

Dyennyfer Ferreira de Souza¹
Geíza Santos Sá²
Michel Rodrigues Moreira¹

¹Departamento de Farmácia, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares, Brasil.

²Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Municipal de Governador Valadares, Brasil.

✉ Michel Moreira

R. Manoel Byrro, 241, laboratório 809, Vila Bretas, Governador Valadares, Minas Gerais
CEP: 35032-620
✉ michel.moreira@ufjf.edu.br

Submetido: 14/04/2021
Aceito: 10/01/2022

RESUMO

Introdução: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a principal infecção relacionada com a assistência à saúde em unidades de terapia intensiva (UTIs), sendo a resistência aos antimicrobianos uma ameaça crescente. **Objetivo:** Determinar a etiologia de PAVs e o perfil de suscetibilidade dos micro-organismos aos antimicrobianos na UTI de adultos do Hospital Municipal de Governador Valadares – MG (HMGV). **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo a fim de buscar resultados das culturas de secreção traqueal e lavado broncoalveolar realizadas pelo laboratório de análises clínicas do HMGV de setembro de 2018 a agosto de 2019. A PAV foi considerada quando encontradas pelo menos 10⁶ unidades formadoras de colônia (UFC)/mL no aspirado endotraqueal e 10⁴ UFC/mL no lavado broncoalveolar. Adicionalmente, a comissão de controle de infecção hospitalar do Hospital forneceu dados de PAVs do período de janeiro a dezembro de 2017. **Resultados:** Foram 29 episódios de PAV de etiologia monomicrobiana. Os principais agentes foram *Klebsiella pneumoniae* (24,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,7%) e *Staphylococcus aureus* (17,2%). Micro-organismos multirresistentes foram isolados em 25 (86,2%) episódios, com destaque para 66,7% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, 85,7% das de *Klebsiella pneumoniae*, incluindo amostras produtoras de carbapenemase, 100% das amostras de *Staphylococcus aureus*, sendo 80% resistentes à vancomicina e 40% à linezolida. Todas as amostras de *Acinetobacter baumannii* foram consideradas pan-resistentes. Em 2017, passaram pela UTI 196 pacientes, sendo 148 (75,5%) submetidos à ventilação mecânica, com 46 (31,1%) casos de PAV. **Conclusão:** A UTI de adultos do HMGV apresenta elevadas taxas de incidência de PAV e de micro-organismos multirresistentes, sendo necessários mais e melhores estudos epidemiológicos, além de pesquisas sobre estratégias mais fáceis e de baixo custo na sua prevenção e controle. Estes achados contribuem para a escolha apropriada da terapia antimicrobiana empírica inicial dos pacientes que evoluem para um quadro de PAV na UTI.

Palavras-chave: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica; Farmacorresistência Bacteriana; Unidades de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Introduction: The ventilator associated pneumonia (VAP) is the main infection related to health care in intensive care units (ICUs), with antimicrobial resistance a growing threat. **Objective:** To determine the etiology of VAPs and the susceptibility profile of microorganisms to antimicrobials in the adult ICU of the Municipal Hospital of Governador Valadares – MG (MHGV). **Material and Methods:** A retrospective study was carried out in order to seek results from cultures of tracheal secretion and bronchoalveolar lavage performed by the clinical analysis laboratory of MHGV from September/2018 to August/2019. VAP was considered when at least 10⁶ colony-forming units (CFU)/mL were found in the endotracheal aspirate and 10⁴ CFU/mL in the bronchoalveolar lavage. In addition, the hospital's infection control committee provide some data on VAPs for the period from January to December 2017. **Results:** There were 29 episodes of monomicrobial VAP. The main agents were *Klebsiella pneumoniae* (24.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (20.7%) and *Staphylococcus aureus* (17.2%). Multidrug-resistant microorganisms were isolated in 25 (86.2%) episodes, with an emphasis on 66.7% of samples of *Pseudomonas aeruginosa*, 85.7% of samples of *Klebsiella pneumoniae*, including carbapenemase-producing samples, 100% of samples of *Staphylococcus aureus*, with 80% resistant to vancomycin and 40% to linezolid. All samples of *Acinetobacter baumannii* were considered pan-resistant. In 2017, 196 patients were admitted to the ICU, 148 (75.5%) of whom underwent to mechanical ventilation, with 46 (31.1%) cases of VAP. **Conclusion:** The adult ICU of the MHGV has high incidence rates of VAP and microorganisms that are multi-resistant to antimicrobials, requiring more and better epidemiological studies, as well as research on easier and low-cost strategies in their prevention and control. These findings contribute to the appropriate choice of the initial empirical antimicrobial therapy for patients who progressed to VAP in the ICU.

