v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

MANEJO CLÍNICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS DA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA POR BACTÉRIAS RESISTENTES EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

CLINICAL MANAGEMENT AND THERAPEUTIC CHALLENGES OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA CAUSED BY DRUG-RESISTANT BACTERIA IN INTENSIVE CARE UNITS

MANEJO CLÍNICO Y DESAFÍOS TERAPÉUTICOS DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR BACTERIAS RESISTENTES EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Elenito Bitencorth Santos[1], Thiago Moreira Goivinho[2], José Carlos Ferreira dos Santos Júnior[3], Maria Camylle de Oliveira Sousa[4], Davson José Bergamaschi Souza[5], Antonio José Araújo de Lima[6], Karine Nunes Moreira[7], Gabriel Tomich Menezes Ferreira[7], Luiza Rodrigues Oliveira[7], Eduardo de Souza Sampaio Diniz[8]

e788803
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8803

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) causada por bactérias Gram-negativas multirresistentes (MDR), extensivamente resistentes (XDR) e pan-resistentes (PDR) é uma causa importante de morbimortalidade e tempo de internação prolongado em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Objetivo: Analisar as evidências científicas sobre o manejo clínico, o perfil etiológico, os determinantes de resistência e as inovações farmacológicas no tratamento da PAV por patógenos resistentes. Metodologia: Revisão integrativa em que a busca abrangeu estudos publicados nos últimos cinco anos nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Resultados e discussão: Pesquisas apontam que *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* são os patógenos predominantes, exibindo elevadas taxas de resistência a carbapenêmicos e produção de serina e metalo-beta-lactamases (MBLs). Novas associações de beta-lactâmicos com inibidores e a cefalosporina sideróforа (cefiderocol) demonstraram potencial eficácia clínica. Para cepas PDR com MBLs, combinações de resgate como ceftazidima-avibactam mais aztreonam e a dupla terapia de carbapenêmicos (DCT) promoveram melhora nas disfunções orgânicas. A administração de polimixinas via inalatória destacou-se por aumentar a concentração tecidual e reduzir as chances de lesão renal aguda. Conclusão: O início precoce de antibioticoterapia empírica adequada alinhada ao antibiograma local e às tecnologias de diagnóstico molecular rápido parece ser o principal determinante para a redução da mortalidade nestes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica. Resistência Bacteriana. Unidades de Terapia Intensiva.

[1] Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.
[2] Graduado em Medicina pela Fundação Universidade Regional de Blumenau.
[3] Graduado em Fisioterapia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau. Especialista em Terapia Intensiva.
[4] Graduada em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial.
[5] Graduado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Especialista em Cirurgia Cardiovascular pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.
[6] Graduado em Medicina pela Universidade Professor Edson Antônio Velano. Especialista em Cirurgia Geral pela Santa Casa de Alfenas.
[7] Graduado(a) em Medicina pela Universidade de Rio Verde.
[8] Graduado em Medicina pela Universidade de Vassouras. Pós-graduado em Terapia Intensiva pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR), and pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria is a major cause of morbidity, mortality, and prolonged length of stay in Intensive Care Units (ICU). Objective: To analyze the scientific evidence regarding the clinical management, etiological profile, resistance determinants, and pharmacological innovations in the treatment of VAP caused by resistant pathogens. Methods: An integrative review searching studies published in the last five years across PubMed/MEDLINE and LILACS via the Virtual Health Library (VHL). Results and Discussion: Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Stenotrophomonas maltophilia emerged as the predominant pathogens, displaying high rates of carbapenem resistance and production of serine- and metallo-beta-lactamases (MBLs). New beta-lactamase inhibitor combinations and the siderophore cephalosporin (cefiderocol) demonstrated potential clinical efficacy. For PDR strains producing MBLs, rescue combinations such as ceftazidime-avibactam plus aztreonam and dual-carbapenem therapy (DCT) contributed to the improvement of organ dysfunction. Additionally, inhaled polymyxin administration stood out by increasing tissue concentrations while reducing the risk of acute kidney injury. Conclusion: Prompt initiation of appropriate empirical antibiotic therapy, aligned with local antibiograms and rapid molecular diagnostic technologies, appears to be the primary driver in reducing mortality among these patients.

