



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**CURSO DE FARMÁCIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**STEPHANY ARRUDA SANTOS**

**PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS PNEUMONIAS BACTERIANAS ASSOCIADAS  
À ASSISTÊNCIA À SAÚDE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ.**

**FORTALEZA**

**2022**

STEPHANY ARRUDA SANTOS

PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS PNEUMONIAS BACTERIANAS ASSOCIADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito  
parcial à obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ângela Maria de Souza  
Ponciano.  
Coorientador: Farm. Lucas Oliveira Lima.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

S238p Santos, Stephany Arruda.  
PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS PNEUMONIAS BACTERIANAS ASSOCIADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ. / Stephany Arruda Santos. – 2022.  
75 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano.  
Coorientação: Prof. Lucas Oliveira Lima.

1. Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. 2. Perfil Microbiológico . 3. Resistência Microbiana. 4. CCIH. 5. Serino&#946;-lactamases.. I. Título.

STEPHANY ARRUDA SANTOS

**PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS PNEUMONIAS BACTERIANAS ASSOCIADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE DE PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADES DE  
TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao  
Curso de Graduação em Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito  
parcial à obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ângela Maria de Souza  
Ponciano.  
Coorientador: Farm. Lucas Oliveira Lima

Aprovada em: 07/12/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Giovanna Riello Barbosa Correia  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Farm. Rejane Moraes Falcão  
Instituto Dr. José Frota (IJF)

À toda minha família, pelos bons momentos  
compartilhados durante toda minha trajetória.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por sempre me mostrar que as coisas acontecem da forma como tem de ser.

À minha Mãe, Regina, por ser meu maior símbolo de força e dedicação, a ela devo tudo que conquistei, desde ao jardim da infância até hoje, minha grande professora que me ensinou muito além da alfabetização. Se sou quem sou hoje, grande parte é devido a ela.

Ao meu pai Telson, por sempre topar tudo que eu peço, e com o seu jeitinho, me apoia e incentiva a fazer as coisas que sempre desejei. Agora seremos dois farmacêuticos na família.

À minha avó, Herbenia, mais conhecida como Benia, por toda dedicação e cuidado comigo desde o primeiro banho, sem ela e seu jeito particular de ser, não teria sido fácil.

Aos meus outros avós João e Leonina, mesmo que de forma distante, sempre me apoiaram e se preocuparam comigo.

Ao meu amor, Pedro Ygor, por todo o suporte durante esses cinco anos de graduação, sendo meu ombro amigo, com quem sempre pude contar, e com quem eu compartilhava todas as minhas vivências.

Aos meus cachorros, Thorinha e Thor, por sempre me mostrarem da forma mais genuína o que é felicidade e fidelidade.

À toda família Ferreira, pelos bons momentos compartilhados, sempre fazendo um evento, animando qualquer pessoa.

Às minhas amigas Alessandra, Ester, Letícia e Nicole, por sempre, mesmo que distante, estarem presentes sempre que foi necessário, desde o fundamental, são as pessoas que sempre estiveram comigo e me apoiaram.

Aos meus amigos do vôlei, Kamila, Gabi Farias, Iago, Paulo César, Jefferson e Matheus, por serem uma rede de apoio (literalmente) e pelos bons momentos que compartilhamos jogando nosso esporte favorito.

Às minhas amigas Grills, Carol Sampaio, Joyce, Jéssica, Lívia, Monalisa, Thainá e Jessica, por desde o início estarem comigo, dividindo alegrias e frustrações que a universidade nos proporcionou, sempre tentando ver o melhor das coisas com o nosso jeitinho particular de ser.

Ao grupo PET-UFC/Farmácia e ao movimento InterPET, por ter sido a primeira e mais importante experiência que a graduação poderia me proporcionar, nele crescemos e nos desenvolvemos, e, por isso, merece a devida valorização e ser reconhecido como um programa

essencial para o graduando, mas que já sofreu vários sucateamentos. “O PET Resiste, por isso ele existe”.

À professora Nirla Romero, por ser um símbolo de força e empatia, uma grande inspiração que pude ter o privilégio de trabalhar ao lado.

À professora e minha orientadora, Ângela Ponciano, pela simplicidade, paciência e compreensão, sempre tentando proporcionar o melhor e o mais justo para seus alunos.

Ao meu coorientador, Lucas Oliveira, por ser meu grande parceiro nessa aventura de TCC, sendo minha fonte de sanidade e que, se não fosse por todo o seu suporte, eu não teria conseguido.

À Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Unimed, coordenado pela Dra. Lícia Borges Pontes, por toda assistência e cessão dos dados referente à pesquisa.

Aos amigos do Laboratório de Química Medicinal (LQM), em especial, à Andrea Costa e Danielle Silas, por me ensinarem a essência do que é ser um professor, sempre compreensivas e dispostas a ajudar.

À Assistência e Auditoria Farmacêutica (ASSFAR/Unimed Fortaleza), por ter sido um divisor de águas na minha trajetória, nela pude me encontrar como profissional e ter a certeza do que eu quero para o meu futuro. Agradeço aos farmacêuticos e amigos, Joel Vieira, Danielle Magalhães, Jéssica Ferreira, Vicente Lima, Thais Mattos e o Lucas (meu coorientador), por sempre me mostrarem a essência do profissional farmacêutico, servindo como inspirações. Aos colegas estagiários em especial à Karyne Araújo e Caroline Sampaio, por serem minhas fiéis escudeiras e sempre me incentivarem.

Aos amigos, Danilo Maciel e Luana Santos por serem sempre presentes e dispostos a me ajudar em quaisquer situações.

Ao Hospital Infantil Albert Sabin, por me acolher duas vezes da forma mais sincera, em especial agradeço aos Farmacêuticos: Olga Samara, Marilene Matheus, Antônia Ita e Breno Gomes por tantos conhecimentos comigo compartilhados e as auxiliares de farmácia, em especial, à Maria Nilza.

Por fim, à Universidade Federal do Ceará, da qual, apesar de todas às dificuldades enfrentadas por uma universidade pública, tenho imenso orgulho de ser aluna. Ademais, agradeço a todos os professores do curso de Farmácia que contribuíram com minha formação.

“Se você conhece o inimigo e conhece a si mesmo, não precisa temer o resultado de cem batalhas. Se você se conhece, mas não conhece o inimigo, para cada vitória ganha sofrerá também uma derrota. Se você não conhece nem o inimigo nem a si mesmo, perderá todas as batalhas...” (TZU, Sun, 514 a. C.).

## RESUMO

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são uma das principais causas de mortalidade em pacientes hospitalizados. Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) existe uma alta prevalência dessas infecções, sendo a Pneumonia a IRAS mais mortal. Nos últimos anos, as taxas de microrganismos resistentes a antimicrobianos vêm crescendo, impondo sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de infecções bacterianas. Desse modo, é necessário o conhecimento do perfil microbiológico das bactérias isoladas de pacientes de um hospital, assim como, conhecer o perfil de sensibilidade microbiana. O objetivo do estudo foi analisar o perfil microbiológico das bactérias isoladas em pacientes notificados com pneumonia relacionada à assistência à saúde em um hospital de uma operadora de saúde. Para isso, foram coletados dados das notificações de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e os laudos das culturas de Aspirado Traqueal (AST) e Lavado Broncoalveolar (LBA). Os dados foram compilados e as análises foram feitas pelo Software *Excel* 2019. As variáveis analisadas foram gênero, faixa etária, tipos de pneumonia associada à assistência à saúde, espécies de bactérias, perfis de resistência, motivo de internação e desfecho. A amostra foi composta por 72 pacientes e por 80 isolados bacterianos, sendo o gênero masculino com mais de 60 anos o perfil de paciente mais prevalente. Quanto aos motivos de admissão 70,8% (n= 51) foram por COVID-19. Em relação ao tipo, 91,8% (n= 68) foram Pneumonias Associadas à Ventilação Mecânica (PAV), em que os micro-organismos Gram negativos foram os mais prevalentes causadores de IRAS, com 97,5% (n=78). *Acinetobacter baumanii* foi a espécie a maior responsável pelas pneumonias com 40% de prevalência (n=32), em que todos os isolados eram resistentes aos carbapenêmicos. *Pseudomonas aeruginosa* 22,6% (n=18) e *Klebsiella pneumoniae* 20% (n=16), foram outras bactérias com grande prevalência. O principal mecanismo de resistência encontrado foi o enzimático, em que todos eram serino $\beta$ -lactamases, sendo os tipos KPC, AmpC e ESBL os mais prevalentes. A mediana de dias entre a internação e a notificação da IRAS foi de 26. Como desfecho, 58,3% (n=42) tiveram óbito. Dos desfechos por óbito, 61,2% dos pacientes tiveram PAV. Em conclusão, com os resultados encontrados, a detecção do perfil microbiológico de uma unidade assistencial é necessária para conhecer os micro-organismos e os perfis de resistência mais prevalentes e para possibilitar o tratamento antimicrobiano empírico mais correto.

**Palavras chave:** Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, Perfil Microbiológico, Resistência Microbiana, CCIH, Serino $\beta$ -lactamases.

## ABSTRACT

Healthcare-Related Infections (HAIs) are one of the leading causes of mortality in hospitalized patients. In ICU environments there is a high prevalence of these infections, with Pneumonia being the most deadly HAI. In recent years, the rates of microorganisms resistant to antimicrobials have been growing exponentially, imposing severe restrictions on the options available for the clinical treatment of bacterial infections. Thus, knowledge of the microbiological profile of bacteria isolated from patients in a hospital is necessary, as well as knowledge of the microbial sensitivity profile. The objective of this study was to analyze the microbiological profile of bacteria isolated from patients with healthcare-associated pneumonia in a hospital belonging to a health insurance company. To this end, data were collected from the Hospital Infection Control Committee (HICC) IRAS notifications and the reports of Tracheal Aspirate (TAS) and Bronchoalveolar Lavage (BAL) cultures. Data were compiled and analyses were performed by Excel 2019 software. Variables analyzed were gender, age group, types of healthcare-associated pneumonia, bacterial species, resistance profiles, reason for hospitalization, and outcome. The sample consisted of 72 patients and 80 bacterial isolates, with male gender over 60 years old being the most prevalent patient profile. 70.8% (n= 51) of the reasons for admission were for COVID-19. 92.5% (n= 74) were Mechanical Ventilator Associated Pneumonias (VAP), in which Gram negative microorganisms were the most prevalent cause of SSRIIs, with 97.5% (n=78). *Acinetobacter baumanii* was the species most responsible for pneumonia with 40% prevalence (n=32), in which all isolates were resistant to carbapenems. *Pseudomonas aeruginosa* 22.6% (n=18) and *Klebsiella pneumoniae* 20% (n=16), were other bacteria with high prevalence. The main resistance mechanism found was enzymatic, in which all were serine-β-lactamases, with KPC, AmpC and ESBL types being the most prevalent. The median number of days between hospitalization and notification of IRAS was 26 days (8-101). 58.3% (n=42) had death as the outcome. Of the outcomes by death, 61.2% of patients had VAP. In conclusion, with the results found, the detection of the microbiological profile of an assistance unit is necessary to know the most prevalent microorganisms and resistance profiles and to enable the most correct empirical antimicrobial treatment.

**Key words:** Healthcare-Acquired Infections, Microbiological Profile, Microbial Resistance, HICC, Serinoβ-lactamases.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmpC	Cefalosporinase da Classe C
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspirado Traqueal
ATP	<i>Adenosina Triphosphate</i>
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRAB	<i>Acinetobacter baumanii</i> Resistente aos Carbapenêmicos
CRE	Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos
CRP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistente aos Carbapenêmicos
ESBL	Beta-Lactamase de Espectro Estendido
IOT	Intubação Orotraqueal
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITU	Infecções do Trato Urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
LBA	Lavado Broncoalveolar
NDM	New Delhi metallo-β-lactamase
MBL	Metaloβ-lactamases
MDR	Micro-organismos Multidroga Resistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à meticilina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXA	Oxacilinases
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAH	Pneumonia Adquirida no Hospital
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-Cov-2	Coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
TSA	Testes de Sensibilidade Antimicrobiana
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
VIM	Verona metalo-β-lactamase

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Fluxgrama do tratamento empírico guiado pelo risco de patógenos potencialmente resistentes .....	32
Gráfico 1 - Gráfico da taxa de resistência aos carbapenêmicos.....	47
Gráfico 2 - Gráfico da média de dias desde a admissão até a IRAS.....	47
Gráfico 3 - Gráfico da quantidade de notificações versus intervalo de tempo entre a admissão e a notificação.....	48

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Gráfico da taxa de resistência aos carbapenêmicos.....	47
Gráfico 2 - Gráfico da média de dias desde a admissão até a IRAS.....	47
Gráfico 3 - Gráfico da quantidade de notificações versus intervalo de tempo entre a admissão e a notificação. ....	48

## **LISTA DE QUADROS E TABELAS**

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico de pneumonia clinicamente definida.....	26
Quadro 2 - Critérios de diagnóstico de pneumonia microbiológicamente definida. ....	27
Quadro 3 - Critérios de diagnóstico de pneumonia em pacientes imunocomprometidos.....	27
Tabela 1 - Distribuição por gênero dos pacientes do estudo.....	42
Tabela 2 - Distribuição por faixa etária dos pacientes do estudo.....	43
Tabela 3 - Distribuição por motivo de admissão hospitalar dos pacientes do estudo.....	43
Tabela 4 - Distribuição por tipos de pneumonias relacionada à assistência à saúde. ....	44
Tabela 5 - Distribuição por micro-organismos isolados de amostras de AST e LBA dos pacientes do estudo. ....	45
Tabela 6 - Mecanismos de resistência por microorganismo isolado. ....	46
Tabela 7- Desfecho dos pacientes de acordo com a faixa etária.....	49

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 INFECÇÃO HOSPITALAR: HISTÓRICO E PROBLEMÁTICA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 INFECÇÕES EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 PNEUMONIA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E A COVID-19 ....</b>	<b>19</b>
<b>2.5 PRINCIPAIS BACTÉRIAS CAUSADORAS DE PNEUMONIA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5.1 Gram-positivas .....</b>	<b>21</b>
2.5.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	21
<b>2.5.2 Gram-negativas.....</b>	<b>22</b>
2.5.2.1 <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	22
2.5.2.2 <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	23
2.5.2.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	24
2.5.2.4 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	25
<b>2.6 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICOS DE PNEUMONIA HOSPITALAR.....</b>	<b>25</b>
<b>2.7 TRATAMENTOS .....</b>	<b>29</b>
2.7.1 Tratamento empírico para pneumonias hospitalares .....	30
2.7.1.1 Pacientes com baixo risco para patógenos potencialmente resistentes.....	30
2.7.1.2 Pacientes com alto risco para patógenos potencialmente resistentes.....	31
2.7.1.3 Tempo de tratamento.....	32
<b>2.8 RESISTÊNCIA MICROBIANA .....</b>	<b>33</b>
2.8.1 Produção de enzimas inativadoras dos fármacos.....	33
<b>2.9 MEDIDAS DE PREVENÇÃO DE PNEUMONIA HOSPITALAR .....</b>	<b>36</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>

3.1 Geral.....	38
3.2 Específicos .....	38
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
4.1 Desenho do estudo .....	39
4.2 Local do estudo.....	39
4.3 População e período do estudo .....	39
4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	39
4.4.1 Critérios de inclusão .....	39
4.4.2 Critérios de exclusão.....	40
4.5 Coleta de dados.....	40
4.6 Variáveis do estudo.....	40
4.7 Análise de dados .....	41
4.8 Aspectos éticos .....	41
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
5.1 VARIÁVEIS DOS PACIENTES .....	42
5.2 MOTIVO DE ADMISSÃO HOSPITALAR .....	43
5.3 TIPOS DE PNEUMONIAS RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE .....	44
5.4 MICRO-ORGANISMOS CAUSADORES DE PNEUMONIA ASSOCIADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....	44
5.5 PERFIS DE RESISTÊNCIA DOS MICRO-ORGANISMOS ISOLADOS.....	45
5.5.1 TAXA DE RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS .....	46
5.6 TEMPO MÉDIO ENTRE A ADMISSÃO E A NOTIFICAÇÃO DA PNEUMONIA ASSOSCIADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.....	47
5.7 DESFECHO DOS PACIENTES .....	48

<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO CEP.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO .....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com ANVISA, (2021) as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são definidas como infecção que possa ser relacionada após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação, onde a manifestação dos sintomas inicia após 72h da admissão do paciente ou após a alta.

