, também tendo o potencial de desenvolver resistência a maioria das classes de medicamentos disponíveis. Entretanto, de acordo com pesquisas citadas, esta bactéria apresenta taxa média de resistência de 40% a todos os antibióticos.

As enterobactérias despontam um dos principais causadores de pneumonia no âmbito hospitalar. Dentre esse grupo é importante analisar a *Klebsiella spp*, a qual pode significar um prognóstico sombrio, com elevada taxa de mortalidade (sendo relatadas taxas em torno de 50%) apresentaram elevada resistência à ciprofloxacino, tobramicina, cefotaxime, cefoperazone e ticarcilina com ácido clavulânico.

Referindo-se à *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, há resistência à gentamicina, amicacina, tobramicina e ciprofloxacino.

A fim de tratar os microorganismos multirresistentes apresentados, é importante salientar que as bactérias se diferem em relação à resistência medicamentosa conforme as diferentes localidades, sendo imprescindível levar em consideração os resultados do antibiograma. No entanto, consoante à literatura, alguns esquemas terapêuticos encontram-se disponíveis para o tratamento empírico, com alguns antibióticos ou combinações sendo preferíveis quando há uma suspeita de algum germe em específico ou resistência associada, em especial quando se conhece o perfil epidemiológico do hospital em questão (Tabela 4).

**Tabela 4.** Proposta de esquema terapêutico direcionado a organismos MDR.

Autores	Bactéria alvo	Tratamento proposto	Drogas preferíveis
Klompas et al, 2019. Oliveira et al 2022.	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	Glicopeptídeos ou polipeptídeos	Vancomicina ou linezolida
Klompas et al. 2021. Kanj & Sexton, 2019. OPAS. 2022. Titov et al. 2021.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outros gram negativos	B-lactâmico + fluoroquinolona respiratória ou aminoglicosídeo	Meropenem Cefepime Piperacilina-tazobactam Imipenem-relabactam + Ciprofloxacino ou levofloxacino Amicacina ou gentamicina
Klompas et al, 2019. Miller et al. 2022. OPAS. 2022. Titov et al. 2021. Kanafani & Kanj, 2021.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	B-lactâmico + fluoroquinolona respiratória ou aminoglicosídeo + polimixina	Meropenem Cefepime Piperacilina-tazobactam Imipenem-relabactam + Ciprofloxacino ou levofloxacino Amicacina ou gentamicina + Polimixina B
Klompas et al, 2019. Da Silva et al. 2022. OPAS. 2022. Ashurst & Dawson, 2018. Titov et al. 2021. Quale & Spelman, 2019.	<i>Klebsiella spp</i> e outras enterobactérias	B-lactâmico + fluoroquinolona respiratória ou aminoglicosídeo + polimixina	Meropenem Cefepime Piperacilina-tazobactam Imipenem-relabactam Ceftazidime-avibactam + Ciprofloxacino ou levofloxacino Amicacina ou gentamicina + Polimixina B

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Dessa forma, as opções foram resumidas, de acordo com as semelhanças nas recomendações de tratamento a partir de cada autor na tabela 4. É importante frisar que alguns autores analisaram a eficácia de uma classe específica, adicionando ainda mais evidência a algumas opções já recomendadas em outros estudos.

#### 4. Discussão

O ambiente hospitalar, apesar de trazer o cuidado necessário, também cria desafios a esse objetivo. Nesse sentido, as infecções hospitalares são motivo de preocupação diária para os profissionais de saúde e redes de assistência. Durante a pandemia da COVID-19 esse fator tornou-se ainda mais proeminente, já que uma grande quantidade de pessoas necessitou de internação hospitalar, gerando um risco adicional de adquirir uma etiologia bacteriana associada a um quadro viral que já estava em curso.

Dessa forma, o paciente com COVID-19 trouxe uma reflexão interessante quanto as formas de pneumonia, já que, uma vez no hospital, poderiam ser encontrados pacientes sem etiologia bacteriana, com etiologia bacteriana adquirida fora do hospital (PAC) e com etiologia adquirida no hospital (PH e PAV), sendo aqueles em ventilação mecânica motivo de preocupação ainda maior.

Quanto as formas de pneumonia bacteriana, pode-se observar que os principais patógenos envolvidos mudam a depender da forma da doença, sendo os principais patógenos tradicionalmente associados a PAC *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, além de organismos atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* e *Chlamydomphila pneumoniae*.

No entanto, durante a pandemia do COVID-19 observou-se que os mais frequentes eram *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*, sendo a minoria dos casos (<4%) no momento da admissão dos pacientes, além de que bactérias atípicas ainda mais raras. Apesar de ser a minoria dos casos, a maioria dos pacientes (57%) recebeu antibioticoterapia (Westblade et al, 2019).

Bactérias resistentes como Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* também podem causar PAC, sendo os fatores de risco para essas infecções listadas na tabela 1. Além disso, de acordo com Oliveira et al, 2022, MRSA é um agente bastante prevalente nas causas de PAC em sua forma severa. Assim, a propagação do patógeno, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, possui extremo impacto na saúde pública, devido sua alta patogenicidade.

Já nos pacientes que contraem PH, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias como *Klebsiella spp.*, e *S. aureus* são os patógenos mais comuns, além de ser observado um aumento de *Acinetobacter baumannii*, em especial, com resistência a carbapenêmicos. Esses patógenos foram ainda mais frequentes nas UTIs, logo, em pacientes que receberam ventilação mecânica em sua grande maioria, onde houve uma grande preocupação devido as formas resistentes desses patógenos, como *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) e MRSA.

Segundo Bozorgmehr, R. et al (2017) a PAV é um problema alarmante por ser uma das infecções hospitalares mais comuns, com prevalência podendo variar de 11 a 76 %, dependendo do local analisado. A enfermidade pode ocorrer em todas as faixas etárias, no entanto pacientes acima dos 45 anos são notadamente mais afetados. O quadro clínico frequentemente envolve conteúdo purulento, leucocitose e febre.