KEYWORDS: *Ventilator-Associated Pneumonia. Bacterial Resistance. Intensive Care Units.*

RESUMEN
La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) causada por bacterias Gram negativas multirresistentes, extremadamente resistentes y panresistentes constituye una causa relevante de morbimortalidad y prolongación de la estancia hospitalaria en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Objetivo: Analizar las evidencias científicas sobre el manejo clínico, el perfil etiológico, los determinantes de resistencia y las innovaciones farmacológicas en el tratamiento de la NAV por patógenos resistentes. Metodología: Revisión integrativa cuya búsqueda abarcó estudios publicados en los últimos cinco años en las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS a través de la BVS. Resultados y discusión: Se constató que Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y Stenotrophomonas maltophilia son los patógenos predominantes, exhibiendo elevadas tasas de resistencia a los carbapenémicos y producción de serino y metalo-beta-lactamasas (MBL). Las nuevas combinaciones de betalactámicos con inhibidores y la cefalosporina sideróforа (cefiderocol) demostraron potencial eficacia clínica. Para cepas PDR productoras de MBL, esquemas de rescate como la combinación de ceftazidima-avibactam más aztreonam y la doble terapia con carbapenémicos (DTC) promovieron la mejoría de las disfunciones orgánicas. Asimismo, la administración de polimixinas por vía inhalatoria destacó por incrementar la concentración tisular y reducir el riesgo de lesión renal aguda. Conclusión: El inicio temprano de una antibioterapia empírica adecuada, alineada con el antibiograma local y las tecnologías de diagnóstico molecular rápido, se posiciona como el principal determinante para la reducción de la mortalidad en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE*: Neumonía Asociada al Ventilador. Resistencia Bacteriana. Unidades de Cuidados Intensivos.*

1. INTRODUÇÃO

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A pneumonia associada à ventilação mecânica é conceituada como a infecção aguda e consolidação do parênquima pulmonar que se desenvolve após 48 a 72 horas do início da ventilação mecânica invasiva e intubação endotraqueal (Parit; Mane; Patil, 2026). Trata-se da infecção nosocomial mais comum e grave no ambiente de UTI, representando aproximadamente 25% de todas as infecções adquiridas em pacientes críticos e cerca de metade de todos os casos de pneumonia nosocomial em pacientes intubados (Assefa, 2022; Viscardi *et al.*, 2024). A ocorrência de PAV associa-se a um impacto socioeconômico elevado, com custo adicional por paciente, acarretando prolongamento do tempo de suporte ventilatório, aumento na permanência na UTI e elevadas taxas de mortalidade hospitalar que dependem do grau de resistência antimicrobiana do patógeno envolvido (Mogyoródi *et al.*, 2022; Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025).

A gravidade clínica da PAV é amplificada pela transição acelerada na epidemiologia microbiológica, caracterizada pela emergência de bacilos Gram-negativos (GNB) com fenótipos de multirresistência (MDR), resistência extensiva (XDR) e pan-resistência (PDR) (Assefa, 2022; Hussain *et al.*, 2025). Patógenos do grupo ESKAPE, com destaque para *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e o agente oportunista emergente *Stenotrophomonas maltophilia*, exibem um arsenal complexo de mecanismos de virulência e resistência (Bassetti; Righi; Vena, 2018; Viscardi *et al.*, 2024). A produção de enzimas inativadoras, como beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), cefalosporinases AmpC e carbapenemases (tanto serina-beta-lactamases quanto MBLs), aliada a mutações de porinas de membrana externa e superexpressão de bombas de efluxo, restringiu gravemente a eficácia dos esquemas empíricos e definitivos tradicionais (Assefa, 2022; Hussain *et al.*, 2025).

Frente ao esgotamento dos beta-lactâmicos clássicos e aos conhecidos riscos de nefrotoxicidade e estreita janela terapêutica associados ao uso parenteral sistêmico das polimixinas (colistina e polimixina B), o manejo do doente crítico passou a exigir estratégias farmacológicas atualizadas e otimizadas (Shi *et al.*, 2023). Inovações terapêuticas representadas por novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamase, o surgimento da cefalosporina siderófora cefiderocol (CFD), o uso de terapia inalatória aerossolizada e protocolos de combinação sinérgica para cepas PDR emergiram como avanços cruciais na literatura científica (Wunderink *et al.*, 2021; Viscardi *et al.*, 2024; Mantzarlis *et al.*, 2024; Sahloul *et al.*, 2026).

O problema de pesquisa que orienta este estudo fundamenta-se na seguinte questão: quais são as evidências científicas atuais sobre o manejo clínico, a eficácia comparativa dos novos esquemas farmacológicos e os desafios terapêuticos no tratamento da PAV causada por

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

bactérias resistentes em UTIs? A justificativa pauta-se na necessidade de sintetizar o conhecimento existente diante das altas taxas de falha terapêutica, fornecendo subsídios para orientar prescrições empíricas e definitivas baseadas em evidências sólidas e diminuir a mortalidade nosocomial.