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, estudos estimam que 1 a cada 20 pacientes contraem algum tipo de infecção durante o período de internação (ABULHASAN *et al.*, 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as IRAS constituem um grande problema de saúde pública, sendo responsáveis por cerca de 140 mil óbitos por ano (BLOT *et al.*, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Além de aumentar a morbidade e mortalidade dos pacientes hospitalizados, as IRAS são responsáveis pelo aumento da duração do tempo de internação, aumentando os gastos com a assistência (PATIL *et al.*, 2022)

A ocorrência das IRAS decorre de múltiplos fatores. Os fatores que predispõem os pacientes a adquirirem este tipo de infecção são: gravidade da doença de base, idade, estado imunológico, necessidade de utilização de dispositivos e de procedimentos invasivos, duração do internamento (ABULHASAN *et al.*, 2018; PATIL *et al.*, 2022). Além disso, as características da microbiota local, como resistência a antimicrobianos e virulência também interferem nessa predisposição (BLOT *et al.*, 2022).

Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), estudos estimam que as taxas de incidência de IRAS estejam em torno de 30%. Este número alarmante deve-se principalmente à gravidade dos pacientes e da necessidade de procedimentos e dispositivos invasivos (ABULHASAN *et al.*, 2018). No estudo de Blot *et al.*, 2022, é mostrado que, no Brasil, as taxas de IRAS em UTIs estão em torno de 40,5%.

Dentre os diversos tipos de IRAS, a pneumonia nosocomial é uma das infecções hospitalares mais comuns e está associada a morbidade e mortalidade significativas em pacientes críticos (CHEN, *et al.*, 2022). De acordo com a Sociedade Americana de Tórax e com a Sociedade de Doenças Infecciosas da América, as pneumonias nosocomiais podem ser

classificadas em Pneumonia Adquirida no Hospital (PAH) e Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2005).

As bactérias no ambiente hospitalar são as principais causadoras de infecção, as principais bactérias que atuam como agente etiológico de pneumonia hospitalar são: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Escherichia coli* (DEPTUŁA *et al.*, 2017; MURRAY *et al.*, 2014). São micro-organismos com muitos fatores de virulência, que acabam causando grandes danos ao organismo humano (MURRAY *et al.*, 2014).

A grande problemática em torno destes micro-organismos é a crescente proporção de patógenos isolados de pacientes com pneumonia nosocomial apresentando resistência a múltiplas drogas (BASSETTI *et al.*, 2022). A resistência aos antimicrobianos deve-se em decorrência a vários mecanismos, como: produção de enzimas inativadoras dos fármacos, redução da permeabilidade das membranas e aumento de bombas de efluxo ( RANG; DALE, 2007).

O fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas. Há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o mau uso de antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de micro-organismos com resistência a antimicrobianos (RANG; DALE, 2007; ZIMERMAN, 2010).

Desse modo, torna-se cada vez mais necessário que se conheça o perfil microbiológico das bactérias isoladas de pacientes diagnosticados com pneumonia adquirida no hospital, assim como, conhecer o perfil de sensibilidade microbiana, possibilitando o tratamento empírico mais correto, visto que, o tratamento adequado escolhido para PAH e PAV está diretamente relacionado ao desfecho do paciente, demonstrando melhora significativa no quadro clínico do paciente, quando escolhido corretamente.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 INFECÇÃO HOSPITALAR: HISTÓRICO E PROBLEMÁTICA

A existência de hospitais é datada desde a era da Roma antiga, onde a assistência era destinada apenas à população marginalizada da época. Este conceito de hospital perdurou até meados do século XVIII. Neste contexto, a assistência prestada nesses ambientes era insalubre, de forma que, devido à falta de conhecimento sobre as doenças infectocontagiosas e os mecanismos necessários para evitar a sua transmissão, foi possível observar a ocorrência de contágios entre os indivíduos que estavam sendo assistidos naqueles ambientes (OLIVEIRA; MARUYAMA, 2008).

Com o entendimento da importância do hospital para fins curativos e assistenciais, no final do século XVIII, hospitais da Europa passaram a dedicar-se a medidas que visavam a melhoria dos serviços prestados nas instituições. Medidas de separação espacial de pacientes de acordo com a enfermidade e medidas que evitassem a superlotação dos espaços destinados à assistência começaram a ser implementadas visando evitar a disseminação no hospital de moléstias que assolavam a população da época (OLIVEIRA; MARUYAMA, 2008).

As IRAS, atualmente, compreendem um grave problema para a saúde pública e cada vez mais torna-se uma necessidade de combatê-las (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Segundo a ANVISA, (2004), os danos causados pelas infecções hospitalares são: agravamento do estado do paciente já enfermo em uma instituição hospitalar, aumentando os índices de morbidade e mortalidade, aumentam o tempo de permanência dos pacientes, e, como consequência, os custos assistenciais tanto para a instituição, como causando reflexos danosos para familiares, além de promover o aumento das taxas de micro-organismos resistentes a antimicrobianos.

### 2.2 INFECÇÕES EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Em unidades de terapia intensiva, a preocupação com as taxas de IRAS é ainda maior, devido à gravidade intrínseca dos pacientes internados, além disso, muitas vezes são necessários procedimentos invasivos, os quais aumentam o risco de surgimento de IRAS, podendo os pacientes evoluírem a óbito (MICHELIN; FONSECA, 2018).

Com a evolução da medicina, cada vez mais tornam-se comuns procedimentos mais robustos e invasivos para o tratamento dos pacientes gravemente enfermos em UTI. Esses procedimentos, apesar de essenciais para a manutenção da vida do paciente, acarretam muitos riscos (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

Estudos realizados nos Estados Unidos apontam que 30% das IRAS ocorrem em UTIs, aumentando o tempo de internação hospitalar, o consumo de antimicrobianos e os gastos com a assistência. Esta taxa varia de acordo com o país, as variações podem estar relacionadas às características do paciente, características epidemiológicas do país e estruturas e fatores organizacionais das instituições. Estudos realizados entre 2000 e 2018 apontam que as taxas de IRAS em UTIs brasileiras estão em torno de 40,5% (BLOT *et al.*, 2022).

## 2.3 PNEUMONIA

A pneumonia pode ser definida como qualquer infecção do parênquima pulmonar, que ocorre mediante aspiração ou inalação de micro-organismos patogênicos. A infecção ocorre quando os mecanismos de defesa do hospedeiro forem deficientes, como nos casos de leucopenia, de imunossupressão e de doenças crônicas. Além disso, as perdas dos mecanismos de defesa intrínsecos do pulmão também podem deixar o paciente suscetível à pneumonia, como: perda do parênquima pulmonar, atividade fagocítica prejudicada e perda do reflexo da tosse (ASSUNÇÃO; PEREIRA; ABREU, 2018; ROBBINS; COTRAN, 2010).

Com a combinação dos fatores citados anteriormente, o microorganismo coloniza e invade o parênquima pulmonar, afetando as trocas gasosas, podendo levar ao quadro de insuficiência respiratória (ASSUNÇÃO; PEREIRA; ABREU, 2018).

Um indivíduo pode adquirir pneumonia fora do ambiente hospitalar, sendo nomeado como Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC). A PAC é uma doença infecciosa grave e prevalente, causada prioritariamente por vírus, sendo mais frequente em crianças abaixo de 5 anos e em idosos acima de 80 anos (CHAUVET; COSTA; FARIAS, 2008; SILVA FILHO *et al.*, 2017).

De acordo com a Sociedade Americana de Tórax e com a Sociedade de Doenças Infecciosas da América, as pneumonias nosocomiais podem ser classificadas em Pneumonia Adquirida no Hospital (PAH) e Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV). A PAH é definida quando o paciente apresenta sinais e sintomas, assim como alterações laboratoriais, após 48h da admissão no ambiente hospitalar. A PAH pode ser considerada como precoce, quando ocorre até o quarto dia de internação, e como tardia, quando se inicia após cinco dias

da hospitalização (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica ocorre em pacientes que necessitam de Intubação Orotraqueal (IOT) e utilização de ventilador mecânico em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), apresentando sinais e sintomas após 48h do início do processo de ventilação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007; TORRES *et al.*, 2017). A PAV pode ser considerada como precoce, quando ocorre até o quarto dia de intubação, e como tardia, quando se inicia após cinco dias do processo invasivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Dentre as diversas topografias nas quais uma Infecção nosocomial pode se apresentar, as pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar constituem uma das mais prevalentes topografias de IRAS (BASETTI *et al.*, 2022).

As pneumonias são responsáveis por 28,9% de todas as infecções que ocorrem em ambientes hospitalares e, destas, 50% ocorreram em pacientes que estavam sob ventilação mecânica (PÉREZ-COBAS *et al.*, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007). A pneumonia relacionada à assistência à saúde é a segunda infecção mais prevalente e a principal causa de morte em pacientes diagnosticados com infecção nosocomial (TORRES *et al.*, 2017).

Os índices de pneumonia relacionada à assistência à saúde variam entre 5 a 20 infecções por cada 1000 pacientes admitidos no hospital. A maioria dos pacientes que desenvolvem pneumonia na instituição de saúde são pacientes que passaram por cirurgia durante a internação, imunocomprometidos e pacientes com idade avançada (LUYT, *et al.*, 2018).

## 2.4 INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E A COVID-19

Com o surgimento do SARS-Cov-2 e a doença causada por esse vírus (COVID-19). A OMS declarou estado de pandemia em 11 de março de 2020. Os hospitais de todo o mundo ficaram sobrecarregados com a grande quantidade de internações. Nesse sentido, a rotina dos trabalhadores de saúde foi alterada e medidas de controle de infecção básicas como lavagem correta das mãos, limpeza dos equipamentos e uso de equipamentos de proteção individual tornaram-se essenciais para o combate à IRAS (BAKER *et al.*, 2022; COLE; BARNARD, 2021).

A ocorrência de IRAS durante a pandemia de COVID-19 teve como possíveis causas a superlotação de leitos, muitas vezes, restringindo as medidas de contato, a escassez de equipamentos de proteção individual, a quantidade reduzida de profissionais da saúde e a grande contratação de profissionais sem experiência (CDC, 2022).

A ocorrência de infecções secundárias à infecções virais promovem grandes complicações e podem estar associadas a maior probabilidade de desfecho desfavorável (BARDI *et al.*, 2021; FALCONE *et al.*, 2020; SILVA FILHO *et al.*, 2017). O estudo de Bardi, (2021), aponta que dos pacientes que foram admitidos no hospital com COVID-19, 23% desenvolveram pneumonia associada à assistência à saúde.

Os micro-organismos que mais estão associados à IRAS durante o período pandêmico são as Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos (ERC), *Acinetobacter baumanii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB) e *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Esta prevalência está principalmente associada à necessidade dos pacientes com COVID-19 precisarem de um maior tempo de internação e à demanda de uso de dispositivos invasivos (CDC, 2022).

A utilização de antimicrobianos de forma ocorreu desordenada, e de forma empírica, por conta da suspeita de infecção bacteriana secundária e achados radiológicos que sugeriam PAC e devido aos ensaios clínicos realizados como potenciais terapias diretas para o SARS-CoV-2. Estudos mostram que a utilização de antimicrobianos pode exacerbar a resposta inflamatória do organismo, agravando o quadro do paciente, esse contexto possibilitou o aumento do número de cepas de bactérias e fungos resistentes (BrCAST, 2017; VELLANO; DE PAIVA, 2020). Segundo o estudo de Grasseli *et al.* (2021), obteve que as taxas de MDR isolados em pacientes sob ventilação mecânica foram de 50%.

De acordo com o relatório publicado pelo *Center for Disease Control* (CDC), 2022, em 2020 houve um aumento na mortalidade de pacientes que adquiriram micro-organismos MDR, como as ERC, CRAB e *Pseudomonas aeruginosa*.

## 2.5 PRINCIPAIS BACTÉRIAS CAUSADORAS DE PNEUMONIA

As infecções e suas manifestações clínicas podem variar de acordo com a susceptibilidade do hospedeiro, com fatores de virulência dos micro-organismos e com interação hospedeiro e organismo humano (MURRAY *et al.*, 2014). Por exemplo: idade avançada do paciente, imunossupressão e presença de comorbidades são fatores que

predispõem a infecções manifestadas de forma mais severa, ou até levar o paciente a óbito (TABAH *et al.*, 2012).

Nas pneumonias adquiridas na comunidade, as bactérias são os micro-organismos responsáveis pelos casos mais graves de pneumonia e o segundo principal microorganismo causador de infecções respiratórias, sendo os vírus o microorganismo mais prevalente (SILVA FILHO, 2017). Já em ambiente hospitalar, as bactérias assumem a prevalência das causas de pneumonia (PEREZ-COBAS *et al.*, 2022).

De acordo com MURRAY *et al.*, (2014), as bactérias: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, outras enterobactérias, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psaci*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Burkholderia* e de *Legionella*, e outras espécies são os principais micro-organismos responsáveis por causar pneumonia em seres humanos. A seguir, serão descritas apenas as principais bactérias mais prevalentes em pneumonia hospitalar. As principais bactérias como agente etiológico de pneumonia hospitalar são: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* (DEPTULA *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2014).

## 2.5.1 Gram-positivas

### 2.5.1.1 *Staphylococcus aureus*

A bactéria da espécie *Staphylococcus aureus* é pertencente ao grupo das bactérias Gram-positivas, catalase e coagulase positivas. Sua apresentação pode mostrar uma coloração amarelo-ouro, como resultado da expressão de pigmentos carotenóides que se formam durante o seu crescimento. Ao microscópio, observam-se as colônias em forma de "cachos de uva", podendo, também, apresentar-se enfileiradas ou aos pares. (MURRAY *et al.*, 2014).

Esta espécie coloniza naturalmente o corpo humano, principalmente a pele. Entretanto, devido aos diversos fatores de virulência, como fatores de adesão, ácido teicóico, lipoteicóico e toxinas, está envolvida como agente etiológico de várias doenças que acometem o ser humano, como: osteomielite, artrite séptica, endocardite, infecções de pele, pneumonia, além de estar bastante relacionada com a formação de biofilmes em dispositivos invasivos (MURRAY *et al.*, 2014; TONG *et al.*, 2015).

Em relação à pneumonia, o *Staphylococcus aureus* pode ser agente etiológico tanto da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), como da pneumonia nosocomial. A apresentação da pneumonia causada por essa bactéria depende do estado imunológico e das comorbidades do paciente, podendo variar da forma assintomática até a forma invasiva fulminante, ocasionada pela produção de toxinas, invasão direta e destruição do tecido. A manifestação mais grave de pneumonia é a necrosante com choque séptico, que possui uma alta taxa de mortalidade (MURRAY *et al.*, 2014; TONG *et al.* 2015).

A adversidade em torno do *Staphylococcus aureus* é a infecção por cepas resistentes à meticilina/oxacilina (MRSA). O *Staphylococcus aureus* MRSA, são conhecidos agentes de infecções graves em pacientes hospitalizados e, também, no ambiente extra-hospitalar em crianças e adultos previamente sadios (MURRAY *et al.*, 2014).

