

# AVALIAÇÃO SEQUENCIADA DOS ANTIMICROBIANOS NO TRATAMENTO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV) EM PACIENTES INTERNADOS EM UTI ADULTO

## EVALUATION OF ANTIMICROBIALS IN THE TREATMENT OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA (VAP) IN PATIENTS HOSPITALIZED IN AN INTENSIVE CARE UNIT

CAROLINE GOMES DOBROVOLSKI<sup>1</sup>, MARIANA VETTORAZZI<sup>2</sup>, EDMAR MIYOSHI<sup>3</sup>, SINVALDO BAGLIE<sup>3\*</sup>

1. Farmacêutica Residente multiprofissional em Neonatologia Hospital Universitário da Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2. Farmacêutica Especialista multiprofissional em Intensivismo; 3. Professor Doutor, Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

\* Departamento de Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Av. Carlos Cavalcanti, 4748, Bairro Uvaranas, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. CEP: 84030-900. [sinvaldobaglie@uepg.br](mailto:sinvaldobaglie@uepg.br)

Recebido em 16/11/2020. Aceito para publicação em 21/01/2020

### RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) se encontra dentro das infecções relacionadas à assistência à saúde com grande número de morbidade e mortalidade dentro das Unidades de Terapia Intensiva (UTI). O aumento da resistência bacteriana e consequentemente diminuição de possibilidades terapêuticas agravam este quadro. O objetivo deste estudo foi a análise das bactérias mais frequentes em PAV e a suscetibilidade diante dos antimicrobianos usados para o tratamento. Realizou-se pesquisa retrospectiva documental durante 12 meses e os dados referentes a culturas, antibiogramas e prescrições foram obtidos por análise de prontuário dos pacientes. A taxa de mortalidade detectada na UTI, para os dados dos indivíduos que apresentaram PAV através de amostras de cultura positiva foi de 39,6%. Dos patógenos encontrados, 80% foram Gram-negativos, predominando *Pseudomonas aeruginosa* e 20% de Gram-positivos predominando *Staphylococcus aureus*, ambos representaram maior número de óbitos, sem investigar correlação direta. O tratamento empírico foi aplicado a 92% dos pacientes e destes 43,1% apresentaram resistência nos exames posteriores de antibiograma. O estudo corrobora com a ideia de tratamento guiado por cultura e determinação do estudo de forma sequenciada dos micro-organismos causadores de PAV.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antimicrobianos; Infecção; PAV, UTI

### ABSTRACT

Ventilation-associated pneumonia (VAP) are found within health care-related infections with a high number of morbidities and mortality in Intensive Care Units (ICU). The increase of the bacterial resistance and consequently decrease of therapeutic possibilities aggravate this situation. The objective of this study was the analysis of the most frequent bacteria in VAP and the susceptibility to antimicrobials used for treatment. Performed documentary retrospective research during 12 months and data on cultures, antibiograms and prescriptions were obtained by analysis of the patients' records. The mortality rate detected in ICU was 39,6%. Of the pathogens found, 80% were gram-negative, predominantly *Pseudomonas aeruginosa* and 20% of Gram-positives predominating *Staphylococcus aureus*, both represented

a higher number of deaths, but correlation these data were not investigated. The empirical treatment was applied to 92% of the patients and of these 43.1% presented resistance in the subsequent antibiogram exams. The study supports the idea of culture-guided treatment and the determination of the study in a sequential manner of VAP causing micro-organisms.

**KEYWORDS:** antimicrobials, infection, ventilator-associated pneumonia, UCI.

### 1. INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) são definidas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como condição resultante de reação adversa a presença de um agente infeccioso ou tóxico adquirido na admissão do paciente, classificada assim quando não existe evidências de infecção presente no momento da admissão<sup>1</sup>. A Portaria n° 2.616/98 do Ministério da Saúde (Brasil), define-as como infecção adquirida após admissão do paciente, com manifestação 48h depois da admissão ou antes quando realizado procedimentos clínicos invasivos e é considerado um importante risco aos usuários dos serviços de saúde.<sup>2</sup>

No Brasil, a incidência de IRAS parece ser maior nos hospitais universitários/ensino do que nos demais hospitais da comunidade, devido à maior gravidade das doenças, casos ou procedimentos mais complicados, interação mais efetiva dos pacientes hospitalizados com equipe multiprofissional, estudantes e outros membros da equipe, internação de pacientes imunossuprimidos, aumento de resistência bacteriana<sup>3</sup>. Estas estão também associadas ao número considerável de óbitos, relacionadas a fatores como comorbidades, pneumonia associada ou não a ventilação mecânica, intubação orotraqueal e traqueostomia<sup>4</sup>.