O objetivo geral deste artigo é analisar de forma integrada as evidências científicas sobre a distribuição etiológica, os mecanismos determinantes de resistência e as opções de manejo clínico no tratamento da PAV por bactérias resistentes na UTI. Os objetivos específicos compreendem: a) mapear a prevalência dos principais patógenos Gram-negativos e os fatores de risco clínicos associados à PAV; b) analisar os mecanismos de resistência fenotípica e genotípica; c) avaliar a eficácia clínica, microbiológica e o perfil de nefrotoxicidade das novas opções de beta-lactâmicos e das terapias de combinação sinérgica; e d) discutir o papel da antibioticoterapia, da vigilância por culturas de triagem e das plataformas de diagnóstico molecular rápido no fortalecimento da governança antimicrobiana.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida por meio de um protocolo metodológico estruturado, rigoroso e reprodutível. A formulação da pergunta de pesquisa orientou-se pela estratégia PICO, composta pelos seguintes elementos: P (População): Pacientes adultos internados em UTIs sob ventilação mecânica invasiva por período superior a 48 horas e diagnosticados com PAV ou pneumonia hospitalar nosocomial; I (Intervenção/Exposição): Infecção ou colonização por bactérias Gram-negativas resistentes e submissão aos esquemas farmacológicos de resgate; C (Comparação): Regimes de monoterapia convencional, carbapenêmicos isolados em alta dose/infusão estendida, polimixinas parenterais sistêmicas isoladas e demais esquemas empíricos; O (Desfecho/Outcome): Cura clínica, erradicação microbiológica, redução dos escores de gravidade orgânica, taxa de lesão renal aguda e mortalidade por todas as causas ou relacionada à PAV.

A busca das evidências foi realizada em junho de 2026 nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se a combinação dos descritores controlados (DeCS/MeSH) operados através dos conectores booleanos: *("Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "PAV" OR "VAP") AND ("Drug Resistance, Multiple, Bacterial" OR "Pan-Drug Resistant" OR "Pandrug*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Resistant" OR "Panresistant" OR "Extensively Drug-Resistant" OR "PDR" OR "XDR") AND ("Intensive Care Units" OR "ICU" OR "UTI").

Os critérios de inclusão contemplaram: artigos originais de coorte prospectiva e retrospectiva, ensaios clínicos randomizados de fase 3, estudos de vigilância microbiológica e revisões sistemáticas com meta-análise que abordassem dados etiológicos, mecânicos ou farmacológicos da PAV por patógenos resistentes, publicados nos últimos cinco anos (2022-2026) nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídos relatos de caso sem grupo comparativo ou sem análise de sinergia laboratorial, estudos com amostras estritamente pediátricas, pesquisas com ausência de confirmação bacteriológica e publicações da literatura cinzenta sem revisão por pares.

A busca inicial nas bases de dados, a partir da combinação dos descritores selecionados, resultou em um quantitativo total de 515 publicações (225 via PubMed e 290 via LILACS). Após a aplicação do filtro temporal restrito aos últimos cinco anos, o acervo foi reduzido para 157 artigos (67 provenientes da PubMed e 90 da LILACS). Subsequentemente, realizou-se a remoção de 41 manuscritos duplicados identificados nas sobreposições entre as plataformas, restando 116 estudos para a etapa de triagem. A leitura criteriosa dos títulos e resumos culminou na remoção de 98 trabalhos, resultando na seleção de 18 textos elegíveis para a fase de avaliação aprofundada em texto completo. Nesta etapa, 6 manuscritos foram excluídos por não atenderem integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos ou por apresentarem incompatibilidade com o escopo etiológico, ausência de dados clínicos detalhados sobre os desfechos farmacológicos ou delineamento metodológico desalinhado à proposta desta revisão. Por conseguinte, a amostra final foi consolidada em 12 artigos científicos, os quais constituíram a matriz de evidência clínica central para a fundamentação e discussão deste trabalho.

A seleção dos artigos foi realizada pelos autores sem divergências e seguiu as etapas recomendadas de triagem de títulos e resumos, seguida pela leitura crítica do texto integral. O processo de análise de referências permitiu extrair 12 artigos centrais e mapear suas referências cruzadas mais relevantes, totalizando um conjunto documental sólido. As informações extraídas foram organizadas em subseções temáticas dentro de Resultados e Discussão, garantindo o aprofundamento analítico e a coesão textual. A Tabela 1 apresenta os principais dados dos estudos escolhidos para compor a base teórica desta revisão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Dados dos estudos selecionados