## 2.5.2 Gram-negativas

### 2.5.2.1 *Acinetobacter baumannii*

A espécie *Acinetobacter baumannii* é uma das 31 espécies do gênero *Acinetobacter*. É um patógeno majoritariamente encontrado em hospitais, sendo relacionado a diversos surtos de infecções onde é o agente etiológico. É uma espécie oportunista, e, assim como outras bactérias, pode infectar e manifestar sintomas graves em pacientes imunocomprometidos, idosos e pacientes com a pele não íntegra, como feridas cirúrgicas (SCARCELLA; SCARCELLA; BERETTA, 2017).

Morfologicamente, o *Acinetobacter baumannii* é um cocobacilo Gram negativo não fermentador, arredondado, estritamente aeróbico e oxidase-negativo. No hospital, é capaz de sobreviver tanto em superfícies úmidas, tais como equipamento de ventilação mecânica, quanto em superfícies secas, como a pele humana (MURRAY, 2014).

No ambiente hospitalar, o *Acinetobacter baumannii* pode ser agente etiológico de pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário, infecções de peles e partes moles, meningite secundária e infecção de corrente sanguínea (DIJKSHOORN; NEMEC; SEIFERT, 2007).

Uma grande problemática em torno do *Acinetobacter baumannii* é a resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, como penicilina, cefalosporinas de primeira, de segunda e de terceira geração e ao cloranfenicol. Esta espécie possui grande facilidade de adquirir resistência a diversas classes de antimicrobianos, como fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.

Atualmente, tem sido observada uma grande resistência aos carbapenêmicos, que eram o tratamento de escolha utilizado no tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*, estreitando ainda mais as opções terapêuticas (DIJKSHOORN; NEMEC; SEIFERT, 2007).

#### 2.5.2.2 *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*

A *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são bactérias pertencentes ao grupo das Enterobacteriaceae, algumas delas são estritamente patogênicas, entretanto essas duas espécies são bactérias comensais do corpo humano, que em condições oportunas, como imunossupressão, uso de antibióticos de amplo espectro, idade e realização de cirurgia, podem causar infecção (MURRAY *et al.*, 2014).

São bacilos Gram-negativos fermentadores, não formadores de esporos, anaeróbios facultativos, catalase-positivas e oxidase-negativa. Essas bactérias possuem alguns fatores de virulência que auxiliam na infecção e manifestação de sintomas, como endotoxinas, sequestro de fatores de crescimento, resistência aos efeitos bactericidas do soro e resistência aos antimicrobianos (MURRAY *et al.*, 2014).

A *Escherichia coli* é a bactéria mais comum da microbiota intestinal, mas, quando em condições oportunas, como a perfuração do intestino ou adquire genes com os fatores de virulência, causa a infecção. A topografia mais comumente infectada pela *Escherichia coli* é o trato urinário, cerca de 70-90% das infecções do trato urinário (ITU) são causadas por *Escherichia coli* (MASSON *et al.*, 2020; MURRAY *et al.*, 2014).

Entretanto, apesar de ser pouco conhecido, a *Escherichia coli* pode ser um dos agentes etiológicos das pneumonias, tanto a PAC, como PAV e PAH. Estudos mostram que *Escherichia coli*, no hospital, pode causar a pneumonia associada à ventilação mecânica. A grande problemática em torno da *Escherichia coli* como agente etiológico de pneumonias, é, que por ser uma bactéria que coloniza intrinsecamente o corpo humano, e possui fatores de virulência relacionadas a resistência a antimicrobianos, estudos demonstram que a maior parte dos isolados de pacientes com pneumonia causada por *Escherichia coli*, fazem parte do grupo das bactérias multirresistentes (MESSIKA *et al.*, 2012).

A *Klebsiella pneumoniae* é uma das espécies do gênero *Klebsiella sp.*, as espécies deste gênero possuem um aspecto mucóide quando isoladas em meios de cultura de pacientes, essa característica deve-se à presença de cápsula proeminente. A principal espécie envolvida em

infecções é a *Klebsiella pneumoniae*, é a espécie mais frequente causadora de eventos nosocomiais. Essa bactéria pode estar relacionada com Infecções do Trato Urinário (ITU), infecção de pele e partes moles, bacteremia e pneumonia, tanto PAC como PAH e PAV (MACÊDO, 2019; MURRAY *et al.*, 2014).

A *Klebsiella pneumoniae* é a segunda maior bactéria Gram-negativa causadora de pneumonia nosocomial, e a infecção em pacientes hospitalizados tem sido associada a maior mortalidade. Além disso, genes hiper-virulentos têm sido identificados em pacientes com pneumonia nosocomial, esses genes são responsáveis, principalmente, pelo aumento da resistência aos antimicrobianos (JUAN *et al.*, 2020).

#### 2.5.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo Gram-negativo não fermentador, estão arranjados tipicamente aos pares, são aeróbios obrigatórios, oxidantes da glicose, possui necessidades nutricionais simples e cápsula polissacarídica mucóide. A capacidade de exigir poucas exigências nutricionais possibilita o seu crescimento em superfícies inanimadas, como aparelhos de ventilação mecânica, pisos e até em soluções desinfetantes (MURRAY *et al.*, 2014).

Esta espécie é oportunista, responsável principalmente por infecções em pacientes hospitalizados, pacientes com deficiências inatas de imunidade. Os fatores de virulência *Pseudomonas aeruginos* incluem adesinas, toxinas e enzimas e resistência a antibióticos. Esta espécie possui resistência a muitos antibióticos, além disso, suas cepas podem sofrer mutação e adquirir resistência durante o tratamento com o agente antimicrobiano (MIRSALEHIAN *et al.*, 2014; TAMMA *et al.*, 2022).

Este patógeno está envolvido com diversas infecções, como: infecções do aparelho respiratório, ITU, infecções de pele e partes moles, infecções de ouvidos, olhos, bacteremia, endocardite (MURRAY *et al.*, 2014).

As infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* podem variar de simples colonização assintomática a pneumonia necrotizante. A colonização é bastante comum em pacientes hospitalizados, devido a sua facilidade de crescimento em superfícies inanimadas. Dessa forma, o tratamento deve ser realizado apenas se houver manifestações de sintomas clínicos, pois, como mencionado anteriormente, a bactéria pode adquirir resistência facilmente, incluindo durante o período de tratamento (MURRAY *et al.*, 2014 ).

A *Pseudomonas aeruginosa* é o principal microorganismo Gram-negativo causador de infecções pulmonares. Nas UTIs, é a principal causadora de PAV, com altos índices de cepas micro-organismos multidroga resistente (MDR), os índices dessa resistência variam de 23% a 46%, fato este que está relacionado à maior taxa de mortalidade de pacientes com essas cepas (FERNÁNDEZ-BARAT *et al.*, 2017).

#### 2.5.2.4 *Stenotrophomonas maltophilia*

Inicialmente a *Stenotrophomonas maltophilia* era uma espécie pertencente ao gênero *Pseudomonas sp.*, posteriormente foi transferida para o gênero *Stenotrophomonas*. É uma bactéria oportunista das condições debilitadas de pacientes internados, cujos mecanismos de defesa estão prejudicados (MURRAY *et al.*, 2014).

A *Stenotrophomonas maltophilia* é responsável por causar basicamente apenas pneumonia, como mostra o estudo de Nys *et al.* (2019), onde 92% dos pacientes infectados por *Stenotrophomonas maltophilia* tinham o diagnóstico de pneumonia, além disso, a bactеремia também pode ser causada por esta bactéria, estas infecções são associadas a grande mortalidade dos pacientes (MURRAY *et al.*, 2014; NYS *et al.*, 2019).

A principal problemática em torno das infecções envolvendo a *Stenotrophomonas maltophilia* é a resistência intrínseca a diversas classes de antimicrobianos, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e aminoglicosídeos (NYS *et al.*, 2019).

## 2.6 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICOS DE PNEUMONIA HOSPITALAR

Atualmente ainda não há um padrão-ouro para diagnóstico desta infecção, uma vez que, a maioria das definições utilizadas não possui sensibilidade e especificidade suficientes para o estabelecimento do diagnóstico. A ANVISA segue o tripé: radiografia de tórax, sinais e sintomas e exames laboratoriais para o diagnóstico de pneumonia (ANVISA, 2017).

A pneumonia de acordo com os critérios do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) como: presença de infiltrado pulmonar com evidências clínicas de que esse infiltrado fosse de origem infecciosa. Além disso, febre maior que 38°C ou menor que 36°C, escarro purulento, leucocitose maior que 12.000 cél/m<sup>3</sup> ou leucopenia menor que 4.000 cél/m<sup>3</sup> e declínio da saturação de oxigênio (FERNANDEZ- BARAT *et al.*, 2016; JUAN, 2020).

Segundo a ANVISA, 2017, os critérios epidemiológicos de pneumonia relacionada à assistência à saúde em pacientes com ou sem ventilação mecânica são os mesmos. Nesse viés,

o documento intitulado Critérios diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde elaborado em 2017 pela ANVISA, traz três tipos de definição de pneumonia relacionada à assistência à saúde: pneumonia clinicamente definida, pneumonia microbiologicamente definida e pneumonia em pacientes imunodeprimidos. Nos quadros 1, 2 e 3 serão apresentados os critérios estabelecidos por este documento.

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico de pneumonia clinicamente definida.

PNEUMONIA CLINICAMENTE DEFINIDA	<p><b>Pacientes SEM doença pulmonar ou cardíaca de base:</b> radiografia de tórax com um dos seguintes achados, persistentes, novos ou progressivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltrado;</li> <li>Opacificação;</li> <li>Cavitação.</li> </ul> <p>*Pacientes com doença cardíaca ou pulmonar de base devem apresentar DUAS ou mais radiografias de tórax seriadas com os mesmos achados citados anteriormente.</p> <p><b>Pelo menos UM dos sinais e sintomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Febre (temperatura: <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>), sem outra causa associada;</li> <li>Leucopenia (<math>&lt; 4000 \text{ cel/mm}^3</math>) ou leucocitose (<math>&gt; 12000 \text{ cel/mm}^3</math>);</li> <li>Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes <math>\geq 70</math> anos</li> </ul> <p><b>E pelo menos DOIS dos sinais e sintomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração;</li> <li>Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 240</math> ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios);</li> <li>Ausculta com roncos ou estertores;</li> <li>Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia.</li> </ul>
---------------------------------------	---

Fonte: adaptado de ANVISA, 2017.

Quadro 2 - Critérios de diagnóstico de pneumonia microbiologicamente definida.

<b>PNEUMONIA MICROBIOLÓGICA MENTE DEFINIDA</b>	<p><b>Pacientes SEM doença pulmonar ou cardíaca de base:</b></p> <p>radiografia de tórax com um dos seguintes achados, persistentes, novos ou progressivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado;</li> <li>• Opacificação;</li> <li>• Cavitação.</li> </ul> <p>*Pacientes com doença cardíaca ou pulmonar de base devem apresentar DUAS ou mais radiografias de tórax seriadas com os mesmos achados citados anteriormente. <b>Pelo menos UM dos sinais e sintomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre (temperatura: <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>), sem outra causa associada;</li> <li>• Leucopenia (<math>&lt; 4000 \text{ cel/mm}^3</math>) ou leucocitose (<math>&gt; 12000 \text{ cel/mm}^3</math>);</li> <li>• Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes <math>\geq 70</math> anos</li> </ul> <p><b>E pelo menos UM dos sinais e sintomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração;</li> <li>• Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo <math>\text{PaO}_2/ \text{FiO}_2 &lt; 240</math> ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios);</li> <li>• Ausculta com roncos ou estertores;</li> <li>• Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia. Pelo menos <b>UM</b> dos resultados abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção;</li> <li>• Cultura positiva do líquido pleural;</li> <li>• Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com menor potencial de contaminação</li> <li>• (ex: lavado broncoalveolar e escovado protegido);</li> </ul> </li> </ul> <p>Na bacterioscopia do lavado broncoalveolar, achado de <math>\geq 5\%</math> leucócitos e macrófagos contendo microrganismos (presença de bactérias intracelulares);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura positiva de tecido pulmonar;</li> <li>• Exame histopatológico mostrando pelo menos uma das seguintes evidências de pneumonia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Continua</li> <li>Continuação <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Formação de abscesso ou foco de consolidação com infiltrado de polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--	---

Fonte: adaptado de ANVISA, 2017.

Quadro 3 - Critérios de diagnóstico de pneumonia em pacientes imunocomprometidos.

<b>PNEUMONIA</b> <b>PACIENTES</b> <b>IMUNODEPRIMIDOS*</b>	<b>EM</b> <p><b>Pacientes SEM doença pulmonar ou cardíaca de base:</b> radiografia de tórax com um dos seguintes achados, persistentes, novos ou progressivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado;</li> <li>• Opacificação;</li> <li>• Cavitção;</li> <li>• Pneumocèle, em crianças menores de 1 ano</li> </ul> <p>*Pacientes com doença cardíaca ou pulmonar de base devem apresentar DUAS ou mais radiografias de tórax seriadas com os mesmos achados citados anteriormente.</p> <p>E pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre (temperatura: <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>), sem outra causa associada;</li> <li>• Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes <math>\geq 70</math> anos;</li> <li>• Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração;</li> <li>• Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo <math>\text{PaO}_2/ \text{FiO}_2 &lt; 240</math> ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios);</li> <li>• Ausculta com roncos ou estertores;</li> <li>• Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia</li> <li>• Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo <math>\text{PaO}_2/ \text{FiO}_2 &lt; 240</math> ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios);</li> <li>• Hemoptise;</li> <li>• Dor pleurítica.</li> </ul> <p>E pelo menos <b>UM</b> dos resultados abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção;</li> <li>• Cultura positiva do líquido pleural;</li> <li>• Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com menor potencial de contaminação (lavado broncoalveolar e escovado protegido);</li> <li>• Na bacterioscopia do lavado broncoalveolar, achado de <math>\geq 5\%</math> leucócitos e macrófagos contendo microrganismos (presença de bactérias intracelulares);</li> <li>• Cultura positiva de tecido pulmonar;</li> <li>• Exame histopatológico mostrando pelo menos uma das seguintes evidências de pneumonia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Formação de abscesso ou foco de consolidação com infiltrado de polimorfonucleares nos bronquíolos e alvéolos;</li> <li>○ Evidência de invasão de parênquima pulmonar por hifas ou pseudo-hifas.</li> </ul> </li> </ul> <p>Continua</p>
---	---

PNEUMONIA PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS*	EM	Continuação
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus, Bordetella, Legionella, Chlamydophila ou Mycoplasma identificados a partir de cultura de secreção ou tecido pulmonar ou identificados por teste microbiológico realizado para fins de diagnóstico clínico ou tratamento;</li> <li>• Aumento de 4 vezes nos valores de IgG na sorologia para patógeno (exemplo: influenza, Chlamydophila);</li> <li>• Aumento de 4 vezes nos valores de IgG na sorologia para Legionella pneumophila sorogrupo I titulada <math>&gt;1:128</math> na fase aguda e convalescença por imunofluorescência indireta; Detecção de antígeno de Legionella pneumophila sorogrupo I em urina;</li> <li>• Identificação de <i>Candida spp.</i> em amostra de sangue e de secreção respiratória (escarro, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar ou escovado protegido);</li> <li>• Evidência de fungo em amostra obtida por procedimento com menor potencial de contaminação (ex: lavado broncoalveolar ou escovado protegido) de uma das seguintes: · Exame de microscopia direta;</li> <li>• Cultura positiva de fungo;</li> <li>• Teste diagnóstico laboratorial (não cultura).</li> </ul>

\*Pacientes imunocomprometidos incluem aqueles com neutropenia (absoluta de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ ), leucemia, linfoma, HIV com contagem de CD4  $<200$  ou esplenectomia; transplantados e aqueles que estão em quimioterapia citotóxica, ou com altas doses de corticóides ou outros imunossupressores diariamente por  $> 2$  semanas (por exemplo,  $> 40\text{mg}$  de prednisona ou seu equivalente,  $> 160\text{mg}$  de hidrocortisona,  $> 32\text{mg}$  de metilprednisolona,  $> 6\text{mg}$  dexametasona,  $> 200\text{mg}$  cortisona).