A ventilação mecânica (VM) é utilização de uma máquina que realiza a manutenção da troca gasosa essencial do paciente, sendo muito útil em unidades de

terapia intensiva (UTI)<sup>5,6</sup>. Porém, estudos apontam que a presença do tubo endotraqueal permite microaspirações de secreções subglóticas, secreções orofaríngeas, formação de biofilmes no seu interior, dentre outras circunstâncias, que influenciam na probabilidade de infecção nos pulmões do paciente e consequentemente possível desenvolvimento de pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV)<sup>7,8</sup>.

A PAV é considerada como uma das IRAS mais incidentes e responsável pelo aumento de morbidade e mortalidade nas UTIs<sup>5,9</sup>. Alguns fatores são considerados de risco, por contribuírem para o aumento desta incidência, como maior tempo de internação, doenças base do sistema nervoso central, paciente politraumatizado, doenças crônicas, posição supina do paciente, falência pulmonar crônica, uso de bloqueadores gástricos, múltiplas intubações durante a internação, tubos nasogástricos, entre outros<sup>9,10,11</sup>.

Algumas estratégias de cuidado e prevenção (*bundle*) vêm sendo propostas e implantadas com o objetivo de favorecer a redução da incidência de PAV como por exemplo, elevação da cabeceira da cama do paciente, higiene oral com solução de clorexidina, profilaxia de úlceras por estresse, avaliação diária de sedação e possibilidade de extubação, estratégias promovidas pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), além de higiene das mãos (profissionais da saúde), prevenção de broncoaspiração e circuito ventilatório<sup>5</sup>.

Infelizmente não existe ainda um padrão de diagnóstico ouro para PAV, os sintomas apresentados são inespecíficos e podem aparecer em outras doenças, entretanto alguns achados podem nortear o caminho do diagnóstico<sup>12</sup>. Os principais critérios, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>13</sup>, são baseados em radiografia do tórax, sinais e sintomas e exames laboratoriais, são eles: presença de infiltrado, opacificação e/ou cavitação em duas ou mais radiografias de tórax seriadas, presença de, pelo menos, uma destas características: leucocitose ( $> 12000$  cel/mm<sup>3</sup> ou leucopenia ( $< 4000$  cel/mm<sup>3</sup>), febre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), além da presença de, pelo menos, duas destas características: surgimento de secreção purulenta, aumento da secreção respiratória e necessidade de aspiração, piora da troca gasosa, início ou piora da tosse e dispnéia ou taquipnéia.

Os principais riscos relacionados ao desenvolvimento de infecções respiratórias por cepas multirresistentes em UTIs incluem ventilação mecânica, imunossupressão do paciente, uso irracional de antibióticos, período de internação superior a cinco dias, recursos humanos limitados, infecções cruzadas e vigilância epidemiológica ineficiente<sup>14</sup>.

A antibioticoterapia empírica tardia e/ou inadequada associa-se fortemente à letalidade das infecções por PAV<sup>15</sup>. A seleção do antibiótico (ATB) para tratamento empírico deve ocorrer de acordo com situação de cada paciente e considerar, principalmente, o risco de patógenos multirresistentes, padrão de suscetibilidade antimicrobiana local e utilização pelo paciente de antibioticoterapias anteriores recentes, visando a não

utilização da mesma classe de ATB<sup>16</sup>. Porém, existe grande dificuldade de adaptação do tratamento empírico, com isso a estratégia de descalonamento (escolha do ATB a partir do resultado da cultura) mostrou-se eficiente na diminuição do uso de ATB, no tempo de tratamento e mortalidade<sup>17</sup>.

Desse modo, a necessidade de controle das IRAS e avanço de resistência bacteriana nas UTIs, retratam a importância de estudo da frequência de bactérias na UTI adulto e também o padrão de resistência e sensibilidade frente aos ATB utilizados para o tratamento de PAV.