Key-words: Pneumonia, Ventilator-Associated; Drug Resistance, Bacterial; Intensive Care Units.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas com assistência à saúde (IRAS) representam grave problema de saúde pública tanto em países em desenvolvimento como o Brasil, onde os recursos humanos e financeiros são muito limitados e a minoria dos hospitais possui comissões de controle de infecções ativas, quanto em países desenvolvidos, causando aumento significativo na morbidade, na mortalidade e nos custos hospitalares.¹⁻³ No Brasil, a taxa média de prevalência é de 10,8%, em hospitais de assistência terciária.¹ Nos EUA, elas afetam cerca de 4% dos pacientes hospitalizados e as taxas de infecções adquiridas nas unidades de terapia intensiva (UTIs) são 5-10 vezes maiores que nas demais unidades, portanto, pelo menos 45% das IRAS ocorrem em pacientes internados nestas unidades, que correspondem a menos de 10% dos leitos hospitalares.^{1,4}

Entre as IRAS, a pneumonia é a segunda mais comum e a primeira em pacientes internados em UTIs, onde correspondem a cerca de 50% das infecções,^{5,6} com destaque para as pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVs), as quais representam 83% das pneumonias nestas unidades e afetam de 6% a 52% dos pacientes intubados, com uma taxa de mortalidade total que varia de 5% a 65%.⁷⁻⁹

O diagnóstico de pneumonia hospitalar é complexo, feito por critérios clínicos, radiológicos, laboratoriais e microbiológicos.⁸ Os dados clínicos e radiológicos estão ligados à baixa especificidade, e a utilização de critérios microbiológicos quantitativos aumenta a especificidade.¹⁰ Os espécimes clínicos utilizados na avaliação microbiológica incluem: aspirado endotraqueal, lavado bronco-alveolar e escovado protegido, sendo os dois últimos considerados minimamente contaminados por secreções do trato respiratório superior, porém mais caros e invasivos.¹⁰ O aspirado endotraqueal é uma alternativa de custo mais baixo, apresentando boa sensibilidade, mas com menor especificidade quando comparado com os resultados obtidos com outros espécimes clínicos.^{8,11} Entretanto, a análise do aspirado endotraqueal pela técnica quantitativa com ponto de corte de 10⁶ UFC/mL (unidades formadoras de colônias por mililitro) evidencia boa correlação com os resultados obtidos com os de espécimes minimamente contaminados.¹⁰

Os agentes etiológicos de PAVs variam de acordo com a região geográfica, hospital, unidade e população estudada¹¹ e a resistência antimicrobiana representa uma ameaça crescente a pacientes hospitalizados, com impacto na morbidade e na mortalidade, as quais apresentam taxas maiores quando causadas por microorganismos resistentes a antibióticos.¹²

Por sua gravidade, o tratamento das PAVs deve ser iniciado rapidamente, sendo empírico com antibióticos de amplo espectro até que os resultados

da cultura e dos testes de susceptibilidade a antimicrobianos estejam disponíveis, pois podem ter diversos agentes, ser polimicrobianas ou envolverem bactérias multirresistentes (MR) a antibióticos.^{13,14} Após a definição do agente causal, deve-se optar pela terapia específica com o uso de antibióticos de espectro reduzido, promovendo-se o descalonamento da terapia antimicrobiana empírica, mesmo quando o paciente responder bem ao tratamento inicial, a fim de limitar o risco de superinfecção, a resistência bacteriana, reações adversas, além de limitar os custos.^{14,15}

A terapia antimicrobiana empírica inapropriada afeta negativamente a evolução de pacientes com PAV, devendo ser adaptada de acordo com dados epidemiológicos locais e com os tempos de internação e de ventilação mecânica anteriores ao desenvolvimento da PAV,^{5,7,16} visto que as PAVs tardias, as quais ocorrem após quatro dias de ventilação mecânica, estão relacionadas mais frequentemente com bactérias resistentes.⁸