Bactérias do gênero *Acinetobacter spp.* são cocobacilos Gram-negativos, não fermentadores de glicose, ubíquos, aeróbios, imóveis, não fastidiosos, oxidase negativos e catalase positivos. Quatro espécies deste gênero são semelhantes fenotipicamente, sendo enquadradas no complexo *Acinetobacter calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii* (ACB), sendo elas: *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. nosocomialis* e *A. pittii* (Miller et al, 2022)

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) é reconhecida como uma das principais protagonistas causadores da PAV. Cria infecções de difícil controle e alta gravidade. *A. baumannii* consegue resistir tanto em ambientes secos como úmidos. Tem a capacidade de resistir a secagem definitiva e ao uso de desinfetantes. Entre suas principais características destaca-se a capacidade de formar biofilmes que fortalecem a união da bactéria aos tecidos, como também aos instrumentos de ventilação mecânica, além de resistir especialmente aos antibióticos comumente prescritos. Além disso, características como capacidade de sobrevivência por longos períodos em superfícies inanimadas no ambiente hospitalar e maior resistência aos antibacterianos



fazem com que, dentre as espécies do complexo ACB, *A. baumannii* seja a mais frequentemente relatada em surtos e Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (Miller et al, 2022). Por essas características, essa bactéria se difundiu nos ambientes hospitalares e UTIs ao redor do mundo, sendo considerado um dos patógenos de prioridade crítica na lista de bactérias resistentes a antibióticos da OMS para o desenvolvimento eficaz de medicamentos. Segundo Bart et al (2021), *A. baumannii* está associada a falha clínica, além de ser, em seu estudo, resistente a meropenem na maioria dos isolados (79,4%)

Segundo Miller et al, 2022 a maior parte dos isolados de *A. baumannii* obtidos de pacientes internados em instituições hospitalares é advinda do trato respiratório, estando comumente associadas à ventilação mecânica e longos períodos de internação. Os carbapenêmicos são antibióticos de primeira escolha no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas produtoras de  $\beta$ -lactamases, como a *A. baumannii*. Entretanto, *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, as chamadas cepas Carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAb), têm sido descritas em infecções hospitalares e surtos ao redor do mundo.

Os autores ainda evidenciam que dados do Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) mostraram que quase 100% dos isolados de *A. baumannii* são resistentes aos carbapenêmicos (ANVISA, 2021). Aumento este que também foi observado no estudo, em comparação com dados de 2019 do mesmo hospital em que foi realizado. Sendo 75% de resistência aos carbapenêmicos em 2019, enquanto em 2020 subiu para 94,3%. A polimixina B seria a última alternativa antibiótica para tratamento. Nestes casos, de outubro de 2020 a março de 2021, um total de 49 isolados resistentes a carbapenêmicos foram reportados, e destes, 4 (8,2%) foram resistentes à polimixina B, enquanto 45 (91,8%) foram intermediárias (Miller et al, 2022)

É importante destacar que dados do LACEN-PR demonstraram um aumento de 130% dos isolados dessas bactérias, comparando os primeiros trimestres de 2019 e de 2021 (ANVISA, 2021)

O *Pseudomonas aeruginosa*, um bacilo não fermentativo gram-negativo, é comum ao ambiente, principalmente na água. Isso o torna um potencial patógenos em hospitais, pois, pode ter seu reservatório ambiental tanto em áreas úmidas, como em equipamentos respiratórios de unidades de terapia intensiva. Ele é considerado um dos patógenos mais graves que causa pneumonia associada à ventilação mecânica, tendo uma predileção por imunocomprometidos e uma quantidade de cepas resistentes a múltiplos antibióticos, comuns em alguns hospitais e tendo um padrão de resistência antimicrobiana, de acordo com a sua região geográfica. (Kanj & Sexton 2019). De acordo com Bart et al (2021) essa bactéria é considerada com uma séria ameaça pelo Centers of Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos, sendo resistente a meropenem em 30% dos isolados

Além disso, segundo a Rede Nacional de Segurança em Saúde (NHSN) nos Estados Unidos de 2011 a 2014, a *Pseudomonas aeruginosa* é a sexta causa mais comum de infecções hospitalares em geral (7,3%), apresentando a maior mortalidade entre as infecções adquiridas em hospitais, sendo a segunda causa de pneumonia associada à ventilação e o patógeno gram-negativo multirresistente mais comum que causa esta doença (Kanj & Sexton 2019).

A *Pseudomonas aeruginosa* é intrinsecamente resistente a vários antibióticos, isso, junto com a resistência adquirida durante a terapia, têm auxiliado na sua virulência. Sobre os mecanismo de resistência dessa bactéria, foram descritos vários: Betalactamase AmpC; Beta lactamase de espectro estendido; regulação negativa da proteína da membrana externa OprD, uma porina específica de carbapenem; bombas de efluxo de múltiplas drogas; capacidade do organismo de formar um biofilme e possível transferência de um gene de 16S rRNA metilase de Actinomycetes. Em suma, podemos dizer que a resistência adquirida pode ser mediada por enzimas degradantes, permeabilidade reduzida e efluxo ativo.

Em relação às enzimas degradantes conferem alto nível de resistência às cefalosporinas antipseudomonas, e algumas, como PER-1, também degradam cefemas e monobactamas. A resistência a carbapenêmicos, particularmente imipenem, pode surgir por simples mutação, com consequente perda de uma porina específica de carbapenêmico, OprD ou menos frequentemente, pelas metalo-beta-lactamases (MBLs) como VIM e IMP MBLs as quais foram relatadas internacionalmente,

enquanto clones com enzimas SPM-1 se disseminaram no Brasil. Alguns causaram grandes surtos, com dezenas a centenas de pacientes afetados por períodos prolongados. Acredita-se que a resistência a múltiplas drogas em *P. aeruginosa* seja secundária a bombas de efluxo na superfície bacteriana. Um estudo demonstrou que a adição de um inibidor de efluxo in vitro diminuiu as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de isolados de *P. aeruginosa* a vários antibióticos em dupla ou mais (Kanj & Sexton 2019).

