

PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE DE MICRORGANISMOS CAUSADORES DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UM HOSPITAL PARTICULAR – CUIABÁ-MT

Camila Melly Isidorio Moro Silva¹

Mariana Schneider Hartenberger²

Wesley André Silva³

RESUMO

A pneumonia hospitalar é definida como infecção do trato respiratório inferior. A intubação endotraqueal e o uso da ventilação mecânica são medidas terapêuticas frequentemente utilizadas em unidades de terapia intensiva, porém podem ser prejudiciais aos pacientes causando pneumonia. Regularmente a pneumonia é causada por bacilos Gram-negativos multirresistentes. Pacientes com suspeita desta enfermidade devem ser tratados rapidamente com antibióticos de amplo de forma empírica, pois não há tempo para esperar os resultados das análises laboratoriais. O objetivo deste trabalho foi identificar, descrever a prevalência e o perfil de sensibilidade dos microrganismos causadores de pneumonia associada à ventilação mecânica, durante o ano de 2016 através de uma análise retrospectiva. As principais espécies encontradas foram *Pseudomonas sp.* (45,2%), *Klebsiella sp.* (21,3%) e *Acinetobacter baumannii* (19,3%). Esta pesquisa contribui para o conhecimento da epidemiologia local, o que é fundamental para a elaboração do tratamento a ser escolhido, uma vez que o padrão de sensibilidade bacteriana pode variar entre as regiões.

Palavras-Chave: Pneumonia, Ventilação Mecânica, Resistência Bacteriana.

¹ Discente do curso de Biomedicina do Univag

² Discente do curso de Biomedicina do Univag

³ Docente do curso de Biomedicina do Univag

ABSTRACT

Hospital pneumonia is defined as infection of the lower respiratory tract. Endotracheal intubation and the use of mechanical ventilation are therapeutic measures frequently used in intensive care units, but may be harmful to patients causing pneumonia. Regularly pneumonia is caused by multiresistant Gram-negative bacilli. Patients with suspicion of this disease should be treated rapidly with broad antibiotics empirically, as there is no time to wait for the results of laboratory tests. The objective of this study was to identify the prevalence and sensitivity profile of microorganisms that cause pneumonia associated with mechanical ventilation during the year 2016 through a retrospective analysis. The main species were *Pseudomonas* sp. (45.2%), *Klebsiella* sp. (21.3%) and *Acinetobacter baumannii* (19.3%). This research contributes to the knowledge of local epidemiology, which is fundamental for the elaboration of the treatment to be chosen, since the bacterial sensitivity pattern may vary between regions.

Keywords: Pneumonia, Mechanical Ventilation, Bacterial Resistance.

INTRODUÇÃO

A intubação endotraqueal e a ventilação mecânica (VM) são medidas terapêuticas muito utilizadas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e podem salvar a vida de doentes críticos. Entretanto, essas intervenções também podem ser deletérias aos pacientes, sendo a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) uma das complicações mais comuns (RAMIREZ, 2012).

A pneumonia hospitalar é definida como infecção do trato respiratório inferior, com envolvimento do parênquima pulmonar, adquirida em ambiente hospitalar, após 48 a 72 horas de hospitalização. (CARRILHO et al., 2004). Ela é frequentemente provocada por bacilos gram-negativos entéricos multirresistentes, como a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus* e a *Legionella* também pode causar pneumonia hospitalar (MELNICL, 2014).

Nas últimas décadas, a descoberta de antibióticos eficientes no tratamento de infecções bacterianas proporcionou um grande avanço na medicina reduzindo consideravelmente o número de mortes causadas por doenças infecciosas. Entretanto, o aumento crescente do uso de antibióticos tem potencializado a seleção de cepas de bactérias resistentes a esses medicamentos (SILVEIRA et al., 2006. Apud BARBOSA, 2014).

A resistência bacteriana refere-se à capacidade das bactérias multiplicarem-se na presença de concentrações de antibióticos mais altas que as que contêm em doses ministradas em pacientes. Trata-se de um processo biológico natural que surgiu com a utilização desses fármacos no tratamento de infecções (WANNMACHER, 2004. Apud BARBOSA, 2014).

Pacientes com suspeita de pneumonia adquirida no ambiente hospitalar devem ser tratados com agentes de amplo espectro, como carbapenem, dependendo da epidemiologia local, tendo em vista que muitas infecções hospitalares são resistentes a múltiplos fármacos. É importante que a administração de antibióticos tenha início de imediato, uma vez que é observado um aumento nas taxas de morbidade e mortalidade após um atraso de mais de 8 horas no tratamento (LEVINSON, 2016).