Com a emergência da pandemia causada pelo novo coronavírus (COVID-19), houve um aumento na demanda por UTIs e por suporte ventilatório em função da insuficiência respiratória provocada pelo vírus em casos mais graves. Tais pacientes, intubados e sob ventilação mecânica, apresentam risco significativamente mais elevado de desenvolver PAVs.^{17,18} Além disso, os critérios clínicos e radiológicos usados para o diagnóstico de PAV não são válidos para pacientes críticos com pneumonia causada pela infecção pelo SARS-COV-II, uma vez que estes pacientes apresentam um quadro clínico que se sobrepõe àquele causado pelas PAVs, com febre, leucocitose intensa, hipoxemia e infiltrado radiológico bilateral extenso, sendo o critério microbiológico o único a apoiar o diagnóstico de PAV em pacientes com COVID-19.¹⁹

Considerando, que há poucos estudos sobre aspectos epidemiológicos de PAVs, o objetivo deste trabalho foi determinar a etiologia de PAVs e o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos microorganismos, isolados por meio de cultura da secreção endotraqueal e do lavado broncoalveolar na UTI de adultos do Hospital Municipal de Governador Valadares – MG (HMGV).

MATERIAL E MÉTODOS

O HMGV presta atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a uma média 900 pacientes por dia, possui 275 leitos e uma UTI clínico-cirúrgica de adultos com 8 leitos, sendo referência para uma região com 1,5 milhão de habitantes e abrangendo mais de 80 municípios.

No período de setembro de 2018 a agosto de 2019, foi realizado um estudo retrospectivo a fim de buscar resultados das culturas de secreção endotraqueal e do lavado broncoalveolar, solicitadas pelos médicos

dos pacientes com suspeita de PAV internados na UTI de adultos e realizadas no laboratório de análises clínicas do mesmo por meio da semeadura em ágar sangue, chocolate e MacConkey. Foram realizadas visitas semanais ao laboratório, onde foram verificados, no banco de dados do mesmo, o quantitativo de culturas realizadas no período, o percentual de positividade, os agentes etiológicos isolados das mesmas e seus respectivos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos testados, na respectiva semana.

Adicionalmente, a comissão de controle de infecção hospitalar do hospital (CCIH) forneceu alguns dados referentes ao período de janeiro a dezembro de 2017, como o número de pacientes que estiveram internados na UTI, o número de pacientes que estiveram sob ventilação mecânica e o número de casos de PAV. A coleta de dados foi iniciada apenas após parecer final do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (número do parecer: 2.696.572).

Os isolados da cultura foram considerados agentes de PAV quando foram encontradas pelo menos 10^6 UFC (unidades formadoras de colônia)/mL no aspirado endotraqueal e 10^4 UFC/mL no lavado broncoalveolar.

As bactérias isoladas foram consideradas multirresistentes quando apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano em três ou mais classes distintas. *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia* foram classificados como multirresistentes quando apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano em quatro ou mais classes. Quando apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano

em todas as classes, podendo excluir no máximo duas categorias, foram consideradas extensivamente resistentes. E quando apresentaram resistência a todos antimicrobianos, de todas as categorias existentes, foram consideradas pan-resistentes. Em nosso trabalho, as bactérias que apresentaram sensibilidade intermediária a algum antimicrobiano foram consideradas resistentes ao mesmo.

RESULTADOS

No total, foram realizadas 37 culturas, sendo diagnosticados 29 (78,4%) casos de PAV de etiologia monomicrobiana na UTI de adultos durante o período de estudo. Os agentes mais frequentes foram *Klebsiella pneumoniae* (24,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,7%) e *Staphylococcus aureus* (17,2%). Os micro-organismos multirresistentes foram isolados em 25 (86,2%) episódios, com destaque para 66,7% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, inclusive com resistência aos carbapenêmicos, 85,7% das de *Klebsiella pneumoniae*, incluindo 5 (71,4%) amostras produtoras de carbapenemase, e 100% das amostras de *Staphylococcus aureus*, sendo 80% delas resistentes à vancomicina e 40% à linezolida. Considerando os membros da ordem Enterobacteriales, 92,3% foram multirresistentes aos antimicrobianos e 76,9% foram produtores de carbapenemases. Uma amostra de *Serratia* sp. apresentou resistência a todos os antimicrobianos testados e a outra foi considerada extensivamente resistente. Com relação aos bacilos Gram-negativos não-fermentadores, 72,7% foram multirresistentes, sendo todas as amostras de *Acinetobacter baumannii*

Tabela 1: Microorganismos multirresistentes e não-multirresistentes associados com PAV na UTI de adultos do HMGV, no período de setembro de 2018 a agosto de 2019.

