

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA FACULDADE DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO EM ENFERMAGEM**

**Mariana Rodrigues da Silva**

**Pneumonias associadas à ventilação mecânica por bactérias Gram-negativas  
em um hospital terciário: aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos**

Juiz de Fora

2024

**Mariana Rodrigues da Silva**

**Pneumonias associadas à ventilação mecânica por bactérias Gram-negativas  
em um hospital terciário: aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem. Área de concentração: Cuidado em Saúde e Enfermagem

Orientador: Prof. Dr. Thiago César Nascimento

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

da Silva, Mariana Rodrigues.

Pneumonias associadas à ventilação mecânica por bactérias Gram-negativas em um hospital terciário: aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos / Mariana Rodrigues da Silva. -- 2024.

60 p.

Orientador: Thiago Cesar Nascimento

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2024.

1. Pneumonia associada à ventilação mecânica. 2. Bactérias Gram- Negativas. 3. Resistência Microbiana a Drogas. I. Nascimento, Thiago Cesar, orient. II. Título.

**Mariana Rodrigues da Silva**

**Pneumonias associadas à ventilação mecânica por bactérias Gram-negativas em um hospital terciário:  
aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Enfermagem. Área de Concentração: Cuidado em Saúde e Enfermagem.

Aprovada em 24 de maio de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Thiago César Nascimento** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Juliana Alves Resende**

Universidade Federal do Espírito Santo

**Prof. Dr. André Luiz Silva Alvim**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Ricardo Pinto Schuenck**

Universidade Federal do Espírito Santo

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angélica da Conceição Oliveira Coelho**

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 21/05/2024.

---



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alves Resende, Usuário Externo**, em 27/05/2024, às 13:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cesar Nascimento, Professor(a)**, em 27/05/2024, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **André Luiz Silva Alvim, Professor(a)**, em 04/06/2024, às 15:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1810817** e o código CRC **3B415023**.

---

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu esposo por todo apoio na minha jornada acadêmica.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus por me abençoar com esta oportunidade.

Agradeço aos meus pais, Rosa e João, por sempre me apoiarem e incentivarem nos meus estudos, estando comigo em todos os momentos, agradeço ao meu esposo, Hiago, que sempre me acolheu e incentivou minha caminhada acadêmica, agradeço também as profissionais que me ajudaram durante a minha coleta de dados no hospital, Magda, Lara, Renata e em especial a Cristina que me ajudou muito nesta etapa, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Thiago pelos ensinamentos e suporte, e por último aos meus colegas de turma que sempre estiveram dispostos a ajudar.

À FAPEMIG pela bolsa a mim concedida durante o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Enfermagem, na pessoa do Coordenador Prof. Dr. Fábio da Costa Carbogim.

## RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma causa importante de infecções associadas aos cuidados de saúde, resultando em hospitalização prolongada com aumento da morbimortalidade. Bactérias gram-negativas altamente resistentes aos antimicrobianos tem sido associada à PAV. O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de PAV por bactérias Gram-negativas e seus aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos em pacientes internados entre 2018 e 2022 em um hospital terciário em Juiz de Fora, MG. Trata-se de um estudo observacional transversal, retrospectivo e descritivo. A coleta de dados clínicos epidemiológicos e microbiológicos foi realizada através dos prontuários hospitalares e fornecidos pelo laboratório de análises clínicas. Nossos resultados indicaram que 241 pacientes admitidos em um hospital terciário foram diagnosticados com PAV relacionada a bactérias gram-negativas. A maioria era do sexo masculino (55,6%) e concentrou-se na faixa etária acima de 65 anos (54%). Dentre as maiores comorbidades, destacaram-se as doenças do aparelho circulatório (28,2%). O tempo médio de internação foi de  $42,27 \pm 47,93$  dias e o tempo de ventilação mecânica foi de  $26,57 \pm 20,44$  dias. Um total de 315 espécies bacterianas gram-negativas foram isoladas a partir de secreções traqueais, sendo as de maior ocorrência, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* (22,2%), seguido de *P. aeruginosa* (20,6%). Em relação ao perfil de susceptibilidade, *K. pneumoniae*, apresentou altos índices de resistência contra a ampicilina/sulbactam (87,1%), ceftazidima (82,9%), piperacilina/tazobactam (82,6%), cefepime (81,2) e ciprofloxacino e imipenem (80%). *A. baumannii*, apresentou altos índices de resistência contra amicacina e meropenem (100%), cefepime (97,1%), ciprofloxacino (97,0%) imipenem (95,7%), ampicilina/sulbactam (95,4%) e ceftazidima (91,3%). Para *P. aeruginosa* os maiores índices de resistência se concentraram na faixa de 50% destacando-se imipenem (53,3%) e meropenem (49,2%). Nossos resultados apontam para a necessidade de conhecimento da epidemiologia e ecologia de cada ambiente hospitalar contribuindo para construção de políticas de prevenção de infecção, contenção da resistência antimicrobiana e uso racional de antimicrobianos.

Palavras-chave: Pneumonia associada à ventilação mecânica; Bactérias Gram-Negativas; Resistência Microbiana a Drogas.

## ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is an important cause of healthcare-associated infections, resulting in prolonged hospitalization with increased morbidity and mortality. Gram-negative bacteria that are highly resistant to antimicrobials have been associated with VAP. The aim of this study was to assess the occurrence of VAP caused by Gram-negative bacteria and its clinical, epidemiological and microbiological aspects in patients hospitalized between 2018 and 2022 in a tertiary hospital in Juiz de Fora, MG. This is a cross-sectional, retrospective and descriptive observational study. Clinical, epidemiological and microbiological data were collected from hospital records and provided by the clinical analysis laboratory. Our results indicate that 241 patients admitted to a tertiary hospital were diagnosed with VAP related to gram-negative bacteria. The majority were male (55.6%) and concentrated in the over-65 age group (54%). Among the most common comorbidities were diseases of the circulatory system (28.2%). The average length of stay was  $42.27 \pm 47.93$  days and mechanical ventilation time was  $26.57 \pm 20.44$  days. A total of 315 gram-negative bacterial species were isolated from tracheal secretions, the most common being *A. baumannii* and *K. pneumoniae* (22.2%), followed by *P. aeruginosa* (20.6%). With regard to the susceptibility profile, *K. pneumoniae* showed high levels of resistance to ampicillin/sulbactam (87.1%), ceftazidime (82.9%), piperacillin/tazobactam (82.6%), cefepime (81.2) and ciprofloxacin and imipenem (80%). *A. baumannii* showed high levels of resistance to amikacin and meropenem (100%), cefepime (97.1%), ciprofloxacin (97.0%), imipenem (95.7%), ampicillin/sulbactam (95.4%) and ceftazidime (91.3%). For *P. aeruginosa*, the highest resistance rates were concentrated in the 50% range, with imipenem (53.3%) and meropenem (49.2%) standing out. Our results point to the need for knowledge of the epidemiology and ecology of each hospital environment, contributing to the construction of infection prevention policies, the containment of antimicrobial resistance and the rational use of antimicrobials.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia; Gram-Negative Bacteria; Drug Resistance, Microbial.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1 – Frequência de resistência aos antimicrobianos, entre 2018 a 2022, de espécies bacterianas gram-negativas isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG .....35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características clínico-epidemiológicas de pacientes com diagnóstico de PAV relacionadas a bactérias Gram-negativas, internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	28
Tabela 2	– Distribuição das espécies bacterianas isoladas a partir de PAV em pacientes internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	30
Tabela 3	– Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos das espécies bacterianas gram-negativas, isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	31
Tabela 4	Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	32
Tabela 5	Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de <i>Acinetobacter baumannii</i> isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	33
Tabela 6	Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	34
Tabela 7	Características da utilização dos antimicrobianos para tratamento de PAV, por bactérias gram-negativas em pacientes internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022 .....	36

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IPCS	Infecção Primária da Corrente Sanguínea
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
ITU	Infecção do Trato Urinário
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
OMS	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1	Generalidades sobre as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).....	15
2.2	Definição de Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (PAV). .....	18
2.2.1	Diagnóstico, tratamento e prevenção geral da PAV .....	19
2.3	Generalidades sobre bactérias gram-negativas .....	21
2.3.1	2.3.1 Resistência aos antimicrobianos pela bactérias gram-negativas.....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
3.1	Objetivo Primário .....	25
3.2	Objetivos Secundários .....	25
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
4.1	População do estudo com critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão .....	26
4.2	Local de estudo .....	26
4.3	Instrumento de coletas de dados.....	27
4.4	Considerações éticas .....	27
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>49</b>
	<b>ANEXO A – Formulário de Coleta de Dados</b> .....	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) geram um alto número de internações prolongadas e mortes nas instituições hospitalares, assim como o aumento do custo financeiro, sendo atualmente um grande problema de saúde pública mundial. As IRAS podem ser transmitidas aos pacientes pelos próprios profissionais de saúde, ao tocá-los ou durante a realização de um procedimento no paciente após tocar em local contaminado, sem a lavagem adequada das mãos ou a higienização correta para o procedimento. Essa contaminação também pode acontecer de paciente para paciente. Devido a sua condição de saúde, como a baixa imunidade, situação clínica, doença de base e o uso prévio de antimicrobianos, há uma maior possibilidade de se desenvolver umas dessas infecções.

Entre as IRAS, destaca-se a PAV, que possui uma das maiores taxas de infecções dentro da unidade de terapia intensiva (UTI). A PAV é diagnosticada após 48 horas do uso da ventilação mecânica, na presença de um ou mais de sintomas como, febre, leucopenia, ausculta pulmonar com roncos ou sibilos, alteração na radiografia pulmonar etc. Seu diagnóstico é difícil visto que seus sintomas são semelhantes com outras doenças, assim como a diferença dos critérios clínicos de acordo com o local, influenciando no número de infecções em cada país. A presença de um tubo endotraqueal pode afetar a limpeza de secreções do organismo, resultando no acúmulo de microrganismos presentes na microbiota bucal e facilitando o desenvolvimento da infecção. Diante disso, é imprescindível a realização correta da higiene bucal com clorexidina, sendo um dos principais métodos de prevenção. Manter a cabeceira do leito elevada em 45°, avaliação diária da possibilidade do desmame de ventilação mecânica, mudança da sonda nasogástrica para sonda orogástrica, realização correta da aspiração traqueal e a pressão apropriada do manguito traqueal estão entre os métodos de prevenção. Apesar dos métodos existentes de prevenção, a sobrecarga de trabalho, o elevado número de pacientes para poucos profissionais de saúde, principalmente os profissionais de enfermagem, assim como a falta de conhecimento desses profissionais sobre a temática, afeta a aderência desses métodos preventivos. Além disso, é imprescindível que sejam realizados por toda a equipe multiprofissional, a instituição hospitalar também possui um papel importante no que

diz respeito a elaboração de diretrizes e na avaliação do preenchimento correto do bundle de VM, sendo uma ferramenta importante para a prevenção de PAV.

O tratamento da PAV é realizado através da antibioticoterapia intravenosa, porém, o uso inadequado desses fármacos contribui para uma maior resistência das bactérias gram-negativas, que são as principais causadoras da PAV. Essas bactérias constituem em um problema no mundo inteiro, devido a sua capacidade de desenvolver mecanismos de defesas (impermeabilidade, mutação genética, produção de enzimas etc.) contra os antimicrobianos, dificultando a ação dos mesmos e contribuindo para as maiores taxas de mortalidade. Fatores como, idade avançada do paciente, doenças de base, condição de imunossupressão também contribuem para essa resistência. Dentre as bactérias gram-negativas mais isoladas na PAV, estão a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

Dentro desse cenário, esse estudo pretende analisar a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica relacionadas as bactérias gram-negativas dentro de um hospital terciário, investigando seus principais aspectos e as taxas de resistência desses microrganismos aos antimicrobianos utilizados. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para uma assistência à saúde mais segura, pautada em métodos adequados de higiene, para evitar a disseminação desses microrganismos gram-negativos, uma vez que a prevenção é um fator indispensável no combate a esses patógenos, bem como o uso racional de antimicrobianos, visto que seu uso indiscriminado contribui para a resistência desses microrganismos aos fármacos, resultando em uma alta taxa de mortalidade. Este estudo também espera contribuir para futura pesquisas relacionadas as IRAS, pois no Brasil estudos com esse tema têm sido pouco explorados.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Generalidades sobre as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS):

As IRAS são definidas como infecções ocasionadas ao longo do cuidado em saúde, de 48h ou mais após a internação e até 30 dias depois da alta hospitalar. Sendo classificada como evento adverso, as IRAS possuem altas taxas de mortalidade e morbidade de pacientes, afetando os sistemas de saúde de todo o mundo, economicamente e socialmente (Coelho et. al, 2011; Damasceno; Oliveira; Quésia Souza e Ribeiro, 2009; Revelas, 2012).

A portaria de nº 2.616, de 12 de maio de 1988, do Ministério da Saúde estabelece normas e diretrizes para a prevenção e o controle das infecções hospitalares, visando a redução da incidência e do agravo destas infecções (Brasil, 1998). Atualmente, o termo infecções relacionado à assistência à saúde (IRAS) está sendo utilizado, entendendo que a assistência à saúde não é prestada somente no ambiente hospitalar, mas também em centros de atendimento ambulatorial, residências, clínicas de medicina familiar e instituições de longa permanência (Haque et al., 2018).