O MRSA foi descrito pela primeira vez em 1961 na Inglaterra, ocorrendo devido a uma mutação de uma proteína ligada à penicilina, sendo esta resistência transferida por bacteriófagos, devido a isso, *S. aureus* pode adquirir facilmente resistência a antibióticos. O MRSA pode causar diversas infecções, desde subcutâneas e da pele, quanto de infecções invasivas como pneumonia, empiema, sepse, osteomielite, bacteremia, dentre outros. Sendo que a pneumonia por estafilococo é conhecida como pneumonia pós influenza e sua forma resistente a meticilina está associada a forma necrotizante nas comunidades (Oliveira et al, 2022)

Quanto aos mecanismos de resistência do MRSA, primeiramente, é fundamental entender que a resistência aos betalactâmicos acontece devido a mutação da transpeptidase PBP em PBP2a ou PBP2'. Essas enzimas apresentam baixa afinidade pelos antibióticos da classe dos betalactâmicos. Sendo assim, permitem que os peptidoglicanos continuem sendo sintetizados mesmo na presença desse agente antimicrobiano, mantendo sua tensão superficial de membrana, por meio da manutenção de sua capacidade regulatória da osmose.

*Klebsiella pneumoniae* pertence à família *Enterobacteriaceae* e é descrita como uma bactéria gram-negativa. A virulência da bactéria é fornecida por uma ampla gama de fatores que podem levar à infecção e resistência a antibióticos. A cápsula de polissacarídeo do organismo é o fator de virulência mais importante e permite que as bactérias evitem a morte pelo organismo hospedeiro. Um segundo fator de virulência são lipopolissacarídeos que revestem a superfície externa de uma bactéria gram-negativa. A detecção de lipopolissacarídeos libera uma cascata inflamatória no organismo hospedeiro e tem sido um dos principais culpados das sequelas em sepse e choque séptico. Outro fator de virulência, as fímbrias, permitem que o organismo se conecte às células hospedeiras. Sideróforos são outro fator de virulência utilizado para causar infecção nos hospedeiros. Por meio deles, o patógeno pode adquirir ferro do hospedeiro para permitir sua propagação. (Ashurst & Dawson, 2018).

A *K. pneumoniae* Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) pode hidrolisar cefalosporinas, tornando cefalosporinas de terceira geração ineficazes contra o tratamento. Devido a essa resistência, os carbapenêmicos tornaram-se uma opção de tratamento para a ESBL. No entanto, das 9.000 infecções relatadas aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) devido à *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmicos em 2013, aproximadamente 80% foram decorrentes de *K. pneumoniae*. A resistência a carbapenêmicos tem sido associada a uma regulação em bombas efluxo, alteração da membrana externa e aumento da produção de enzimas ESBL no organismo. Além disso, o prognóstico da pneumonia provocada por *klebsiella* é ruim, especialmente em pacientes alcoólatras, diabéticos, que têm infecção nosocomial ou septicemia. A mortalidade por esse tipo de pneumonia é superior a 50%. (Ashurst & Dawson, 2018).

Uma diferença gritante entre pneumonia adquirida pela comunidade causada por *Streptococcus pneumoniae* e *K. pneumoniae* é o tipo de escarro produzido. A escarro produzida por aqueles com *S. pneumoniae* é descrita como "cor de sangue" ou "cor de ferrugem", no entanto, a escarro produzida pelos infectados por *K. pneumoniae* é descrita como "geleia de groselha". A razão para isso é que *K. pneumoniae* resulta em inflamação significativa e necrose do tecido circundante (Ashurst & Dawson, 2018).

A pneumonia de *Klebsiella* geralmente afeta os lóbulos superiores, mas também pode envolver os lóbulos inferiores. O exame geralmente revela sinais unilaterais de consolidação, como crepitação, respiração brônquica e aumento da ressonância vocal, principalmente no lobo superior. Os fatores hospedeiros que predisõem à colonização são semelhantes aos descritos

anteriormente, sendo eles: internação em uma ala de terapia intensiva, uso prolongado de dispositivos invasivos, estratégias ruins de controle de infecções, imunocomprometidos especialmente alcoólatras e diabéticos, uso prolongado de antibióticos de amplo espectro. As bactérias entram no hospedeiro por inoculação direta ou seguindo aspiração orofaríngea (Ashurst & Dawson, 2018).

Em relação aos fatores de risco, pode-se inferir que as diversas unidades hospitalares e seus ambientes atuam, juntamente com o regime terapêutico instalado, como fatores de pressão seletiva, tornando necessário que cada instituição tenha taxas de resistência dispostas em um antibiograma específico (Klompas et al, 2019).

Desse modo, a coleta de material biológico deve ser realizada o quanto antes, visando a instauração vertiginosa da terapia empírica para minimizar as consequências associadas a PAV, sejam elas de curto ou longo prazo. Isso, por sua vez, a fim de estabelecer uma terapêutica efetiva, sendo preciso levar em consideração os fatores de riscos para PAV com patógenos multirresistentes (MDR).

Nesse sentido, Klompas et al (2019), citam fatores de risco importantes relacionados à PAV como condições patológicas associadas como a doença pulmonar crônica, procedimentos e terapias prévias, como cirurgia torácica ou abdominal superior, reintubação ou intubação prolongada e exposição total a opióides estão relacionados com o aumento do risco a infecção por MDR.