Micro-organismos	Total N= 29 (%)	Multirresistentes N= 25 (86,2%)	Não-multirresistentes N= 4 (13,8%)
Gram-positivos	5 (17,2)	5 (100)	-
<i>S. aureus</i>	5 (17,2)	5 (100)	-
Gram-negativos	24 (82,8)	20 (83,3)	4 (16,7)
BGNF*	11 (37,9)	8 (72,7)	3 (27,2)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (20,7)	4 (66,7)	2 (33,3)
<i>S. maltophilia</i>	1 (3,4)	1 (100)	-
<i>B. cepacia</i>	1 (3,4)	-	1 (100)
<i>A. baumannii</i>	3 (10,3)	3 (100)	-
Enterobacteriales	13 (44,8)	12 (92,3)	1 (7,7)
<i>K. pneumoniae</i>	7 (24,1)	6 (85,7)	1 (14,3)
<i>Enterobacter</i> sp.	2 (6,9)	2 (100)	-
<i>Citrobacter</i> sp.	2 (6,9)	2 (100)	-
<i>Serratia</i> sp.	2 (6,9)	2 (100)	-

*BGNF: Bacilos gram-negativos não-fermentadores.

consideradas pan-resistentes (tabela 1).

No período de janeiro a dezembro de 2017, de acordo com dados obtidos da CCIH, passaram pela UTI de adultos 196 pacientes, sendo que 148 (75,5%) foram submetidos à ventilação mecânica, com 46 (31,1%) episódios de PAV.

DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento de pneumonia, micro-organismos potencialmente patogênicos devem atingir o espaço alveolar e naquelas de natureza hospitalar, o principal mecanismo é a microaspiração de secreções da orofaringe.⁵ No nosso estudo, todos os 29 episódios de PAV diagnosticados na UTI de adultos do HMGV tiveram etiologia monomicrobiana, entretanto, nos estudos de Kanafani et al²⁰ e de Moreira e Gontijo Filho,²¹ apenas 63% e 87,7% delas foram causadas por um único micro-organismo, respectivamente.

Dados da CCIH do HMGV apontam que 31,1% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica na UTI do nosso estudo desenvolveram PAV. Esta taxa de incidência de PAVs é alta quando comparada com a maioria dos dados encontrados na literatura, a qual apresenta números variáveis, sendo diagnosticados com PAV 20,4%, 22,0%, 38,0% e 25,3% dos pacientes sob ventilação mecânica por um período maior ou igual a 48 horas, nos estudos de Robba et al²², de Othman et al²³, de Mathai et al²⁴ e de Moreira e Gontijo Filho,²¹ respectivamente.

Bactérias Gram-negativas estão frequentemente associadas à ocorrência de IRAS e cepas multirresistentes são isoladas com frequência cada vez maior, incluindo *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* produtoras de carbapenemase.²⁵ Em nosso trabalho, os bacilos Gram-negativos estiveram presentes em 82,8% dos episódios de PAV, com destaque para *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* foi o terceiro agente mais frequente, sendo a única bactéria Gram-positiva isolada nas amostras obtidas de pacientes com PAV. Achados semelhantes, com predomínio de Gram-negativos, foram observados com frequências de 95,4%, 87,1% e 85,7% nos estudos de Kanafani et al²⁰, Mathai et al²⁴ e de Moreira e Gontijo Filho,²¹ respectivamente. Sendo que no trabalho de Kanafani et al²⁰, os agentes mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* (32,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (16,5%) e *Escherichia coli* (12,4%), no de Mathai et al²⁴ foram *Acinetobacter baumannii* (53,2%), *Klebsiella pneumoniae* (15,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (12,8%) e no de Moreira e Gontijo Filho foram *Pseudomonas aeruginosa* (39,5%),²¹ *Acinetobacter baumannii* (29,2%) e *Staphylococcus aureus* (12,1%).