As IRAS podem estar relacionadas com a inserção de dispositivos médicos, aderência inadequada das práticas de higiene, doenças de base, pacientes com baixa imunologia e a utilização inadequada de antimicrobianos. Os microrganismos presentes no ambiente hospitalar também contribuem para os desenvolvimentos destas infecções (Cruz-López et al., 2020; Cassir et al., 2015; Hughes RG, 2008). Além disto, o contato direto dos profissionais de saúde com os pacientes está relacionado a cerca de 20 a 60% das IRAS, de modo que estes profissionais atuam como vetores transmitindo estes microrganismos ou como reservatórios na transmissão cruzada. Este fato ocorre devido ao contato dos profissionais de saúde com o ambiente hospitalar, em que a microbiota de suas superfícies corporais se torna semelhantes as microbiotas existentes no hospital. Logo, o próprio paciente pode ser a causa para a transmissão para outros pacientes internados (Agodi et al.,

2007; Cruz-López et al., 2020; Hassan et al., 2019; Rampelotto et al., 2019; Weber et al., 2010).

Os principais sinais e sintomas relacionados à PAV, são a febre, taquicardia, taquipneia, erupção cutânea, mal-estar geral. Assim como estes sintomas gerais das infecções, os instrumentos usados nos procedimentos podem apresentar sinais nos pacientes, como o cateter intravascular com a presença de flebite, o tubo endotraqueal relacionado com a sinusite, traqueíte e pneumonia, um cateter de Foley relacionado com uma infecção no trato urinário (Revelas, 2012). O diagnóstico deve ser feito com cautela, uma vez que os exames laboratoriais podem evidenciar apenas uma colonização bacteriana. Os seguintes critérios devem ser considerados: estado clínico do paciente, motivo do teste, como e qual a técnica utilizada para coleta da amostra, se em ambiente asséptico ou um local possivelmente contaminado, a presença de outras evidências de infecção (como alterações radiográficas), em relação a sensibilidade e especificidade das amostras microbiológicas deve-se considerar o uso prévio dos antimicrobianos (Blot et al., 2022; Nussenblat et al., 2014; Revelas, 2012; Tambiah; Maki, 2000).

Cerca de 70% das IRAS poderiam ser evitadas e reduzidas por meio das medidas de prevenção (Umscheid et al., 2011). Diante disso, em 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou estratégias para a implementação de prevenção e controle de infecções. Dentre estas estratégias contém as seguintes práticas: Programa e diretrizes de Prevenção e Controle de Infecção, educação e treinamento para os profissionais, observação das IRAS, um ambiente com materiais e equipamentos que possibilitem estas prevenções, assim como monitoramento, auditoria e *feedback* destas práticas (OMS 2016; 2019; Puro et al., 2022; Storr et al., 2017)

No mundo, cerca de 5% a 10% dos pacientes internados irão desenvolver alguma dessas infecções (Chong; Chandra, 2017). Nos Estados Unidos, os centros de Controle de Prevenção de Doenças (CDC) avalia que 5% das internações hospitalares acarretam IRAS, aproximadamente 722.000 infecções, com 75.000 mortes por ano, gerando um custo de US\$ 28 a 33 bilhões. Uma pesquisa elaborada nos Estados Unidos em 2010, abordando 183 instituições hospitalares e 11.282 pacientes, identificou pelo menos uma IRAS em 4% dos pacientes. As infecções

mais comuns foram, infecção do sítio cirúrgico, pneumonia e infecções gastrointestinais (Magill et al., 2014).

Na Europa, um estudo relatou que anualmente há uma estimativa de 2.609.911 pacientes diagnosticados com IRAS na União Europeia. E pelo menos um paciente a cada 20 pacientes internados, adquiriu IRAS. Bactérias como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. contribuem para o aumento dessas infecções devido a sua resistência aos antimicrobianos (Cassini et al., 2016). Em países no Sudeste asiático (Brunei, Myanmar, Camboja, Timor Leste, Indonésia, Laos, Malásia, Filipinas, Cingapura, Tailândia e Vietnã) uma taxa de prevalência geral de 9,1% (IC 95%, 7,2%-10,8%) foi identificada, sendo a *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* os patógenos prevalentes (Moi Lin Ling; Anucha Apisarnthanarak; Madriaga, 2015).

No Brasil, nos dados publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2017, a taxa global de IRAS nas UTI adultos foi de 4,4% (ANVISA, 2018; Euzébio et al., 2021). Com uma adesão de notificação de 45% dos hospitais que possuem UTI (ANVISA, 2018). Em um estudo conduzido no Brasil, no qual foi avaliado o custo de ocupação-dia de 11 hospitais de grande porte, concluiu que o custo diário de um paciente com IRAS é 55% maior do que um paciente sem IRAS (Carlos et al., 2015). No Brasil possuem poucos estudos sobre os custos financeiros de pacientes com IRAS na UTI, principalmente em hospitais no interior do país (Leal; Amélia, 2021).

Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou o caderno de critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde, com o objetivo de sistematizar os critérios diagnósticos dessas infecções na saúde nacional, para promoção e prevenção à saúde dos pacientes e diminuir os riscos e mortalidades decorrentes dessas infecções. Neste caderno, contém os critérios diagnósticos das principais IRAS, como a infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), infecção do sítio cirúrgico (ISC), infecção do trato urinário (ITU-RAS), e infecções do trato respiratório em que aborda a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV).

## 2.2 Definição de Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (PAV):

A pneumonia consiste em um processo infeccioso das vias aéreas inferiores causados por microrganismos patogênicos através da aspiração ou inalação deles. Os microrganismos colonizam o pulmão, resultando em um quadro de infecção do parênquima pulmonar, comprometendo a troca gasosa, ocorrendo então o preenchimento dos bronquíolos e alvéolos por exsudato inflamatório, prejudicando a hematose e causando a insuficiência respiratória (Cilloniz et al., 2016; Machado et al., 2017).

Em relação a PAV, ocorre em pacientes sob ventilação mecânica em um espaço de tempo maior que dois dias, ou que na data da infecção o ventilador tenha sido removido no dia anterior, considerando que o dia um é o início da ventilação mecânica (Brasil, 2020). No trato gastrointestinal estão presentes uma maior parte dos microrganismos bacterianos relacionados às PAVs, uma vez que a intubação acaba sendo uma porta de entrada para a orofaringe por essas linhagens gram-negativas, superando a microbiota endógena da orofaringe e facilitando o desenvolvimento da infecção (Freedberg et al., 2018; Rami Sommerstein et al., 2019). As bactérias gram-negativas que colonizam o reto também são um fator de risco para infecções no trato respiratório e novas infecções por gram-negativos na UTI (Frencken et al., 2018).

Segundo a *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), a taxa geral de PAV é de 13,6 por 1.000 dias de ventilação, e a sua ocorrência altera de 13 a 51 por 1.000 dias de ventilação, variando conforme o ambiente hospitalar e o grupo de pacientes. Além disso, existe um período de duração de 5 a 7 dias para a ocorrência de PAV, e a mortalidade com uma taxa de 24% a 76%, aumentando entre os pacientes em estado mais grave (Choudhuri, 2013; Alsadatl et al., 2012; Joseph et al., 2009).

Nos Estados Unidos a taxa relatada de PAV é cerca de 1-2,5 casos por 1000 ventiladores/dia. Nos centros europeus, um estudo sobre pneumonias relatou uma incidência de PAV de 18,3 por 1000 ventiladores/dia. Nos países com baixa renda também possuem uma alta taxa em comparação com os Estados Unidos e outros países mais ricos, como uma taxa de 18,5 contra 9,0 por 1000 ventiladores/dia.

Estas variações podem estar associadas à diferentes definições no diagnóstico e nos métodos microbiológicos (Bonell et al., 2018; Koulenti; Tsigou; Rello, 2016; Ego et al., 2015; Dudeck et al., 2013;).

No Boletim publicado pela ANVISA em 2017, a PAV ocupa o primeiro lugar na notificação das IRAS, com uma densidade de 12,2 nas UTIs adultos. As notificações da pneumonia foram realizadas em 60% dos hospitais que possuem leito de UTI adulto (ANVISA, 2018). As notificações publicadas em 2021, relacionadas a PAV, a densidade foi de 13,0 nas UTI adultos, dos 1982 serviços de saúde cadastrados e que possuem UTI, 1970 desses serviços realizaram a notificação de PAV. Em comparação com as notificações de Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS), em que a densidade foi de 5,0 no ano de 2021, a PAV continua ocupando o primeiro lugar em IRAS nas UTIs adultos no Brasil (ANVISA, 2021). Os dados publicados pela ANVISA relacionados a PAV estão fragmentados, de forma que não foram publicados a prevalência dos microrganismos causadores da pneumonia (Aline et al., 2020).

### **2.2.1 Diagnóstico, tratamento e prevenção geral da PAV:**

A PAV possui um difícil diagnóstico em razão da limitação dos testes, assim como a semelhança de seus sintomas com os sintomas de outras doenças (Modi; Kovacks, 2020; Kalil et al., 2016). Para o diagnóstico são necessários a presença de um ou mais desses critérios clínicos: como a leucopenia, febre, alteração na radiografia do tórax, ausculta pulmonar com roncosp ou estertores, piora da troca gasosa, presença de secreção purulenta etc. A inexistência de um infiltrado na radiografia diminui a possibilidade de PAV (Kalil et al., 2016). Porém, cada paciente possui um organismo e requer uma avaliação completa para o diagnóstico final (Brasil, 2020; Kalil et al., 2016).

O tratamento principal é feito através da antibioticoterapia intravenosa, porém o tratamento inicial impróprio está relacionado com o aumento da mortalidade. Desse modo, o tratamento deve ser dividido em duas etapas: primeiramente o tratamento empírico, em que a escolha do antimicrobiano é levada pela gravidade e urgência da doença de base (risco de morte) e o risco de microrganismos multirresistentes. Adicionalmente é necessário a avaliação dos seguintes critérios:

epidemiologia da resistência de microrganismos mais prevalentes na unidade de internação, internação maior que cinco dias, antibioticoterapia nos últimos noventa dias, choque séptico no princípio da PAV, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), anterior a PAV, tratamento renal também anteriormente a PAV e colonização anterior a PAV (Iregui et al., 2002; Kalil et al., 2016; Leone et al., 2018; Papazian; Klompas; Luyt, 2020). A segunda etapa é definida quando os pacientes são diagnosticados com PAV bacteriologicamente, e os antimicrobianos são definidos com base nos resultados do teste de cultura e de suscetibilidade (Luyt et al., 2014).

O tempo de tratamento para uma pneumonia estável são de 7 dias, porém, quando relacionada com complicações pulmonares ou extrapulmonares, são necessários prolongar o tratamento. Quando ocasionada por espécies de *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp. um tratamento de pelo menos uma semana é necessário, em razão da possibilidade de recidiva (Kalil et al., Pugh et al., 2011).

A classe dos carbapenêmicos é considerada a primeira escolha no tratamento em pacientes internados na UTI com diagnóstico de PAV (Timsit; Pilmis; Zahar, 2017). Estes fármacos na grande maioria dos casos são eficazes contra as enterobactérias, sendo comprovado essa eficácia na PAV através de vários estudos. No entanto, o uso de carbapenêmicos está associado com a maior resistência nas bactérias gram-negativas e o seu desenvolvimento na microbiota intestinal de pacientes internados na UTI. O uso excessivo desses antimicrobianos também favorece a disseminação das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no mundo (Armand-Lefèvre et al., 2013; Bretonnière et al., 2015; Timsit; Harbarth; Carlet, 2014; Pilmis et al., 2015).

A prevenção deve ser feita através de uma higiene bucal com clorexidina adequada do paciente, sendo uma das formas mais eficientes de prevenção da PAV, além da elevação da cabeceira em mais de 30 graus, a avaliação contínua da probabilidade do desmame da ventilação mecânica e mudança da sonda nasogástrica para orogástrica. A aspiração deve ser realizada apenas quando necessário, manter a pressão adequada do manguito traqueal auxilia na redução da aspiração, assim como a evitar a hiper distensão gástrica (Asako Kaneoka et al., 2015; Lansford et al., 2007; Bouadma et al., 2010; Modi; Kovacs, 2020).

### 2.3 Generalidades sobre bactérias gram-negativas:

As espécies da ordem Enterobacterales são responsáveis por cerca de 80% das bactérias gram-negativas, que geram as principais IRAS (ITU, PAV, IPCS, SEPSE) assim como outras infecções (diarreia, meningite, infecções intra-abdominais etc.). Entre os causadores centrais de infecções em humanos, estão: *Escherichia* sp., *Klebsiella* sp., *Salmonella* sp., *Yersinia* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp. etc. Dentre as principais doenças geradas por essa ordem, estão a pneumonia, causada por *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp., a ITU causada pela *Escherichia coli* e a gastroenterite pela *Salmonella* sp. (Oliveira et al., 2023; Paterson, 2006).

Esta ordem possui mais de 53 gêneros e 238 espécies, alguns desses membros são comuns no trato gastrointestinal, sendo denominados como entéricos. A maior parte desses microrganismos são anaeróbicos facultativos, fermentadores de glicose, com oxidase negativa e redutores de nitratos a nitritos, possuindo flagelos peritríquios, porém, as espécies do gênero *Klebsiella* sp. e *Shigella* sp., não possuem essa estrutura (Azimi et al., 2021; Azam; Zarrilli; Khan, 2023; Janda; Abbott, 2021; Jenkins et al., 2017; Rock; Donnenberg, 2014; Octavia; Lan, 2014).