A antibioticoterapia (AB) é de suma importância para bom prognóstico do paciente, no entanto, quando tratado de modo inapropriado pode acarretar em mudança de prognóstico para o paciente. Dessa maneira, o uso de antibióticos durante a primeira abordagem dos pacientes com COVID-19 pode se tornar um fator preocupante, exemplo disso é identificado em um estudo com 1705 pacientes, onde 57% receberam antibióticos por cerca de 3 dias, porém apenas 3,5% tinham infecção bacteriana associada (Westblade et al, 2019). Nesse sentido os autores trazem algumas possibilidades de triagem para identificar maior probabilidade de etiologia bacteriana, como uma quantidade de neutrófilos em torno ou maior a  $9.2 \times 10^9$  células/ $\mu$ l sendo de valor preditivo positivo e níveis de leucócitos totais  $< 8.8 \times 10^9$  células/ $\mu$ l, neutrófilos  $< 6.8 \times 10^9$  células/ $\mu$ l, e procalcitonina  $\leq 0.5$  ng/ml como fatores preditivos negativos, além disso, especialmente nos pacientes hospitalizados, a terapia empírica só deveria ser empregada em casos de doença severa, imunocomprometidos ou múltiplos achados laboratoriais sugestivos de infecção bacteriana

Nesse contexto, se há vários mecanismos que as bactérias utilizam para se desviar da ação dos antibióticos. A resistência aos antibióticos está muito associada a novas mutações que esses microorganismos conseguem desenvolver. Dentre os mecanismos de proteção que as bactérias possuem podemos abordar duas formas, a intrínseca ou adquirida.

A resistência pela forma intrínseca ocorre quando uma bactéria consegue obter características de resistência aos antibióticos por meio de recombinações de alguns genes. A causa da resistência se dá, na maioria dos casos, por meio de traços e fenótipos que já estão nesses microorganismos, ou seja, espécies que não apresentam esses traços não conseguem sobreviver e nem se reproduzirem e acabam morrendo, já as bactérias que apresentam esses traços e que conseguem sobreviver e se reproduzir, irão dar origem a novas gerações com alto potencial de resistência aos antibióticos, que antes tinha grande efetividade contra esses microorganismo.

Outro mecanismo que as bactérias utilizam para obter resistência aos antibióticos seria pela forma adquirida, isso ocorre quando existe uma troca de material genético entre as bactérias de diferentes espécies. Esse mecanismo de troca envolvem três formas importantes que seriam a conjugação, transdução e a transformação. Na conjugação, a troca de material genético é feito pela transferência de plasmídeos e transposons, isso ocorre pelo contato direto entre esses microorganismos. Outra forma de aquisição, seria por meio da transdução, em que ocorre essa troca por meio de vírus bacteriófagos, já na transformação, as bactérias conseguem obter DNA exógeno do meio externo, ou até mesmo de bactérias já mortas. (Lima et al, 2017)

Ainda sobre as beta-lactamases, segundo Quale, J. & Spelman, D. (2019), podemos organizá-las quanto a classificação de Ambler, que consiste em 4 grupos (A, B, C e D). O grupo A possui uma serina de sítio ativo na posição 70, sendo capaz de combater as penicilinas ou às cefalosporinas, porém não metaboliza os carbapenêmicos. Entre as enzimas mais importantes desse grupo, há a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), a qual é capaz de conferir resistência a maioria dos beta-lactâmicos e ser transferível da *Klebsiella* para outros gêneros como: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella* entre outras bactérias. Já o grupo B, diferente das outras classes, não possui um sítio de serina ativo, necessitando de zinco para sua ativação, ou seja, o uso de quelantes de íons pode ser efetivo contra essa classe, no entanto, o uso de inibidores de beta lactamase, a exemplo do tazobactam, do clavulanato, do sulbactam e do avibactam, não é efetivo, porém os antibióticos monobactâmicos, como o aztreonam, mantém atividade contra organismos que expressam esse mecanismo.

Quanto ao grupo C, nota-se a cefalosporinase AmpC, que realiza a hidrólise de penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, além de que não são inibidas pelos inibidores de betalactamases, como o ácido clavulânico, sendo susceptíveis apenas a cefalosporinas de quarta geração e principalmente carbapenêmicos. Um curioso fato de bactérias que expressam esse gene é o fato de que sua atividade pode permanecer aparentemente ausente até o contato com algum desses antibióticos, assim sendo sensíveis no primeiro antibiograma, porém adquirindo resistência posteriormente, caso alguma das classes citadas seja utilizada. As bactérias que costumam possuir esse gene são ditas no mnemônico "MYSPACE" (*Morganella morgani*, *Yersinia*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas*, *Citrobacter freundii* e *Enterobacter spp.*, sendo também observado em cepas de outras bactérias, como a *K. pneumoniae*. Já o grupo D, também chamados de enzimas do tipo OXA, têm preferência sobre a oxacilina, em vez da penicilina, e possui susceptibilidade variável aos carbapenêmicos de acordo com seu subgrupo.

Dentre as famílias de bactérias gram-negativas, a família Enterobacteriaceae são as que mais produzem enzimas  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e carbapenemases. A disseminação de bactérias produtoras de ESBLs também se tornou um problema devido a disseminação plasmidial de forma vertical entre bactérias da maioria dos genes produtores destas enzimas e a superexpressão do gene AmpC cromossômico relatado em Enterobacteriaceae humana e animal. Embora novas enzimas ESBLs sejam frequentemente identificadas, as enzimas CTX-M-14 e CTX-M-15 são as mais prevalentes na vigilância global (Da Silva et al, 2022)

Uma vez que se decida optar pelo o uso de antibióticos nas formas de pneumonia, precisamos levar em conta quatro questões: o patógeno mais provável, a escolha de antibioticoterapia empírica adequada, ajuste de terapia após resultados da microbiologia; tempo de tratamento. Dessa forma, a escolha dos antibióticos empíricos devem atingir os espectros das principais bactérias citadas anteriormente. No entanto, a escolha da estratégia a ser utilizada pode ser difícil antes do resultado de cultura bacteriana, pois nota-se um crescente espectro de resistência aos antibióticos disponíveis, especialmente após a pandemia do COVID-19, além de que a maioria das referências e guidelines de tratamento são anteriores a esse período.

Os carbapenêmicos são uma classe de antibióticos amplamente conhecida e utilizada no tratamento de PH e PAV, no entanto a incidência de patógenos gram-negativos multirresistentes, como Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) e *Pseudomonas aeruginosa*, está aumentando em todo o mundo (Titov et al, 2021).