Fonte: adaptado de ANVISA, 2017.

## 2.7 TRATAMENTOS

Segundo Bassetti *et al*, (2022), o tratamento adequado escolhido para PAH e PAV está diretamente relacionado ao desfecho do paciente, demonstrando melhora significativa no quadro clínico do paciente, de forma que esta escolha inicial correta do tratamento é um dos grandes objetivos clínicos. A escolha adequada do tratamento passa pelo conhecimento da prevalência dos agentes e os respectivos perfis de sensibilidade, da unidade na qual o paciente está internado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007). Considerando o documento Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica, elaborado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, são estabelecidos alguns esquemas de tratamentos para as

pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar, entretanto, o documento explicita que as opções terapêuticas contidas no documento não devem ser tomadas como verdade absoluta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007)

“Mas sim que ela sirva de base para um amplo debate dentro de cada unidade hospitalar, entre médicos pneumologistas, intensivistas, médicos assistentes, e os controladores de infecção, no momento em que estiverem elaborando os seus protocolos de tratamento empírico” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

O documento traz a importância da presença da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em hospitais, participando para catalogar a microbiota de micro-organismos prevalentes do hospital, assim como, elaborar os protocolos de tratamentos para as diversas infecções (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

### 2.7.1 Tratamento empírico para pneumonias hospitalares

As Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007) elencam alguns protocolos de tratamento empírico, que é o tratamento realizado inicialmente com antimicrobianos baseado nos agentes mais prováveis da infecção.

O tratamento empírico é dividido em: tratamento para pacientes com baixo risco para patógenos potencialmente resistentes e tratamento para pacientes com alto risco para patógenos potencialmente resistentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

#### 2.7.1.1 Pacientes com baixo risco para patógenos potencialmente resistentes

Neste grupo, estão incluídos pacientes que estão internados por um período menor do que cinco dias, sem uso de antibiótico por mais de 24h nos últimos 15 dias, e sem outros fatores de risco para colonização da orofaringe por patógenos multirresistentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Como micro-organismos mais prováveis temos: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina, Enterobactérias sensíveis (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*). É importante

ressaltar que a microbiota hospitalar pode variar de instituição para instituição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Para o tratamento deste grupo de pacientes pode incluir betalactâmicos + inibidor de betalactamases sem ação contra *Pseudomonas* sp. (amoxicilina-sulbactam, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato) ou uma fluoroquinolona (Levofloxacino ou Moxifloxacino). As cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona, podem ser usadas, devendo-se atentar à *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* com betalactamase de espectro estendido (ESBL) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

#### 2.7.1.2 Pacientes com alto risco para patógenos potencialmente resistentes

Neste grupo, estão incluídos os pacientes internados por um período de cinco ou mais dias; aqueles que utilizaram antibióticos por mais de 24h nos últimos 15 dias e que apresentam outros fatores de risco para colonização da orofaringe por agentes potencialmente resistentes, tais como: neurocirurgia, SARA, trauma craniano, uso de corticóide (ou outro estado clínico ou medicamento imunosupressivo), e ventilação mecânica prolongada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

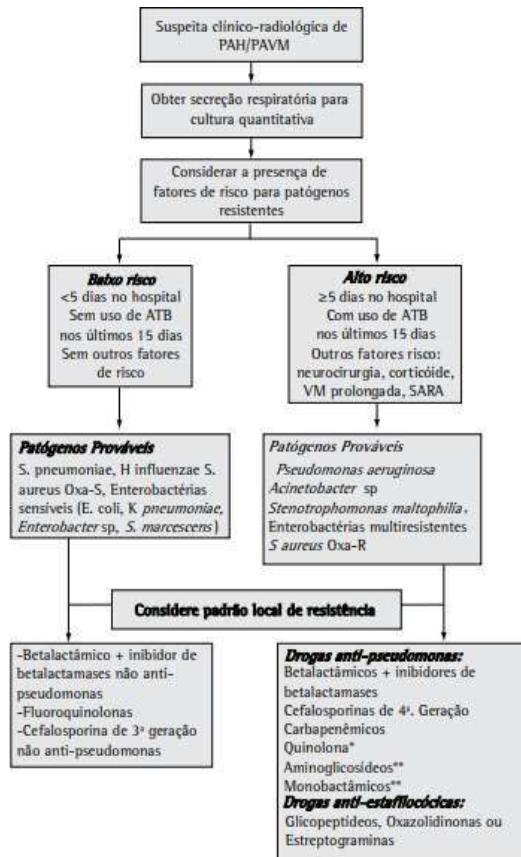
Como micro-organismos mais prováveis temos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobactérias* resistentes e *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (DEPTULA *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Para tratamento deste grupo de pacientes pode incluir agentes anti-pseudomonas, betalactâmicos + inibidores de betalactamases, Cefalosporinas de 4<sup>a</sup> geração, carbapenêmicos, quinolona, aminoglicosídeos, monobactâmicos, podendo-se ou não serem associados a um agente antiestafilocócico, dependendo do contexto clínico do paciente. Os antimicrobianos com ação antiestafilocócica incluem os glicopeptídeos (Vancomicina e Teicoplanina), as oxazolidinonas (Linezolida) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Uma observação que deve ser feita é que aminoglicosídeos e monobactâmicos não devem ser usados isoladamente, apenas em associação com outro antimicrobiano, além dos

aminoglicosídeos devem ser evitados em idosos e em pacientes com disfunção renal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Figura 1 - Fluxograma do tratamento empírico guiado pelo risco de patógenos potencialmente resistentes.



Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007.

### 2.7.1.3 Tempo de tratamento

O uso excessivamente prolongado de antibióticos, além de aumentar o custo do tratamento, expõe o paciente aos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos, e pode aumentar a emergência de cepas resistentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

Desse modo, apesar de não haver um consenso sobre a duração do tratamento da pneumonia, há uma tendência para redução do tempo de tratamento, raramente devendo

ultrapassar 14 dias para bacilos Gram-negativos não-fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.) e 8 dias para os demais patógenos (ANVISA, 2008).

Em contrapartida, as Diretrizes Clínicas do manejo de pneumonia hospitalar da Sociedade de Doenças Infecciosas da América recomendam que os tratamentos com antimicrobianos de PAH e PAV deve durar 7 dias, situações em que uma duração mais curta ou mais longa duração dos antibióticos pode ser indicada, dependendo da taxa de melhora clínica, radiológica e laboratorial parâmetros (KALIL *et al.*, 2016).

## 2.8 RESISTÊNCIA MICROBIANA

A ocorrência de resistência bacteriana ocorre naturalmente como mecanismo de sobrevivência das bactérias, entretanto o uso indiscriminado de antimicrobianos tem acelerado esse processo. A problemática da resistência bacteriana deve-se além, do número de mortes causados por infecções causadas por micro-organismos resistentes, também causa prejuízos econômicos, já que eleva os custos do tratamento por exigir internações mais longas e cuidados mais intensivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MICROBIOLOGIA, 2017).

A resistência às classes de antibióticos é conhecida desde a década de 1940, quando a penicilina começou a ser amplamente utilizada, principalmente durante a segunda guerra mundial (ZIMERMAN, 2010). Essa resistência ocorre em decorrência da rápida multiplicação das células bacterianas com ampla possibilidade de a cada replicação gerar genes mutantes que fazem com que as células se tornem resistentes aos antimicrobianos ao qual estava exposta (RANG; DALE, 2016).

O fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas. Há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o mau uso de antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de micro-organismos com resistência a antimicrobianos (RANG; DALE, 2016; ZIMERMAN, 2010).

Como mecanismos bioquímicos de resistência aos antimicrobianos serão descritos três mais comumente encontrados.

### 2.8.1 Produção de enzimas inativadoras dos fármacos

Como principal representante desse mecanismo de resistência, temos as  $\beta$ -lactamases, onde tem-se a inativação de antimicrobianos pertencentes à classe dos  $\beta$ -lactâmicos, como, penicilinas e cefalosporinas, por meio da quebra da ligação amida do anel  $\beta$ -lactâmicos. Esse

mecanismo é o principal envolvido na resistência de enterobactérias, como a *Klebsiella pneumoniae* e bacilos Gram negativos não fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (LAI *et al.*, 2022; RANG; DALE, 2016).

Dentro da classe das  $\beta$ -lactamases, surgiu um outro tipo conhecido como  $\beta$ -lactamase de Espectro Estendido (ESBL), que são capazes de hidrolisar concomitantemente fármacos de amplo espectro (LAI *et al.*, 2022).

Outro mecanismo de resistência baseado na produção de enzimas é a produção de carbapenemases, que ultimamente vem apresentando crescimento alarmante. Inicialmente identificado na espécie *Klebsiella pneumoniae*, o gene KPC, tem se espalhado e sendo adquirido por várias outras espécies de bactérias (LAI *et al.*, 2022).

#### 2.8.1.1 Enzimas de maior importância epidemiológica

$\beta$ -lactamases são enzimas que hidrolisam os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, como: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos. As  $\beta$ -lactamases podem ser classificadas em: serino $\beta$ -lactamases e metalo $\beta$ -lactamases. No grupo das serino $\beta$ -lactamases são enzimas que hidrolisam o substrato pela transformação de uma acil-enzima através de um sítio ativo de serina. Nas serino $\beta$ -lactamases podemos ter 3 subgrupos de enzimas: grupo A compostos por ESBL e KPC, no grupo C temos as AmpC e no grupo D temos as Oxacilinases (OXA). No grupo temos as metalo $\beta$ -lactamases que utilizam um íon de zinco no último sítio ativo para facilitar a hidrolise dos  $\beta$ -lactâmicos. Como principais enzimas temos a IMP, VIM e NDM (BUSH; JACOBY, 2010; PALZKILL, 2013).

##### 2.7.1.1.1 Betalactamase de Espectro Estendido – ESBL

ESBLs são enzimas capazes de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas, incluindo compostos oxiimino- $\beta$ -lactâmicos (cefuroxima, cefalosporinas de terceira e quarta gerações e aztreonam), mas não cefamicinas ou carbapenêmicos. A maioria das ESBLs pertence à classe A de Ambler e é inibida por inibidores de  $\beta$ -lactamase (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam) e por diazabiciclooctanonas (avibactam). A grande maioria das ESBLs é composta de enzimas adquiridas, codificadas por genes localizados em plasmídeos (BRCAST, 2017).

##### 2.8.1.1.2 Carbapenemases

Carbapenemases são  $\beta$ -lactamases que hidrolisam penicilinas, cefalosporinas na maioria dos casos, e em vários graus carbapenêmicos e monobactâmicos (estes últimos não são hidrolisados por metalo- $\beta$ -lactamases). As carbapenemases englobam KPC, AmpC, OXA e MBL (BUSH; JACOBY, 2010; MIRSALEHIAN *et al.*, 2014). As codificadas por genes localizados em elementos transponíveis localizados em plasmídeos. As carbapenemases são expressas em vários níveis e diferem significativamente tanto em relação às características bioquímicas quanto em relação à sua atividade contra  $\beta$ -lactâmicos específicos. Comumente são associadas com outros mecanismos de resistência, como bombas de efluxo e redução da permeabilidade (BRCAST, 2017).

As enzimas KPC são responsáveis pelo mais prevalente mecanismo de resistência a antimicrobianos. Os genes codificadores de KPC estão localizados em plasmídeos bacterianos ou cromossomos, que podem se espalhar entre as linhagens, por meio de elementos móveis, como transposons ou plasmídeos conjugativos (ZHANG, N. *et al.*, 2022).

A produção dessas enzimas promove, além da resistência aos carbapenêmicos, promove também resistência a outras classes de antimicrobianos de amplo espectro, como penicilinas e cefalosporinas. Inibidores de betalactamase, como sulbactam e tazobactam, não possuem atividades contra estas bactérias produtoras de carbapenemases (LAI *et al.*, 2022).

As AmpC- $\beta$ -lactamases da classe C de Ambler. são as principais causas de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos como cefalosporinas de espectro estendido, cefamicinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Os níveis de resistência dependem das quantidades de enzimas expressas, bem como da presença de outros mecanismos de resistência. As AmpCs adquiridas são normalmente codificadas por genes mediados por plasmídeos. As principais bactérias produtoras de AmpC são as *Enterobacteriaceae* e alguns outros bacilos Gram-negativos produzem AmpCs naturais. Bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* expressão AmpC por indução ( $\beta$ -lactamase induzível), essas bactérias são de grande importância no contexto de IRAS e um estudo mostrou que foram isoladas AmpC em *Pseudomonas aeruginosa* conferindo resistência aos carbapenêmicos (BRCAST, 2017; MIRSALEHIAN *et al.*, 2014).

As OXA constituem a segunda maior classe de  $\beta$ -lactamases. Essa classe é mais frequentemente encontrada em espécies de *Acinetobacter baumanii*. Atualmente, não há inibidores específicos das carbapenemases tipo OXA e nenhum dos métodos fenotípicos existentes fornece resultados satisfatórios para a detecção/identificação dessas carbapenemases em *Acinetobacter* (BRCAST, 2017).

Estas enzimas promovem a oxacilina ou cloxacilina e carbapenêmicos, a resistência aos carbapenêmicos parece ocorrer em conjunto com outros mecanismos de resistência, OXAs que

os hidrolisam juntamente com a redução da permeabilidade da membrana e/ou bombas de efluxo dos antibióticos (RIOS; ALMEIDA, 2015).

As metalo-β-lactamases de classe B (MBLs) têm um amplo espectro de substrato e podem catalisar a hidrólise de praticamente todos os antibióticos β-lactâmicos, com exceção dos monobactâmicos. Eles não são inibidos por inibidores baseados em mecanismos, como clavulanato, sulbactam ou tazobactam que são eficazes contra β-lactamases classe A à base de serina (PALZKILL, 2013).

Além disso, as enzimas do tipo IMP e VIM são codificadas como cassetes de genes e residem com outros genes de resistência dentro de estruturas de integrons que são associados a transposons e podem se inserir no cromossomo bacteriano ou dentro plasmídeos. Uma descoberta mais recente foi a metalo-β-lactamases do tipo NDM, sendo encontrado em diversos tipos de plasmídeos, podendo ser transferido entre bactérias Gram negativas (PALZKILL, 2013).

## **2.9 MEDIDAS DE PREVENÇÃO DE PNEUMONIA HOSPITALAR**

Segundo o manual publicado pela ANVISA em 2017, no qual são estabelecidas medidas de prevenção das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, são elencados quatro fatores de risco para desenvolvimento de pneumonia hospitalar:

1. Fatores que aumentam a colonização da orofaringe e estômago por microrganismos (administração de agentes antimicrobianos, admissão em UTI ou presença de doença pulmonar crônica de base);
2. Condições que favorecem aspiração do trato respiratório ou refluxo do trato gastrintestinal (intubação endotraqueal ou intubações subsequentes; utilização de sonda nasogástrica; posição supina; com procedimentos cirúrgicos envolvendo cabeça, pescoço, tórax e abdome superior; imobilização devido a trauma ou outra doença);
3. Condições que requerem uso prolongado de ventilação mecânica com exposição potencial a dispositivos respiratórios e contato com mãos contaminadas ou colonizadas, principalmente de profissionais da área da saúde;
4. Fatores do hospedeiro como: extremos de idade, desnutrição, condições de base graves, incluindo imunossupressão.