Autores, Ano e Título do Trabalho	Metodologia do Estudo	Principais Resultados	Limitações Apontadas
Assefa (2022). *Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns*	Revisão narrativa de estudos epidemiológicos e microbiológicos globais sobre pneumonia por GNB em PAC, PAH e PAV.	A prevalência de GNB em PAV variou de 76,13% a 95,3%. Destacou a alta resistência a beta-lactâmicos/carbapenêmicos e o papel emergente de *S. maltophilia*.	Heterogeneidade de entre os tamanhos de amostras, variação nas definições microbiológicas e falta de padronização temporal nos relatos regionais.
Mogyoródi *et al.* (2022). *Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*	Estudo observacional retrospectivo comparando Ceftolozano/Tazobactam vs. Colistina em pacientes com PAV por *P. aeruginosa* XDR.	O grupo C/T apresentou maior taxa de cura clínica e erradicação microbiológica, além de menor incidência de lesão renal aguda.	Desenho retrospectivo, centro único, tamanho amostral reduzido e ausência de avaliação de sobrevivência global significante.
Adukauskiene *et al.* (2023). *Clinical Features and Outcomes of VAP Due to Multidrug-Resistant Klebsiella spp.: A Retrospective Study Comparing Monobacterial and Polybacterial Episodes*	Estudo de coorte retrospectivo comparando PAV por *Klebsiella* spp. MDR monobacteriana vs. polibacteriana.	A mortalidade em 60 dias foi significativamente maior nos episódios polibacterianos, mesmo no subgrupo com doença menos grave e com tratamento adequado.	Desenho retrospectivo unicêntrico, amostra limitada, uso de culturas semiquantitativas de aspirado traqueal e falta de investigação dos mecanismos moleculares de resistência.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Shi *et al.* (2023). *Use of polymyxin B with different administration methods in the critically ill patients with ventilation associated pneumonia: a single-center experience*	Estudo de coorte retrospectivo comparando três vias de Polimixina B no tratamento de PAV por GNB-XDR: Intravenosa, Inalatória e Combinada.	Cura/melhora clínica foi semelhante entre os grupos. O grupo inalatório apresentou menor tempo de depuração bacteriana e menor incidência de lesão renal aguda.	Natureza retrospectiva, inclusão exclusiva de idosos graves, variação nos parâmetros ventilatórios e ausência de dosagem direta da droga no fluido epitelial pulmonar.
Torres *et al.* (2025). *Ventilator-associated lower respiratory tract infections and bacteremia in medical and surgical critical care patients colonized by multidrug-resistant bacteria*	Estudo observacional prospectivo avaliando o risco de infecções invasivas a partir de culturas de triagem multisítio para bactéria MDR.	A colonização por bactérias MDR aumentou o risco de bacteremia. As culturas de vigilância exibiram elevado valor preditivo negativo.	Realização unicêntrica, coleta de múltiplos sítios afetada pontualmente durante a pandemia de COVID-19 e número absoluto limitado de episódios de infecção invasiva pós-colonização.
Kerget *et al.* (2025). *Silent pandemic in intensive care units: Post-pandemic rise of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae in ventilator-associated pneumonia*	Estudo observacional retrospectivo comparando casos de PAV por *A. baumannii* e/ou *K. pneumoniae* na UTI pré-pandemia vs. pós-pandemia de COVID-19.	Isolados XDR aumentaram no período pós-pandemia. Houve queda na sensibilidade aos carbapenêmicos e a presença de resistência XDR foi o principal preditor independente de mortalidade.	Centro único focado exclusivamente na UTI pneumológica, amostra pequena e falta de sequenciamento genômico para confirmação dos clones bacterianos emergentes.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Sahloul *et al.* (2026). *Comparison between the antimicrobial activity of colistin and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in intensive care units of Kasr Al-Ainy hospitals*	Estudo observacional transversal avaliando a prevalência de PAV por *P. aeruginosa* MDR e a sensibilidade *in vitro* a Colistina vs. CAZ-AVI.	*P. aeruginosa* causou 39,2% das PAVs (85,1% MDR). A colistina demonstrou alta suscetibilidade *in vitro*, enquanto a CAZ-AVI apresentou baixa eficácia.	Avaliação estritamente *in vitro* e fenotípica, amostragem de centro único e período curto de coleta.
Parit, Mane e Patil (2026). *Pseudomonas aeruginosa in Ventilator-Associated Pneumonia: A Comprehensive Review of Resistance and Clinical Outcomes*	Revisão narrativa abrangente sistematizando a epidemiologia, fatores de virulência, mecanismos genéticos de resistência e opções de tratamento/prevenção para PAV por *P. aeruginosa*.	Destacou que o T3SS e biofilmes conduzem a persistência tecidual. Detalhou o papel de novas opções farmacológicas e ressaltou que plataformas de diagnósticos rápidos otimizam a desescalada.	Ausência de meta-análise quantitativa dos dados e dependência da heterogeneida de metodológica das fontes primárias consultadas sobre PAV.
Hussain *et al.* (2025). *Distribution of MBL and serine-ß-lactamase-producing pathogens in ventilator-associated pneumonia: insights into MDR and XDR strains*	Estudo transversal descritivo utilizando testes fenotípicos mCIM/eCIM para diferenciar MBLs e serina-beta-lactamases.	Dominado por *A. baumannii* (49,3%) e *K. pneumoniae* (20,9%). 67,2% dos isolados produziram MBLs e 32,8% serina-beta-lactamases.	Falta de confirmação genotípica por PCR para identificação de variantes genéticas específicas e ausência de acompanhamento de desfechos clínicos e mortalidade.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Natarajan, Bahulikar e Phalgune (2025). *Ventilator-associated Pneumonia: A Prospective Observational Study*	Estudo observacional prospectivo avaliando a incidência, fatores de risco e perfil microbiológico de PAV.	A incidência de PAV foi de 34,7/1.000 dias de VM. Idade >55 anos, VM prolongada e pneumopatia crônica foram preditores independentes.	Centro único com população restrita, tamanho amostral moderado de eventos e não avaliação da mortalidade diretamente atribuível à infecção.
Viscardi *et al.* (2024). *Novel Siderophore Cephalosporin and Combinations of Cephalosporins with β-Lactamase Inhibitors as an Advancement in Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia*	Revisão narrativa compilando ensaios clínicos, estudos *in vitro* e de vida real sobre Cefoperazona-Sulbactam, C/T, CAZ-AVI e CFD em PAV nosocomial.	As combinações BL+BLI e a cefalosporina sideróforo demonstram eficácia não inferior aos carbapenêmicos e polimixinas, superando mecanismos de resistência com perfil superior de tolerabilidade renal.	Variabilidade nos desenhos e tamanhos de amostragem dos ensaios clínicos compilados e viés de seleção intrínseco aos estudos de caso e de coorte de vida real.
Mantzarlis *et al.* (2024). *Meropenem plus Ertapenem and Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Ventilator Associated Pneumonia Caused by Pan-Drug Resistant Klebsiella pneumonia*	Análise retrospectiva comparando 3 regimes em PAV por *K. pneumoniae* PDR/CR-KP: CAZ-AVI+ATM, Dupla Terapia de Carbapenêmicos e Controle.	CAZ-AVI+ATM e DCT promoveram atenuação dos escores de gravidade, mostrando-se opções viáveis de resgate clínico em infecções por cepas PDR insuscetíveis a monoterapias.	Estudo unicêntrico, amostra restrita de pacientes com cepas PDR, falta de dosagem plasmática dos antibióticos e ausência de identificação molecular genotípica das carbapenemases.