Os microrganismos da ordem Enterobacterales possuem uma produção abrangente de fatores de virulência que contribuindo para sua patogenicidade. Dentre alguns desses fatores, estão, as adesinas, que são um grupo de proteínas relacionadas a fixação e colonização de bactérias em ambientes bióticos, como o intestino humano e abióticos como plástico ou aço. As fímbrias, estruturas relacionadas a adesão celular. As toxinas, responsáveis pelo aumento da citotoxicidade e diminuição da resposta dos neutrófilos ao facilitar a invasão bacteriana no tecido do hospedeiro (Azam; Zarrilli; Khan, 2023; Chantal Le Bouguéneq, 2005; Esther-Maria Antão; Wieler; Ewers, 2009; Mcwilliams; Torres, 2014).

*Klebsiella pneumoniae* é uma das principais espécies relacionadas à PAV, sendo uma espécie que está presente na microbiota natural do nariz, boca e

intestino, possuindo inúmeros mecanismos de adesão, com mais de 400 genes de resistência antimicrobiana sendo identificados em distintos genomas. Como exemplo dessas características, está a capacidade de produzir duas formas de polissacarídeos em sua superfície celular, favorecendo sua patogenicidade. Possui genes característicos, como *locus* do antígeno K e *locus* do antígeno O, responsáveis pelos mecanismos de evasão imunológica, auxiliando na adesão e colonização do epitélio do hospedeiro e produção de biofilmes no meio abiótico, como na superfície de um cateter (Arato et al., 2021; Rainer Follador et al., 2016; Wyres, 2018).

As bactérias Gram-negativas não fermentadoras, não produzem energia através da fermentação de glicose para o desempenho de suas atividades celulares. Entre as espécies mais isoladas desse grupo estão: *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp., *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* (Deliberali et al., 2011; Pimentel et al., 2020; Tanwar et al., 2020).

*Pseudomonas aeruginosa* se caracteriza como uma bactéria oportunista em pacientes imunossuprimidos, queimados, com doenças pulmonares, principalmente na fibrose cística, possuindo uma taxa elevada de resistência (Azzopardi et al., 2014; Andremont et al., 2012; Andremont; Lucet, 2013; Lachiewicz et al., 2017; Mccarthy, 2015; Pérez et al., 2014). Contém uma grande produção de cefalosporinases AmpC que geram resistência ao antimicrobianos B-lactâmicos. Na resistência aos carbapenêmicos, ocorre a mutação de porina OprD, capacidade de alteração da bomba de efluxo, mutações na proteína de ligação à penicilina (Potron; Poirel; Nordmann, 2015; El-nawawy et al., 2019; Papp-Wallace et al., 2011).

O gênero *Acinetobacter* sp. abrange mais de 55 espécies no qual grande parte são inofensivas e são encontradas no meio ambiente. Altas taxas de resistência aos carbapenêmicos está relacionado à espécie *A. baumannii* em comparação com outros microrganismos, com um valor de 60% para os isolados associados à PAV (Nemec, 2016; Visca; Seifert; Towner, 2011; Seifert; Towner, 2011; Weiner et al., 2016). A baixa permeabilidade da *A. baumannii*, através de uma membrana externa com menos porinas auxilia sua resistência à vários

antimicrobianos (El-nawawy et al., 2019; Vila; Martí; Sánchez-Céspedes, 2007; Wong et al., 2017). Esse patógeno também obtém genes de outros microrganismos através da transferência horizontal de genes, com uma elevada mutação e recombinações homólogas (El et al., 2018; Holt et al., 2016; Touchon et al., 2014).

### **2.3.1 Resistência aos antimicrobianos pela bactérias gram-negativas:**

A resistência aos antimicrobianos é um problema crescente de saúde no mundo inteiro, e está ligado a saúde humana, animal e ao ambiente. Essa resistência está relacionada com uso inadequado de antimicrobianos, levando a permanência de resíduos de drogas ou genes de resistência no ambiente, como na água, solo, nos resquícios hospitalares, industriais, agrícolas e no meio ecológico poluído. As políticas de controle de infecção inapropriadas também contribuem para essa situação (Aslam et al., 2021; Burow e Käsbohrer, 2017; Balcázar, 2014; Marti, Variatza e Balcázar, 2014; Patricia et al., 2015; Robison et al., 2016;).

Esta espécie de bactérias gram-negativas se tornou um problema mundial com a resistência aos carbapenêmicos, pois são apontados como a última escolha no tratamento de infecções causadas por gram-negativos. O número dessas infecções permanece crescendo mundialmente, sendo relacionados a uma taxa de mortalidade de 24% a 70%, variando de acordo com a população de pacientes e as formas de tratamento (David Van Duin et al., 2013; Kavitha Prabaker; Weistein, 2011; Sievert et al., 2013; Thaden; Pogue; Kaye, 2016; Thaden et al., 2014; Tzouveleakis et al., 2012; Zilberberg; Shorr, 2013).

As bactérias desenvolvem mecanismos de defesas contra a ação desses antimicrobianos, essas modificações podem ocorrer por meio da seleção ou por mutação. Os mecanismos de defesa acontecem de forma intrínseca, quando a bactéria possui informações na sua constituição para afetar a eficácia do antimicrobiano, ou de forma adquirida, quando a bactéria recebe essa informação por meio da célula do mesmo microrganismo ou de um microrganismo diferente. Esses mecanismos de defesas podem ser: modificação do alvo do medicamento, impermeabilidade da bactéria, formação de biofilme e mudanças na genética etc. As bactérias gram-negativas também possuem uma mudança na membrana externa, as mutações de porinas, produção de enzimas como a beta-lactamase, carbapenemase e enzimas que modificam os aminoglicosídeos e aumentam a expressão da bomba de efluxo na membrana. Essa resistência ocorre pelos genes que estão presentes na bactéria, também podem ocorrer devido as mudanças genéticas que são induzidas

pelo meio ambiente como uma forma de adaptação (Assefa, 2022; Chambers et al., 2005; Eichenbergerl; Thaden, 2019; Mohsen Arzanlou; Wern Chern Chai; Venter, 2017; Qi et al., 2016; Souza, Dias e Alvim, 2022; Santos, Nogueira e Mendonça, 2015; Tortora, Funke e Case, 2017).

Adicionalmente, bactérias Gram-negativas estão na lista de patógenos bacterianos prioritários divulgados pela Organização Mundial da Saúde em 2024 que visa priorizar a investigação, desenvolvimento e os investimentos no enfrentamento da resistência antimicrobiana, enfatizando a necessidade de estratégias adaptadas regionalmente para combatê-la (WHO, 2024). Assim, a lacuna deste estudo está relacionada a representatividade de bactérias Gram-negativas associadas à etiologia da PAV, sua importância entre as topografias de IRAS, a preocupação relacionada à resistência antimicrobiana, que reforça a necessidade de novos estudos para a compreensão do panorama epidemiológico.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Primário

- Avaliar ocorrência de PAV por bactérias Gram-negativas e seus aspectos clínicos, epidemiológicos e microbiológicos em pacientes internados no período de 2018 à 2022 em um hospital terciário da cidade de Juiz de Fora, MG.

#### 3.2 Objetivos Secundários

- Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica por bactérias gram-negativas;
- Analisar os principais microrganismos responsáveis pela PAV em pacientes internados no período de 2018 à 2022;
- Analisar os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias gram-negativas isoladas de PAV em pacientes internados no período de 2018 à 2022.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal, retrospectivo e descritivo, realizada em um hospital terciário, localizado na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. A construção das etapas metodológicas foi norteada pelas diretrizes do *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) (Cheng et al., 2016).

### 4.1 População do estudo com critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão:

A população incluída neste estudo foi constituída por 241 (100%) pacientes, que permaneceram internados nas unidades de terapia intensiva da instituição hospitalar e necessitaram do auxílio da ventilação mecânica e foram diagnosticados com PAV relacionada a bactérias Gram-negativas durante os anos de 2018 a 2022, sendo excluídos pacientes com o diagnóstico de PAV relacionada a bactérias gram-positivas ou outros grupos de microrganismos, diagnosticados com essa infecção após o uso da ventilação mecânica inferior a 48 horas, e pacientes internados na unidade de terapia intensiva neonatal. Não houve perda amostral em decorrência de dados incompletos nos prontuários eletrônicos.

### 4.2 Local de estudo:

Realizou-se o estudo em um hospital terciário, localizado na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. A instituição possui 508 leitos de internação, 54 leitos de Terapia Intensiva adulto e 10 leitos de Terapia Intensiva Neonatal Pediátrica, com uma média de 9.500 pacientes internados por mês e realiza aproximadamente 22.000 cirurgias por ano. A notificação de IRAS é realizada por meio de um software de gestão em saúde, utilizando o prontuário eletrônico e visitas setoriais nas unidades assistenciais para a realização de busca ativa pela equipe do SCIRAS da instituição. A metodologia de identificação e notificação de IRAS é baseada nos Critérios de Notificação de Infecções Relacionadas à Assistência da Anvisa, que, por sua vez, se baseia no perfil epidemiológico do Brasil. Após o fechamento dos critérios de notificação de IRAS, os dados são registrados no Sistema MV Soul (software de gestão), onde é realizada a compilação dos dados, gerando indicadores que são analisados pelas equipes assistenciais.

#### 4.3 Instrumento de coletas de dados:

A coleta de dados foi realizada pelos próprios pesquisadores entre setembro de 2022 a outubro de 2023 através das informações disponíveis no prontuário eletrônico do hospital. O instrumento de coleta (APÊNDICE A) foi composto por dados clínicoepidemiológicos como idade, sexo, procedência da internação, comorbidades, setor de internação, tempo de internação, tempo de VM, espécime clínico enviado ao laboratório, microrganismo e desfecho da internação.

A identificação e o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos isolados foram realizados por método automatizado (Vitek 2-bioMerieux), que expressou os resultados através do fornecimento da concentração inibitória mínima (CIM) dos microrganismos diagnosticados e fornecido pelo laboratório de análises clínicas do hospital de estudo.

O armazenamento dos dados foi realizado através do programa Microsoft Office Excel 2019, (Microsoft® Corporation, USA). Foram realizadas estatísticas descritivas, utilizando o *software* IBM® SPSS, por meio de frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e média e desvio padrão para variáveis numéricas.

#### 4.4 Considerações éticas:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o CAAE nº 17931719.5.0000.5139 e parecer nº 3.506.247, de 13 de agosto de 2019, atualizado pelo parecer nº 5.760.562 em 17 de novembro de 2022. Essa pesquisa seguiu todos os preceitos da Resolução nº466/2012.

## 5 RESULTADOS

Entre os anos de 2018 e 2022, 241 pacientes internados em um Hospital Terciário da cidade de Juiz de Fora, MG apresentaram o diagnóstico de PAV relacionadas a bactérias Gram-negativas, sendo que em 74 pneumonias houveram a ocorrência de mais de uma espécie bacteriana.

No que diz respeito as características clínicas epidemiológicas dos 241 pacientes internados que apresentaram o diagnóstico de PAV relacionadas a bactérias Gram-negativas, a maioria foi do sexo masculino (55,6%) e se concentrava na faixa etária maior que 65 anos (54%), sendo a média de idade  $63,99 \pm 17,55$  anos. Entre as maiores comorbidades apresentadas, destaca-se as doenças do sistema circulatório (28,2%) seguida de doenças do sistema circulatório associadas às doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais (13,3%). É importante registrar que 33 pacientes (13,3%) não apresentaram comorbidades no ato da internação. O tempo médio de internação foi de  $42,27 \pm 47,93$  dias e o tempo de ventilação mecânica foi de  $26,57 \pm 20,44$  dias.

Em relação à evolução dos pacientes, a maioria dos pacientes (164 / 68%) evoluíram a óbito.