Diante ao exposto, o objetivo deste estudo foi descrever os principais micro-organismos causadores de PAV, e a resistência e sensibilidade frente aos antibióticos utilizados no tratamento de pacientes internados na UTI em Hospital de Ensino.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se pesquisa retrospectiva documental. Foram analisados prontuários dos pacientes, maiores de 18 anos, internados nos 20 leitos da UTI, para pacientes adultos do Hospital Universitário estudado, com pedido de cultura e antibiograma de aspirado traqueal, com prescrição de antimicrobianos e submetidos à VM durante o internamento, diagnosticados com PAV de acordo com os critérios preconizados pela ANVISA (Brasil).

Os dados foram referentes ao período de 1 de janeiro à 31 de dezembro de 2018 (12 meses) e disponibilizados através do sistema eletrônico GSUS. Um formulário específico (anexo A) foi utilizado para coleta dos dados e análise de parâmetros como: tempo de internação, pedidos de cultura, micro-organismos isolados, quais ATBs empíricos usados, resistência e sensibilidade após teste de antibiograma, quais ATBs usados após o resultado da cultura e desfecho (óbito/alta), foi feita através do programa Microsoft Office Excel for Windows®.

Os dados para consulta do número de pacientes internados diagnosticados com PAV nesse período de 12 meses foram cedidos pelo Núcleo de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar (NUCIH). Ao total foram 63 prontuários analisados, dos quais apenas 51 foram adicionados nesse estudo, que obtiveram diagnóstico de cultura de amostras positivas.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, através da emissão do parecer substanciado de número 89310818.2.0000.0105.

## 3. RESULTADOS

A taxa de mortalidade encontrada na UTI adulto foi de 39,6% para os dados de indivíduos que apresentavam PAV, dentre outras comorbidades e obtiveram diagnóstico através de cultura positiva, no período estudado. Em relação ao gênero, obteve-se um predomínio do gênero masculino com 68,6%. A média de idade dos pacientes foi de 62 anos com desvio padrão de  $\pm 21,5$  anos, idade mínima 19 anos e idade máxima 93 anos. O tempo médio de internação foi de  $24,5 \pm 4,5$  dias de desvio padrão.

Dos antimicrobianos testados e número de amostras,

os antimicrobianos que apresentaram maior frequência foram: Gentamicina (68), Ciprofloxacino (68), Meropenem (59), Piperacilina + Tazobactam (59), indicando resistência de 27,9%, 36,8%, 17% e 20,3% respectivamente. Além disso, a Piperacilina + Tazobactam apresentou maior porcentagem de intermediário na avaliação do resultado do antibiograma com (13,5%), seguido de Ciprofloxacino (5,9%) e Ceftriaxona (4,2%). As demais frequências estão demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição do perfil de sensibilidade dos micro-organismo frente aos antimicrobianos testados.

Antimicrobianos	Amostras testadas	Sensibilidade		Resistência		Intermediário	
			%	N	%	N	%
Gentamicina	68	8	70,6	19	27,9	1	1,47
Ciprofloxacino	68	9	57,3	25	36,8	4	5,9
Meropenem	59	9	83	10	17	0	0
Piperacilina + Tazobactam	59	9	66,1	12	20,3	8	13,5
Ceftazidima	56	2	57,1	22	39,3	2	3,6
Imipenem	55	5	81,8	10	18,2	0	0
Cefepima	55	1	56,4	22	40	2	3,6
Ceftriaxona	47	2	46,8	23	48,9	2	4,2
Ampicilina + Sulbactam	46	2	26,1	34	73,9	0	0
Ampicilina	46		6,5	43	93,5	0	0
Sulfametoxazol + Trimetoprima	39	8	71,8	11	28,2	0	0
Amicacina	33	8	84,8	4	12,1	1	3,03
Cefazolina	24		20,8	19	79,2	0	0
Levofloxacino	22	6	72,7	6	27,3	0	0
Vancomicina	15	5	100	0	0	0	0
Teicoplanina	14	4	100	0	0	0	0
Oxacilina	14		42,5	8	57,1	0	0
Colistina	13	1	84,6	2	15,4	0	0
Clindamicina	13		38,5	8	61,5	0	0
Penicilina	13		7,7	12	92,3	0	0
Linezolida	10	0	100	0	0	0	0
Doxicilina	9		88,9	1	11,1	0	0
Azitromicina	9		11,1	8	88,9	0	0
Norfloxacino	2		50	1	50	0	0
Polimixina B	1		100	0	0	0	0
Aztreonam	1		0	1	100	0	0

Fonte: os autores.

Dentre as 75 amostras de cultura positivas, os micro-organismos Gram-negativos foram os mais frequentes sendo 80% dos casos. As espécies mais representativas foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Para os micro-organismos Gram positivos a frequência foi dos demais 20%, sendo prevalente *Staphylococcus aureus*

(Tabela 2).