Os fatores 1, 2 e 3 são os que podem ser modificáveis e onde as medidas de prevenção devem atuar.

As medidas de prevenção segundo este documento dividem-se em três tipos: medidas gerais de prevenção de IRAS, medidas específicas recomendadas para prevenção de pneumonia e outras medidas de prevenção.

1. Medidas Gerais de prevenção de IRAS: neste tópico são estabelecidas como medidas de prevenção de IRAS a padronização da instalação e manutenção dos dispositivos invasivos, a adoção de indicadores de resultados, vigilância epidemiológica para o aprimoramento contínuo das estratégias de prevenção e controle das infecções, treinamentos e visitas da equipe multidisciplinar juntamente com a CCIH, por fim, e mais importante, realização de campanhas de higienização de mãos, assim como oferecimento de preparações alcoólicas ou água e sabonete líquido.
2. Medidas específicas recomendadas para prevenção de pneumonia: manter decúbito elevado (30- 45°), adequar diariamente o nível de sedação e o teste de respiração espontânea, aspirar a secreção subglótica rotineiramente, fazer a higiene oral com antissépticos, fazer uso criterioso de bloqueadores neuromusculares, dar preferência por utilizar ventilação mecânica não-invasiva, cuidados com o circuito do ventilador, indicação e cuidados com os umidificadores, indicação e cuidados com o sistema de aspiração, evitar extubação não programada (accidental) e reintubação, monitoramento da pressão de cuff, dar preferência a intubação orotraqueal, cuidados com inaladores e nebulizadores, sonda enteral na posição gástrica ou pós-pilórica, processamento de produto de assistência respiratória
3. Outras medidas de prevenção: redução do tempo de ventilação mecânica, estratégia protetora de ventilação mecânica e mobilidade fisioterapêutica precoce (BRASIL, 2017).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Analisar o perfil microbiológico das bactérias causadoras de pneumonia adquirida em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital privado de Fortaleza, Ceará, identificando as espécies causadoras de pneumonia mais prevalentes e o padrão de resistência a antimicrobianos das bactérias isoladas.

#### **3.2 Específicos**

1. Analisar a prevalência das variáveis dos pacientes (gênero e faixa etária) com pneumonia nosocomial assistidos em um hospital privado de Fortaleza;
2. Conhecer a prevalência das espécies de bactérias isoladas de pacientes com pneumonia nosocomial;
3. Analisar o perfil de resistência das cepas bacterianas isoladas em aspirado traqueal (AST) e lavado broncoalveolar (LBA) dos pacientes;
4. Verificar o motivo de internação dos pacientes e o desfecho dos pacientes.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, analítico e retrospectivo, de abordagem quantitativa.

### 4.2 Local do estudo

Trata-se de um hospital privado, pertencente à uma operadora de saúde suplementar, localizado em Fortaleza, Ceará. É um hospital terciário de referência nacional em procedimentos de alta complexidade e o hospital privado com o maior número de leitos do Ceará. O hospital possui 330 leitos de internação, sendo 70 leitos de UTI (UNIMED, 2019).

O hospital é o maior da operadora de saúde no Brasil, possuindo certificação nível 3 (máximo) de Acreditação Hospitalar pela Agência Nacional de Acreditação (ONA) e certificado internacional canadense (UNIMED, 2019).

### 4.3 População e período do estudo

A população do estudo foi composta de pacientes maiores de 18 anos internados em Unidades de Terapia Intensiva que foram notificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar com pneumonia bacteriana relacionada à assistência à saúde no período de janeiro a dezembro de 2021.

### 4.4 Critérios de inclusão e exclusão

#### 4.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2021;
- Pacientes com resultados com laudo de culturas com amostras de topografia pulmonar: aspirado traqueal (AST), lavado broncoalveolar (LBA).
- Laudos com emissão de Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA);

- IRAS notificadas pela CCIH em pacientes com pneumonia associada à assistência à saúde.

#### **4.4.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes com pneumonias fúngicas ou virais;
- Notificações de um mesmo paciente em menos de 10 dias de intervalo entre uma notificação e outra, pois não se considerou cura clínica, sendo considerada como uma só IRAS.

#### **4.5 Coleta de dados**

Foram utilizados como instrumentos de coleta de dados as planilhas de notificação elaboradas pelo Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital privado. Além do portal de prontuário eletrônico MV Soul, que é utilizado pela instituição como plataforma de armazenamento de informações sobre o paciente, como dados epidemiológicos, evoluções, pareceres, medicamentos utilizados e desfechos. Por fim, utilizou-se, também, o sistema do laboratório Hermes Pardini, portal de armazenamento de exames laboratoriais, como as culturas microbiológicas.

Analisou-se as planilhas de notificação elaborada pela CCIH do hospital com os pacientes notificados com pneumonia nosocomial. Em seguida, foram coletadas informações sobre idade e gênero dos pacientes notificados. Por fim, foram analisados os resultados das culturas com amostras de topografia pulmonar com resultados positivos, elencando os microrganismos isolados, juntamente foram feitas as análises dos testes de sensibilidade antimicrobiana e dos perfis de resistência.

#### **4.6 Variáveis do estudo**

As variáveis estudadas foram: gênero, faixa etária, tipos de pneumonia associada à assistência à saúde, espécies de bactérias, perfis de resistência, motivo de internação, desfecho.

#### **4.7 Análise de dados**

Os dados foram compilados em uma planilha eletrônica no software *Excel* 2019. Após compilação, realizou-se a análise dos dados pela utilização de filtros e tabelas dinâmica.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Respeitando os aspectos éticos, conforme resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Universidade Federal do Ceará, número do parecer 5.725.723 e CAAE: 63364622.8.0000.5054 (Anexo A) e autorização da instituição por meio do termo de fiel depositário (Anexo B).

## 5 RESULTADOS

A amostra que preencheu os critérios de inclusão e exclusão do estudo foi composta por 72 pacientes. O quantitativo de culturas microbiológicas positivas que foram analisadas foi 80. O número de notificações foi 74, pois nove pacientes tiveram cultura positiva para mais de um microorganismo, 6 pacientes tiveram cultura positiva em um intervalo menor que 10 dias, sendo considerada apenas uma IRAS. Entretanto, três pacientes tiveram duas notificações em um intervalo de tempo maior que dez dias entre as culturas positivas, sendo consideradas duas IRAS. Para os dados individuais de pacientes será usado a amostra total de pacientes, para os dados referentes aos micro-organismos será utilizada o quantitativo de culturas microbiológicas.

### 5.1 VARIÁVEIS DOS PACIENTES

Observou-se que a maioria dos pacientes eram do gênero masculino (59,7%), conforme tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por gênero dos pacientes do estudo.

GÊNERO	NÚMERO ABSOLUTO	FREQUÊNCIA
MASCULINO	43	59,7
FEMININO	29	40,3
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

Em relação à faixa etária obteve-se uma maior prevalência da faixa etária de 60 ou mais anos (52,7%), a distribuição está disposta na tabela 2. A média das idades dos pacientes foi de 60,4 anos.

Tabela 2 - Distribuição por faixa etária dos pacientes do estudo.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO ABSOLUTO	FREQUÊNCIA %
18-29	4	5,6
30-39	9	12,5
40-49	4	5,6
50-59	17	23,6
60 ou >	38	52,7
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor.

## 5.2 MOTIVO DE ADMISSÃO HOSPITALAR

Na tabela 3 tem-se os motivos de admissão hospitalar dos 72 pacientes que compuseram a amostra, dentre os motivos 70,8% (n=51) deram entrada no hospital por COVID-19. Os outros motivos de admissão hospitalar são: insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia subdural, hemorragia aracnoide, linfohistiocitose, insuficiência renal aguda, sequelas de infarto.

Tabela 3 - Distribuição por motivo de admissão hospitalar dos pacientes do estudo.

MOTIVO DE ADMISSÃO HOSPITALAR	NÚMERO ABSOLUTO	FREQUÊNCIA %
COVID-19	51	70,8
SEPSE DE FOCO NÃO ESPECIFICADO	11	15,3
PAC	2	2,8
OUTROS	8	11,1
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

### 5.3 TIPOS DE PNEUMONIAS RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Para a análise deste dado, foi utilizado o quantitativo de notificações realizadas (n=74). Constatou-se que 91,8% (n=68) das pneumonias estavam associadas à ventilação mecânica (PAV).

Tabela 4 - Distribuição por tipos de pneumonias relacionada à assistência à saúde.

TIPO DE PNEUMONIA	NÚMERO ABSOLUTO	FREQUÊNCIA %
ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA (PAV)	68	91,8
PNEUMONIA HOSPITALAR (PAH)	6	8,2
<b>TOTAL</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

### 5.4 MICRO-ORGANISMOS CAUSADORES DE PNEUMONIA ASSOCIADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Durante o período do estudo foram obtidas 80 amostras de aspirado traqueal (AST) ou lavado broncoalveolar (LBA) positivos para bactérias, este número difere da quantidade de pacientes total e das notificações, pois nove pacientes tiveram cultura positiva para mais de um micro-organismo durante o período de internação.

Das 80 culturas analisadas, em 97,5% (n=78) foram identificados micro-organismos Gram negativos. Apenas 2,5% (n=2) das culturas foram positivas para micro-organismos Gram positivos, ambas sendo pertencentes à espécie *Staphylococcus aureus* (Tabela 5)

Tabela 5 - Distribuição por micro-organismos isolados de amostras de AST e LBA dos pacientes do estudo.

MICROORGANISMO	NÚMERO ABSOLUTO	FREQUÊNCIA %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	32	40,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	22,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	20,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	10,0
<i>Escherichia coli</i>	2	2,5
<i>Serratia marcevens</i>	1	1,2
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1	1,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,5
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor.

## 5.5 PERFIS DE RESISTÊNCIA DOS MICRO-ORGANISMOS ISOLADOS

Os perfis de resistência foram classificados segundo o mecanismo de resistência de acordo com os testes emitidos nos laudos do laboratório. Todos os micro-organismos Gram negativos, que possuíam mecanismos de resistência, eram do tipo enzimático da classe das serinobetalactamases. Os micro-organismos e seus respectivos mecanismos estão detalhados na tabela 6.

Os mecanismos classificados como “não se aplica” foram assim classificados devido à ausência de resistência ou não foram realizados testes para detecção de mecanismo resistência.

Tabela 6 - Mecanismos de resistência por microorganismo isolado.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA	MICROORGANISMO	FREQUÊNCIA (%)/N
CRAB (40%; N=32)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	40% (n=32)
KPC (18,8%; N=15)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,3% (n=13)
	<i>Serratia marcescens</i>	1,2% (n=1)
	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1,2% (n=1)
AMPC (21,3%; N=17)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,3% (n=17)
ESBL (3,8%; N=3)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,5% (n=2)
	<i>Escherichia coli</i>	1,3% (n=1)
NÃO SE APLICA (16,2%; N=13)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10% (n=8)
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	2,5% (n=2)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,2% (n=1)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,2% (n=1)
	<i>Escherichia coli</i>	1,2% (n=1)

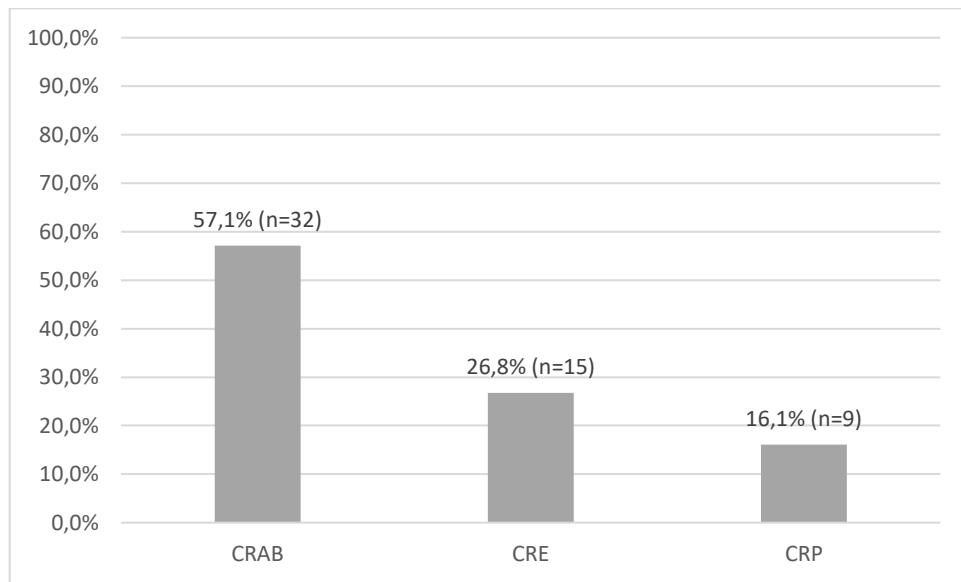
Fonte: o autor

CRAB: *Acinetobacter baumannii* Resistente aos Carbapenêmicos; KPC: gene Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase; AmpC: Cefalosporinase da Classe C; ESBL: Beta-Lactamase de Espectro Estendido.

### 5.5.1 TAXA DE RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS

Foi obtida uma taxa de resistência aos carbapenêmicos em 70% (n=56) dos micro-organismos isolados das amostras. A porcentagem por espécie resistente aos carbapenêmicos está discriminada no gráfico 1.

Gráfico 1 - Gráfico da taxa de resistência aos carbapenêmicos



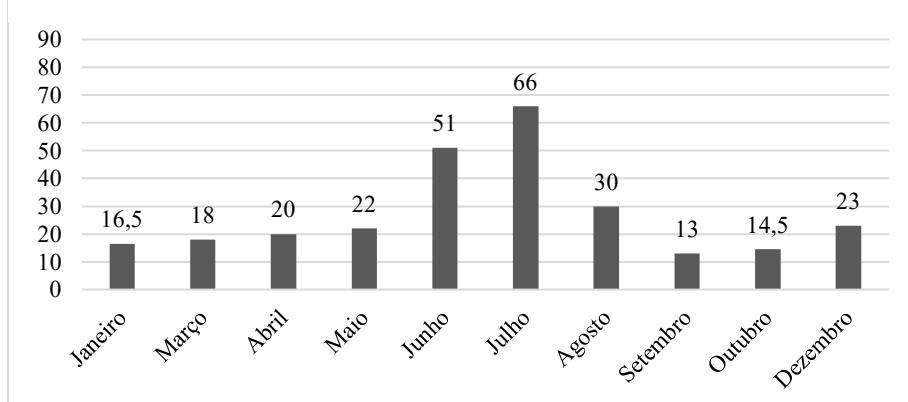
Fonte: o autor.