Segundo dados de Bart et al, 2021, *A. baumannii* apresentou uma resistência de 73.9% a meropenem, evidenciando a preocupação com o uso empregado dessa classe de antibióticos. *P. aeruginosa* seguiu em segundo lugar com 30% e outras espécies de enterobactérias com 8%. De acordo com Bozorgmehr, R. et al (2017), entre as maiores taxas de resistência (> 50%) estão Ciprofloxacina, Doxiciclina, Cotrimoxazol, Ceftazidima e Cefotaxima. As taxas de meropenem e Imipenem também foram preocupantes (~ 49.1%) corroborando informações citadas anteriormente.

Ademais, em uma outra pesquisa realizada por WANG publicada em 2018 foi possível observar em específico 3 espécies Gram negativas de maior prevalência e suas respectivas resistências: A *Acinetobacter baumannii* mostrou resistência

elevada aos beta lactâmicos Cefotaxime(94,7%), Cefoperazone(78,9%) e a combinação entre a carboxipenicilina, ticarcilina e o inibidor de beta lactamase ácido clavulânico, entretanto ao combinar cefoperazone com outro inibidor que é o sulbactam, a resistência foi de apenas 15,8%, devido a esse ser estável a maior parte das beta lactamases. Já a *Pseudomonas aeruginosa* foi resistente a, em taxa média de 40%, a maioria dos antibióticos pesquisados incluindo o sinergismo anteriormente citado entre cefoperazone e sulbactam. Essa bactéria possui uma alta patogenicidade e diversos mecanismos de resistência, incluindo a formação de barreiras físicas a penetração dos antibióticos. Por fim, a *Klebsiella* possuiu alta resistência a cefotaxime(72,7%) e cefoperazone(63,6) e foi visto que essa possui um alta sensibilidade ao imipenem.

Em outro estudo realizado por El mekes et al, 2019, A multirresistência bacteriana foi identificada em 40% das bactérias isoladas numa amostra de 305 bactérias, sendo as mais comuns, *A. baumannii* resistentes a imipenem (ABRI), *P. aeruginosa* resistente a ceftiazine (PARC), MRSA e Enterobactérias multirresistentes (MRC). As principais resistências observadas em cada uma dessas foram: Nas ABRI houve resistência de todas elas aos betalactâmicos, contudo as enterobactérias, PARC e MRSA tiveram resistências a esse grupo em 56%, 54% e 44% respectivamente. Além disso, as Enterobactérias MRC também foram resistentes a ciprofloxacino em 81% dos casos e tobramicina em 86% dos casos, a ABRI mostrou resistência a gentamicina em 94%, tobramicina em 93% e ciprofloxacino em 94%, a MRSA mostrou resistência a gentamicina, amicacina, tobramicina e ciprofloxacino em 86% dos casos e por fim todas as PARC isoladas demonstraram resistência a imipenem, sulfametoxazol(97%) e ceftazidima (75%).

Quanto às polimixinas, elas são antibióticos de última escolha, utilizadas no caso de cepas multirresistentes, contudo, já existem relatos de resistência a essa classe de antibióticos. No entanto, de acordo com Miller et al, 2022, o aumento do uso das polimixinas acarretou uma maior taxa de resistência de bactérias Gram-negativas, incluindo *A. baumannii* (Li et al., 2019). Esse aumento da resistência foi evidenciado durante a pandemia de COVID-19, onde dados do LACEN-PR demonstraram que o percentual de resistência à polimixina aumentou em 20% em 2021 (ANVISA, 2021). Além disso, o ambiente de UTI apresenta maiores taxas de CRAB, tendo, também, maiores concentrações inibitórias mínimas (CIMs) relacionadas a polimixina.

A resistência à Vancomicina desponta como uma questão crítica no tratamento habitual do MRSA, em relação a essa resistência, existem duas categorias distintas. A primeira corresponde aos VISA (*Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomicina) e se dá por meio do espessamento da parede dos peptidoglicanos reduzindo a permeabilidade do antibiótico em questão e, conseqüentemente, sua eficácia. A outra, VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina), se dá por uma alteração no dipeptídeo D-ala-D-ala em D-ala-D-lac, adquirida por meio de um plasmídeo enterocócico previamente resistente à vancomicina. (Oliveira et al, 2022)

De acordo com a Infectious Diseases Society of America e a American Thoracic Society (IDSA/ATS) uma associação entre  $\beta$ -lactâmico e macrolídeo ou quinolona respiratória deve ser utilizada para tratamento dos pacientes com PAC, porém, não há benefício claro em utilizar terapia conjunta ao invés de monoterapia com um  $\beta$ -lactâmico em pacientes que não estão internados em UTI ou com alguma das formas de PH, sendo assim, a utilização de monoterapia é mais indicada, além da crescente taxa de *S. pneumoniae* a macrolídeos (>40%) nos Estados Unidos. A exceção são os pacientes gravíssimos, onde a terapia combinada é superior. Além disso, deve-se utilizar um agente anti-MRSA a depender da localização geográfica ou identificação desse microorganismo no paciente. Dessa forma, um swab nasal pode ser feito para auxiliar o tratamento, sendo retirado o antibiótico para esse tipo de bactéria se o teste for negativo. (Westblade et al, 2019).

Dito isso, para uma terapia empírica no âmbito de PAC, recomenda-se a combinação de um beta lactâmico intravenoso (ampicilina/sulbactam, ceftriaxona ou cefotaxime) e um macrolídeo intravenoso ou oral (azitromicina, claritromicina) ou monoterapia com fluoroquinolona respiratória intravenosa ou oral (levofloxacina, moxifloxacina), com atenção a ressalva feita ao uso de macrolídeos anteriormente. Já nos pacientes com PAC severa, sem risco para MRSA ou

outros organismos resistentes, a terapia combinada pode ser utilizada, como já citado anteriormente. Porém naqueles pacientes onde há risco para bactérias resistentes, o uso de vancomicina deve ser adicionado a terapêutica. É importante frisar que, se possível, o uso de culturas idealmente deve sempre ser empregado nos pacientes internados em unidades hospitalares, devendo-se adequar a antibioticoterapia quando o resultado estiver disponível.