Fonte: Autores (2026).

Vale elucidar que estes 12 artigos selecionados por meio da busca nas bases de dados constituem a amostra primária destinada à análise de eficácia, segurança e desfechos clínicos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

As demais referências bibliográficas citadas ao longo do texto foram retiradas diretamente a partir do corpo do texto e das listas de referências desses 12 estudos de base, sendo empregadas como literatura complementar para a fundamentação teórica, contextualização epidemiológica e suporte fisiopatológico dos achados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Epidemiologia e fatores de risco da PAV em terapia intensiva

A análise compilada das coortes internacionais e estudos observacionais multicêntricos confirma que a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) na UTI apresenta uma etiologia amplamente dominada por bacilos Gram-negativos (GNB), os quais representam de 76,13% a 95,3% de todos os isolados obtidos em espécimes do trato respiratório inferior (Assefa, 2022). O núcleo etiológico primário no doente crítico é composto por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (Assefa, 2022; Chang *et al.*, 2021). A *P. aeruginosa* responde por 8% a 27% de todas as infecções respiratórias associadas a dispositivos ventilatórios em UTIs (Parit; Mane; Patil, 2026), apresentando prevalência de isolamento em culturas de aspirado endotraqueal que varia de 24,4% a 39,2% em coortes de hospitais terciários (Marey *et al.*, 2023; Sahloul *et al.*, 2026). Por sua vez, o *A. baumannii* apresenta-se como o patógeno isolado com maior frequência em centros de referência em saúde, correspondendo a 36% a 49,3% de todos os patógenos causadores de PAV e apresentando taxas de multirresistência (MDR) alarmantes, que chegam a 97% das cepas isoladas (Chang *et al.*, 2021; Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025; Hussain *et al.*, 2025).