CRAB: *Acinetobacter baumannii* Resistente ; CRE: Enterobactérias Resistentes aos Carbapenêmicos;  
CRP: *Pseudomonas aeruginosa* Resistente aos Carbapenêmicos

## 5.6 TEMPO MÉDIO ENTRE A ADMISSÃO E A NOTIFICAÇÃO DA PNEUMONONIA ASSOSCIADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

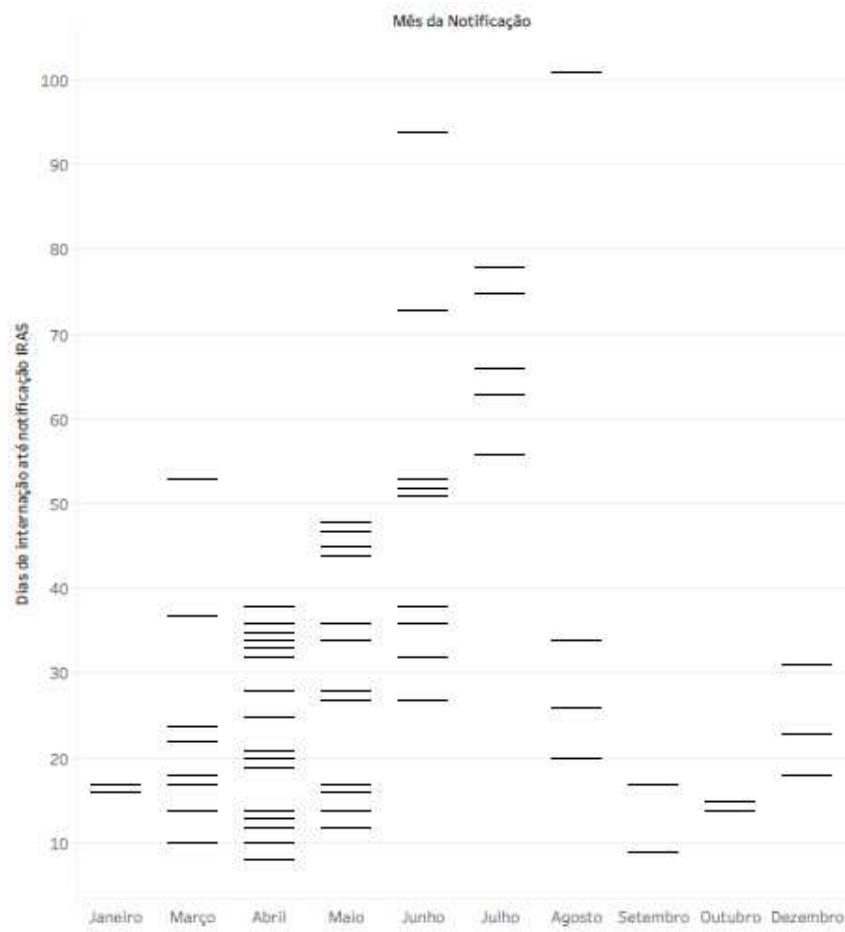
No gráfico 2, tem-se o gráfico com as medianas mensais do período de tempo entre a admissão e a notificação da IRAS. A mediana anual foi de 26 dias, sendo o mínimo de 8 dias e o máximo de 101 dias. No gráfico 3, tem-se o gráfico de Gantt que mostra todas as notificações realizadas em 2021 e os dias de internação até a notificação, em que os meses de março até junho foi o período com mais notificações.

Gráfico 2 - Gráfico da média de dias desde a admissão até a IRAS.



Fonte: o autor.

Gráfico 3 - Gráfico da quantidade de notificações versus intervalo de tempo entre a admissão e a notificação.



Fonte: o autor.

## 5.7 DESFECHO DOS PACIENTES

Dos 72 pacientes que durante a internação adquiriram pelo menos uma IRAS, 58,3% (n=42) tiveram o óbito como desfecho e 41,7% (n=30) tiveram alta hospitalar. Dos desfechos por óbito, 61,2% dos pacientes tiveram PAV. Na tabela 7 observa-se a distribuição dos desfechos de acordo com a faixa etária.

Tabela 7- Desfecho dos pacientes de acordo com a faixa etária

FAIXA ETÁRIA	ALTA HOSPITALAR	FREQUÊNCIA %	ÓBITO	FREQUÊNCIA %
18-29	2	6,7	2	4,8
30-39	3	10,0	6	14,3
40-49	4	13,3	0	0,0
50-59	12	40,0	5	11,9
60 ou >	9	30,0	29	69,0
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor.

## 6 DISCUSSÃO

Um estudo realizado em um hospital terciário de referência de São Paulo verificou que em 2020, 54,1% dos pacientes admitidos por diversas causas durante todo o ano foram do gênero masculino e 45,9% do feminino, além disso, mostrou o crescimento das taxas de internação de pacientes do gênero masculino quando comparado aos anos de 2018 e 2019 (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2021). Deptula *et al.* (2017) identificaram em relação aos pacientes com IRAS internados em UTI que 64% de indivíduos eram do gênero masculino e 36% do feminino. Já o estudo de Fernandez-Barat *et al.* (2017), que verificava o perfil das pneumonias em UTI causadas por *Pseudomonas aeruginosa* obteve que 73,4% dos pacientes eram do gênero masculino e 26,6% do feminino. Os estudos corroboram com a maior prevalência do gênero masculino em admissões hospitalares, e está de acordo com os dois últimos que estão mais relacionados a IRAS, no qual na presente pesquisa foi verificado que 59,7% dos pacientes eram do gênero masculino e 40,3% do feminino.

Em relação à faixa etária, um estudo realizado no Brasil com 336.463 pacientes com COVID-19 durante o primeiro ano da pandemia mostrou que a faixa etária mais afetada pela doença foi a de 25 a 60 anos com 60,4% dos casos (SANSONE *et al.*, 2022). O estudo de Bardi *et al.* (2021) mostrou uma média de faixa etária de 61 anos em pacientes admitidos por COVID-19 que adquiriam IRAS. O dado achado pelo estudo de Bardi *et al.*, (2021) e Sansone *et al.*, (2022) corrobora com a média de faixa etária encontrado pelo presente estudo que foi de 60,4%. Entretanto, estudos pré pandêmicos como o de Fernandez-Barat *et al.*, (2017) e Deptula *et al.*, (2017) mostram que os pacientes que desenvolveram IRAS possuíam em média 66 e 64 anos respectivamente. Esses achados comparando o período pré pandêmico e pós pandêmico apontam uma queda na faixa etária dos pacientes admitidos durante a pandemia, demonstrando que houve admissão de pacientes mais jovens, que, por consequência, reduziram a faixa etária.

Em 2021 o mundo passava pela segunda onda de COVID-19, com prevalência dos casos sendo causados pela variante Delta, estando associada a um risco de hospitalização maior 29% do que a Ômicron (MENNI *et al.*, 2022). No estudo, obteve-se que 70,8% (n=51) dos pacientes notificados com IRAS, tiveram como diagnóstico admissional a COVID-19. Alguns estudos mostraram que 14-44% dos pacientes internados por COVID-19 desenvolveram uma infecção secundária, e que a doença contribuiu para o aumento do tempo de internação e de desfechos desfavoráveis (POLLY *et al.*, 2022).

Outros motivos que levaram à internação dos pacientes foram sepse de foco não especificado. A sepse causada pela COVID possui a mesma apresentação clínica das outras etiologias, como trombocitopenia, anemia hemolítica, microtrombose, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, e choque séptico. Outras manifestações incluem aumento da frequência cardíaca, insuficiência respiratória, febre, leucopenia, hipotensão, leucocitose, tempestade de citocinas e predisposição a infecções oportunistas (OLWAL *et al.*, 2021). Outros motivos como: insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, sequelas de infarto e hemorragia subdural.

Com relação aos tipos de pneumonia associada à assistência à saúde, o estudo de Falcone *et al.* (2020) demonstrou que 78 IRAS que ocorreram em leitos de UTI, dessas, 68 (87,1%) pacientes estavam sob ventilação mecânica invasiva. O estudo está em concordância com a presente pesquisa, onde os resultados mostraram que 91,8% dos pacientes que foram notificados com IRAS estavam sob ventilação mecânica.

Alguns fatores estão relacionados com a probabilidade de uma PAV, principalmente por micro-organismos MDR, como: tempo de ventilação igual ou superior a sete dias, uso anterior de antimicrobianos e uso de antimicrobianos de amplo espectro (TORRES *et al.*, 2017). Com mais da metade dos pacientes admitidos na instituição da pesquisa foram por COVID-19 e a amostra da pesquisa era de pacientes que estavam internados em leitos de UTI, a maioria dos pacientes fizeram uso da ventilação mecânica para manutenção do padrão respiratório que estava prejudicado pela apresentação clínica da doença. Desse modo, o quadro clínico, somado às tentativas de debelar a infecção pelo SARS-Cov-2, por meio da utilização de tratamentos com corticosteroides sistêmicos e imunomoduladores específicos, como o Tocilizumabe, deixaram os pacientes com a resposta imunológica prejudicada e mais propensos a infecções secundárias (BARDI *et al.*, 2021).

Quanto aos micro-organismos mais prevalentes, GASPAR *et al.* (2021) fizeram um estudo, realizado em São Paulo, entre o período pré e pós pandemia (de 2018 até julho de 2020), analisando prevalência de bactérias em pacientes em UTI, obtendo em 53% dos casos *Klebsiella pneumoniae*, 37% *Acinetobacter baumannii*, 10% *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* não foi detectada no estudo. O estudo pré pandêmico de Naue *et al.* (2019) realizado no Brasil, em Petrolina, Pernambuco, mostrava que 60% das amostras de aspirado positivas eram de bacilos Gram-negativos, onde 27% eram *Acinetobacter baumanii*, 26% *Pseudomonas aeruginosa*, 14% *Staphylococcus aureus* e 13% *Klebsiella pneumoniae*.

Um estudo realizado em Fortaleza, Ceará em um hospital da rede estadual de saúde, referência em doenças infecciosas, mostrou que 71,4% das amostras de AST eram positivas para pelo menos um microorganismo, desses 45,7% eram *Acinetobacter baumanii*, 22,8% *Pseudomonas aeruginosa*, 11,4% *Escherichia coli*, 8,6% *Staphylococcus aureus* e 8,6% *Klebsiella pneumoniae* (MELO *et al.*, 2015).

Um estudo multicêntrico realizado na Europa observou que a maioria dos isolados de pacientes com pneumonia nosocomial eram as enterobactérias, como: *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, em seguida, a maior prevalência foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumanii*. Entretanto, o estudo demonstrou que a prevalência de cada espécie variava de acordo com o país europeu, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa* foi mais prevalente na Itália e em Portugal, *Acinetobacter baumanii* na Grécia e na Turquia e *Staphylococcus aureus* foi mais prevalente na Espanha, França, Bélgica e Irlanda (LUYT *et al.*, 2018). Com esses dados pode-se inferir que há uma variabilidade na prevalência de micro-organismos isolados em diferentes regiões.

A presente pesquisa obteve como micro-organismos mais prevalentes os Gram-negativos com o percentual de 97,5%. Das 80 amostras analisadas, *Acinetobacter baumanii* (40%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (22,6%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Stenotrophomonas maltophilia* (10%), *Escherichia coli* (2,5%), *Staphylococcus aureus* (2,5%) e outros dois (2,5%) bacilos Gram-negativos. O estudo de Melo *et al.* (2015) evidencia uma semelhança na prevalência de bacilos Gram negativos não fermentadores, seguido pelas enterobactérias, além da baixa prevalência de micro-organismos Gram-positivos. Comparando aos estudos citados no contexto pré e pós pandemia, verifica-se o aumento de prevalência de *Acinetobacter baumanii* pós pandemia, em que o estudo de Naue *et al.*, (2019) verificou uma menor porcentagem de *Acinetobacter baumanii* pré pandemia. Em contrapartida, no estudo de Melo *et al.*, (2015) realizado em Fortaleza, Ceará, mostrou uma leve diminuição, demonstrando que, na localidade, *Acinetobacter baumanii* manteve-se como mais prevalente microorganismo causador de pneumonia associada à assistência à saúde.

Referente à *Pseudomonas aeruginosa*, dados da prevalência do nosso estudo corroboram com os achados de Melo *et al.*, (2015) e Naue *et al.*, (2019) que obtiveram 22,8% e 27% de *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. Entretanto, essa espécie foi a mais prevalente nos estudos de Fernández-Barat *et al.* (2017) com 64,2% dos isolados em pacientes em UTI, deste quantitativo, 53,3% e 19,2% foram isolados em pacientes com PAV e PAH, respectivamente. Alguns fatores predispõe o paciente a adquirir a infecção por este germe,

como: colonização prévia, tumores sólidos no pulmão, fibrose cística e que estavam em choque séptico no antes da pneumonia (FERNÁNDEZ-BARAT *et al.*, 2017; PÉREZ-COBAS *et al.*, 2022).

Sobre *Klebsiella pneumoniae*, ao comparar nosso estudo, em que obtivemos 20% dessa espécie, com os 53% obtido por GASPAR *et al.* (2021), observa-se uma redução na quantidade desse microorganismo como causador de IRAS. No estudo de Juan *et al.* (2020), foi observado que 48,6% das *Klebsiella pneumoniae* eram o agente etiológico causador de pneumonia associada à assistência à saúde. O estudo desenvolvido por Grasselli *et al.* (2021) que foi realizado em pacientes internados por COVID-19 que adquiriram IRAS, obteve que 17% das pneumonias associada à assistência à saúde foram causadas por *Klebsiella pneumoniae*, estando esse último resultado em maior consonância com o nosso achado.

Com relação à *Stenotrophomonas maltophilia* pode-se associar a sua detecção em pacientes com sistema imunológico comprometido, pois é um bactéria oportunista e causadora de pneumonia (MURRAY, 2014; NYS *et al.*, 2019). Além disso, pode-se considerar a utilização de corticosteroides imunossupressores e de imunomoduladores, debilitando a resposta imune dos pacientes, tornando o paciente suscetível à infecções oportunistas (BARDI *et al.*, 2021). O estudo realizado em Pernambuco, mostrou que essa espécie foi isolada em 1% das amostras de AST (NAUE *et al.*, 2019). Diante disso, o presente estudo observou um aumento da incidência dessa bactéria. As infecções causadas por esse microorganismo torna-se um desafio, pois existem poucos antimicrobianos capazes de combatê-la, devido à resistência intrínseca à diversas classes terapêuticas apresentada pela *Stenotrophomonas maltophilia*, sendo utilizados como opção de tratamento sulfametoxazol-trimetoprim e levofloxacino (ANDELKOVIĆ *et al.*, 2019).

No tocante a *Staphylococcus aureus*, a pesquisa obteve baixos percentuais da notificação desta bactéria como causadora de pneumonia associada à assistência à saúde. Estudo realizado no Sul do Brasil antes da pandemia de COVID-19, mostrou que este microorganismo foi responsável por 8,5% das infecções do trato respiratório em Unidade de Terapia Intensiva, sendo dessas, 11% MRSA (LEMOS *et al.*, 2021). Nossa estudo, obteve a presença do *Staphylococcus aureus* em apenas 2,5% e nenhuma das espécies era MRSA. Melo *et al.*, (2015), obtiveram os mesmos 2,5% de positividade para *Staphylococcus aureus*. Dessa forma, observa-se que os Gram-positivos não são prevalentes como causadores de pneumonia associada à assistência à saúde, de modo que, a partir do conhecimento desse dado, podemos

evitar a exposição a antimicrobianos com cobertura para Gram-positivos, que aumentaria a probabilidade de surgimento de resistência por pressão seletiva.

Polly *et al.* (2022) fizeram um comparativo entre o período pré e pós pandemia, analisando a incidência de MDR em um hospital no Brasil, em São Paulo, capital. Foi mostrado que houve um aumento de 42% na incidência de *Acinetobacter baumanii* resistente aos carbapenêmicos e uma diminuição das Enterobactérias e das *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (-44% e -26,4%, respectivamente). Entretanto, o estudo de Gaspar *et al.* (2021) mostrou um aumento de CRE com 22 amostras positivas para *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos/1000 pacientes/dia pós pandemia contra 15/1000 pacientes/dia amostras positivas pré pandemia. Todavia, o estudo corroborou com o de Polly *et al.* (2022) no tocante ao aumento de CRAB.

Infecções causadas por micro-organismos resistente aos carbapenêmicos estão associadas a um aumento de 2 vezes no risco de morte. Esse tipo de resistência representa o maior desafio para fornecer um tratamento adequado ao paciente, sendo associada a um aumento nas taxas de mortalidade (CHEN *et al.*, 2022).