A intervenção para pacientes com suspeita de pneumonia nosocomial necessita de rapidez e eficiência, pois essa é uma das principais causas de mortalidade e comorbidade no ambiente hospitalar. Uma vez que não há tempo para esperar os resultados das análises laboratoriais, o tratamento é realizado de forma empírica, ou seja, abrange antibióticos de amplo espectro e é baseado apenas na sintomatologia do paciente.

A administração precoce e adequada de antibióticos é um fator fundamental para que se obtenham bons desfechos. No entanto, a prescrição empírica de antibióticos eficazes tem sido um desafio. O problema reside na capacidade de o médico equilibrar a seleção do antibiótico inicial correto, que, muitas vezes, leva ao uso excessivo de fármacos de espectro mais amplo ou, pelo contrário, a escolha de antibióticos de espectro estreito, que pode aumentar o risco de um erro na seleção da cobertura empírica. (RANZANI, 2014)

Tendo em vista estas dificuldades, o tratamento da PAVM é complexo e requer o máximo conhecimento de todas as possibilidades terapêuticas disponíveis, sendo ainda fundamental o contexto epidemiológico e ambiental no qual o paciente está inserido, pois os padrões de sensibilidade bacteriana variam, não somente entre os hospitais, mas também entre as unidades de um mesmo hospital. (TEIXEIRA, 2004)

Os dados levantados neste trabalho sobre o perfil de sensibilidade dos principais causadores de PAVM podem modificar a forma como é realizado o tratamento no hospital fonte da pesquisa, direcionando os antibióticos mais eficazes nas cepas ali encontradas e proporcionando ao paciente uma terapia mais adequada e menos agressiva.

MÉTODOS

O método de pesquisa utilizado é uma análise retrospectiva dos resultados de culturas realizadas com a secreção traqueal de pacientes que fizeram uso de suporte de ventilação mecânica durante o ano de 2016 em um hospital particular. Estes resultados da identificação, quantificação e o perfil de sensibilidade dos microrganismos, foram obtidos através da base de dados eletrônica do laboratório.

No arquivo fonte foram compilados apenas os resultados de culturas consideradas positivas, utilizando como critério para essa classificação as que obtiveram crescimento de > 100.000 UFC/mL de um ou no máximo dois microrganismos, e seu devido antibiograma. Este último foi realizado através do método de Disco-Fusão, conforme estabelece o documento do CLSI M100-S25 e M100-S26 dos anos de 2015 e 2016. Para a avaliação dos halos de inibição foram utilizados os breakpoints preconizados pelo documento CLSI M100.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os antibióticos têm grande valor no âmbito hospitalar pois são utilizados para as mais diversas patologias. Porém, seu uso em excesso pode trazer consequências como o surgimento de bactérias multirresistentes. É importante ter conhecimento da prevalência dos microrganismos, juntamente com seu perfil de sensibilidade, pois estudos mostram que existe uma variação significativa de espécies entre as regiões, e até mesmo entre hospitais.

Os resultados desta análise revelam a prevalência e o perfil de sensibilidade dos microrganismos encontrados em culturas realizadas com secreção traqueal de pacientes que foram acometidos ao uso de suporte de ventilação mecânica durante seu período de internação em um hospital particular.

Durante o ano de 2016 foram realizadas 488 culturas de secreção traqueal onde 40,37% foram positivas e 59,63% negativas. Entre as positivas foram identificadas 15 espécies de bactérias e realizado as provas de sensibilidades aos antibióticos.

Tabela 1. Prevalência de microrganismos isolados em culturas positivas de secreção traqueal.

Microrganismo	Nº	%
<i>Pseudomonas sp.</i>	89	45,2
<i>Klebsiella sp.</i>	42	21,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38	19,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	3,6
<i>Proteus sp.</i>	6	3
<i>Serratia sp.</i>	5	2,5
<i>Outros</i>	4	2
<i>Burkholderia capácia</i>	2	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1
Total	197	100,00

A tabela 1 retrata a prevalência dos microrganismos causadores de PAVM, de acordo com sua frequência, sendo esta respectivamente: *Pseudomonas sp.* (45,2%), *Klebsiella sp.* (21,3%), *Acineto baumannii* (19,3%). As espécies *Pseudomonas sp.* e *Acineto baumannii*,

também são classificadas como Gram-negativos não fermentadores, pois não utilizam carboidratos ou não os degradam através da fermentação.