A caracterização da epidemiologia microbiológica na UTI aponta também para a emergência expressiva de agentes não fermentadores oportunistas de origem ambiental, com destaque para a *Stenotrophomonas maltophilia* (Assefa, 2022; Parit; Mane; Patil, 2026). A relevância clínica desse patógeno reside na sua elevada capacidade de adesão e formação de biofilme denso na superfície interna dos tubos endotraqueais e circuitos respiratórios, aliada a um repertório de mecanismos intrínsecos e adquiridos de resistência a múltiplas classes antimicrobianas (Assefa, 2022). Esse conjunto de determinantes dificulta a erradicação bacteriana na árvore brônquica e eleva substancialmente a probabilidade de falha terapêutica e óbito, manifestando uma taxa de mortalidade de até 100% em quadros de pneumonia hemorrágica em pacientes onco-hematológicos, neutropênicos e sob intubação sustentada (Kim *et al.*, 2019; Assefa, 2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Paralelamente aos episódios monobacterianos, a ocorrência de episódios polibacterianos manifesta-se como uma condição frequente e grave, atingindo até 58,1% de todas as PAVs causadas por *Klebsiella* spp. multirresistente (Adukauskiene *et al.*, 2023). Nesses quadros polimicrobianos, a *P. aeruginosa* (com 20% de resistência a carbapenêmicos) e o *A. baumannii* (com até 91,7% de resistência a carbapenêmicos) constituem os copatógenos mais isolados no exsudato endotraqueal (Adukauskiene *et al.*, 2023). A sobreposição dessas espécies no parênquima pulmonar exacerba a disbiose do trato respiratório induzida pelo suporte ventilatório invasivo e complica a escolha da antibioticoterapia empírica, visto que os copatógenos frequentemente exibem perfis de sensibilidade distintos e conflitantes (Blot *et al.*, 2022; Adukauskiene *et al.*, 2023).

A compreensão desse cenário epidemiológico exige a identificação dos fatores preditores e determinantes fisiopatológicos associados ao desenvolvimento da PAV e à colonização por bactérias multirresistentes, os quais abrangem uma combinação de características fisiológicas do paciente e intervenções terapêuticas na UTI (Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025). Em análises de regressão logística multivariada, a idade superior a 55 anos, a ventilação mecânica prolongada por período igual ou superior a sete dias e a presença de doença pulmonar crônica de base, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou bronquiectasias, estabeleceram-se como fatores de risco independentes estatisticamente significantes (Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025). Adicionalmente, variáveis como hospitalização prévia nos últimos 90 dias, exposição recente a antibióticos de amplo espectro, procedimentos cirúrgicos de grande porte, suporte de nutrição enteral e rebaixamento do nível de consciência no momento da intubação (com perda do reflexo de deglutição) correlacionam-se de forma direta com a aspiração maciça e colonização mista por patógenos resistentes (Natarajan; Ramanathan; Sistla, 2022; Adukauskiene *et al.*, 2023).

Cabe ressaltar que o impacto da pandemia de COVID-19 acelerou vertiginosamente a disseminação desses determinantes genéticos de resistência nas UTIs, configurando uma verdadeira "pandemia silenciosa" pós-pandêmica (Kinross *et al.*, 2022; Kerget *et al.*, 2025). A intensa pressão seletiva exercida pelo uso empírico e indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro durante a crise sanitária, associada ao remanejamento de equipes sem treinamento prévio intensivo e à sobrecarga das medidas de controle de infecção hospitalar, provocou um salto alarmante na prevalência de cepas com XDR de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* isoladas em aspirados traqueais, cujas taxas subiram de 20% no período pré-pandêmico para 81% no período pós-pandêmico (Wicky; Niedermann; Timsit, 2021; Kerget *et al.*, 2025). Análises de regressão multivariada confirmam que a presença do fenótipo de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

resistência XDR atua como o principal preditor independente de mortalidade na PAV, superando determinantes clínicos clássicos como idade avançada, doença arterial coronariana e baixa fração de ejeção ventricular (Kerget *et al.*, 2025).