Considerando que a grande maioria dos pacientes com sepse grave e choque séptico tem uma ou mais formas de comprometimento imunológico, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) em 2020 recomendou que, nos pacientes COVID-19 com essa condição, o esquema empírico inicial fosse amplo o suficiente para cobrir a maioria dos patógenos isolados nas infecções relacionadas à assistência à saúde. Devendo ser considerados carbapenêmicos de amplo espectro (p.ex.: meropenem, imipenem/cilastatina) ou uma combinação de inibidores de penicilina/ lactamase de amplo espectro (como piperacilina/tazobactam) ou cefalosporinas de terceira ou quarta geração, especialmente como parte de um regime de tratamento combinado. Fazendo a ressalva de que o tratamento empírico adultos deve se basear no diagnóstico clínico, tempo transcorrido entre a entrada do no hospital e o diagnóstico de sepse, além de levar em conta os dados epidemiológicos locais de sensibilidade antimicrobiana (PAC e PH).

Quanto a isso, Klompas et al (2019) destacam que para a terapia empírica na PH e PAV, as instituições devem realizar regularmente pesquisas acerca da distribuição local de patógenos causadores dessas infecções e seus padrões de susceptibilidade antimicrobiana, para que o tratamento seja melhor direcionado desde o início. Além disso, a seleção antimicrobiana também deve ser baseada em fatores de risco para patógenos MDR. Os autores seguem parte das recomendações de tratamento feitas pela IDSA/ATS.

Os fatores de risco que destacam são: uso de antibióticos intravenosos nos últimos 90 dias, choque séptico na época do VAP, Síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) antes da PAV,  $\geq 5$  dias de internação antes da ocorrência de VAP, terapia de reposição renal aguda prévia a PAV,  $>10\%$  dos isolados gram negativos realizados na unidade resistentes,  $>20\%$  dos isolados de *S.aureus* resistente a meticilina.

Assim, se o paciente não tem fatores de risco para MDR e a taxa de resistência na unidade é menor que 10% para gram negativos e 20% para MRSA, deve-se utilizar um agente com atividade antipseudomonas e outros gram negativos, e *S. aureus* sensível a meticilina, como piperacilina-tazobactam, cefepime ou levofloxacina em monoterapia, dando preferência aos dois primeiros.

Para aqueles pacientes que não se encaixam na descrição anterior, o regime deve ser constituído de duas drogas com atividade antipseudomonas, sendo a primeira em geral um B-lactâmico e a segunda uma fluoroquinolona respiratória ou aminoglicosídeo (as quais também miram outros agentes gram negativos), e uma droga contra MRSA (por exemplo, vancomicina ou linezolida). Algumas das opções de drogas a serem utilizadas são as seguintes, em pacientes com função renal normal: piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidime, meropenem, imipenem; levofloxacino, ciprofloxacino, amicacina, gentamicina e vancomicina

Klompas et al (2019) recomendam, ainda, que o uso adicional de uma polimixina seja reservado apenas para casos altamente resistentes ou se há suspeita de envolvimento por *Acinetobacter* spp ou enterobactérias, como *Klebsiella pneumoniae*.

Quanto ao uso de vancomicina é necessário considerar que a linezolida demonstrou superioridade em diversos ensaios clínicos, achados comprovados por meio de metanálises, com redução de mortalidade, tempo de internação e risco de complicações significativas, bem como a um melhor custo benefício e versatilidade de aplicação. Além de que a vancomicina já apresenta níveis variados de resistência e tem potencialmente mais efeitos adversos, sendo assim a escolha entre as duas deve ponderar a disponibilidade dos fármacos no serviço de saúde, bem como seu custo, a experiência da equipe de saúde e o estado de cada paciente (Oliveira et al, 2022)

É importante frisar que os aminoglicosídeos apresentam elevado risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade, devendo ser administrado apenas em terapia combinada e sendo substituídos se o patógeno identificado como causador da pneumonia for suscetível a um beta-lactâmico. Além disso, a crescente resistência a carbapenêmicos observada durante a pandemia do COVID-19 também é digna de nota, diminuindo a preferência por medicações dessa classe (Westblade et al, 2019).

Para o tratamento da *A. baumannii*, segundo Kanafani & Kani (2018), a primeira linha inclui cefalosporina de amplo espectro (ceftazidima e cefepime), uma combinação de inibidor beta-lactâmico/beta-lactamase ou um carbapenêmico (nota-se a crescente resistência a carbapenêmicos citada anteriormente). Quando na região existir grande mortalidade associado à antibioticoterapia empírica inadequada e a infecções resistentes a medicamentos, é recomendado terapia combinada com fluoroquinolona antipseudomonal ou um aminoglicosídeo, pois, o surgimento da resistência foi observado quando utilizamos um fármaco isolado, apesar de não haver dados clínicos demonstrando que a terapia combinada reduz o risco de resistência bacteriana. Caso os organismos sejam resistentes a essas três classes de antibióticos de primeira linha da monoterapia, é indicado o uso de polimixina associada a minociclina, tigeciclina, ou rifampicina. Por fim, é importante salientar a importância da monitorização com a finalidade de descobrir se a bactéria ganhou resistência ao medicamento durante a terapia.

Para o tratamento de *K. pneumoniae*, o tratamento com antibióticos deve ser adaptado à sensibilidade local de antibióticos. Os regimes atuais para pneumonia adquirida pela comunidade associada a essa bactéria incluem um tratamento de 14 dias com uma cefalosporina de terceira ou quarta geração como monoterapia ou uma quinolona respiratória como monoterapia ou qualquer um dos regimes anteriores em conjunto com um aminoglicosídeo. Para infecções nosocomiais, um carbapenêmico pode ser usado como monoterapia até que as sensibilidades sejam relatadas (Ashurst & Dawson, 2018).

Quando a ESBL é diagnosticada, a terapia de carbapenêmico deve ser iniciada devido à sua taxa de sensibilidade em todo o mundo. Quando a CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) é diagnosticada, a consulta de doenças infecciosas deve ser obtida para orientar o tratamento. Opções de antibióticos para tratar CRE incluem antibióticos da classe polimixina, tigeciclina, fosfomicina, aminoglicosídeos ou carbapenêmicos de terapia dupla. A terapia combinada de dois ou mais agentes, como mencionado anteriormente, pode diminuir a mortalidade em comparação apenas com a monoterapia (Ashurst & Dawson, 2018).