As características clínicas epidemiológicas dos pacientes podem ser visualizadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas de pacientes com diagnóstico de PAV relacionadas a bactérias Gram-negativas, internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	134	55,6
Feminino	107	44,4
<b>Faixa etária</b>		
13 a 17 anos	2	0,8
18 a 64 anos	109	45,2
Maior que 65 anos	130	54,0
<b>Procedência internação</b>		
Domicílio	131	54,4
Clínica secundária	11	4,6
Atendimento pré-hospitalar	34	14,1

Hospital terciário	65	26,9
<b>Comorbidades</b>		
Doenças do sistema circulatório	68	28,2
Doenças do sistema circulatório/transtornos mentais e comportamentais	15	6,2
Doenças do sistema circulatório/endócrinas, metabólicas e nutricionais	32	13,3
Doenças do sistema circulatório/sistema geniturinário	5	2,1
Doenças do sistema circulatório/sistema digestório	2	
Doenças do sistema circulatório/sistema digestório/endócrinas, metabólicas e nutricionais	1	0,4
Doenças do sistema circulatório/sistema nervoso	2	0,8
Doenças do sistema circulatório/sistema nervoso/ endócrinas, metabólicas e nutricionais	4	1,7
Doenças do sistema circulatório/sistema osteomuscular	1	0,4
Doenças do sistema circulatório/sistema respiratório	7	2,9
Doenças do sistema circulatório/sistema respiratório/transtornos mentais e comportamentais	4	1,7
Doenças do sistema circulatório/neoplasias	2	0,8
Doenças do sistema circulatório/sistema respiratório/ endócrinas, metabólicas e nutricionais	8	3,3
Doenças do sistema circulatório/sistema geniturinário/endócrinas, metabólicas e nutricionais	8	3,3
Doenças do sistema circulatório/endócrinas, metabólicas e nutricionais/transtornos mentais e comportamentais	5	2,1
Doenças do sistema circulatório/endócrinas, metabólicas e nutricionais/neoplasias	2	0,8
Doenças do sistema circulatório/sistema geniturinário/transtornos mentais e comportamentais	1	0,4
Doenças do sistema circulatório/sistema respiratório/ endócrinas, metabólicas e nutricionais/sistema digestório	1	0,4
Doenças do sistema respiratório	2	0,8
Doenças do sistema respiratório/transtornos mentais e comportamentais	1	0,4
Doenças do sistema digestório	3	1,2
Doenças do sistema osteomuscular	1	0,4
Doenças do sistema osteomuscular/ endócrinas, metabólicas e nutricionais	1	0,4
Doenças do sistema geniturinário/endócrinas, metabólicas e nutricionais	1	0,4
Doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais	7	2,9
Doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais/sangue e órgãos hematopoiéticos	1	0,4
Doenças do sistema nervoso	7	2,9
Doenças do sistema nervoso/transtornos mentais e comportamentais	1	0,4
Doenças do sistema nervoso/endócrinas, metabólicas e nutricionais/sistema digestório	1	0,4
Transtornos mentais e comportamentais	6	2,5
Neoplasias	4	1,7
Neoplasias/transtornos mentais e comportamentais	1	0,4
Neoplasias/doenças infecciosas	1	0,4
Anomalias cromossômicas	1	0,4
Ausência de comorbidades	33	13,7

<b>Setor</b>		
UTI cirúrgico	76	31,5
UTI clínico/cirúrgico	121	50,2
UTI coronariano	44	18,3
<b>Tempo de internação</b>		
Até 15 dias	15	6,2
Maior que 15 dias	226	93,8
<b>Tempo de VM</b>		
Até 21 dias	133	55,2
Maior que 21 dias	108	44,8
<b>Desfecho da internação</b>		
Alta	70	29,0
Óbito	164	68,0
Transferência	7	3,0

De acordo com os resultados de isolamento e cultura obtidos através do laboratório de análises clínicas um total de 315 espécies bacterianas foram isoladas a partir de secreções traqueais entre 2018 a 2022. Isolaram-se 15 espécies diferentes de bactérias gram-negativas, sendo os microrganismos com maior ocorrência, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, ambos responsáveis por 22,2% (70) das infecções, em segundo lugar, *Pseudomonas aeruginosa*, com 20,6% (65) dos casos (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das espécies bacterianas isoladas a partir de PAV em pacientes internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

<b>Bactérias</b>	<b>Porcentagem (%)</b>	<b>2018-2022</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22,2	70
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,3	1
<i>Citrobacter freundii</i>	0,6	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2,9	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,3	23
<i>Escherichia coli</i>	2,5	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22,2	70
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,0	3
<i>Morganella morganii</i>	1,3	4
<i>Proteus mirabilis</i>	8,6	27
<i>Proteus vulgaris</i>	0,6	2
<i>Providencia stuartii</i>	1,0	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20,6	65
<i>Serratia marcescens</i>	6,7	21
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2,2	7
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>315</b>

Na avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos através da determinação da concentração inibitória mínima, relacionado à totalidade das espécies bacterianas isoladas as maiores taxas de resistência ocorreram contra ampicilina/sulbactam (79,3%), e em segundo lugar o imipenem (67,2%), e em terceiro a ceftazidima (62,2%). Esses resultados podem ser observados na Tabela 3, na qual está disponível o valor do perfil de sensibilidade, resistência intermediária e de resistência à cada antimicrobiano, assim como os demais valores do CIM<sub>50</sub> e CIM<sub>90</sub>.

Tabela 3: Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos das espécies bacterianas gram-negativas, isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

Antimicrobianos	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)			S (%)	RI (%)	R (%)
	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Variação			
Amicacina	<=2	>=64	2 - >64	85,1	1,2	13,7
Ampicilina/Sulbactam	>=32	>=32	2 - >32	20,7	13,9	65,4
Cefepime	>=8	>=64	0 - >64	39,2	3,9	56,9
Ceftazidima	>=16	>=64	0 - >64	37,8	3,6	58,6
Ciprofloxacina	>=4	>=4	0,5 - >64	42,8	3,3	53,9
Gentamicina	<=1	>=16	0,5 - >16	63,1	7,2	29,7
Imipenem	>=16	>=16	0 - >16	32,8	4,8	62,4
Meropenem	<=1	>=16	0 - >16	52,1	0,9	47,0
Piperacilina/Tazobactam	<=8	<=0,5	0 - >128	53,8	9,7	36,5
Polimixina B	<=0,5	<=1	0 - >16	96,7	0	3,3
Tigecilina	1	>=4	1 - >8	74,4	7,0	18,6

CIM, concentração inibitória mínima; R, resistência; RI, resistência intermediária; S, sensibilidade.

Considerando as espécies de maior ocorrência isoladas na PAV, também foram avaliados seus perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos de forma isolada.

Em relação ao perfil de susceptibilidade da espécie *Klebsiella pneumoniae*, entre os anos de 2018 a 2022, altos índices de resistência foram observadas contra a ampicilina/sulbactam (87,1%), seguida de ceftazidima (82,9%), piperacilina/tazobactam (82,6%), cefepime (81,2) e ciprofloxacino e imipenem (80%) (Tabela 4).

Tabela 4: Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de *Klebsiella pneumoniae* isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

Antimicrobianos	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{g/mL}$ )			S (%)	RI (%)	R (%)
	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Variação			
Amicacina	$\leq 4$	$\geq 16$	2 - $>64$	90,0	1,4	8,6
Ampicilina/Sulbactam	$\geq 32$	$\geq 32$	2 - $>32$	12,9	2,9	84,2
Cefepime	$\geq 64$	$\geq 64$	1 - $>64$	18,8	0	81,2
Ceftazidima	$\geq 64$	$\geq 64$	1 - $>64$	15,7	1,4	82,9
Ciprofloxacina	$\geq 4$	$\geq 4$	0,5 - $>64$	18,6	1,4	80,0
Gentamicina	$\leq 1$	$\geq 16$	1 - $>16$	51,4	12,9	35,7
Imipenem	$\geq 16$	$\geq 16$	0,5 - $>16$	22,9	0	77,1
Meropenem	$\geq 16$	$\geq 16$	0,5 - $>16$	20,0	0	80,0
Piperacilina/Tazobactam	$\geq 128$	$\geq 128$	4 - $>128$	14,5	2,9	82,6
Polimixina B	$\leq 0,5$	$\geq 16$	0,5 - $>16$	88,0	0	12,0
Tigecilina	$\leq 0,5$	$\leq 1$	0,5 - 1	90	10	0

CIM, concentração inibitória mínima; R, resistência; RI, resistência intermediária; S, sensibilidade.

Em relação ao perfil de susceptibilidade da espécie *Acinetobacter baumannii*, entre os anos de 2018 a 2022, altos índices de resistência também foram observadas contra a amicacina e meropenem (100%), seguido de cefepime (97,1%),

ciprofloxacino (97,0%) imipenem (95,7%), ampicilina/sulbactam (95,4%) e ceftazidima (91,3%) (Tabela 5).

Tabela 5: Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* isolados a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

Antimicrobianos	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{g/mL}$ )			S (%)	RI (%)	R (%)
	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Varição			
Amicacina	$\geq 32$	$\geq 32$	$> 32$	0	0	100
Ampicilina/Sulbactam	$\geq 32$	$\geq 32$	2 - $> 32$	4,6	29,2	66,2
Cefepime	$\geq 64$	$\geq 64$	1 - $> 64$	2,9	0	97,1
Ceftazidima	$\geq 64$	$\geq 64$	4 - $> 64$	8,7	4,3	87,0
Ciprofloxacina	$\geq 4$	$\geq 4$	0,25 - $> 64$	3,0	0	97,0
Gentamicina	$\geq 16$	$\geq 16$	1 - $> 16$	35,7	10,0	54,3
Imipenem	$\geq 16$	$\geq 16$	0,25 - $> 16$	4,3	0	95,7
Meropenem	$\geq 16$	$\geq 16$	$> 16$	0	0	100
Piperacilina/Tazobactam	$\leq 0,5$	$\geq 128$	0,5 - $> 128$	50,0	0	50,0
Polimixina B	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$	0 - $< 2$	100	0	0
Tigecilina	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$	0,5	100	0	0

CIM, concentração inibitória mínima; R, resistência; RI, resistência intermediária; S, sensibilidade.

Em relação ao perfil de susceptibilidade da espécie *Pseudomonas aeruginosa*, entre os anos de 2018 a 2022, os maiores índices de resistência se concentraram no entorno da faixa de 50% dos isolados, destacando-se imipenem (53,3%) e meropenem (49,2%). Ao contrário de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, a grande maioria dos isolados apresentou altos índices de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados (Tabela 6).

Tabela 6: Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* isolados a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

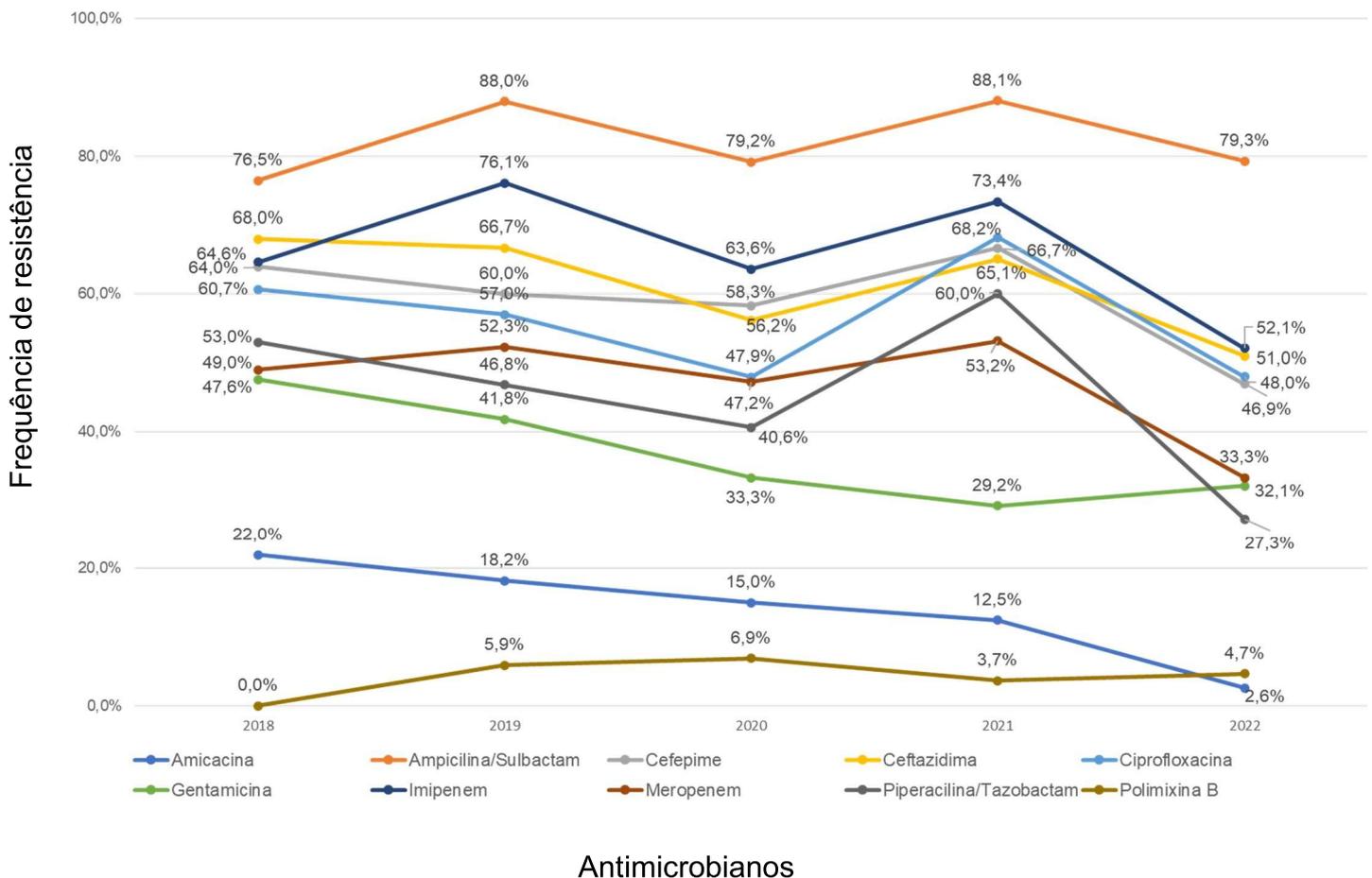
Antimicrobianos	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)			S (%)	RI (%)	R (%)
	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	Variação			
Amicacina	<=2	>=64	2 - >64	77,0	1,5	21,5
Cefepime	<=4	>=64	1 - >64	60,0	6,2	33,8
Ceftazidima	<=4	>=64	1 - >64	59,4	3,1	37,5
Ciprofloxacina	<=0,25	>=4	0,25 - >64	58,5	1,5	40,0
Gentamicina	<=4	>=16	0,5 - >16	66,2	7,7	26,1
Imipenem	>=0	>=16	0,25 - >16	47,7	0	53,3
Meropenem	<=2	>=16	0,25 - >16	50,8	3,1	46,1
Piperacilina/Tazobactam	<=8	32	4 - 64	76,9	23,1	0
Polimixina B	<=0,5	<=2	0,25 - <2	100	0	0
Tigecilina	<=2	<=2	<2	100	0	0

CIM, concentração inibitória mínima; R, resistência; RI, resistência intermediária; S, sensibilidade.