O predomínio dessas espécies Gram-negativas é condizente com outros estudos também realizados em diferentes regiões do Brasil (BATISTA, 2013, MOREIRA, 2013; OLIVEIRA, 2016). Além de corroborar com uma análise realizada em 2015 sobre o perfil microbiológico das PAVM acometidas em hospitais da América Latina. (SÁNCHEZ, 2015).

A *Klebsiella pneumoniae* é uma causa importante de pneumonias, bacteremias e de infecções em outros órgãos. Sua patogenicidade está intimamente associada à composição química da cápsula polissacarídica que as amostras costumam apresentar (TRABULSI, 2004). A resistência apresentada por essa bactéria a antimicrobianos nos últimos anos se tornou um problema de saúde pública e preocupação em todos os campos da saúde. Notícias sobre mortes provocadas devido a *Klebsiella pneumoniae*, produtora da enzima carbapenemase (KPC), provocaram alarde em várias partes do Brasil (MOREIRA, 2011).

As *Pseudomonas sp.* são regularmente encontradas em infecções nosocomiais, uma vez que possuem a propensão de resistir por longos períodos em circunstâncias variadas e por denotarem a eficácia no desenvolvimento de resistência aos antibióticos de larga escala (FUENTEFRÍA, 2008). É importante salientar que ela também apresenta uma variada resistência intrínseca aos antimicrobianos (ROCA, 2014). Conforme TORTORA (2000) Esta resistência é provavelmente devida a características das porinas da parede celular, que controlam a entrada de moléculas através da parede celular.

A. baumannii é um patógeno oportunista comumente associado a surtos de infecções nosocomiais, com incidência mais elevada em unidades de terapia intensiva (UTIs). Esta bactéria apresenta a ocorrência natural de genes carbapenemases intrínsecos a esta espécie (VIREITA, 2015). Essa espécie tem manifestado níveis elevados de resistência tanto intrínseca quanto adquirida aos antibióticos mais comuns. Em razão disso, é notável o aumento do uso de drogas consideradas como último recurso (GOMES, 2016).

Tabela 2. Média de resistência e sensibilidade dos antibióticos testados para os microrganismos mais prevalentes.

Antibióticos	Microrganismos							
	<i>Pseudomonas sp.</i>		<i>Klebsiella sp.</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>		Outros	
	%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
Penicilinas								
Piperaciclina + Tazobactam	35,6	64,4	78,0	22,0	100,0	0,0	14,3	85,7
Cefalosporinas								
Cefepime	57,5	42,5	83,3	16,7	100,0	0,0	21,4	78,6
Ceftriaxona	-	-	87,7	14,3	100,0	0,0	-	-
Carbapenêmicos								
Ertapenem	-	-	33,3	66,7	-	-		100,0
Meropenem	64,8	35,2	76,2	23,8	100,0	0,0	12,5	87,5
Imipenem	71,6	28,4	76,2	23,8	100,0	0,0	6,7	93,3
Monobactâmicos								
Aztreonam	73,9	26,1	85,7	14,3	100,0	0,0	21,4	78,6
Fluroquinolonas								
Ciprofloxacina	22,5	77,5	81,0	19,0	100,0	0,0	20,8	79,2
Aminoglicosídeos								
Amicacina	24,7	75,3	0,0	100,0	84,2	15,8	12,5	87,5
Gentamicina	100,0	0,0	100,0	0,0	-	-	50,0	50,0
Tetraciclínas								
Tigeciclina	-	-	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0
Agentes diversos								
Polimixina B	1,1	98,9	0,0	100,0	2,6	97,4	76,9	23,1

A tabela 2 retrata a sensibilidade dos principais microrganismos causadores de PAVM, onde é possível observar a predominância de espécies multirresistentes às diversas classes de antimicrobianos.

De acordo com TORTORA (2000), as principais formas de atuação das drogas antimicrobianas são o dano à membrana plasmática, a inibição da síntese de ácidos nucleicos, inibição da síntese de metabolismos essenciais, inibição da síntese de parede celular e inibição da síntese de proteínas. São considerados antibióticos de amplo espectro aqueles que acometem numerosas bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas.

Na publicação de CARNEIRO (2008), é relatado uma elevada utilização de carbapenêmicos devido seu amplo espectro, sendo a droga de escolha mais efetiva para tratamentos em de doenças graves como PAVM.