Quanto a esses casos, em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego conduzido por Titov et al, os autores evidenciaram que a combinação de relebactam, um inibidor de betalactamases, e imipenem pode tornar o carbapenêmico eficaz contra variados mecanismos de resistência, como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e cefalosporinases da classe C (AmpC), que as principais bactérias MDR causadoras de PH e PAV expressam, além de diminuir sua concentração inibitória mínima. Além disso, a eficácia foi comparada a uso de piperacilina-tazobactam, uma já conhecida opção nesses casos, onde os resultados foram similares entre uma alternativa e outra. Dessa forma, imipenem-relebactam pode ser mais uma alternativa no combate a organismos gram negativos MDR causadores de PH e PAV

Além disso, uma terapia combinada de aminoglicosídeos como plazomicina em conjunto com gentamicina, tobramicina, ampicilina ou colistina, frente a *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase foi mais eficaz do que a utilização de apenas uma droga. Além dessa análise, outros estudos também relataram maior eficácia da terapia com aminoglicosídeos com outras opções, como doxiciclina e tigeciclina. No entanto, os estudos analisados englobam outras infecções além das pulmonares, além de incluir estudos in vitro e testes em animais (Da Silva et al, 2022)

Quando suspeita-se de infecção por *P. aeruginosa* é sugerido o uso de dois agentes de classes diferentes com atividade in vitro contra *P. aeruginosa* (como tazocin, cefepime, meropenem, aztreonam ou ciprofloxacino) para tratamento empírico de infecções graves conhecidas ou suspeitas de serem causadas por *P. aeruginosa* quando há alto risco de resistência antimicrobiana ou em hospedeiros para os quais a terapia antibiótica seria provavelmente associada a uma mortalidade especialmente alta. A justificativa para o uso da terapia de combinação empírica nas configurações listadas acima é aumentar a

probabilidade de que pelo menos um dos agentes na combinação esteja ativo contra a cepa infectante de *Pseudomonas*. A escolha dos agentes para a terapia empírica depende de inúmeros fatores, como o local e a gravidade da infecção, as taxas de resistência local de *P. aeruginosa*. A terapia definitiva pode ser adaptada aos resultados dos testes de suscetibilidade quando estiverem disponíveis.

Quando a resistência é evidenciada, a adição de relebactam à imipenem-cilastatina pode restaurar a atividade contra alguns isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem. Em alguns casos, a polimixina (colistina e polimixina B) é a única opção terapêutica ativa e só deve ser utilizada quando não há outras opções disponíveis devido ao seu potencial de toxicidade. Se uma polimixina é usada para terapia, normalmente é utilizado um segundo agente, mesmo que tenha apenas atividade parcial. (Kanj & Sexton 2019).

É importante salientar que já é relatada a resistência às polimixinas em alguns países, porém com taxas ainda baixas, como 2,57% para colistina (polimixina E) e 1,87% para polimixina B (Rosa et al, 2021).

Quanto as complicações associadas a PAV. Leal & Nunes. (2019), destacam a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pneumotórax, atelectasia, traqueobronquite e sinusite. Postula-se que os seios da face servem como reservatórios de patógenos nosocomiais, contribuindo para a colonização da orofaringe. Além disso, os autores ainda revelam que a boca dos pacientes na UTI pode servir como um importante reservatório para patógenos respiratórios associados à pneumonia adquirida no hospital. Diversos aspectos comprometem a higiene bucal em pacientes de UTI, favorecendo o crescimento microbiano, como a dificuldade e/ou impossibilidade de autocuidado, a presença do tubo orotraqueal, que dificulta o acesso à boca. Dessa forma, apesar de tais dificuldades, a descontaminação da boca assume extrema importância na prevenção da pneumonia nosocomial dos pacientes na UTI.

Por fim, a vigilância epidemiológica não deve ser esquecida como uma prática preventiva. A incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica variou entre 6,8-27%. Já em um estudo de prevalência, a pneumonia adquirida na UTI foi responsável por 46,9% das infecções nosocomiais. Tais dados revelam ainda mais a importância da tomada de práticas preventivas e também da necessidade de uma maior adesão por parte dos profissionais de saúde a essas medidas (Leal & Nunes, 2019).

## 5. Conclusão

Com essa revisão literária, é possível concluir que, diante da pandemia devido a COVID-19, um grande número de antibióticos foi utilizado, muitas vezes na ausência de infecção bacteriana provável, causando um aumento nos índices de resistência a antimicrobianos tanto em formas de pneumonia hospitalar quanto na comunidade. Além disso, em se tratando especialmente de pacientes COVID-19 não hospitalizados, o índice de infecção bacteriana é baixo, chamando atenção para uma avaliação mais criteriosa antes de realizar a prescrição de antibióticos. Assim, diante de inúmeros agentes etiológicos causadores de pneumonia e dos numerosos fatores de risco associados, os principais medicamentos envolvidos no tratamento dessa condição devem ser capazes de vencer os mecanismos de resistência desenvolvidos por esses microorganismos.

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema mundial preocupante devido às repercussões trazidas por tal problemática, que vão desde o aumento no número do tempo de internação hospitalar a elevação da taxa de morbimortalidade associada a essa condição. Dessa maneira, a crescente resistência aos carbapenêmicos, que são pedra angular na condução de organismos mais perigosos, é um fator de alarme para mais pesquisas e desenvolvimento nessa área. Assim, este estudo é de suma importância a fim de realizar levantamento sobre diversos aspectos que abrangem os microorganismos resistentes.

Destarte, apesar do desenvolvimento tecnológico relacionado a práticas de assepsia e esterilização de materiais hospitalares, a baixa adesão dos profissionais de saúde para com as medidas preventivas relacionadas a PAV, associada a falta de informação e atualização desses, pode contribuir fortemente para a manutenção desta condição nos dias atuais.