3.2. Mecanismos de resistência, diagnóstico rápido e triagem epidemiológica

A fisiopatologia da PAV envolve uma complexa interação dinâmica entre os mecanismos de defesa do hospedeiro, a presença mecânica do tubo endotraqueal e o arsenal de virulência do patógeno infeccioso (Parit; Mane; Patil, 2026). A intubação endotraqueal suprime a depuração mucociliar, anula os reflexos de proteção das vias aéreas superiores e facilita a microaspiração contínua de secreções orofaríngeas ou gástricas contaminadas acumuladas acima do *cuff* do tubo (Parit; Mane; Patil, 2026). A *P. aeruginosa*, por exemplo, utiliza sistemas de comunicação intercelular e o Sistema de Secreção do Tipo III (T3SS) para translocar efetores citotóxicos diretamente no citoplasma de células epiteliais alveolares e macrófagos. Proteínas efetoras como ExoU (uma potente fosfolipase que causa necrose e lise celular rápida) e ExoS (que desestrutura o citoesqueleto celular de actina e inibe a fagocitose) bloqueiam a resposta imune inata, provocando dano tecidual agudo e criando um ambiente propício para a formação de biofilmes recalcitrantes de matriz polimérica extracelular (alginato) (Qin *et al.*, 2022; Parit; Mane; Patil, 2026).

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos entre os GNB causadores de PAV demonstra uma perda substancial de eficácia das terapias convencionais (Assefa, 2022; Hussain *et al.*, 2025). Nota-se insuscetibilidade elevada e frequentemente universal a aminopenicilinas com inibidores de beta-lactamase, cefalosporinas de terceira e quarta gerações e carbapenêmicos (Assefa, 2022; Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025). Em coortes de UTIs terciárias, a totalidade dos isolados Gram-negativos causadores de PAV apresenta produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), sendo que 66,7% das cepas exibem o fenótipo XDR e 13,3% o fenótipo MDR (Natarajan; Bahulikar; Phalgune, 2025). Em estudos focados em patógenos Gram-negativos resistentes a carbapenêmicos, a distribuição dos fenótipos MDR, XDR e pan-resistentes (PDR) atinge 42,6%, 31,3% e 19,4%, respectivamente (Hussain *et al.*, 2025).

A caracterização dos mecanismos enzimáticos de resistência revela que a hidrólise dos carbapenêmicos em patógenos de PAV é conduzida pela coexistência de serina-beta-lactamases (classes A, C e D de Ambler) e metalo-beta-lactamases (MBLs, classe B) (Hussain *et al.*, 2025). Testes fenotípicos modificados de inativação de carbapenêmicos (mCIM/eCIM) indicam que 67,2% dos isolados resistentes a carbapenêmicos em UTIs produzem MBLs, ao

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

passo que 32,8% produzem serina-beta-lactamases (Hussain *et al.*, 2025). As MBLs são amplamente predominantes em isolados de *A. baumannii* (78,8%), *E. coli* (100%), *P. aeruginosa* (100%) e na espécie emergente *Elizabethkingia meningoseptica* (100%) (Soltani; Ahmadrajabi; Kalantar-Neyestanaki, 2024; Hussain *et al.*, 2025). Por outro lado, as serina-beta-lactamases apresentam maior frequência em isolados de *K. pneumoniae* (64,3%) e *Raoultella terrigena* (85,7%) (Melinte *et al.*, 2025; Hussain *et al.*, 2025).

Frente a essa expressiva diversidade de mecanismos e à alta prevalência dessas enzimas, a detecção precoce torna-se indispensável para guiar a conduta terapêutica. Nesse sentido, o monitoramento epidemiológico da colonização por bactérias MDR, por meio de culturas de triagem sistemática em múltiplos sítios anatômicos (nasal, faríngeo, axilar e retal), aliado ao uso de plataformas de diagnóstico molecular rápido, constitui uma ferramenta preditiva essencial para o direcionamento da terapia empírica inicial na UTI (Heath *et al.*, 2024; Torres *et al.*, 2025).

A análise da distribuição topográfica das amostras de triagem indica um comportamento diferencial entre as espécies bacterianas: enquanto Enterobacterales ESBL e *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) são isolados predominantemente em swabs axilares-retais, os bacilos não fermentadores multirresistentes (*S. maltophilia* e *P. aeruginosa*) e o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) apresentam maior taxa de recuperação em amostras do trato respiratório superior (nasal e faríngeo) (Torres *et al.*, 2025). A colonização por bactérias MDR em qualquer momento da internação atua como um fator de risco independente para o desenvolvimento de infecção invasiva ativa pelo mesmo patógeno, elevando em mais de seis vezes o risco de infecções do trato respiratório inferior e em quatorze vezes o risco de bacteremia nosocomial (Willems *et al.*, 2023; Torres *et al.*, 2025).