Ao realizar uma análise das bactérias gram-negativas ao longo do tempo e sua susceptibilidade aos antimicrobianos, foram observadas alterações nos padrões de resistência. Em 2018 a partir dos testes realizados, o antimicrobiano mais eficaz foi a polimixina B e níveis elevados de resistência foram observados contra ampicilina/sulbactam, ceftazidima, imipenem, cefepime e ciprofloxacina. Em 2019, o aumento da resistência foi observado em relação a ampicilina/sulbactam, imipenem, meropenem. Nestes mesmos anos foi observado os primeiros níveis de resistência a polimixina B. Entre 2019 e 2020, constatou-se a diminuição dos níveis de resistência para a maioria dos antimicrobianos, exceto por uma discreta elevação para cefepime e polimixina B. A partir de 2020 até 2021, inclusive, houve uma reemergência no aumento dos índices de resistência, especialmente contra ampicilina/sulbactam, imipenem, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam e meropenem. De 2021 até 2022, novamente observou-se a diminuição dos níveis de resistência para a maioria dos antimicrobianos, exceto para gentamicina que desde 2018 apresentou índices em queda. Em 2022, a maioria das taxas de resistência se

encontraram abaixo dos 50% para ciprofloxacina, cefepime, meropenem, gentamicina, piperacilina/tazobactam e amicacina. Ainda que se mantenha em níveis baixos de resistência, entre 2021 e 2022, novamente há um discreto aumento na taxa de resistência para polimixina B (Gráfico1).

Gráfico 1 – Frequência de resistência aos antimicrobianos, entre 2018 a 2022, de espécies bacterianas gram-negativas isoladas a partir de pacientes internados com PAV em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG



Quando se avaliou a utilização dos antimicrobianos para o tratamento de PAV nos pacientes internados, observou-se que em termos de frequência, os antimicrobianos mais utilizados foram polimixina B, seguido de meropenem, utilizados em 128 e 127 oportunidades, respectivamente. Ampicilina, cefepime, ceftriaxona, ceftazidima, imipenem e sulfametoxazol/trimetoprim foram os antimicrobianos utilizados para tratamento de PAV em apenas 1 oportunidade. Em 11 oportunidades não foram utilizados antimicrobianos. As maiores médias de utilização, em dias, para o tratamento da PAV foram de polimixina ( $10,32 \pm 6,13$ ), meropenem ( $9,83 \pm 5,62$ ) e gentamicina ( $9,67 \pm 7,98$ ) (Tabela 7).

Tabela 7: Características da utilização dos antimicrobianos para tratamento de PAV, por bactérias gram-negativas em pacientes internados em um hospital terciário de Juiz de Fora, MG entre 2018 a 2022.

Antimicrobianos	Características da utilização		
	Frequência de utilização (n)	Média $\pm$ Desvio Padrão (dias)	Mínimo – Máximo (dias)
Amicacina	18	$7,22 \pm 5,12$	1 - 22
Ampicilina/Sulbactam	5	$7 \pm 2,35$	3 - 9
Ciprofloxacina	8	$7,75 \pm 5,12$	1 - 14
Gentamicina	15	$9,67 \pm 7,98$	1 - 26
Levofloxacina	4	$5,25 \pm 1,50$	4 - 7
Meropenem	127	$9,83 \pm 5,62$	1 - 26
Piperacilina/Tazobactam	36	$5,78 \pm 3,73$	1 - 14
Polimixina B	128	$10,32 \pm 6,13$	1 - 29

## 6 DISCUSSÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma infecção pulmonar adquirida no hospital que ocorre em pacientes que estão em uso de ventilação mecânica. É uma das causas mais frequentes de infecções adquiridas em unidades de terapia intensiva, representando 25% de todas as infecções (Nusrat et al., 2020; Pilmis e Zahar, 2018).

A PAV é uma complicação que pode levar a complicações adicionais, como sepse e insuficiência respiratória. As principais causas da PAV incluem a entrada de microrganismos na árvore traqueobrônquica através do tubo de ventilação mecânica, a aspiração de secreções do trato respiratório superior e a diminuição da capacidade do sistema imunológico do paciente de combater infecções devido ao estado de doença grave.

Nos países em desenvolvimento, os custos totais das infecções por PAV são quase cinco vezes mais elevados do que os de outras infecções (Mathai et al, 2015).

Nosso estudo avaliou entre os anos de 2018 e 2022, 241 pacientes internados em um Hospital Terciário da cidade de Juiz de Fora, MG que apresentaram o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) relacionadas a bactérias gram-negativas, sendo que em 74 pneumonias houveram a ocorrência de mais de uma espécie bacteriana gram-negativa.

A opção pelo estudo se baseou principalmente pela maior prevalência das bactérias gram-negativas na etiologia da PAV na instituição. Bactérias gram-negativas são responsáveis pela maioria das causas bacterianas de PAV com taxas variando entre 50 à 80% (Cilloniza, Dominedo e Torresa, 2018). Nos EUA e na Europa, o diagnóstico de PAV por bactérias gram-negativas entre os pacientes internados em UTIs foi de 76,1% (Sader et al., 2014). Um estudo realizado em crianças egípcias revelou que as bactérias gram-negativas foram mais prevalentes em PAV com taxas de 87,8% (El-Nawawy et al., 2019).

No Irã, bactérias gram-negativas foram obtidas em 84,6% das PAV (Mazloomirad et al., 2021). Feng e colaboradores (2019) relataram uma taxa de mortalidade de 14,5% de pneumonias hospitalares relacionadas a bactérias gram-negativas em um estudo retrospectivo, de análise de um único centro na China.

Em relação as características clínicas epidemiológicas dos 241 pacientes internados que apresentaram o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) relacionadas a bactérias Gram-negativas, a maioria foi do sexo masculino (55,6%) e se concentrava na faixa etária maior que 65 anos (54%), sendo a média de idade  $63,99 \pm 17,55$  anos.

Em um estudo realizado em Mumbai, Índia, os espécimes recebidos eram de 710 (66,10%) homens e 364 (33,90%) mulheres. Destes, 191 (17,8%) pacientes pertenciam ao grupo etário <15 anos, 110 (10,2%) ao grupo etário 16-30 anos, 147 (13,7%) ao grupo etário 31-45 anos, 338 (31,5%) ao grupo etário 46-60 anos e 288 (26,8%) ao grupo etário >60 anos distribuição semelhante ao nosso estudo ainda que tenhamos estratificado as faixas etárias distintamente (Sangale, 2021).

Um estudo realizado no Cairo, Egito, que teve como objetivo investigar o perfil microbiano dos microrganismos causadores de PAV em doentes internados em UTI de hospitais terciários. Entre os 78 doentes internados em UTI com suspeita clínica de PAV incluídos no presente estudo, 50 pacientes foram definitivamente diagnosticados como casos de PAV com base nos critérios clínicos e microbiológicos. Este grupo de 50 pacientes foi subagrupado em quatro grupos com base na idade dos mesmos, sendo que a maior incidência de casos de PAV ocorreu em doentes com idades compreendidas entre os 61 e os 80 anos (40% de todos os casos), com uma idade média de 55 anos (Farag et al., 2020), próximos aos nossos resultados.

O estudo de Eida e colaboradores (2015), também realizado no Egito registou uma distribuição etária comparável com uma idade média de 63,8 anos. No entanto, com base em nossos resultados, a idade não tem uma contribuição notável para a aquisição da doença de PAV, bem como para o processo de infecção e progressão, uma vez que a doença se desenvolveu em outros grupos etários.

Entre as maiores comorbidades apresentadas, destaca-se as doenças do sistema circulatório (28,2%) seguida de doenças do sistema circulatório associadas às doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais (13,3%). O tempo médio de internação foi de  $42,27 \pm 47,93$  dias e o tempo de ventilação mecânica (VM) foi de  $26,57 \pm 20,44$  dias. Em relação à evolução dos pacientes, a maioria dos pacientes (164 / 68%) foram à óbito.

Um estudo conduzido no Brasil, em Santa Catarina em 2017, revelou um tempo de VM de 4 dias (2,0 – 12,0), bem abaixo dos nossos resultados. As comorbidades mais prevalentes foram as doenças do aparelho circulatório (41,1%) que se aproxima dos nossos resultados (Borghezan, 2020).

Em 2006, um estudo observacional multicêntrico realizado sob a forma de corte-prevalência em 40 unidades de terapia intensiva do Brasil, estratificado em várias regiões do Brasil, revelou um tempo de ventilação variando de 16 dias na região nordeste, 14,5 na região sul, 11 dias na região sudeste e 10 dias na região centro Oeste (Damasceno et al., 2006).

O início do desenvolvimento de PAV pode ser atribuído a diversos fatores, incluindo o estado do paciente quando se inicia a VM e a sua evolução. Além disso, pode estar relacionado com a natureza dos microrganismos aspirados, a sua capacidade e virulência para colonizar, formar biofilme ou mesmo produzir uma doença (Charles et al., 2013).

Em nosso estudo, de acordo com os resultados de isolamento e cultura obtidos através do laboratório de análises clínicas, um total de 315 espécies bacterianas foram isoladas a partir de secreções traqueais entre 2018 a 2022, sendo uma diversidade de 15 espécies diferentes de bactérias gram-negativas, sendo os microrganismos com maior ocorrência, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, ambos responsáveis por 22,2% (70) das infecções, seguido de, *Pseudomonas aeruginosa*, com 20,6% (65) dos casos.

Outras bactérias gram-negativas também foram relacionadas com o diagnóstico de PAV como *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Os agentes etiológicos da PAV podem diferir amplamente de acordo com vários fatores incluindo a população de pacientes internados na UTI, o tempo de internação hospitalar e a terapêutica antimicrobiana prévia bem como as condições de comorbilidade (Goel, Hogade e Karadesai, 2012; Rana, Sharma e Hans, 2017).

Um estudo conduzido em São Paulo, durante o ano de 2020, com 62 casos de PAV, foram obtidos os agentes etiológicos em 59% dos casos, com prevalência

de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Pasetti et al., 2022). Estudo realizado em um hospital municipal em Minas Gerais, no período de 2018 a 2019, analisou 29 culturas positivas para PAV, sendo a *Klebsiella pneumoniae* com 24,1% das infecções e *Pseudomonas aeruginosa* com 20,7% (Souza; Geíza Sá e Moreira, 2022).

Um estudo do Egito de 2017, avaliando 51 pacientes com diagnóstico de PAV demonstrou que foi recuperado um total de 233 isolados a partir de 153 amostras de aspirados endotraqueais, dos quais 203 (87,1%) eram bactérias Gram negativas. Os principais isolados foram *Klebsiella pneumoniae* (36,9%), *Escherichia coli* (21,04%), *Acinetobacter baumannii* (14,95%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,16%) (Yehia et al., 2017).

Estudo conduzido na Índia, entre 2012 a 2014, analisando 87 espécimes de aspirado traqueal de 87 pacientes com PAV, foi identificado um total de 77 linhagens bacterianas. Entre os 68 isolados de gram-negativos, *P. aeruginosa* foi a espécie mais frequentemente isolada com 26 isolados (38,2%), seguida de *Acinetobacter baumannii* (15,6%) e *K. pneumoniae* (14,3%) (Gupta et al., 2017).

Estudo conduzido em Bangladesh, entre 2015 e 2016, avaliando 51 pacientes com um diagnóstico clínico de PAV, obteve-se crescimento em 100% das amostras, com 88 microrganismos sendo os gram-negativos mais isolados (76,13). O agente etiológico mais comum foi *Acinetobacter baumannii* (37,5%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (22,7%) e *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%) (Ahsan et al., 2016).

Estudo realizado na Tanzânia entre 2019 e 2020 avaliando aspirado brônquico de 269 pacientes com diagnóstico de PAV revelou a ocorrência de *P. aeruginosa* (24,7%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (19,8%) (Nyawale, 2020)

Analisando a avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos através da determinação da concentração inibitória mínima, relacionado à totalidade das espécies bacterianas isoladas, entre 2018 e 2022, as maiores taxas de resistência ocorreram contra ampicilina/sulbactam (79,3%), e em segundo lugar o imipenem (67,2%), e em terceiro a ceftazidima (62,2%), o que sugere que para essa instituição é preciso ter cautela ao utilizar esses antimicrobianos para a terapêutica empírica em casos de PAV.

Estudo conduzido por Yehia e colaboradores (2017) revelou que as bactérias gram-negativas apresentaram uma elevada resistência a muitos grupos de antimicrobianos como as penicilinas, as cefalosporinas e as quinolonas com taxas de resistência que variaram entre 50 à 100%.

Nosso estudo também avaliou os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos das espécies de maior ocorrência isoladas na PAV.

Em relação ao perfil de susceptibilidade da espécie *Klebsiella pneumoniae*, entre os anos de 2018 a 2022, altos índices de resistência foram observadas contra a ampicilina/sulbactam (87,1%), seguida de ceftazidima (82,9%), piperacilina/tazobactam (82,6%), cefepime (81,2) e ciprofloxacino e imipenem (80%). Para a espécie *Acinetobacter baumannii*, altos índices de resistência também foram observadas contra a amicacina e meropenem (100%), seguido de cefepime (97,1%), ciprofloxacino (97,0%) imipenem (95,7%), ampicilina/sulbactam (95,4%) e ceftazidima (91,3%). Já para a espécie *Pseudomonas aeruginosa* os maiores índices de resistência se concentraram no entorno da faixa de 50% destacando-se imipenem (53,3%) e meropenem (49,2%). Ao contrário de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, a grande maioria dos isolados apresentou altos índices de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados.