Os carbapenêmicos eram a classe de escolha para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumanii* MDR, nos anos 1990, identificou-se os primeiros casos de resistência, em torno de 25% do total (DIJKSHOORN; NEMEC; SEIFERT, 2007). Em 2021, Gaspar *et al.*, identificaram que 78,6% dos isolados eram resistentes aos carbapenêmicos. O estudo de Perez *et al.* (2020) mostrou que 86,7% dos isolados de CRAB possuíam como mecanismo de resistência a produção da enzima OXA-23. O presente estudo verificou resistência aos carbapenêmicos na totalidade das amostras. Uma grande quantidade de CRAB em pacientes com COVID-19 tem sido reportada em diversos países, como: Espanha, Brasil e México (O'TOOLE, 2021).

As taxas de incidência de *Klebsiella pneumoniae* MDR são significativamente maiores quando adquiridas no hospital do que as adquiridas na comunidade, assim como, afetam mais pacientes internados com comorbidades (JUAN *et al.*, 2020). Essa espécie é reconhecida por sua capacidade de adquirir e transferir plasmídeos em toda a sua população e em outras espécies (HAWKEY *et al.*, 2022).

A identificação de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos tem aumentado nos últimos anos, devido à utilização extensa dessa classe de antimicrobianos,

levando à disseminação de carbapenemase codificada em plasmídeos, sendo essa espécie a maior responsável pelo aumento de CRE (YANG *et al.*, 2021).

A KPC é a mais prevalente enzima responsável pela resistência aos carbapenêmicos, entretanto, outros mecanismos também conferem essa resistência, como: VIM, NDM e OXA. A propagação clonal de plasmídeos, a transferência horizontal de plasmídeos e a transposição genética são os principais mecanismos envolvidos no aumento de cepas KPC (YANG *et al.*, 2021).

Com relação às pneumonias hospitalares causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, a multirresistência deve-se como resultado de uma interação de múltiplos complexos mecanismos de resistência, incluindo expressão diminuída de porinas de membrana, hiperprodução de enzimas AmpC, regulação positiva das bombas de efluxo e mutações nos alvos da proteína de ligação à penicilina. A resistência aos carbapenêmicos devido à superprodução de AmpC tem sido relatado em vários países (MIRSALEHIAN *et al.*, 2014; TAMMA *et al.*, 2022).

No documento elaborado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), em 2020, mostrou-se que houve um aumento de 32% nas taxas de *Pseudomonas aeruginosa* MDR em hospitais quando comparado a 2019, mostrando uma maior incidência em pacientes com o sistema imune comprometido e em pacientes com doenças pulmonares crônicas (CDC, 2022).

No presente estudo, obteve-se que 94,4% das CRP possuíam como mecanismo de resistência a produção de enzimas AmpC. Essas enzimas, em *Pseudomonas aeruginosa*, têm expressões constitutivas em baixo nível, entretanto, mutações nos genes *ampC* estão levando a um aumento da expressão dessas enzimas. No estudo de Mirsalehian *et al.* (2014) demonstrou-se que 54% dos isolados de CRP possuíam como mecanismo de resistência a presença de AmpC, 17% apresentavam AmpC combinado a outros mecanismos não enzimáticos, como bombas de efluxo e redução da permeabilidade. A produção de carbapenemases (KPC) em *Pseudomonas aeruginosa* é um mecanismo de resistência aos carbapenêmicos raro (TAMMA *et al.*, 2022).

Com relação às ESBL, qualquer Gram negativo é capaz de expressá-la, entretanto, a maioria das espécies produtoras de ESBL são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, e *Proteus mirabilis* (ABREU *et al.*, 2011).

Os genes ESBL estão frequentemente localizados em grandes plasmídeos que se transferem horizontalmente entre cepas e espécies de Enterobacteriaceae e frequentemente

conferem resistência a classes adicionais de fármacos. O principal gene responsável pela expressão de ESBL é o blaCTX-M-15 (HAWKEY *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em dois hospitais do Nordeste do Brasil identificou que 19% das amostras coletadas eram Enterobactérias produtoras de ESBL, sendo *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* as espécies mais prevalentes e os genes blaCTX-M-15 e blaTEM os mais prevalentes como codificadores dessa enzima. 25% das amostras foram coletadas de aspirado traqueal (ABREU *et al.*, 2011)..

O estudo de Timsit; Pilmis; Zahar (2017) mostra que em UTI são raras as infecções por cepas produtoras de ESBL, mesmo em pacientes anteriormente colonizados, no estudo, apenas 7% dos pacientes internados desenvolvem infecção por ESBL. Este dado corrobora com a porcentagem de casos de cepas ESBL, demonstrando que sua incidência é menor quando comparada aos outros tipos de mecanismos de resistência.

Com relação aos mecanismos de resistência classificados como “não se aplica”, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* totalizando 4,9% (n=4). Não foram realizados testes para detecção de mecanismo resistência, no caso de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Pseudomonas aeruginosa*, totalizando 11,2% (n=9).

Com relação ao tempo entre a internação e a notificação da IRAS, o estudo de Grasselli *et al.* (2021) observou que em pacientes com COVID-19 na primeira onda de casos, em 2020, o tempo médio foi de 12 dias. Um estudo realizado sobre o impacto das IRAS no tempo internação, identificou que a pneumonia associada à assistência à saúde é a responsável pelo maior tempo de internação, com média de 16,3 dias (STEWART *et al.*, 2021). Já em um estudo realizado por Perez *et al.* (2020) a média de dias da data de internação até a identificação de CRAB foi de 19 dias.

Em 2021, viveu-se a segunda onda causada pela variante Delta. No Ceará, até 25 de dezembro de 2021, 39.737 casos de SRAG por COVID-19 foram confirmados. Em comparação ao ano de 2020, até 19 de dezembro de 2020, tinham sido confirmados 25.161 (CEARÁ, 2021). Esse aumento significante mostra a severidade da segunda onda em 2021.

O pico de casos de COVID-19 ocorreu em março de 2021, por conseguinte, aumentando o número de internações (CEARÁ, 2021). No gráfico 3, observa-se que durante o pico da pandemia e nos três meses seguintes em 2021, obtiveram-se mais casos de IRAS com notificação em um menor intervalo de tempo entre a admissão e a notificação. Corroborando com o estudo de Bardi *et al.* (2021) que diz que a COVID-19 e as tentativas de debelar a

infecção deixaram os pacientes com a resposta imunológica prejudicada e mais propensos a infecções secundárias.

Os riscos associados ao longo período de internação são: idade, comorbidades e complicações durante a internação (GIRALDI *et al.*, 2019). Desse modo, a partir dos dados os pacientes que foram notificados com um intervalo de tempo maior entre a admissão e a notificação são pacientes crônicos, que possuem muitos dispositivos invasivos e imunidade comprometida, promovendo uma maior susceptibilidade à IRAS (ABULHASAN *et al.*, 2018; PATIL *et al.*, 2022).

Com relação às infecções causadas por MDR, além dos prejuízos causados aos pacientes, geram mais custos assistenciais, como: utilização de combinação antimicrobianos de antimicrobianos de amplo espectro e necessidade de suporte intensivo (GIRALDI *et al.*, 2019).

Na presente pesquisa obteve como mediana 26 dias entre a internação e a notificação da pneumonia associada à assistência à saúde, este dado mostra que os pacientes internados durante o estudo permaneceram internados por um longo período de tempo.

Sobre os desfechos dos pacientes, na presente pesquisa 58,3% dos pacientes tiveram como desfecho o óbito, considerando as taxas de pacientes que adquiriram a IRAS quando estavam sob ventilação mecânica, o estudo de Papazian, Klompas e Luyt, (2020) aponta que a mortalidade chega a 50% ou mais quando um paciente está sob ventilação mecânica, de modo que uma retirada precoce da ventilação mecânica propicia uma menor taxa de desfechos desfavoráveis.

A taxa de mortalidade para PAH e PAV varia entre 20 e 50% e pode chegar a 75% em algumas situações específicas ou quando a infecção é causada por patógenos MDR (BASSETTI *et al.*, 2022). Considerando os resultados do presente estudo, em que 70% dos micro-organismos eram resistentes aos carbapenêmicos e as taxas de óbito em pacientes ventilados mecanicamente, os dados encontrados estão em consonância com os estudos citados.

Em relação ao desfecho por faixa etária, a presente pesquisa obteve uma maior prevalência em pacientes com mais de 60 anos, em que, possuir uma ou mais comorbidades, contribui significativamente para a ocorrência de óbito nessa faixa etária (JUAN *et al.*, 2020; TABAH *et al.*, 2012). Quando relacionado à pandemia de COVID-19, os dados encontrados corroboram com a prevalência de óbito na faixa etária acima de 60 anos. No Ceará, em 2021, a faixa etária que obteve um percentual maior de óbito foi entre 50 ou mais anos, com 80,8% dos casos (CEARÁ, 2021).

## 7 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, dos 72 pacientes que compuseram a amostra, obteve-se que a maior parte da população do estudo era do gênero masculino, com mais de 60 anos e que tiveram como motivo de admissão a COVID-19.

Com relação ao tipo de pneumonia 91,8% dos pacientes foram notificados com Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV), sendo essa, uma das maiores causas de infecção por Micro-organismos Multi-Drogarresistentes (MDR).

Os micro-organismos mais prevalentes no estudo foram os Gram negativos com 97,5% dos casos notificados, em que espécie *Acinetobacter baumanii* foi o maior responsável pelas infecções. Da totalidade de micro-organismos isolados, 70% possuíam resistência aos carbapenêmicos, em que todas as espécies isoladas de *Acinetobacter baumanii* foram resistentes a essa classe de antimicrobianos.

No tocante ao tempo entre a admissão e a notificação da IRAS, obteve-se uma mediana de 26 dias, demonstrando que no período do estudo foi constituído por pacientes com um longo tempo de permanência hospitalar.

Quanto aos óbitos pacientes que estavam sob ventilação mecânica e com mais de 60 anos foram os perfis de paciente onde se obteve maior percentual de óbitos.

## REFERÊNCIAS

ABREU, A. G. *et al.* Infeccao hospitalar e caracterizacao de enterobacterias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado no Nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2011. v. 44, n. 4, p. 441–446.

ABULHASAN, Y. B. *et al.* Healthcare-associated infections in the neurological intensive care unit: Results of a 6-year surveillance study at a major tertiary care center. **American Journal of Infection Control**, 2018. v. 46, n. 6, p. 656–662. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.12.001>>.

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. v. 171, n. 4, p. 388–416.

ANDELKOVIĆ, M. V. *et al.* Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. **Journal of Chemotherapy**, 2019. v. 31, n. 6, p. 297–306. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1620405>>.

ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 4. **Anvisa**, 2017. v. 2<sup>a</sup> EDIÇÃO, n. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Medidas, p. 122.

ANVISA. Programa Nacional De Prevenção E Controle De Infecções Relacionadas À Assistência À Saúde (Pnpciras) 2021 a 2025. **Anvisa**, 2021. p. 61. Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras\\_2021\\_2025.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras_2021_2025.pdf)>.

ANVISA. **Tratamento das infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde diante da resistência microbiana**. Brasília, 2008. Disponível em: [https://www.anvisa.gov.br/servicosaudre/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo3/pneumonia.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosaudre/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo3/pneumonia.htm). Acesso em: 09 ago. 2022.

ASSUNÇÃO, R. G.; PEREIRA, W. A.; ABREU, A. G. Pneumonia Bacteriana: Aspectos Epidemiológicos, Fisiopatologia E Avanços No Diagnóstico. **Revista de Investigação Biomédica**, 2018. v. 10, n. 1, p. 83.

BAKER, M. A. *et al.* The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. **Clinical Infectious Diseases**, 2022. v. 74, n. 10, p. 1748–1754.

BARDI, T. *et al.* Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 2021. v. 40, n. 3, p. 495–502.

BASSETTI, M. *et al.* New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, 2022. v. 43, n. 2, p. 280–294.

BLOT, S. *et al.* Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. **Intensive and Critical Care Nursing**, 2022. v. 70, n. March.

BRASIL. Anvisa intensifica controle de infecção em serviços de saúde. **Revista de Saúde Pública**, 2004. v. 38, n. 3, p. 475–478.

BRCAST. EUCAST. European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing: Orientações do EUCAST para a detecção mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. **European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing: Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica**, 2017. p. 46. Disponível em: <<http://brcast.org.br/documentos/>>.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2010. v. 54, n. 3, p. 969–976.

CAVALCANTE, A. B. L. *et al.* Pneumonia associada à ventilação mecânica: consequências e mortalidade em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 2020. n.

44, p. e2385.

CDC. Covid-19 U.S. Impacty on Antimicrobial Resistance. **Antimicrobial Resistance**, 2022. p. 1–44.

CEARA. Secretaria de Saúde do Ceará. Donça pelo novo Coronavírus (COVID-19). Boletim epidemiológico, Ceará. Ano II, n. 37, 49<sup>a</sup> à 51<sup>a</sup> semanas epidemiológicas, jan./dez. 2021.

CHAUVET, P.; COSTA, W.; FARIAS, A. C. Pneumonia adquirida na comunidade. **Revista Brasileira de Medicina**, 2008. v. 65, n. 8, p. 237–241.

CHEN, C. Y. *et al.* Clinical outcome of nosocomial pneumonia caused by Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter retrospective observational study. **Scientific Reports**, 2022. v. 12, n. 1, p. 1–10.

COLE, J.; BARNARD, E. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. **American Journal of Infection Control**, 2021. v. 49, n. 5, p. 653–654. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.013>>.

DALE, R. **Rang & Dale Farmacologia**. [S.l.]: Elsevier, 2007.

DEPTUŁA, A. *et al.* Prevalence of healthcare-associated infections in Polish adult intensive care units: summary data from the ECDC European Point Prevalence Survey of Hospital-associated Infections and Antimicrobial Use in Poland 2012–2014. **Journal of Hospital Infection**, 2017. v. 96, n. 2, p. 145–150.

DIJKSHOORN, L.; NEMEC, A.; SEIFERT, H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Nature Reviews Microbiology**, 2007. v. 5, n. 12, p. 939–951.

FALCONE, M. *et al.* Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: A prospective observational study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2020. v. 76, n. 4, p. 1078–1084.

FERNÁNDEZ-BARAT, L. *et al.* Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. **Journal of Infection**, 2017. v. 74, n. 2, p. 142–152.

GASPAR, G. G. *et al.* Pre-and post-covid-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2021. v. 54, p. 1–4.

GIRALDI, G. *et al.* Excess length of hospital stay due to healthcare acquired infections: Methodologies evaluation. **Annali di Igiene Medicina Preventiva e di Comunita**, 2019. v. 31, n. 5, p. 507–516.

GRASSELLI, G. *et al.* Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. **Chest**, 2021. v. 160, n. 2, p. 454–465. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>>.

HAWKEY, J. *et al.* ESBL plasmids in *Klebsiella pneumoniae*: diversity, transmission and contribution to infection burden in the hospital setting. **Genome Medicine**, 2022. v. 14, n. 1, p. 1–13. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13073-022-01103-0>>.

JUAN, C. H. *et al.* Clinical characteristics of patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan and prevalence of antimicrobial-resistant and hypervirulent strains: a retrospective study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, 2020. v. 9, n. 1, p. 1–8.

KALIL, A. C. *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clinical Infectious Diseases**, 2016. v. 63, n. 5, p. e61–e111.

LAI, C. K. C. *et al.* Overcoming the rising incidence and evolving mechanisms of antibiotic resistance by novel drug delivery approaches – An overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2022. v. 181, p. 114078. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114078>>.

LEMOS, A. De S. *et al.* Análise das infecções do trato respiratório em unidade de terapia intensiva de um hospital do sul do Brasil. **Research, Society and Development**, 2021. v. 10, n. 17, p. e218101724702.

LUYT, C. E.; HÉKIMIAN, G.; KOULENTI, D.; CHASTRE, J. Microbial etiology of ICU-acquired pneumonia : HAP vs VAP. [s.d.].