**Tabela 2.** Frequência de micro-organismos Gram-negativos e Gram-positivos.

	Micro-organismo	Número de amostras	Frequência (%)
Gram positivos 20%	<i>Staphylococcus aureus</i>	14	70%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	5%
Gram negativos 80%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	16,2%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	15%
	<i>Escherichia coli</i>	8	10%
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	6,2%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	5%
	<i>Enterobacter aerogenes</i> /	4	5%
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	5%
	<i>Citrobacter freundii</i>	3	3,7%
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,5%
	<i>Citrobacter koseri</i>	1	1,2%
	<i>Citrobacter diversus</i>	1	1,2%
	<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1,2%
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1,2%
	<i>Raoltella planticola</i>	1	1,2%

Fonte: os autores.

Na análise dos micro-organismos isolados, todos os *Staphylococcus aureus* foram testados para MRSA, sendo utilizado tais antimicrobianos pós cultura: Vancomicina, Piperacilina + Tazobactam e Sulfametoxazol + Trimetoprima, conforme demonstrado na Tabela 3 e 4.

**Tabela 3.** *Staphylococcus aureus* testados para MRSA, número e porcentagem.

	Gram Positivos	
	Número	Porcentagem
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	70
<i>Staphylococcus aureus</i> testadas para MRSA	14	100
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	8	57,1

Fonte: os autores.

A análise nos prontuários da mortalidade retrospectiva aponta para os micro-organismos *Pseudomonas aeruginosa* com 6 casos e destes com maior resistência à Cefepima, Ceftazidima e Piperacilina + Tazobactam, e para *Staphylococcus aureus* com 5 casos mostrando maiores resistências a Penicilina, Gentamicina e Azitromicina. Não há possibilidade pelos dados de correlacionar se a morte tem como fator direto e único as infecções por estes micro-organismos, muito provavelmente é multifatorial e amplamente relacionada a doença de base. A Tabela 4 relaciona os dois principais patógenos envolvidos nos casos de

PAV e o perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos.

**Tabela 4.** Distribuição em números de cepas dos micro-organismos principais frente aos antibióticos (ATBs) e seu perfil de sensibilidade (S) e resistência (R).

ATBs	<i>P. aeruginosa</i>				<i>S.aureus</i>			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Ampicilina	-	-	1	4	-	-	-	-
Ampicilina + Sulbactam	-	-	1	4	-	-	-	-
Cefazolina	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepima	9	36	2	8	-	-	-	-
Ceftazidima	9	36	2	8	-	-	-	-
Ceftriaxona	1	4	1	4	-	-	-	-
Ciprofloxacino	11	44	-	-	6	24	-	-
Colistina	3	12	-	-	-	-	-	-
Clindamicina	-	-	-	-	5	20	1	4
Sulfametoxazol + trimetoprima	-	-	-	-	6	24	-	-
Imipenem	11	44	2	8	-	-	-	-
Meropenem	11	44	2	8	-	-	-	-
Levofloxacino	8	32	-	-	3	12	-	-
Piperacilina + Tazobactam	8	32	2	8	-	-	-	-
Azitromicina	-	-	-	-	1	4	2	8
Amicacina	12	48	-	-	-	-	-	-
Gentamicina	10	40	1	4	4	16	2	8
Doxicilina	-	-	-	-	3	12	-	-
Oxacilina	-	-	-	-	6	24	-	-
Linezolida	-	-	-	-	6	24	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-	6	24	-	-
Vancomicina	-	-	-	-	6	24	-	-
Penicilina	-	-	-	-	1	4	4	16
Polimixina B	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacino	-	-	-	-	1	4	-	-
Aztreonam	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte: os autores.

Dos 51 pacientes diagnosticados com PAV através de cultura positiva, 47 (92%) receberam tratamento com ATB empírico, sendo que destes 22 (43,1%) os patógenos apresentaram resistência ao ATB escolhido empiricamente e 25 (56,8%) apresentaram sensibilidade.