Estudos em pacientes com PAV relataram uma prevalência de bactérias gram-negativas entre 76,13 a 95,3% com linhagens altamente resistentes à múltiplos antimicrobianos de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* (Ahsan et al., 2016; Gupta et al., 2017; Nguyen e Nguyen, 2020; Nyawale, 2020; Yehia et al., 2017).

Taxas semelhantes ao nosso estudo foram encontradas em um estudo do Egito onde os isolados de *K. pneumoniae* demonstraram resistência à cefepime (94,19%), à ceftriaxona (97,68%) e ao aztreonam (93,02%). No mesmo estudo as taxas diferem dos nossos resultados tanto para *Acinetobacter baumannii* que foram totalmente resistentes à ceftazidima, piperacilina, ofloxacina, meropenem, imipenem, ceftriaxona, cefepima e levofloxacina (100%), enquanto eram sensíveis à colistina, quanto para *Pseudomonas aeruginosa*, onde todos os isolados demonstraram resistência à ceftriaxona e altos índices de resistência para ceftazidime (87,89%), sulfametoxazol /trimetoprim, ciprofloxacino e gentamicina (78,79%).

No estudo conduzido em Bangladesh, as linhagens de *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* foram altamente resistentes (>80%) às cefalosporinas de terceira geração e às fluoroquinolonas. A resistência aos aminoglicosídeos (>68%) e ao imipenem (>60%) também foi elevada. A resistência de *P. aeruginosa* à piperacilina/tazobactam foi menor (23,1%) em comparação com *A. baumannii* e *K. pneumoniae* (Ahsan et al., 2016).

Já na Índia, *P. aeruginosa* apresentou elevadas taxas de resistência à cefepime (79,2%), ceftazidima (68,5%), gentamicina (71,4%) e ofloxacina (81,7%). Do mesmo modo, foram observadas elevadas taxas de resistência entre *K. pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* à cefoxitina, cefotaxima, cefepima e ofloxacina. Todos os agentes patogênicos Gram-negativos foram sensíveis à polimixina B (Gupta et al., 2017).

No Egito, os isolados de *K. pneumoniae* demonstraram resistência à cefepime (94,19%), à ceftazidima (97,68%) e ao aztreonam (93,02%). Todos os isolados de *Acinetobacter baumannii* foram resistentes à ceftazidima, piperacilina, ofloxacina, meropenem, imipenem, ceftazidima, cefepima e levofloxacina (100%), enquanto eram sensíveis à colistina. Entre as *Pseudomonas aeruginosa*, todos os isolados demonstraram resistência à ceftazidima e altos índices de resistência para ceftazidime (87,89%), sulfametoxazol /trimetoprim, ciprofloxacino e gentamicina (78,79%) (Yehia et al., 2017).

Na Tanzânia entre 2019 e 2020 avaliando *P. aeruginosa* as maiores taxas foram encontradas contra ceftazidima, cefuroxima, ciprofloxacina (73,9%). Para *K. pneumoniae* as maiores taxas foram encontradas contra ceftazidima, amoxicilina/clavulanato, ciprofloxacino e cefepime (76,4%) (Nyawale, 2020).

Bactérias multi-droga resistentes, extensivamente resistentes a drogas e pan-droga-resistentes, especialmente por bactérias gram-negativas, estão cada vez mais isoladas em PAV e estão associadas a taxas de mortalidade superiores a 50% (Bassetti et al., 2018).

*P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* altamente resistentes aos medicamentos em pacientes com PAV codificam nos seus cromossomos β lactamases AmpC mediadas por plasmídeos que hidrolisam cefalosporinas, monobactâmicos e cefamicinas, bem como a expressão de β-lactamases KPC de

classe A, que conferem resistência aos carbapenêmicos (Bandić-Pavlović et al., 2020).

Avaliando o perfil de resistência frente aos antimicrobianos das bactérias gram-negativas ao longo do tempo constatou-se alterações nos padrões de resistência confrontado com as características de utilização dos antimicrobianos na instituição para tratamento de PAV.

Ainda que tenha se utilizado em poucas oportunidades para tratamento da PAV na instituição, percebe-se níveis altos de resistência de ampicilina/sulbactam, imipenem e ceftazidima, talvez por serem drogas de escolha para o tratamento de outras infecções. Entre 2019 e 2020, constatou-se a diminuição dos níveis de resistência para a maioria dos antimicrobianos, que pode ser evidenciado pela aplicação das Diretrizes Nacionais para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, lançada pela ANVISA no ano de 2017. De 2020 até 2021, inclusive, houve uma reemergência no aumento dos índices de resistência, especialmente contra ampicilina/sulbactam, imipenem, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam e meropenem.

Esse aumento pode ser explicado principalmente devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos, equivocadamente, durante a pandemia da COVID-19. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), apenas 15% dos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 desenvolveram uma coinfeção bacteriana que justificasse a terapia antimicrobiana (WHO, 2020). Estudo revelou que os antimicrobianos foram prescritos em cerca de 59% dos casos de internação por COVID-19, independentemente da presença de infecção bacteriana, o que, mediante a capacidade de adaptação e produção de mecanismos de resistência destes microrganismos, embasa a preocupação dos profissionais de saúde quanto ao aumento da ameaça de uma nova pandemia, desta vez causada por bactérias pan-resistentes, ou seja, resistentes a todas as classes de antimicrobianos disponíveis no mercado (Wei et al., 2020).

Passada a fase mais crítica da pandemia, de 2021 até 2022, novamente observou-se a diminuição dos níveis de resistência para a maioria dos antimicrobianos. Em 2022, a maioria das taxas de resistência se encontraram abaixo dos 50% para ciprofloxacina, cefepime, meropenem, gentamicina, piperacilina/tazobactam e amicacina. Ainda que se mantenha em níveis baixos de resistência a taxa de resistência para polimixina B precisa ser monitorada para esse antimicrobiano uma vez que seu uso elevado pode ser explicado pelo surgimento de linhagens de bactérias resistentes a maioria das opções de primeira escolha.

Considerada um problema de saúde pública mundial, a resistência aos antimicrobianos vem crescendo no mundo inteiro. A ecologia local de cada ambiente hospitalar interfere nessa resistência, sendo necessário que cada instituição avalie sua própria epidemiologia a fim de evitar o uso inadequado dos antimicrobianos (Plata-Menchaca; Ferrer, 2022).

O aumento da morbimortalidade, da busca por atendimento e do tempo de internação nos serviços de saúde impõe elevados custos ao sistema de saúde (Roberts et al., 2009). Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 35.000 pacientes morrem a cada ano por infecções causadas por bactérias multirresistentes, com custos associados estimados em mais de US\$ 4,6 bilhões anuais. De acordo com o Relatório de Ameaças de Resistência a Antibióticos nos EUA (2019), do CDC, mais de 2,8 milhões de infecções por bactérias resistentes a antimicrobianos ocorrem a cada ano (CDC, 2019).

Considerando que o uso de antimicrobianos promove a pressão seletiva para o desenvolvimento de microrganismos resistentes, torna-se imprescindível que ele ocorra de forma correta e responsável. Desta forma, é necessário que as instituições de saúde gerenciem o uso destes medicamentos por meio de um conjunto de ações integradas que promovam o seu uso apropriado, desde o diagnóstico até a utilização (antimicrobiano, dose, duração e via de administração ideais). Tais ações devem ser sistematizadas em um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA) conforme preconiza a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde (Brasil, 2023).

De acordo com o CDC (2019), o êxito no desenvolvimento e na implementação do PGA depende do apoio e colaboração da alta gestão, bem como

das demais lideranças da instituição, com destaque para as equipes clínicas, da enfermagem e da farmácia.

A efetividade das ações do PGA depende da atuação conjunta de diferentes setores do serviço de saúde que exercem funções específicas para esse fim, com destaque para: o setor de microbiologia, que deve reportar a identificação e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos; ao Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), que deve fornecer dados relacionados à etiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e vigilância de microrganismos multirresistentes; as equipes de enfermagem e da farmácia que devem revisar os medicamentos prescritos; a equipe de tecnologia da informação que deve possibilitar a integração entre sistemas para qualificar e facilitar a prescrição, a dispensação e a distribuição do antimicrobiano no serviço de saúde, além da análise dos resultados (Barlam et al., 2016).

Assim a equipe de enfermagem é especialmente importante nos esforços de educação do paciente, se engajando no desenvolvimento de materiais educacionais e na educação dos pacientes sobre o uso apropriado de antimicrobianos.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As contribuições para a prática clínica são significativas e abrangentes. Primeiro o controle da PAV requer a realização periódica de estudos específicos para cada instituição de saúde, que são essenciais para determinar a epidemiologia da doença em contextos particulares, identificar os padrões de suscetibilidade antimicrobiana e desenvolver formas de controle adaptadas às necessidades específicas de cada ambiente hospitalar. Esse enfoque permite que as estratégias de prevenção e tratamento sejam mais eficazes, pois levam em consideração as características locais e regionais. Além disso, o texto destaca que o sucesso no desenvolvimento e implementação do PGA depende do apoio e colaboração da alta gestão e das lideranças da instituição, que é fundamental para a criação de um ambiente onde as práticas de controle de infecções possam ser efetivamente aplicadas e sustentadas. Este estudo apresentou uma limitação que deve ser reconhecida. Refere-se à sua realização em um único de serviço de saúde. A coleta de dados foi realizada de forma retrospectiva evidenciando-se, muitas vezes, incompletude dos dados nos prontuários eletrônicos.

## 8 CONCLUSÕES

- Entre os anos de 2018 e 2022, 241 pacientes internados em um Hospital Terciário da cidade de Juiz de Fora, MG apresentaram o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) relacionadas a bactérias Gram-negativas;
- A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (55,6%) e se concentrava na faixa etária maior que 65 anos (54%), sendo a média de idade  $63,99 \pm 17,55$  anos. Entre as maiores comorbidades apresentadas, destaca-se as doenças do sistema circulatório (28,2%) seguida de doenças do sistema circulatório associadas às doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais (13,3%). O tempo médio de internação foi de  $42,27 \pm 47,93$  dias e o tempo de ventilação mecânica foi de  $26,57 \pm 20,44$  dias. Em relação à evolução dos pacientes, a maioria dos pacientes (164 / 68%) foram à óbito;
- De acordo com os resultados de isolamento e cultura obtidos através do laboratório de análises clínicas um total de 315 espécies bacterianas foram isoladas a partir de secreções traqueais entre 2018 a 2022. Isolaram-se 15 espécies diferentes de bactérias gram-negativas, sendo os microrganismos com maior ocorrência, *Acinetobacter baumanni* e *Klebsiella pneumoniae*, (22,2%) das infecções, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, com 20,6% dos casos;
- Em relação ao perfil de susceptibilidade da espécie *Klebsiella pneumoniae*, entre os anos de 2018 a 2022, altos índices de resistência foram observadas contra a ampicilina/sulbactam (87,1%), seguida de ceftazidima (82,9%), piperacilina/tazobactam (82,6%), cefepime (81,2) e ciprofloxacino e imipenem (80%).
- Para a espécie *Acinetobacter baumanni*, altos índices de resistência também foram observadas contra a amicacina e meropenem (100%), seguido de cefepime (97,1%), ciprofloxacino (97,0%) imipenem (95,7%), ampicilina/sulbactam (95,4%) e ceftazidima (91,3%).

- Já para a espécie *Pseudomonas aeruginosa* os maiores índices de resistência se concentraram no entorno da faixa de 50% destacando-se imipenem (53,3%) e meropenem (49,2%). Ao contrário de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, a grande maioria dos isolados apresentou altos índices de sensibilidade frente aos antimicrobianos testados.

## REFERÊNCIAS

- ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. da R. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 47, n. 1/2, p. 5-12, jan. 2023.
- ADEOLU, M. et al. Genome-based phylogeny and taxonomy of the “Enterobacteriales”: proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov.. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 66, n. 12, p. 5575–5599, 1 dez. 2016.
- AHSAN, A. et al. **Antibiotic Resistance Pattern among Bacteria causing Ventilator Associated Pneumonia in An Intensive Care...** Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/309360515\\_Antibiotic\\_Resistance\\_Pattern\\_among\\_Bacteria\\_causing\\_Ventilator\\_Associated\\_Pneumonia\\_in\\_An\\_Intensive\\_Care\\_Unit\\_of\\_Bangladesh](https://www.researchgate.net/publication/309360515_Antibiotic_Resistance_Pattern_among_Bacteria_causing_Ventilator_Associated_Pneumonia_in_An_Intensive_Care_Unit_of_Bangladesh)>. Acesso em: 10 maio. 2024.
- ALINE et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: consequências e mortalidade em uma unidade de terapia intensiva. n. 44, p. e2385–e2385, 26 mar. 2020.
- AGODI, A. et al. Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Medicine*, v. 33, n. 7, p. 1155–1161, 15 maio 2007.
- ANDREMONT, A.; JEAN-CHRISTOPHE LUCET. Extensively resistant VIM-2-positive Pseudomonas aeruginosa. *Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 10, p. 828–829, 1 out. 2013.
- ANAHITA ROUZÉ et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Medicine*, v. 47, n. 2, p. 188–198, 3 jan. 2021.
- ARMAND-LEFÈVRE, L. et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, n. 3, p. 1488–1495, mar. 2013.
- ASLAM, B. et al. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 25 nov. 2021.
- ASHU SARA MATHAI et al. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. **Journal of infection and public health**, v. 8, n. 2, p. 127–135, 1 mar. 2015.
- ASAKO KANEOKA et al. Prevention of Healthcare-Associated Pneumonia with Oral Care in Individuals Without Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. v. 36, n. 8, p. 899–906, 10 abr. 2015.
- ASSEFA, M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. *Pneumonia*, v. 14, n. 1, 5 maio 2022.