As infecções causadas por bactérias multirresistentes vêm se tornando cada vez mais

preocupantes, uma vez que representam um grande desafio para o tratamento de pacientes com IRAS, principalmente em países em desenvolvimento, onde o uso elevado e pouco sensato de antimicrobianos impacta as taxas de resistência, o que compromete a terapia antimicrobiana empírica apropriada e piora o prognóstico dos pacientes.^{16,26,27} Em nosso estudo 86,2% dos episódios de PAV foram causados por bactérias multirresistentes, com destaque para 66,7% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, 85,7% das de *Klebsiella pneumoniae*; e 100% das amostras de *Staphylococcus aureus*. No trabalho de Souza-Oliveira et al²⁸, micro-organismos multirresistentes foram detectados em 45,6% das PAVs, destacando-se entre elas 47,6% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, 62,5% das amostras de *Klebsiella pneumoniae*, 36,7% das amostras de *Staphylococcus aureus* e 69,2% das amostras de *Acinetobacter baumannii*. Em nosso estudo, todas as amostras de *Acinetobacter baumannii* foram consideradas pan-resistentes. Em UTIs, em função de elevada densidade de uso de antimicrobianos, as PAVs são frequentemente causadas por micro-organismos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina/oxacilina (MRSA), os quais estão relacionados com aumento no tempo de ventilação mecânica, no tempo de internação e nos custos do tratamento do paciente.²⁸⁻³⁰ No trabalho de Mathai et al²⁴, 27,3% das PAVs foram causadas por micro-organismos multirresistentes, sendo que 70% das amostras de *Klebsiella pneumoniae*, 28,5% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e 43,1% dos *Acinetobacter baumannii* apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Os carbapenêmicos são considerados o último recurso terapêutico disponível para tratar PAVs por bactérias multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, uma vez que não são hidrolisados pela maioria das beta-lactamases de espectro estendido.^{17,31} Em nosso estudo, 71,4% das amostras de *Klebsiella pneumoniae* foram resistentes aos carbapenêmicos, assim como 66,7% das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* e todas as amostras de *Acinetobacter baumannii*.

As pneumonias causadas por MRSA apresentam uma elevada taxa de mortalidade e os antimicrobianos mais efetivos contra este micro-organismo são a vancomicina e a linezolida,³²⁻³⁴ entretanto, nos últimos anos, tem-se observado um crescente desenvolvimento de resistência contra estes antimicrobianos.^{35,36} Em nosso estudo, todas as amostras de *Staphylococcus aureus* foram consideradas multirresistentes aos antimicrobianos, sendo 80% delas resistentes à vancomicina e 40% à linezolida. Nos trabalhos de Kanafani et al²⁰ e Mathai et al²⁴, 70% e 80% dos isolados de *Staphylococcus aureus*, respectivamente, foram multirresistentes, não sendo observada resistência à vancomicina e à linezolida.

Em torno de 50% das mortes dos pacientes internados com COVID-19 são atribuídas a infecções bacterianas secundárias, muitas delas causadas por micro-organismos multirresistentes.^{18,27} O trabalho de Deng et al³⁷ analisou 25 pacientes com COVID-19, e concluiu que as pneumonias bacterianas podem estar relacionadas com a morte de pacientes com o novo coronavírus. No trabalho de Dudoignon et al³⁸ foram realizadas culturas a partir de material obtido do lavado broncoalveolar de 45 pacientes intubados por complicações da infecção causada pelo SARS-COV-II e 33,3% deles foram diagnosticados com PAV. Considerando a dificuldade de se estabelecer um diagnóstico de co-infecção com PAV, a maioria dos pacientes intubados com COVID-19 recebe antimicrobianos de amplo espectro mesmo sem nenhuma evidência de co-infecção bacteriana, ou seja, de forma profilática, o que aumenta o risco de seleção de micro-organismos multirresistentes em pacientes com expectativa de permanecer sob ventilação mecânica por um longo período de tempo.^{18,19,39} Assim, os resultados deste estudo podem contribuir para o manejo de pacientes com COVID-19, visto que a PAV pode piorar o prognóstico dos mesmos.¹⁷

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como o reduzido número de amostras avaliadas e o fato de ter sido conduzido em um único hospital, o qual apresentava uma quantidade pequena de leitos na UTI de adultos, o que, conseqüentemente, não permite que estes dados sejam generalizados para outras instituições. Entretanto, conseguimos obter resultados importantes a respeito da epidemiologia de PAVs, com destaque para a multirresistência observada para a maioria dos micro-organismos isolados, o que impacta a terapia antimicrobiana empírica inicial e o prognóstico dos pacientes.