#### 4. DISCUSSÃO

Dentro da UTI, a PAV continua sendo um sério problema de infecção nos pacientes internados, afetando no custo hospitalar, tempo de internação e taxa de mortalidade<sup>5,9,18,19</sup>. No presente estudo a taxa de mortalidade dos pacientes diagnosticados com PAV através de cultura positiva, foi de 39,6% percentual acima do encontrado no estudo de Rocha *et al.* (2008)<sup>20</sup> com 32,1%, Souza-Oliveira *et al.* (2016)<sup>21</sup> 35% e abaixo do encontrado por Guimarães *et al.* (2006)<sup>22</sup> com 44,3% e por Vettorazzi *et al.* (2019)<sup>23</sup> com 54%, pesquisa realizada na mesma instituição do presente estudo, de pacientes diagnosticados com PAV em 2017, através dos critérios estipulados pela ANVISA. Entretanto permanece dentro do percentual de 14% a 70% estipulado pelo estudo de Gvozdenović *et al.* (2012)<sup>24</sup>, não se pode afirmar que os óbitos aconteceram exclusivamente por PAV, visto que os pacientes apresentam outras complicações no ambiente de UTI e as variações nas taxas de mortalidade também

dependem de fatores como idade, evolução de doença crônica, patógenos resistentes, diferenças epidemiológicas e geográficas entre setores do mesmo hospital, entre UTIs e entre hospitais<sup>11,19,25,26</sup>.

O gênero masculino mostrou-se prevalente em relação ao gênero feminino, neste estudo, resultado também alcançado por outros trabalhos, que investigaram as características dos pacientes diagnosticados com PAV e perfis epidemiológicos nas UTIs<sup>27,28,29</sup>. Entretanto não é possível dizer que existe maior vulnerabilidade para aquisição de PAV, mas é inegável a maior presença dessa classe dentro das UTIs, podendo indicar busca tardia aos serviços de saúde, dentre outros fatores.<sup>30,31</sup>

No atual estudo, a média de idade dos pacientes foi de 62 anos, semelhante nas médias encontradas por Frota *et al.* (2014)<sup>32</sup> e Chi *et al.* (2012)<sup>33</sup>. A demanda de indivíduos com idade mais avançada pode se dar ao fato de mudanças físicas relacionadas ao processo de envelhecimento, situações estressantes dentre outras, que se associadas ajudam no aumento da vulnerabilidade a doenças e elevadas condições de risco<sup>29</sup>.

A média do tempo de permanência na UTI adulto, neste estudo, foi de 24,5 dias, divergindo de outros estudos, onde o tempo de internação foi maior, como Souza-Oliveira *et al.* (2016)<sup>21</sup> e Oliveira (2015)<sup>12</sup>, sendo os dois, o tempo encontrado de 35 dias.

Um total de 80,9% dos pacientes, obtiveram diagnóstico para PAV através da positividade das culturas, semelhante às pesquisas de Medell *et al.* (2012)<sup>34</sup>, Avarnitis *et al.* (2014)<sup>18</sup> e Piskin *et al.* (2012)<sup>35</sup>, que encontraram 82,05%, 84,5% e 90% respectivamente. A utilização de técnicas de cultura quantitativa das secreções respiratórias demonstra ser fundamental para a identificação do patógeno, auxiliando no diagnóstico e também contribuindo na escolha de terapia adequada, visto que a seleção do antibiótico será direcionada para aquele agente etiológico encontrado, já que barreiras ligadas ao uso excessivo de antibiótico e resistência microbiana continuam a aumentar<sup>36</sup>.

Os micro-organismos Gram negativos representam os patógenos causadores de PAV mais comuns<sup>26,37,38</sup>. O mesmo foi observado neste estudo, onde a maior frequência de micro-organismos Gram-negativos foi *Pseudomonas aeruginosa* (16,5%) ao passo que dos Gram positivos prevaleceu o *Staphylococcus aureus* (70%), sendo observado também por Rocha *et al.* (2008)<sup>30</sup>, Chi *et al.* (2012)<sup>33</sup> e Carvalho *et al.* (2008)<sup>39</sup> onde aparecem entre os principais agentes etiológicos da PAV.

No presente estudo, o maior número de óbitos esteve relacionado com os patógenos *Pseudomonas aeruginosa*, demonstrando maior resistência aos antibióticos testados para Cefepima (8%), Ceftazidima (8%), Meropenem (8%), Imipenem (8%) e Piperacilina + Tazobactam (8%), e *Staphylococcus aureus* com maior resistência a Penicilina (16%), Gentamicina (8%) e Azitromicina (8%). Perfis de resistência relativamente semelhantes foram também encontrados por Injac *et al.*

(2017)<sup>37</sup> e Chaudhury *et al.* (2016)<sup>40</sup>.