ASSUNÇÃO, R. G.; PEREIRA, W. A.; ABREU, A. G. pneumonia bacteriana: aspectos epidemiológicos, fisiopatologia e avanços no diagnóstico. *Revista de Investigação Biomédica*, v. 10, n. 1, p. 83, 31 jul. 2018.

ARAÚJO, B. T.; CRISTINA, D. Políticas para controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil, 2017. *Fiocruz.br*, 2017.

ALIBERTI, S. et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective: Table 1. *Thorax*, v. 68, n. 11, p. 997–999, 17 jun. 2013.

ALSADAT, R. et al. Use of ventilator associated pneumonia bundle and statistical process control chart to decrease VAP rate in Syria. *Avicenna Journal of Medicine*, v. 02, n. 04, p. 79–83, out. 2012.

ANAÏS POTRON; LAURENT POIREL; NORDMANN, P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* : Mechanisms and epidemiology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 45, n. 6, p. 568–585, 1 jun. 2015.

ANAHITA ROUZÉ et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive care medicine*, v. 47, n. 2, p. 188–198, 3 jan. 2021.

ARATO, V. et al. Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 4042–4042, 14 abr. 2021.

AARTI SANGALE et al. Microbiology of Ventilator-associated Pneumonia in a Tertiary Care Cancer Hospital. **Indian journal of critical care medicine/Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 25, n. 4, p. 421–428, 1 abr. 2021.

AZIMI, T. et al. Detection and characterization of Enterobacteriaceae family members carried by commensal *Rattus norvegicus* from Tehran, Iran. *Archives of Microbiology*, v. 203, n. 4, p. 1321–1334, 1 jan. 2021.

AZAM, M.; ZARRILLI, R.; KHAN, A. U. Updates on the Virulence Factors Produced by Multidrug-Resistant Enterobacterales and Strategies to Control Their Infections. *Microorganisms*, v. 11, n. 8, p. 1901–1901, 27 jul. 2023.

AZZOPARDI, E. A. et al. Gram Negative Wound Infection in Hospitalised Adult Burn Patients-Systematic Review and Metanalysis-. *PLOS ONE*, v. 9, n. 4, p. e95042–e95042, 21 abr. 2014

BANDIĆ-PAVLOVIĆ, D. et al. Gram-negative bacteria as causative agents of ventilator-associated pneumonia and their respective resistance mechanisms. **Journal of chemotherapy**, v. 32, n. 7, p. 344–358, 30 jul. 2020.

BASSETTI, M. et al. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. **Current opinion in critical care, with evaluated MEDLINE/Current opinion in critical care**, v. 24, n. 5, p. 385–393, 1 out. 2018.

BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical infectious diseases/Clinical infectious diseases (Online. University of Chicago. Press)**, v. 62, n. 10, p. e51–e77, 13 abr. 2016.

BRETONNIÈRE, C. et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Medicine*, v. 41, n. 7, p. 1181–1196, 3 jun. 2015.

BRASIL. Caderno 2 - Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.pdf — Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. 74p. 2023

BRENNER DJ, FARMER JJ, III, 2005. Família 1. Enterobacteriaceae Rahn 1937, Nom. Fam. *Contrast Opin.* 15, Jd. com. 1958a, 73; Ewing, Farmer e Brenner 1980, 674; Comissão Judicial 1981, 104, p 587–607. Em Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT (ed), manual de bacteriologia sistemática de Bergey , 2ª ed, vol 2 . Springer, Nova York, NY.

BOUADMA, L. et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: Impact on compliance with preventive measures\*. v. 38, n. 3, p. 789–796, 1 mar. 2010.

Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no 17 — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

BONELL, A. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. v. 68, n. 3, p. 511–518, 5 jul. 2018.

BLOT, Stijn et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. v. 70, p. 103227–103227, 1 mar. 2022.

BUROW, E.; KÄSBOHRER, A. Risk Factors for Antimicrobial Resistance

in *Escherichia coli* in Pigs Receiving Oral Antimicrobial Treatment: A Systematic Review. *Microbial Drug Resistance*, v. 23, n. 2, p. 194–205, 1 mar. 2017.

BALCÁZAR, J. L. Bacteriophages as Vehicles for Antibiotic Resistance Genes in the Environment. *PLOS Pathogens*, v. 10, n. 7, p. e1004219–e1004219, 31 jul. 2014.

CATIA CILLÓNIZ; DOMINEDÒ, C. An overview of guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. **Current opinion in infectious diseases/Current opinion in infectious diseases, with evaluated MEDLINE**, v. 32, n. 6, p. 656–662, 1 dez. 2019.

CARLOS et al. Exploratory model for estimating occupation-day costs associated to Hospital Related Infections based on data from national prevalence project: IRAS Brasil Project. *Journal of Infection Control*, v. 4, n. 1, p. 30–33, 2015.

CASSIR, N. et al. Chlorhexidine daily bathing: Impact on health care–associated infections caused by gram-negative bacteria. *American Journal of Infection Control*, v. 43, n. 6, p. 640–643, jun. 2015.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 AR Threats Report. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Acesso em: 08/06/2023

CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/coreelements/hospital.html>. Acesso em: 08/06/2023.

CILLONIZ, C. et al. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 12, p. 2120, 16 dez. 2016.

Chandra S., Chong D. Health Care-Associated Infections: Oropello JM, Pastores SM, Kvetan V., editores. *Cuidados intensivos*. McGraw-Hill Educação; Nova York, NY, EUA: 2017.

CHANTAL LE BOUGUÉNEC. Adhesins and invasins of pathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 295, n. 6-7, p. 471–478, 1 out. 2005.

CHAMBERS, H. F. et al. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. 928 p. ISBN: 85-86804-28-2.

CHENG A, KESSLER D, MACKINNON R, CHANG TP, NADKARNI VM, HUNT EA, et al. Reporting Guidelines Investigators. Reporting guidelines for health care simulation research. *Simul Healthc*. 2016;11(4):238-48.

CHOUDHURI, A. Ventilator-associated pneumonia: When to hold the breath? *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, v. 3, n. 3, p. 169,

2013.

CHAWLA, K.; VISHWANATH, S.; FRENIL MUNIM. Nonfermenting Gram-negative Bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Spp. Causing Respiratory Tract Infections in a Tertiary Care Center. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 5, n. 4, p. 144–144, 1 jan. 2013.

COELHO F. Velhos problemas, novos desafios. *Revista Tecno Hospitalar*, 43, p.30 – 32. 2011.

CRUZ-LÓPEZ, F. et al. Dynamics of colonization in patients with health care-associated infections at step-down care units from a tertiary care hospital in Mexico. *American Journal of Infection Control*, v. 48, n. 11, p. 1329–1335, nov. 2020.

DAVID VAN DUIN et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 75, n. 2, p. 115–120, 1 fev. 2013.

DIANA MATOS EUZÉBIO et al. Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em Unidade de Terapia Intensiva no período de 2019 a 2020. v. 10, n. 17, p. e2101724926–e2101724926, 25 dez. 2021.

DELIBERALI, B.; MYIAMOTO, K. N.; NETO, C. H. D. P. W.; PULCINELLI, R. S. P.; AQUINO, A. R. C.; VIZZOTTO, B. S.; et al. Prevalência de bacilos Gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre-RS. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, [S.l.], v. 47, n. 5, p. 529-532, out. 2011.

DESPOINA KOULENTI; E TSIGOU; RELLO, J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. v. 36, n. 11, p. 1999–2006, 10 jun. 2016.

DETSIS, M.; KARANIKI, S.; MYLONAKIS, E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta- Lactamase–Producing Enterobacteriaceae. *Critical Care Medicine*, v. 45, n. 4, p.705–714, abr. 2017.

DUDECK, M. A. et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. v. 41, n. 4, p. 286–300, 1 abr. 2013.

DUIJN, VAN; MIRJAM J. D. DAUTZENBERG; EVELIEN OOSTDIJK. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Current Opinion in Critical Care*, v. 17, n. 6, p. 658–665, 1 dez. 2011.

EICHENBERGER, E.; THADEN, J. T. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, v. 8, n. 2, p. 37–37, 6 abr. 2019

EIDA, M. et al. Pattern of hospital-acquired pneumonia in Intensive Care Unit of Suez Canal University Hospital. **Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis/Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis** , v. 64, n. 3, p. 625–631, 1 jul. 2015.

- EL-NAWAWY, A. et al. Bacteriologic profile and susceptibility pattern of mechanically ventilated paediatric patients with pneumonia. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 18, p. 88–94, 1 set. 2019.
- ESTHER-MARIA ANTÃO; WIELER, L. H.; EWERS, C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathogens*, v. 1, n. 1, p. 22–22, 1 jan. 2009.
- EUGENÍN, E. A. Community-acquired pneumonia infections by *Acinetobacter baumannii*. *Virulence*, v. 4, n. 6, p. 435–436, 15 ago. 2013.
- EWING, W. H.; FARMER, J. J.; BRENNER, D. J. Proposal of Enterobacteriaceae fam. nov., nom. rev. to Replace Enterobacteriaceae Rahn 1937, nom. fam. cons. (Opin. 15, Jud. Comm. 1958), Which Lost Standing in Nomenclature on 1 January 1980. *International Journal of Systematic Bacteriology*, v. 30, n. 4, p. 674–675, 1 out. 1980.
- EWING WH. 1986. Hibridização do ácido desoxirribonucleico (DNA). páginas 17–27. Em Edwards PR, Ewing WH (ed), identificação de Edwards e Ewing de Enterobacteriaceae , 4ª ed. Elsevier, Nova York, NY.
- EGO, A.; PREISER, J.-C.; JEAN LOUIS VINCENT. Impact of Diagnostic Criteria on the Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. v. 147, n. 2, p. 347–355, 1 fev. 2015.
- EMANUELLE SAD PASETTI et al. Etiologia e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, das pneumonias associadas à ventilação mecânica (pav), durante a pandemia de covid-19, em hospital do grande abc paulista. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102093–102093, 1 jan. 2022.
- FARMER JJ, III, FARMER MK, HOLMES B. 2005. The Enterobacteriaceae: general characters, p 1317–1359. In Borriello SP, Murray PR, Funke G (ed), Topley & Wilson's microbiology & microbial infections, 10th ed, vol 2. Hodder Arnold, London, United Kingdom.
- FARZAD MAZLOOMIRAD et al. Identification and detection of pathogenic bacteria from patients with hospital-acquired pneumonia in southwestern Iran; evaluation of biofilm production and molecular typing of bacterial isolates. **BMC pulmonary medicine**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
- FENG, D.-Y. et al. Factors influencing mortality in hospital-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria in China. **Journal of infection and public health**, v. 12, n. 5, p. 630–633, 1 set. 2019.
- FREEDBERG, D. E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. v. 44, n. 8, p. 1203–1211, 23 jun. 2018.
- FRENCKEN, J. F. et al. Associations Between Enteral Colonization With Gram-Negative Bacteria and Intensive Care Unit–Acquired Infections and Colonization of the Respiratory Tract. v. 66, n. 4, p. 497–503, 1 fev. 2018.
- GARRITY, G. M. et al. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume 2 Part B The Gammaproteobacteria*.

Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977095/>>. Acesso em: 19 maio. 2023.

GOEL, V.; HOGADE, S. A.; SG KARADESAI. Ventilator associated pneumonia in a medical intensive care unit: Microbial aetiology, susceptibility patterns of isolated microorganisms and outcome. **Indian Journal of Anaesthesia/Indian journal of anaesthesia**, v. 56, n. 6, p. 558–558, 1 jan. 2012.

GUPTA, R. et al. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 9, p. 47–50, 1 jun. 2017.

HAQUE, M. et al. Health care-associated infections – an overview. *Infection and Drug Resistance*, v. Volume 11, p. 2321–2333, nov. 2018.

HASSAN, MD. Z. et al. Contamination of hospital surfaces with respiratory pathogens in Bangladesh. *PLOS ONE*, v. 14, n. 10, p. e0224065, 28 out. 2019.

HOLT, K. E. et al. Five decades of genome evolution in the globally distributed, extensively antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 1. *Microbial genomics*, v. 2, n. 2, 9 fev. 2016.

HUGHES RG. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*.

HURLEY, M. M.; CÁMARA, M.; SMYTH, A. Novel approaches to the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *The European respiratory journal*, v. 40, n. 4, p. 1014–1023, 27 jun. 2012.

IREGUI, M. et al. Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*, v. 122, n. 1, p. 262–268, jul.2002.

J. MICHAEL JANDA; ABBOTT, S. L. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: “Enterobacterales”): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, n. 2, 17 mar. 2021.

JENKINS, C. et al. *Enterobacteriaceae*. Elsevier eBooks, p. 1565-1578.e2, 1 jan. 2017.

JOSEPH, N. M. et al. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 3, n. 10, p. 771–777, 5 nov. 2009.

KALIL, A. C. et al. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 5, p. e61–e111, 14 jul. 2016.