As cepas *A. baumannii* encontradas nesse estudo demonstraram ser completamente (100%) resistentes ao grupo dos carbapenêmicos. De acordo com VIEIRA (2015), ainda que esses fármacos se apresentem como uma das principais opções terapêuticas no combate à infecções causadas por este microrganismo, os mesmos apresentam a capacidade em responder rapidamente as mudanças de pressão seletiva ambiental.

O grupo das *Pseudomonas sp.* apresentaram 64,8% de resistência ao Meropenem e 71,6% ao Imipenem. Esse mecanismo de resistência através da produção de carbapenemases é de grande importância, pois normalmente as cepas produtoras dessas enzimas são resistentes não apenas a estes antibióticos, mas também a outras drogas beta-lactâmicas comumente usadas para o tratamento. Além disso, a disseminação de clones produtores de carbapenemases é um importante fator para o declínio da susceptibilidade a estas drogas (POLLOTO, 2010).

A *K. pneumoniae* apresentou o mesmo índice de resistência (76,2%) para Meropenem e Imipenem, e um nível relativamente inferior (33,3%) para Ertapenem. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), é uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas (enterobactérias), e sua detecção em isolado bacteriano confere resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, além de inativar penicilinas, cefalosporinas e monobactâmico (DIENSTMANN, 2010). Ela ainda é uma bactéria que expressa resistência a até 95% dos antimicrobianos existentes no mercado farmacêutico, sendo uma das principais causas de falha terapêutica, a produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) por esta bactéria. (BRADFORD, 2001 apud MOREIRA, 2011).

A disseminação das classes produtoras de ESBL levou ao uso frequente dos carbapenêmicos, e como consequência surgiram em escala mundial grupos produtores de carbapenemases, que ocasionam elevados níveis de resistência, não só a carbapenêmicos, mas a todos os antibióticos betalactâmicos, incluindo cefalosporinas de largo espectro (MONIZ, 2016).

Segundo SANTOS (2010), os grupos de antimicrobianos mais acometidos por essa resistência são as cefalosporinas de terceira geração, os monobactâmicos e eventualmente as cefalosporinas de quarta geração. As cefalosporinas de terceira geração são indutoras de betalactamases de espectro ampliado.

De acordo com a Nota Técnica 01/2013 da ANVISA, a terapia empírica apropriada para infecções por enterobactérias multirresistentes é a utilização de polimixina B ou polimixina E (colistina), em associação com um ou mais antimicrobianos, como aminoglicosídeos (gentamicina ou ampicilina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina, evitando-se a utilização de monoterapia, devido ao risco de desenvolvimento de resistência.

Segundo Al-Sweih (2011, apud GOMES, 2016), desde o surgimento da resistência à Polimixina B, ainda não surgiram outras opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por amostras de *Acinetobacter spp.*

Tabela 3. Resistência e sensibilidade geral dos antibióticos testados para todos os microrganismos.

Antibiótico	R%	S%
Penicilinas		
Piperaciclina + tazobactam	57,2	42,8
Cefalosporinas		
Cefepime	69,6	30,4
Ceftriaxona	80,9	19,1
Carbapenêmicos		
Ertapenem	18,2	81,8
Meropenem	70,5	29,5
Imepenem	73,6	26,4
Monobactâmicos		
Aztreonam	78,0	22,0
Fluroquinolonas		
Ciprofloxacina	51,6	48,4
Aminoglicosídeos		
Amicacina	7,3	92,7
Gentamicina	0,0	100,0
Tetraciclinas		
Tigeciclina	26,7	73,3
Agentes diversos		
Polimixina B	6,7	93,3

A tabela 3 apresenta a resistência e sensibilidade geral dos antibióticos testados em microrganismos Gram negativos, sendo que a resistência corresponde proporcionalmente a 53,00% do total e a sensibilidade 43,00%. Os fármacos que demonstram mais resistência

foram ceftriaxona com 80,9%, aztreonam com 78%, imepenem com 73,6% e meropenem com 70,5%. Com relação à sensibilidade podemos observar os valores mais elevados para os antimicrobianos: gentamicina com 100%, polimixina B com 93,3%, amicacina com 92,7% e ertapenem 81,8%.

Uma droga com largo espectro parece possuir uma vantagem no tratamento de uma doença por economizar um tempo valioso. A desvantagem é que grande parte da microbiota normal do hospedeiro é destruída pela droga de largo espectro. A microbiota normal compete por este tipo de droga e reprime o crescimento de patógenos ou de outros micróbios. Se determinados organismo da microbiota normal não são destruídos pelo antibiótico, mas seus competidores os são, os sobreviventes podem aumentar suas populações e tornarem-se patógenos oportunistas (TORTORA, 2000).