CONCLUSÃO

A UTI de adultos do HMGV apresenta elevadas taxas de incidência de PAV e de micro-organismos multirresistentes aos antimicrobianos. Estes achados contribuem para a escolha apropriada da terapia antimicrobiana empírica inicial dos pacientes, inclusive daqueles com COVID-19 que podem evoluir para um quadro de PAV, e incentivam a realização de novos trabalhos por parte das comissões de controle de infecção hospitalar, de pesquisadores e profissionais envolvidos no cuidado de pacientes críticos, a fim de que os órgãos competentes possam conhecer a epidemiologia destas infecções e possam investir no estabelecimento de políticas de vigilância, controle e em estratégias mais fáceis e de baixo custo para a prevenção das mesmas.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Fortaleza CMCB, Padoveze MC, Kiffer CRV, Barth AL, Carneiro ICRS, Giamberardino HIG et al. Multi-state survey of healthcare-associated in acute care hospitals in Brazil. *J Hosp Infect.* 2017; 96:139-44.
2. Nguemeleu ET, Beogo I, Sia D, Kilpatrick K, Séguin C, Baillet A et al. Economic analysis of healthcare-associated infection prevention and control interventions in medical and surgical units: systematic review using a discounting approach. *J Hosp Infect.* 2020; 106:134-54.
3. Fraser JL, Mwatondo A, Alimi YH, Varma JK, Vilas VJDR. Healthcare-associated outbreaks of bacterial infections in Africa, 2009-2018: a review. *Int J Infect Dis.* 2021; 103:469-77.
4. Dhillon R, Clark J. Infection in intensive care unit (ICU). *Cur Anaesth Crit Care.* 2009; 20(4):175-82.
5. Moreira MR. Colonização de orofaringe como fator de risco para pneumonia associada à ventilação por *Staphylococcus aureus*, uso de antimicrobianos, multirresistência e prognóstico de pacientes em uma unidade de terapia intensiva de adultos [Tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2013.
6. Hellyer TP, McAuley DF, Walsh TS, Anderson N, Morris AC, Singh S et al. Biomarker-guided antibiotic stewardship in suspected ventilator-associated pneumonia (VAPrapid2): a randomised controlled trial and process evaluation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:182-91.
7. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010; 362(19):1804-13.
8. Khan R, Al-Dorzi HM, Tami HM, Rishu AH, Balkhy H, El-Saed A et al. The impact of onset time on the isolated pathogens and outcomes in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Pub Health.* 2016; 9:161-71.
9. Ladbrook E, Khaw D, Bouchoucha S, Hutchinson A. A systematic scoping review of the cost-impact of ventilator-associated pneumonia (VAP) intervention bundles in intensive care. *Am J Infect Control.* 2020. doi: 10.1016/j.ajic.2020.11.027
10. Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP). *Clin Chest Med.* 2011; 32:547-57.
11. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(5):360-8.
12. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from

- ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Global Antimicrob Resist*. 2017; 9:47-50.
13. Garcin F, Textoris J, Ragonnet B, Antonini F, Martin C, Leone M. Seletive digestive descontaminação and empirical antimicrobial therapy of late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Acute Dis*. 2012; 1(1):1-6. doi: 10.1016/S2221-6189(13)60044-X
 14. Alshareef H, Alfahad W, Albaadani A, Alyazid H, Talib RB. Impact of antibiotic de-escalation on hospitalized patients with urinary tract infections: a retrospective cohort single center study. *J Infect Pub Health*. 2020; 13:985-90.
 15. Vincent JL. Nosocomial infectious in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003; 36(1):2068-77.
 16. Urzedo JE, Menezes RP, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. The rising problem of hospital antimicrobial resistance and the challenges of antibiotic prescription in Brazil. *J Chemother*. Florence. 2020. doi: 10.1080/1120009x.2020.1853976
 17. Lima WG, Brito JCM, Nizer WSC. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter-baumannii* in patients with COVID-19: two problems, one solution? *Med hypotheses*. 2020; 144:110139. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110139
 18. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020. doi: 10.1016/S2666-5247(20)300094
 19. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020; 24:289. doi: 10.1186/s13054-020-03013-2
 20. Kanafani ZA, Zakhem AE, Zahreddine N, Ahmadiéh R, Kanj SS. Ten-year surveillance study of ventilator-associated pneumonia at a tertiary care center in Lebanon. *J Infect Pub Health*. 2019; 12:492-5.
 21. Moreira MR, Gontijo-Filho PP. Multidrug-resistant pathogens causing ventilator-associated pneumonia: risk factors, empirical antimicrobial therapy and outcome of patients in na intensive care unit (ICU) of a Brazilian university hospital. *Int J Med Med Sci*. 2012; 4(9):204-10.
 22. Robba C, Reborá P, Banzato E, Wieggers EJA, Stocchetti N, Menon DK et al. Incidence, risk factors, and effects on outcome of ventilator-associated pneumonia in patients with traumatic brain injury: analysis of a large, multicenter, prospective observational longitudinal Study. *Chest*. 2020; 158(6):2292-303.
 23. Othman HA, Gamil NM, Elgazzar AEM, Fouad TA. Ventilator-associated pneumonia, incidence and risk factors in emergency intensive care unit Zagazig university hospitals. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017; 66:703-8.
 24. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Pub Health*. 2015; 8:127-35.
 25. Matta R, Hallit S, Hallit R, Bawab W, Rogues AM, Salameh P. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: a multicenter retrospective study in Lebanon. *J Infect Pub Health*. 2018; 11:405-11.
 26. Yasir M, Farman M, Shah MW, Jiman-Fatani AA, Othman NA, Almasaudi SB et al. Genomic and antimicrobial resistance genes diversity in multidrug-resistant CTX-M-positive isolates of *Escherichia coli* at a health care facility in Jeddah. *J Infect Pub Health*. 2020; 13:94-100.
 27. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Pub Health*. 2021; 14:53-60.
 28. Souza-Oliveira A, Cunha TM, Passos LBS, Lopes GC, Gomes FA, Röder DVDB. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(5):437-43.
 29. Dantas RCC. Estudo epidemiológico molecular da resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de sangue: produção de β -lactamases, perda de porina OprD e hiperexpressão de bombas de efluxo [Tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2015.
 30. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bactéria: Mechanisms, Evolution and Persistence. *J Mol Evol*. 2020; 88(1):26-40.
 31. Urzêdo JE. *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos em um hospital universitário de referência: impacto clínico, resistência e virulência [Tese]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2020.
 32. Taha AE, Badr MF, El-Morsy FE, Hammad E. Report of β -lactam antibiotic-induced vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* from a university hospital in Egypt. *New Microbe New Infect*. 2019; 29:100507. doi: 10.1016/j.nmni.2019.01.003
 39. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: a review of case updating and clinical features. *J Adv Res*. 2020; 21:169-76.
 40. Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob*

Antimicrob Resist. 2021; 24:98-105.

41. Okada N, Fujita T, Kanamori J, Sato A, Horikiri Y, Sato T et al. A case report of postoperative VRSA enteritis: Effective management of rifampicin for vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* enteritis after esophagectomy and colon reconstruction. Int J Surg Case Rep. 2018; 52:75-8.

42. Al-Bdery ASJ, Mohammad GJ, Hussen B. Vancomycin and linezolid resistance among multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates and interaction with neutrophils. Gene Rep. 2020; 21:100804. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100804

43. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L. COVID-19 in Wuhan, China. Chin Med J (Engl). 2019; 2020:1. doi: 10.1097/cm9

44. Dudoignon E, Caméléna F, Deniau B, Habay A, Coutrot M, Ressaire Q et al. Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: a case series. Clin Infect Dis 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa762

45. Khurana S, Singh P, Sharad N, Kiro VV, Rastogi N, Lathwal A et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. India J Med Microbial 2020. doi: 10.1016/j.ijmmb.2020.10.014