Dessa forma, mais estudos são necessários, principalmente no âmbito da gênese dessas infecções, como elucidar e comparar as formas de contaminação, para que seja possível intervir de forma mais eficaz na prevenção da ocorrência de pneumonia em unidades hospitalares.

## Referências

- Alecrim, R. X., Taminato, M., Belasco, A. G. S., Barbosa, D., Kusahara, D. M., & Fram, D. (2019). Boas práticas na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. *Acta Paulista de Enfermagem*, 32, 11-17.
- Antibacterial drugs for community-acquired pneumonia. *The Medical letter on drugs and therapeutics*, 63,1616: 10-14. 2021.
- Ashurst, J. V., & Dawson, A. (2018). Klebsiella pneumonia.
- Azevedo, L. C. P. D., Taniguchi, L. U., Ladeira, J. P., Martins, H. S., & Velasco, I. T. (2018). Medicina intensiva: abordagem prática.
- Bart, S. M., Rubin, D., Kim, P., Farley, J. J., & Nambiar, S. (2021). Trends in hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia trials. *Clinical Infectious Diseases*, 73(3), e602-e608.
- Bozorgmehr, R., Bahrani, V., & Fatemi, A. (2017). Ventilator-associated pneumonia and its responsible germs; an epidemiological study. *Emergency*, 5(1).
- da Silva, J. E. B., de Souza, J. B., dos Santos Macêdo, D. C., Barros, M. C. D. S. A., de Almeida Campos, L. A., da Costa Júnior, S. D., ... & Cavalcanti, I. M. F. (2022). Utilização de aminoglicosídeos como estratégia terapêutica para combater infecções causadas por enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido. *Research, Society and Development*, 11(2), e57711225680-e57711225680.
- de Oliveira, M. F., de Araujo Lima, C. S., Sanches, R. D., da Silva, J. C., de Oliveira, T. M. F. C., Araújo, I. V. G., ... & Grillo, M. D. P. P. (2022). Revendo o tratamento para pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. *Research, Society and Development*, 11(1), e8411124338-e8411124338
- El mekes, A. Zahlane, K., Ouafi, A. T., & Barakate, M. (2020). The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of University Hospital Center in Marrakesh-Morocco. *Journal of Infection and Public Health*, 13(4), 637-643.
- Ferreira, E. G., Kimura, A., de Ramos, D. F., de Albuquerque, P. L., Antunes, M. D., & de Oliveira, D. V. (2017). Prevalência de pneumonia associada à ventilação mecânica por meio de análise das secreções traqueobrônquicas. *Rev Rene*, 18(1), 114-120.
- Forest, W. A. (2018) Pneumonia hospitalar. <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/720?q=Pneumonia%20hospitalar&c=suggested>
- Gabriel, L. R. L. (2018). Resistência plasmidial do tipo AMPC na família enterobacteriaceae e métodos de detecção laboratorial]
- Kanj, S., Sexton, D., & Daniel, M. D. (201521). Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. *UpToDate [Internet]*.
- Kanafani, Z., & Kanj, S. (2021). Acinetobacter infection: Treatment and prevention. *UpToDate*.
- Kanj, S. S., & Sexton, D. J. (2019). Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *UpToDate Inc, Waltham, MA*.
- Khurana, S., Mathur, P., Kumar, S., Soni, K. D., Aggrawal, R., Batra, P., & Bhardwaj, N. (2017). Incidence of ventilator-associated pneumonia and impact of multidrug-resistant infections on patient's outcome: Experience at an Apex Trauma Centre in North India. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 35(4), 504-510.
- Klompas, M., Thomas Jr, M. F., Bond, S., & Lee, S. (2019). Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *Bond (Red.)*, *UpToDate. Hentet*, 11, 2019.
- Klompas, M., Thomas Jr, M. F., Bogorodskaya, M. (2019). Risk factors and prevention of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults *Bond (Red.)*, *UpToDate. Hentet*, 11, 2019.
- Leal, R., & Nunes, C. P. (2019). Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, 1(1).
- Lima, C. C., Benjamim, S. C. C., & Santos, R. F. S. D. (2017). Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *CuidArte, Enferm*, 105-113.
- Miller, L. O. L., de Souza Kern, L., Miller, R. G., Martini, C. D. D. T., da Rosa, M. P., & Hartwig, D. D. (2022). Complexo *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* (ACB): ocorrência e perfil de resistência aos carbapenêmicos e polimixina B durante pandemia de SARS-CoV-2 em Pelotas, RS. *Research, Society and Development*, 11(1), e42811125128-e42811125128.
- Mota, É. C., Oliveira, S. P., Silveira, B. R., Silva, P. L., & Oliveira, A. C. (2017). Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 50(1), 39-46.
- Mota, F. S., Oliveira, H. A. D., & Souto, R. C. F. (2018). Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC*, 50(3), 270-277.
- OPAS (2020). Lista de medicamentos essenciais para tratamento de pacientes admitidos nas unidade de terapia intensiva com suspeita ou diagnóstico confirmado da COVID-19 (LMEUTI-COVID-19).

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews*, *10*(1), 1-11.

Quale, J., Spelman, D., Hooper, D., & Bloom, A. (2016). Overview of carbapenemase producing gram-negative bacilli. *UpToDate: Waltham, MA, USA, Accessed On, 21*.

Rosa, L. N., de Castro, A. P., de Lima, W. G., Simião, D. C., & de Paiva, M. C. (2021). Pneumonia associada à ventilação mecânica por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polimixina: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, *10*(13), e555101321480-e555101321480.

Titov, I., Wunderink, R. G., Roquilly, A., Rodríguez Gonzalez, D., David-Wang, A., Boucher, H. W., ... & Chen, L. F. (2021). A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clinical Infectious Diseases*, *73*(11), e4539-e4548.

Wang, Y., Zhang, R., & Liu, W. (2018). Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in ventilator-associated pneumonia at a local hospital of North-eastern China. *Infection and Drug Resistance*, *11*, 2249.

Westblade, L. F., Simon, M. S., & Satlin, M. J. (2021). Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends in microbiology*, *29*(10), 930-941