CONCLUSÃO

A presença significativa de microrganismos multirresistentes encontrados nos dados coletados em um hospital particular, evidencia a importância de realização de estudos para apurar suas espécies, prevalência e perfil de susceptibilidade, pois dessa forma as instituições hospitalares podem estabelecer a melhor estratégia nos tratamentos empíricos sem necessidade de ministrar doses elevadas ou de diversos fármacos simultaneamente, visto que o uso indiscriminado dos mesmos contribuem para o aparecimento de cepas multirresistentes.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 1/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Brasília (DF): ANVISA; 2013.

BATISTA, O. M. A. et al. Sensibilidade de germes relacionados à pneumonia associada à ventilação mecânica. *Journal of Research Fundamenal Care On Line*, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/5057/505750944024/>>. Acesso em 23/10/2017.

SANTOS, R. P. et al. Política de Antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, v. 30, n. 1, p. 13-21, Porto Alegre, 2010.

MONIZ, S. B. Prevalência de β -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em *Escherichia Coli* e *Klebsiella Pneumoniae* no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 5, n. 1, p. 45-51, 2016.

DIESNTMANN, R. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 46, n.1, P. 23-27, Rio de Janeiro, 2010.

POLOTTO, M. Detecção de genes de beta-lactamases de amplo espectro em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos isoladas em São José do Rio Preto – SP. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. São José do Rio Preto, 2010.

OLIVEIRA, A. C. S. et al. Ventilator-associated pneumonia: the influence of resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Associação Brasileira de Infectologia, 2016.

BARBOSA, L. A. Resistência bacteriana decorrente do uso abusivo de antibióticos: informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade, *Acervo da iniciação científica*, Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix. n. 1, 2014. Disponível em: <<http://www3.izabelahendrix.edu.br>>. Acesso em: 27/10/2017.

GOMES, D. B. C. et al. *Acinetobacter baumannii* multirresistentes: emergência de resistência à polimixina no Rio de Janeiro. Revista Vigilância Sanitária em Debate, v. 4, n. 3, p. 28-34, 2016.

ROCA, D. A. L. *Pseudomonas aeruginosa*: um adversario peligroso. Acta Bioquímica Clínica Latinoamerica, v. 48, n. 4, p. 465-474, 2014.

FUENTEFRIA, D. B. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: disseminação de resistência antimicrobiana em efluente hospitalar e água superficial. Revista Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, n. 5, p. 470-473, set./out. 2008.

VIERIA, P. B; PICOLI S. U. *Acinetobacter baumannii* Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, vol. 19, n. 2, p. 151-156, 2015.

MOREIRA, V. C. *Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos. 6ª Mostra de Produção Científica da Pós-Graduação Lato Sensu da PUC Goiás, 2011. Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br>>. Acesso em: 25/10/2017.

CARRILHO, C. M. D. M. et al. Pneumonia em UTI: Incidência, Etiologia e Mortalidade em Hospital Universitário. Disponível em: <<https://goo.gl/uuqLGV>>. Acesso em: 16/04/2016.

LEVINSON, W. Microbiologia Médica e Imunologia. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

MELNICK, J.; GEO, A. F. Brooks. Microbiologia Médica. 26ª ed. Porto Alegre; Editora Lange, 2014.

RAMIREZ P, BASSI GL, TORRES A. Measures to prevent nosocomial infections during mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care. 2012.

RANZANI, O. Pneumonia Nosocomial na Unidade de Terapia Intensiva: é possível prever a falha do tratamento? Disponível em: <<https://goo.gl/2RTwZn>>. Acesso em: 19/04/2017.

TARANTINO, A. B. Doenças Pulmonares. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002.

TEIXEIRA, P.; HERTZ, F. T.; Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 30, n. 6, São Paulo, nov./dec. 2004.

Jornal Brasileiro de Epidemiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica, v. 33, São Paulo, abril 2007.

TOTORA, Grard J. *Microbiologia*. 6ª edição. Porto Alegre. Artmed: 2000.

CARNEIRO M, SARIDASKI HO. Pneumonia associada a ventilação mecânica por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem. *Rev Panam Infectol*; v.10, p.28-33, 2008.

POSSEBON, M. I. Resistência bacteriana aos carbapenêmicos. *Revista Brasileira de Medicina*, volume 60, 2003.

SILVIA, A. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica: Protocolo de Prevenção. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 10, n. 20, jul./set. 2013.