KAVITHA PRABAKER; WEINSTEIN, R. A. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Current Opinion in Critical Care*, v. 17, n. 5, p. 472–479, 1 out. 2011

KONSTANTINIDIS, K. T.; TIEDJE, J. M. Towards a Genome-Based Taxonomy for Prokaryotes. *Journal of Bacteriology*, v. 187, n. 18, p. 6258–6264, 15 set. 2005.

LACHIEWICZ, A. et al. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, v. 65, n. 12, p. 2130–2136, 8 out. 2017.

LANSFORD, T. et al. Efficacy of a Pneumonia Prevention Protocol in the Reduction of Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients. v. 8, n. 5, p. 505–510, 1 out. 2007.

LAMOUCHE-WILQUIN, P. et al. Early steroids and ventilator-associated pneumonia in COVID-19-related ARDS. *Critical care*, v. 26, n. 1, 2 ago. 2022.

LISTER, P.; WOLTER, D. J.; HANSON, N. D. Antibacterial Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 4, p. 582–610, 1 out. 2009.

LEAL, M. A.; AMÉLIA, A. Custos das infecções relacionadas à assistência em saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 74, p. e20200275, 24 mar. 2021.

LEBER AL, editor. *Manual de procedimentos de microbiologia clínica*. 4ª edição. Imprensa ASM; Washington, DC, EUA: 2016.

LUYT, C.-E. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care*, v. 18, n. 5, 13 ago. 2014.

MACHADO, D. et al. Pneumonia: Tratamento e Evolução. *Cadernos UniFOA*, v. 5, n. 14, p. 65–69, 27 mar. 2017.

MV PRAVIN CHARLES et al. Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance. *The Australian medical journal*, v. 6, n. 9, p. 430–434, 1 out. 2013.

MALIN INGHAMMAR et al. Community-acquired pneumonia and Gram-negative bacilli in Cambodia—incidence, risk factors and clinical characteristics. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 112, n. 2, p. 57–63, 1 fev. 2018.

MAGILL, S. S. et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *The New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 26 mar. 2014.

MÁRIÓ GAJDÁCS; KATALIN BURIÁN; TERHES, G. Resistance Levels and Epidemiology of Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics*, v. 8, n. 3, p. 143–143, 9 set. 2019.

- MARTI, E.; E. VARIATZA; JOSÉ LUIS BALCÁZAR. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, v. 22, n. 1, p. 36–41, 1 jan. 2014.
- MARAGAKIS, L. L.; PERENCEVICH, E. N.; COSGROVE, S. E. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 6, n. 5, p. 751–763, 1 out. 2008.
- MCCARTHY, K. *Pseudomonas aeruginosa*: Evolution of Antimicrobial Resistance and Implications for Therapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 36, n. 01, p. 044–055, 2 fev. 2015.
- MCWILLIAMS, B. D.; TORRES, A. G. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Adhesins. *Microbiology spectrum*, v. 2, n. 3, 2 maio 2014.
- MESSINA, J. A. et al. Hospital Readmissions in Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 37, n. 3, p. 281–288, 21 dez. 2015.
- MODI, A. R.; KOVACS, C. S. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. v. 87, n. 10, p. 633–639, 1 out. 2020.
- MOI LIN LING; ANUCHA APISARNTHANARAK; MADRIAGA, G. O. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 60, n. 11, p. 1690–1699, 1 jun. 2015.
- MOHSEN ARZANLOU; WERN CHERN CHAI; VENTER, H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in Biochemistry*, v. 61, n. 1, p. 49–59, 28 fev. 2017.
- MORALES-LÓPEZ, S. et al. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 13, n. 04, p. 265–273, 30 abr. 2019.
- NYAWALE, HA. Incidence, bacteria etiology and factors associated with ventilator associated pneumonia among patients on mechanical ventilator in intensive care units at tertiary hospitals. Dar Es Salaam: Muhimbili University of Health and Allied Sciences; 2020.
- NAUM, M.; BROWN, E. W.; MASON-GAMER, R. J. Is 16S rDNA a Reliable Phylogenetic Marker to Characterize Relationships Below the Family Level in the Enterobacteriaceae? *Journal of Molecular Evolution*, v. 66, n. 6, p. 630–642, 27 maio 2008.
- NEMEC, A. Classification and nomenclature of the genus *Acinetobacter*. 2016.

NÚÑEZ, SEBASTIÁN ARIEL et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes em ventilação mecânica prolongada: descrição, fatores de risco associados à mortalidade e desempenho do escore SOFA. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, p. e20200569, 23 jun. 2021.

NUSSENBLATT, Veronique et al. Ventilator-Associated Pneumonia: Overdiagnosis and Treatment Are Common in Medical and Surgical Intensive Care Units. v. 35, n. 3, p. 278–284, 12 fev. 2014.

OLIVEIRA, A. C.; DAMASCENO, QUÉSIA SOUZA; RIBEIRO. Infecções relacionadas à assistência em saúde: desafios para a prevenção e controle. *REME rev. min. enferm*, p. 445–450, 2023.

OLIVEIRA, Junio; REYGAERT, Wanda C. Gram negative bacteria. 2019.

OCTAVIA, Sophie; LAN, Ruiting. The family enterobacteriaceae. *The prokaryotes*, v. 9, p. 223- 86, 2014.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 5, p. 888–906, 10 mar. 2020.

PATERSON, D. L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of Infection Control*, v. 34, n. 5, p. S20–S28, 1 jun. 2006.

PILMIS, B. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) infections: are carbapenem alternatives achievable in daily practice? *International Journal of Infectious Diseases*, v. 39, p. 62–67, out. 2015.

PIMENTEL, Maria Izabely Silva; MEDEIROS NETO, Carlos Alberto; MARTINS, Lamartine Rodrigues; SILVA, Mariana Quitéria de Moraes; ROCHA, Igor Vasconcelos; DE OLIVEIRA, Sibebe Ribeiro. Biofilm production by resistant non-fermenting gram-negative bacilli from intensive care units. *Revista de Prevenção de Infecção e Saúde*, [S.l.], v. 6, p. 9732, 2020.

PÉREZ, F.; ADACHI, J. A.; BONOMO, R. A. Antibiotic-Resistant Gram- Negative Bacterial Infections in Patients With Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, v. 59, n. suppl\_5, p. S335–S339, 15 nov. 2014.

PRINA, E. et al. Risk Factors Associated with Potentially Antibiotic-Resistant Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 12, n. 2, p. 153–160, 1 fev. 2015.

PAUL-HENRI WICKY; D'HUMIÈRES, C.; JEAN-FRANÇOIS TIMSIT. How common is ventilator-associated pneumonia after coronavirus disease 2019? Current opinion in infectious diseases/Current opinion in infectious diseases, with evaluated MEDLINE, v. 35, n. 2, p. 170–175, 18 jan. 2022.

PATRICIA et al. Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. *Environmental Science & Technology*, v. 49, n. 20, p. 11993–12004, 28 set. 2015. Portaria GM/MS no 2616, de 12-05-1998 | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais

- PUGH, R. et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. 5 out. 2011.
- PURO, V. et al. Pillars for prevention and control of healthcare-associated infections: an Italian expert opinion statement. v. 11, n. 1, 20 jun. 2022.
- PAPP-WALLACE, K. M. et al. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 55, n. 11, p. 4943–4960, 1 nov. 2011.
- PLATA-MENCHACA, E. P.; FERRER, R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, v. 35, n. Suppl3, p. 25–29, 24 out. 2022.
- QI, L. et al. Relationship between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Biofilm- Specific Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, v. 7, 12 abr. 2016.
- RABINA DUMARU; BARAL, R.; LOK BAHADUR SHRESTHA. Study of biofilm formation and antibiotic resistance pattern of gram-negative Bacilli among the clinical isolates at BPKIHS, Dharan. *BMC Research Notes*, v. 12, n. 1, 18 jan. 2019.
- RAMPELOTTO, P. H. et al. Exploring the Hospital Microbiome by High-Resolution 16S rRNA Profiling. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 12, p. 3099, 25 jun. 2019.
- RAMI SOMMERSTEIN et al. Patterns in the longitudinal oropharyngeal microbiome evolution related to ventilator-associated pneumonia. v. 8, n. 1, 22 maio 2019.
- RANA G, SHARMA S, HANS C. Ventilator-associated pneumonia in the ICU: Microbiological Profile. *J Bacteriol Mycol* 4: 165-168. 2017.
- RAINER FOLLADOR et al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microbial genomics*, v. 2, n. 8, 25 ago. 2016.
- REVELAS, A. Healthcare - associated infections: A public health problem. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*, v. 53, n. 2, p. 59–59, 1 abr. 2012.
- RICHARDS, M. P. et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Critical Care Medicine*, v. 27, n. 5, p. 887–892, 1 maio 1999.
- RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA (Chicago, Ill.)*, v. 323, n. 20, p. 2052–2052, 26 maio 2020.
- ROCK, C.; DONNENBERG, M. S. Human pathogenic Enterobacteriaceae. 2014

ROBERTS, R. R. et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial-Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: Implications for Antibiotic Stewardship. **Clinical infectious diseases/Clinical infectious diseases (Online. University of Chicago. Press)**, v. 49, n. 8, p. 1175–1184, 15 out. 2009.

ROBINSON, T. P. et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 110, n. 7, p. 377–380, 1 jul. 2016.

SADER, H. S. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. **International journal of antimicrobial agents**, v. 43, n. 4, p. 328–334, 1 abr. 2014.

SANTOS, I. A. L.; NOGUEIRA, J. M. R.; MENDONÇA, F. C. R. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC*, 2015; 47(1/2): 5-12.

SATTAR, F. A. A. et al. Incidence of Ventilator-associated pneumonia in the critical care unit at Kenyatta National Hospital, a public tertiary care hospital. **East African Medical Journal**, v. 95, n. 6, p. 1613–1623, 2018.

SIEVERT, D. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare- Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 34, n. 1, p. 1–14, 1 jan. 2013.

SHINDO, Y. et al. Risk Factors for Drug-Resistant Pathogens in Community-acquired and Healthcare-associated Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 188, n. 8, p. 985–995, 15 out. 2013.

SMITH, H. Z.; KENDALL, B. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551704/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

SOTTILE, F. D. et al. Nosocomial pulmonary infection. *Critical Care Medicine*, v. 14, n. 4, p. 265–270, abr. 1986.

SOUZA, D.; GEÍZA SÁ; MOREIRA, M. Pneumonias associadas à ventilação mecânica e a suscetibilidade aos antimicrobianos dos micro-organismos isolados de pacientes da unidade de terapia intensiva de um hospital público mineiro. *HU Revista*, v. 47, p. 1–7, 10 fev. 2022.

SOUZA, J.; DIAS, F. R.; ALVIM, H. G. de O. Resistência bacteriana aos antibióticos. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, Brasil, São Paulo, v. 5, n. 10, p. 281–293, 2022.

STORR, J. et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. v. 6, n. 1, 10 jan. 2017.

STROCKBINE, N. A. et al. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*. *Manual of Clinical Microbiology*, p. 685–713, 26 maio 2015.

SU YOUNG CHI et al. Bacterial Pathogens of Ventilator Associated Pneumonia in a Tertiary Referral Hospital. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, v. 73, n. 1, p. 32–32, 1 jul. 2012

SUJATA BAIDYA et al. Biofilm Formation by Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Units in a Tertiary Care Hospital: An Armor for Refuge. *BioMed Research International*, v. 2021, p. 1–10, 28 maio 2021.  
TAMBYAH, P. A.; MAKI, D. G. Catheter-Associated Urinary Tract Infection Is Rarely Symptomatic. v. 160, n. 5, 13 mar. 2000.

TANZINA NUSRAT et al. Antibiotic resistance and sensitivity pattern of Metallo- $\beta$ -Lactamase Producing Gram-Negative Bacilli in ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit of a public medical school hospital in Bangladesh. **Hospital practice**, v. 48, n. 3, p. 128–136, 6 maio 2020.

TANWAR, J.; SHARMA, M.; PARMAR, A.; TEHRI, N.; VERMA, N.; GAHLAUT, A.; et al. Antibacterial potential of silver nanoparticles against multidrug resistant bacterial isolates from blood cultures. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*. [S.l.], Mar. 2020.

THAO T.B. NGUYEN et al. **Hospital-acquired pneumonia in an intensive care unit in Vietnam: clinical characteristics and pathogenic...** Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/344477798\\_Hospital-acquired\\_pneumonia\\_in\\_an\\_intensive\\_care\\_unit\\_in\\_Vietnam\\_clinical\\_characteristics\\_and\\_pathogenic\\_bacteria](https://www.researchgate.net/publication/344477798_Hospital-acquired_pneumonia_in_an_intensive_care_unit_in_Vietnam_clinical_characteristics_and_pathogenic_bacteria)>. Acesso em: 10 maio. 2024.

TIMSIT, J.-F.; PILMIS, B.; ZAHAR, J.-R. How Should We Treat Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 38, n. 03, p. 287–300, jun. 2017.

TIMSIT, J.-F.; HARBARTH, S.; CARLET, J. De-escalation as a potential way of reducing antibiotic use and antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Medicine*, v. 40, n. 10, p. 1580–1582, 17 set. 2014.

THADEN, J. T. et al. Rising Rates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Community Hospitals: A Mixed-Methods Review of Epidemiology and Microbiology Practices in a Network of Community Hospitals in the Southeastern United States. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 35, n. 8, p. 978–983, 1 ago. 2014.

THADEN, J. T.; POGUE, J. M.; KAYE, K. S. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*, v. 8, n. 4, p. 403–416, 6 jul. 2016.