O *Staphylococcus aureus* é considerado altamente patogênico, ainda que faça parte da microbiota normal de alguns indivíduos, a saber, principalmente indivíduos que trabalham em hospitais, causador de vários tipos de infecções, incluindo hospitalares<sup>41,42</sup>. A principal preocupação relaciona-se com as cepas denominadas MRSA, resistentes a maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos<sup>43</sup>. Por tal razão é preconizado o teste para detecção de MRSA, com disco de Oxacilina no antibiograma para todos *Staphylococcus aureus* isolados em amostras. Dos patógenos encontrados, todos os *Staphylococcus aureus* foram testados para MRSA no presente estudo, sendo 57,1% (8) positivos, apresentando relevância dentre os Gram-positivos. Fatores como colonização de *Staphylococcus aureus* em membros da equipe de saúde, corrobora para o aumento do aparecimento desses micro-organismos, principalmente MRSA, visto que determinados profissionais, possuem contato direto com o paciente hospitalizado<sup>44,45,46</sup>.

A terapia padrão utilizada para MRSA, após o teste de antibiograma, poder ser a vancomicina, da classe dos glicopeptídeos, considerando que MRSA é resistente a quase todos os antibióticos da classe dos B-lactâmicos, excetuando as cefalosporinas de quinta geração<sup>39,43</sup>. Observou-se então neste estudo que a terapia padrão foi obedecida em 6 dos 8 casos, nestes dois casos, houve a utilização de Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Os quatro antimicrobianos mais testados neste estudo foram Gentamicina, Ciprofloxacino, Meropenem e Piperacilina + Sulbactam. No hospital do presente estudo, a seleção dos antimicrobianos a serem testados no exame de antibiograma depende de qual patógeno foi identificado inicialmente na cultura, dispondo como base o *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* e *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST*. Portanto os ATBs testados correlacionam-se aos micro-organismos encontrados nessas amostras.

Nesta instituição, dos pacientes diagnosticados com PAV através de cultura, 92% receberam tratamento empírico, sendo que destes, 43,1% apontaram resistência nos testes de antibiograma a vários antimicrobianos. O uso de antibiótico empírico em pacientes críticos foi eficiente na diminuição da incidência de PAV, porém a seleção inadequada do antibiótico pode estar associada com aumento de mortalidade e de cepas multirresistentes<sup>47, 48</sup>. Favoravelmente ocorreu, portanto, a substituição do tratamento empírico, para guiado pela cultura em 87,2% dos pacientes diagnosticados com PAV.

A *American Thoracic Society*<sup>49</sup>, orienta que o regime de terapia empírica inicial deve obedecer ao perfil microbiológico local e cada hospital, com suas respectivas UTIs, deve estabelecer seu próprio regime, desde que este, esteja em concordância com a suscetibilidade bacteriana local. Os antimicrobianos selecionados para o tratamento empírico de PAV foram Piperacilina + Tazobactam e Meropenem.

Os patógenos causadores de PAV, sendo julgados

mais comuns, levam em consideração mudanças na microbiota normal do próprio paciente, maior virulência e maior probabilidade de aquisição de multirresistência, diminuindo assim as possibilidades de escolha de antibióticos empíricos e para o tratamento<sup>15,19,50</sup>. Devido a todos os pontos enfatizados, é de suma importância a avaliação constante do regime terapêutico utilizado no tratamento dos pacientes, sendo feita com base nos resultados das culturas, pensando sempre na possibilidade de descalonamento, visando diminuir a resistência bacteriana e toxicidade<sup>51</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, os patógenos mais frequentes encontrados foram *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, observado também maior número de óbitos dos pacientes internados na UTI com estes patógeno, entretanto este trabalho mostrou limites em verificação de correlação com uso de antimicrobiano e o óbito, por possíveis causas multifatoriais. Constatou-se também a presença relevante, dentre os Gram-positivos da cepa *Staphylococcus aureus* MRSA.

A porcentagem de substituições do tratamento, visando o tratamento por seleção dos antimicrobianos guiado por cultura, enfatiza a necessidade de um melhor delineamento de dados destes micro-organismos, bem como ajustes da escolha, pois há variação de sensibilidade nas espécies de micro-organismos de maneira localizada e com alterações do perfil ao longo do tempo.

O presente estudo contribui também para o embasamento de trabalhos futuros, com possibilidade de continuação e também de aplicação por outras instituições, para a constante avaliação dos perfis de micro-organismos e ajustes dos antibióticos usados no tratamento da PAV.