MACÊDO, Antonia Jorgiane Rodrigues de. **Prevalência de Infecções Microbianas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de Dois Hospitais de Referência da Região Norte do Ceará**. 2019. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2019.

MASSON, L. C. *et al.* Diagnóstico laboratorial das infecções urinárias: relação entre a urocultura e o EAS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2020. v. 52, n. 1, p. 77–81.

MELO, E. M. *et al.* Principais bactérias em culturas de urina e aspirado traqueal entre pacientes com doenças infecciosas. **Revista de Enfermagem da UFPI**, 2015. v. 4, n. 3, p. 30–35.

MENNI, C. *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. **Lancet (London, England)**, 2022. v. 399, n. 10335, p. 1618–1624.

MESSIKA, J. *et al.* Pathophysiology of Escherichia coli ventilator-associated pneumonia: Implication of highly virulent extraintestinal pathogenic strains. **Intensive Care Medicine**, 2012. v. 38, n. 12, p. 2007–2016.

MICHELIN, A. F.; FONSECA, M. R. C. C. Da. **Perfil epidemiológico das infecções hospitalares na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário**. **Nursing (São Paulo)**. Disponível em: <[http://www.revistanursing.com.br/revistas/236-Janeiro2018/perfil\\_epidemiologico\\_das\\_infeccoes\\_hospitalares.pdf](http://www.revistanursing.com.br/revistas/236-Janeiro2018/perfil_epidemiologico_das_infeccoes_hospitalares.pdf)>.

MIRSALEHIAN, A. *et al.* Detection of AmpC-β-lactamases producing isolates among carbapenem resistant *p. aeruginosa* isolated from burn patient. **Iranian Journal of Microbiology**, 2014. v. 6, n. 5, p. 306–310.

MURRAY, P. R.; et al. **Microbiologia Médica**. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

NAUE, C. R. *et al.* Ocorrência e perfil bacteriano de culturas coletadas em pacientes internados na unidade de terapia intensiva em um hospital terciário. **HU Revista**, 2019. v. 45, n. 2, p. 122–133.

NYS, CARA, CHERABUDDI, KARTIK, VENUGOPALAN, VEENA, KLINKER, K. P. crossm Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with. 2019. n. October, p. 7–10.

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical Microbiology and Infection**, 2021. v. 27, n. 12, p. 1772–1776. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.001>>.

OLIVEIRA, R. De; MARUYAMA, S. A. T. Controle de infecção hospitalar: histórico e papel do estado. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, 2008. v. 10, n. 3.

OLWAL, C. O. *et al.* Parallels in Sepsis and COVID-19 Conditions: Implications for Managing Severe COVID-19. **Frontiers in Immunology**, 2021. v. 12, n. December 2019, p. 1–6.

PALZKILL, T. Metallo-β-lactamase structure and function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 2013. v. 1277, n. 1, p. 91–104.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, 2020. v. 46, n. 5, p. 888–906. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>>.

PATIL, R. K. *et al.* Hospital acquired infections in a private paediatric hospital in Kenya: a retrospective cross-sectional study. **Pan African Medical Journal**, 2022. v. 41.

VELLANO, P. O.; DE PAIVA, M. J. M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2020. v. 2507, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.solener.2019.02.027>%0A<https://www.golder.com/insights/block-caving-a-viable-alternative/>%0A???>.

PÉREZ-COBAS, A. E. *et al.* Altered Ecology of the Respiratory Tract Microbiome and Nosocomial Pneumonia. **Frontiers in Microbiology**, 2022. v. 12, n. February.

PEREZ, S. *et al.* Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, 2020. v. 69, n. 48, p. 1827–1831.

POLLY, M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**, 2022. v. 50, n. 1, p. 32–38.

RIOS, V. M.; ALMEIDA, M. T. G. De. Carbapenemases: um problema em evolução. **Ciências News**, 2015. p. 1–25. Disponível em: <[https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias\\_ACET/noticia\\_1\\_carbapenemases.pdf](https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_1_carbapenemases.pdf)>.

Robbins & Cotran - **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 8<sup>a</sup> ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2010.

SANSONE, N. M. S. *et al.* Characterization of Clinical Features of Hospitalized Patients Due to the SARS-CoV-2 Infection in the Absence of Comorbidities Regarding the Sex: An Epidemiological Study of the First Year of the Pandemic in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 2022. v. 19, n. 15.

SCARCELLA, A. C. De A.; SCARCELLA, A. S. De A.; BERETTA, A. L. R. Z. INFECTION RELATED TO HEALTH ASSISTANCE ASSOCIATED TO *Acinetobacter baumannii*: LITERATURE REVIEW. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2017. v. 49, n. 1, p. 18–21.

SILVA FILHO, E. B. *et al.* Infecções Respiratórias de Importância Clínica: uma Revisão Sistemática. **Revista Fimca**, 2017. v. 4, n. 1, p. 7–16.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Regionais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2007. n. 79, p. 1–30.

SOUZA JR, J. L. De *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits: experience of a Brazilian reference center TT - Impacto da pandemia da COVID-19 no volume de atendimentos no pronto atendimento: experiência de um centro de referência no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, 2021. v. 19, p. eAO6467–eAO6467. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082021000100223](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082021000100223)>.

STEWART, S. *et al.* Impact of healthcare-associated infection on length of stay. **Journal of Hospital Infection**, 2021. v. 114, p. 23–31. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.02.026>>.

TABAH, A. *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: The EUROBACT International Cohort Study. **Intensive Care Medicine**, 2012. v. 38, n. 12, p. 1930–1945.

TAMMA, P. D. *et al.* Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P). **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 2022. v. 75, n. 2, p. 187–212.

TIMSIT, Jean François; 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**, 2017. v. 38, n.

3, p. 287–300.

TONG, S. Y. C. *et al.* *Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management.* **Clinical Microbiology Reviews**, 2015. v. 28, n. 3, p. 603–661.

TORRES, A. *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. **European Respiratory Journal**, 2017. v. 50, n. 3. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>>.

UNIMED. **O melhor na Segurança do Paciente.** Fortaleza, 2019. Disponível em: <https://www.unimedfortaleza.com.br/o-melhor-na-seguranca-ao-paciente-hru>. Acesso em 28 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. **World Health Organization**, 2011. v. 3, p. 1–21. Disponível em: <[www.who.int](http://www.who.int)>.

YANG, Xuemei *et al.* Carbapenem Resistance-Encoding and Virulence-Encoding Conjugative Plasmids in *Klebsiella pneumoniae*. **Trends in Microbiology**, 2021. v. 29, n. 1, p. 65–83. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.012>>.

ZHANG, N. *et al.* Clinical and Molecular Characterizations of Carbapenem- Resistant *Klebsiella pneumoniae* Causing Bloodstream Infection in a Chinese Hospital. **Microbiology Spectrum**, 2022. v. 47, n. 5, p. 1–11.

ZIMERMAN, R. A. ; Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/ MS**, 2010. v. 3, p. 1–15. Disponível em: <[www.saude.gov.br/horus%0Ahttps://meet.google.com/ivo-prct-tbv](http://www.saude.gov.br/horus%0Ahttps://meet.google.com/ivo-prct-tbv)>.

## ANEXO A – PARECER DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PERFIL MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES INTERNADOS COM PNEUMONIA BACTERIANA RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL PRIVADO DE FORTALEZA, CEARÁ.

**Pesquisador:** ÂNGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 63364622.8.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Farmácia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.725.723

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que pretende investigar se em Unidades de Terapia Intensiva são encontrados os bacilos gram negativos não fermentadores e enterobactérias, como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* causadores de Pneumonias Bacterianas

#### Objetivo da Pesquisa:

**Geral:** Analisar o perfil microbiológico de pacientes acometidos com pneumonia bacteriana adquirida em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital privado de Fortaleza, Ceará, identificando as bactérias causadoras de pneumonia mais prevalentes e o padrão de sensibilidade a antimicrobianos das bactérias isoladas.

#### Específicos:

- Analisar o perfil sociodemográfico (sexo e idade) dos pacientes com pneumonia nosocomial assistidos em um hospital privado de Fortaleza;
- Conhecer a prevalência das espécies de bactérias isoladas de pacientes com pneumonia nosocomial assistidos em um hospital privado de Fortaleza;
- Determinar o perfil de sensibilidade das cepas bacterianas isoladas em aspirado traqueal (AST), lavado broncoalveolar (LBA), líquido pleural, escarro e hemoculturas dos pacientes assistidos em

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-275

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@uol.br

Continuação do Páginas: 5.725.723

um hospital privado de Fortaleza;

- Calcular a taxa de infecção hospitalar no período de tempo do estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: mínimos, por se tratar de um estudo observacional, retrospectivo., utilizando levantamento de dados em prontuários.

Benefícios: ofertar aos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva um tratamento antimicrobiano empírico mais direcionado, a partir do conhecimento dos microrganismos mais prevalentes, assim como, dos perfis de resistência.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A população do estudo será composta de pacientes internados em unidades de terapia intensiva que foram notificados pelo SCIH do hospital com pneumonia bacteriana adquirida no serviço de saúde no período de janeiro a dezembro de 2021 com resultados com laudo de culturas com amostras de topografia pulmonar (aspirado traqueal (AST), lavado broncoalveolar (LBA), líquido pleural e escarro) e hemoculturas positivas, com laudos com emissão de Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA). Serão utilizados como instrumentos de coleta de dados as planilhas de notificação elaboradas pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital. Além do portal de prontuário eletrônico MV Soul, que é utilizado pela instituição como plataforma de armazenamento de informações sobre o paciente, como dados epidemiológicos, evoluções, pareceres e medicamentos utilizados e desfechos. Será utilizado, também, o sistema Sabis, que é um sistema informatizado da operadora de saúde, onde o Setor de Auditoria e Assistência Farmacêutica (ASSFAR) insere todos os antimicrobianos utilizados e culturas dos pacientes internados. Por fim, será utilizado, também, o sistema Pardini, que é o portal de armazenamento de exames laboratoriais, como culturas microbiológicas. Serão analisadas as planilhas de notificação elaborada pelo SCIH do hospital com os pacientes notificados com pneumonia nosocomial. Em seguida, serão coletadas informações sobre idade e sexo dos pacientes notificados. Por fim, serão analisados os resultados das culturas com amostras de topografia pulmonar com resultados positivos, elencando os

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 5.725.723

microrganismos isolados, juntamente será feita a análise dos testes de sensibilidade antimicrobiana. As variáveis do estudo serão: gênero, idade, tipos de bactérias, perfis de resistência e taxa de infecção. Os dados serão compilados em uma planilha eletrônica no software Excel 2019. Após compilação, será realizada a análise estatística utilizando o software SPSS versão 28.0.1.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados de forma adequada: ofício de encaminhamento; folha de rosto, currículo do pesquisador; declaração dos pesquisadores; anuênciia da instituição; orçamento; cronograma; termo do fiel depositário; solicitação de isenção do TCLE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_2004224.pdf	12/09/2022 21:45:57		Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES.pdf	12/09/2022 11:09:00	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUÊNCIA.pdf	12/09/2022 11:04:55	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Outros	TERMO_FIEL_DEPOSITARIO.pdf	12/09/2022 11:03:26	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTA_SOLICITANDO_APRECIACAO_CEPUFC_.pdf	12/09/2022 11:01:47	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAO_DE_ISENCAO_TCLE.pdf	12/09/2022 11:01:04	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZAÇÃO_DE_DADOS.pdf	12/09/2022 11:00:02	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	12/09/2022 10:57:40	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 5.725.723

Orçamento	DECLARACAO_DE_ORCAMENTO_FINANCERO.pdf	12/09/2022 10:55:32	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_DE_INFRAESTRUTURA.pdf	12/09/2022 10:55:00	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_PESQUISADORES.pdf	12/09/2022 10:53:44	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	12/09/2022 10:50:56	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	12/09/2022 10:48:58	ANGELA MARIA DE SOUZA PONCIANO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 27 de Outubro de 2022

Assinado por:

**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (86)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br

## ANEXO B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO



Esclarecimentos

### MODELO - TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

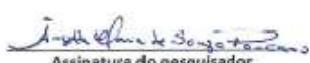
Esta é uma solicitação de autorização para uso de documentos institucionais na pesquisa intitulada "Perfil microbiológico de pacientes internados com pneumonia bacteriana relacionada à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva de um hospital privado de Fortaleza, Ceará" a ser realizada no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital Regional Unimed (HRU), pelos pesquisadores: Stephany Arruda Santos, Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano, Catarina Pereira Braga, Joel Vieira Bezerra, Lucas Oliveira Lima, Karla Thâmyra Cruz e Dra. Lícia Borges Pontes, que tem objetivos principais de Analisar o perfil microbiológico de pacientes acometidos com pneumonia bacteriana adquirida em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital privado de Fortaleza, Ceará, identificando as bactérias causadoras de pneumonia mais prevalentes e o padrão de sensibilidade a antimicrobianos das bactérias isoladas, e utilizará a seguinte metodologia: serão analisadas as planilhas de notificação elaborada pelo SCIH do hospital com os pacientes notificados com pneumonia nosocomial. Em seguida, serão coletadas no prontuário eletrônico informações sobre idade, sexo e desfecho dos pacientes notificados. Por fim, serão analisados os resultados das culturas com amostras de topografia pulmonar com resultados positivos, elencando os microrganismos isolados, juntamente será feita a análise dos testes de sensibilidade antimicrobiana. Assim sendo, solicitamos sua valiosa colaboração, no sentido de autorizar o acesso e utilização de fichas de notificação do SCIH e prontuário eletrônico MV Soul, pelo pesquisador responsável e sua equipe Ângela Maria de Souza Ponciano. Salientamos que os dados coletados serão mantidos em sigilo de acordo com as Resoluções nº 466/2012 ou 510/2016 - Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde que tratam da Pesquisa envolvendo Seres Humanos, e utilizados tão somente para realização deste estudo.

Serão tomadas também as seguintes precauções para que não haja danos aos documentos: sigilo dos dados e proteção de dados.

Os dados coletados serão guardados em local seguro pasta G da Assistência e Auditoria Farmacêutica - ASSFAR da Unimed Fortaleza, sob a responsabilidade da pesquisadora responsável e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os participantes.

A instituição ficará com uma via deste documento, elaborado em duas vias, e toda dúvida que tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente ao Pesquisador responsável Ângela Maria de Souza Ponciano, pelo telefone fixo/celular (85) (988992207) ou pelo e-mail (angelponciano@gmail.com).

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unimed Fortaleza (CEP - UF).

  
Assinatura do pesquisador



#### Consentimento para uso de documentos institucionais – Modelo

Por ter sido informado verbalmente e por escrito sobre os objetivos e metodologia desta pesquisa, concordo em autorizar o manuseio e a utilização dos documentos institucionais supracitados.

Ressalto que estou ciente de que serão garantidos os direitos, dentre outros assegurados pelas resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde:

1. Garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo dos outros;
2. Que não haverá riscos para o sujeito da pesquisa;
3. Emprego dos dados somente para fins previstos nesta pesquisa;
4. Retorno dos benefícios obtidos através deste estudo para as pessoas e a comunidade onde o mesmo foi realizado.

Informo-lhe ainda, que a pesquisa somente será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimed Fortaleza (CEP-UF), para garantir a todos os envolvidos os referenciais básicos da bioética, isto é, autonomia, não maleficência, benevolência e justiça.

Reiteramos que a pesquisa no PRONTUÁRIO será realizada única e exclusivamente no setor do Centro de Estudos e Pesquisa Dr. Pontes Neto desta Instituição (CEPN).

O descumprimento desses condicionamentos assegura-me o direito de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa.

Fortaleza, 01 de setembro de 2022.

  
Jurandir Vieira Marques Jr.  
Dir. Executivo do Hospital Unimed Fortaleza  
CRM-CE 5996