## 5. REFERENCIAS

- [1] Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008; 36(5):309-332.
- [2] Ministério da Saúde (BR). Portaria n. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. 2019
- [3] Padoveze M, Fortaleza C. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2014;48(6):995-1001.
- [4] Souza, ES *et al.* Mortality and risks related to healthcare-associated infection. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2015; 24(1):220-228.
- [5] Silva SG, Nascimento ER, Salles RK. Pneumonia associated to aqu mechanical: discursos de profissionais sobre a prevenção. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2014; 18(2):290-295.
- [6] Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van DrielML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *CochraneDatabase of Systematic Reviews* 2016.
- [7] Deem, S, Treggiari, MM. New Endotracheal Tubes Designed to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia:

- Do They Make a Difference? *Respiratory Care*, Texas.2010; 55(8):1046-55.
- [8] Pneumatikos JA, Dragoumanis, CK, Bouros, DE. Ventilator-associated Pneumonia or Endotracheal Tube-associated Pneumonia? *Anesthesiology*. 2009; 110(3):673-680.
- [9] Torres A, Niederman MS, Chastre J, *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2017; 50:1700582
- [10] Charles, Mv Pravin. Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. *Australasian Medical Journal*. 2013; 6(4):178-182.
- [11] Blot B, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, *et al.* Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2014; 42(3):601-609.
- [12] Oliveira ACS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: Impacto da resistência bacteriana, dos erros de prescrição e descalonamento de antimicrobianos na mortalidade. [Dissertação do programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Uberlândia] 2015
- [13] Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde v.2 Brasília: Anvisa, 2017.
- [14] Denys, GA.; Relich, RF.. Antibiotic Resistance in Nosocomial Respiratory Infections. *Clinics In Laboratory Medicine*. 2014; 34(2):257-270.
- [15] Fagon JY, Rello J. Targeted antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12(Suppl 9):17–22.
- [16] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(5):p61–111.
- [17] Evans, Cory R. *et al.* Keeping it Simple: Impact of a Restrictive Antibiotic Policy for Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients on Incidence and Sensitivities of Causative Pathogens. *Surgical Infection*. 2018; 19(7):672-678.
- [18] Avramitis M, Anagnostou T, Kourkoumpetis TK, Ziakas PD, Desalerms A, Mylonakis E. The Impact of Antimicrobial Resistance and Aging in VAP Outcomes: Experience from a Large Tertiary Care Center. *PLOS ONE*. 2014; 9(2):1-7.
- [19] Monteiro-Neto V, Lima-Neto LG, Abreu AG, Monteiro CRAV. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Contemporary Topics of Pneumonia*. 2017; 105-124.
- [20] Rocha Lde A, Vilela CA, Cezário RC, Almeida AB, Gontijo Filho P. Ventilator-associated pneumonia in a adult clinical-surgical intensive care unit of Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 12(1):80-85.
- [21] Souza-Oliveira A, Cunha T, Passos L, Lopes G, Gomes F, Röder D. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.2016; 20(5):437-443.
- [22] Guimarães MM, Rocco JR. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006; 32(4):339-346.
- [23] Vettorazzi M, Baglie S, Miyoshi E. Antimicrobianos no tratamento de pneumonia associada a ventilação mecânica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva adulto de hospital universitário. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2019; 26(3):07-14.
- [24] Gvozdenović, L., Kolarović, J., Šarkanović-Lukić, M., Popović, M., & Trivić, S. Incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia (our experience). *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.2012; 16(6), 599–600.
- [25] Ibrahim, EH. *et al.* The Occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia in a Community Hospital. *Chest*. 2001; 120(2):555-561.
- [26] Chittawatanarat, K *et al.* Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a Northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit. *Infection And Drug Resistance*. 2014: 203.
- [27] Huang Y, Zhou Q, Wang W, Huang Q, Liao J, Li J, Long L, Ju T, Zhang Q, Wang H, Xu H and Tu M *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia: Clinical Efficacy of Combined Antimicrobial Therapy and in vitro Drug Sensitivity Test Results. *Front. Pharmacol*. 2019; 10.
- [28] Nascimento, Maria Silvani de Moraes *et al.* Perfil Epidemiológico de Pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Adulto de um Hospital Regional Paraíba. *Temas em Saúde, João Pessoa*. 2018; 18(1):247-265.
- [29] Favarin, S. S.; Camponogara, S. Perfil dos Pacientes Internados na Unidade de Terapia Intensiva Adulto de um Hospital Universitário Rev. Enferm. UFSM, Rio Grande do Sul .2012; 2(2):320-9.
- [30] Castro, RR de, *et al.* Perfil das Internações em Unidades de Terapia Intensiva Adulto na Cidade de Anápolis – Goiás – 2012. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde*. 2016; 5(2):115-124.
- [31] Sousa MNA, Cavalcante AM, Sobreira REF, Bezerra ALD, Assis EV, Feitosa ANA. Epidemiologia das internações em uma unidade de terapia intensiva. *C&D-Revista Eletrônica da Fainor, Vitória da Conquista*, 2014; 7(2):178-186.
- [32] Frota, Oleci Pereira *et al.* Collection of tracheal aspirate: safety and microbiological concordance between two techniques. *Revista da Escola de Enfermagem da Usp*. 2014; 48(4):618-624.
- [33] CHI, Su Young *et al.* Bacterial Pathogens of Ventilator Associated Pneumonia in a Tertiary Referral Hospital. *Tuberculosis And Respiratory Diseases*. 2012; 73(1):32-37.
- [34] Medell M, Hart M, Marrero O, Espinosa F, Montes de Oca Z, Valdés R. Clínic and microbiological characterization off pneumonia in mechanically ventilated patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2009; 37(20):2709-2718.
- [35] Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Comert F, Kokturk F, *et al.* Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12(268):2-9.
- [36] Fujitani S, Cohen-Melamed MH, Tuttle RP, Delgado E, Taira Y, Darby JM. Comparison of semi-quantitative

- endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2009; 54(11):1453-61.
- [37] Injac, V *et al.* Etiology and resistance patterns of bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a respiratory intensive care unit. *Vojnosanitetski Pregled*. 2017; 74(10):954-962.
- [38] Wang, Y., Zhang, R., & Liu, W. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in ventilator-associated pneumonia at a local hospital of North-eastern China. *Infection and Drug Resistance*, 2018; 11:2249-2255.
- [39] Carvalho, RH de; Gontijo Filho, Paulo P. Epidemiologically relevant antimicrobial resistance phenotypes in pathogens isolated from critically ill patients in a Brazilian University Hospital. *Brazilian Journal Of Microbiology*. 2008; 39(4):623-630.
- [40] Chaudhury, A *et al.* Antibiotic resistance & pathogen profile in ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India. *Indian Journal Of Medical Research*. 2016; 144(3):440-446.
- [41] Ratti RP, Sousa CP. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009; 30(2):1-8.
- [42] Silva SA, Deuschle RAN, Garlet CDCM. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* nas maçanetas das portas dos quartos de um hospital da região noroeste do estado do rio grande do sul. *Rev Saúde*. 2012; 38(1):99-108.
- [43] Silva LV, Araújo MT, Santo KR, Nunes AP. Evaluation of the synergistic potential of vancomycin combined with other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011; 106(1):44-50.
- [44] Ferreira WA, Vasconcelos WS, Ferreira CM, SilvaMFP, Gomes JS. Alecrim MGC. Prevalência de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus-Amazonas. *Rev Patol Trop*. 2009; 38(2):83-92.
- [45] Pereira EPL, Cunha MLRSC. Avaliação da colonização nasal por *Staphylococcus* spp resistente à oxacilina em alunos de enfermagem. *J Bras Patol Med Lab* 2009; 45(5):361-69.
- [46] Campos GB, Souza SG, Lobão TN, Da Silva DCC, Sousa DS, Oliveira OS, *et al.* Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. *New Microbiol* 2012; 35(2):183-90.
- [47] Timsit, Jean-francois *et al.* Update on ventilator-associated pneumonia. *F100Research*. 2017; 6:2061.
- [48] Schultz, M. J., & Haas, L. E. Antibiotics or probiotics as preventive measures against ventilator-associated pneumonia: a literature review. *Critical Care*. 2011; 15(1):R18.
- [49] American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171(4):388-416.
- [50] Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respiratory care* 2005; 50(6):742-63.
- [51] Dellinger RP, Levy MM, Annane D, Gerlach H, SM Opal, Sevransky JE, *et al.* Campanha de sepsis sobrevivente: diretrizes internacionais para o tratamento da sepsis grave e choque séptico: 2012. *Critical Care Medicine* 2013; 41(2):580-637.