De igual modo, as culturas de vigilância para bactérias MDR demonstram um valor preditivo negativo extremamente elevado para infecções invasivas subsequentes, situando-se entre 97,8% e 99,0% (Ferrer *et al.*, 2022; Torres *et al.*, 2025). Na prática clínica diária, a constatação de ausência de colonização por patógenos multirresistentes nas culturas de vigilância fornece um respaldo de alta confiabilidade para que a equipe médica evite a prescrição desnecessária de esquemas empíricos de amplo espectro (como polimixinas, carbapenêmicos ou novos inibidores de beta-lactamase), prevenindo a seleção de cepas resistentes e fortalecendo os programas de *stewardship* antimicrobiano (Tabah *et al.*, 2023; Torres *et al.*, 2025).

Complementarmente à vigilância epidemiológica, a agilidade na identificação do patógeno e dos seus determinantes genéticos no momento da infecção ativa emerge como um

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pilar essencial para o sucesso terapêutico e para a governança antimicrobiana (Peiffer-Smadja *et al.*, 2020; Parit; Mane; Patil, 2026). A substituição gradual das culturas bacteriológicas convencionais por tecnologias de diagnóstico microbiológico rápido, como a espectrometria de massa por ionização/dessorção a laser assistida por matriz com tempo de voo (MALDI-TOF MS), permite a identificação precisa das espécies bacterianas em questão de minutos a partir de colônias iniciais (Patel, 2015; Parit; Mane; Patil, 2026). Além disso, a implementação de plataformas de reação em cadeia da polimerase multiplex (PCR multiplex), como o painel BioFire FilmArray Pneumonia Plus, viabiliza a identificação simultânea do patógeno e a detecção genotípica dos principais marcadores de carbapenemase em poucas horas diretamente de amostras do trato respiratório inferior (Murphy *et al.*, 2020; Banerjee; Humphries, 2021). Essa precisão diagnóstica imediata permite a adequação ou desescalada precoce da antibioticoterapia empírica, reduzindo a pressão seletiva sobre a microbiota hospitalar e otimizando os recursos assistenciais (Peiffer-Smadja *et al.*, 2020).

3.3. Manejo farmacológico, eficácia comparativa e terapias emergentes

A conduta farmacológica frente à PAV por GNB pan-resistentes impõe desafios críticos em terapia intensiva (Kidd; Kuti; Nicolau, 2018). A adequação da antibioticoterapia empírica inicial nas primeiras 48 horas do diagnóstico, definida pela prescrição de pelo menos um agente ativo *in vitro* contra o patógeno isolado, constitui um fator protetor independente contra o óbito em 28 dias, reduzindo a taxa de mortalidade por todas as causas de 40% (no grupo com esquema inadequado) para 25% (no grupo com esquema adequado). Em contrapartida, a falha do tratamento no sétimo dia, definida pela persistência de pontuação elevada no escore de infecção pulmonar (CPIS) > 6 ou ausência de melhora na relação PaO_2/FiO_2, funciona como um forte preditor de mortalidade, sendo que 73% dos pacientes que mantêm falha terapêutica ao final da primeira semana evoluem para o óbito em 60 dias (Chang *et al.*, 2021).

Para contornar a ineficácia dos beta-lactâmicos e carbapenêmicos tradicionais, a incorporação das novas combinações de beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamase (BL + BLI) redefiniu os algoritmos terapêuticos (Viscardi *et al.*, 2024). A ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) e o imipenem/cilastatina/relebactam demonstraram não inferioridade ao meropenem em altas doses e infusão estendida em ensaios clínicos randomizados de fase 3 (estudos REPROVE e RESTORE-IMI 2) no tratamento de PAV causada por Enterobacteriaceae e *P. aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos (Torres *et al.*, 2019; Titov *et al.*, 2021). Do mesmo modo, a cefoperazona-sulbactam (CFP-SBT), administrada na proporção 1:1 ou 1:2, exibiu taxas de cura clínica de 73,1% a 85,0%, apresentando desempenho não inferior à piperacilina-tazobactam e à

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cefepima no manejo de infecções nosocomiais graves por *A. baumannii* e Enterobacteriaceae ESBL (Liu *et al.*, 2019; Ku; Yu, 2021; Viscardi *et al.*, 2024).

Em estudo comparativo direto entre a combinação ceftolozano-tazobactam (C/T) e o colistimetato de sódio (CMS) em pacientes de UTI com PAV por *P. aeruginosa* XDR, o tratamento com C/T associou-se a uma taxa de sucesso clínico significativamente superior (Mogyoródi *et al.*, 2022). A análise multivariada confirmou a administração de C/T como um preditor independente de cura clínica, atingindo também maior taxa de erradicação microbiológica comprovada da *P. aeruginosa* XDR em relação ao grupo tratado com colistina parenteral (Mogyoródi *et al.*, 2022). No entanto, em regiões com elevada circulação de MBLs, a atividade de opções como a CAZ-AVI pode se mostrar comprometida. Em investigações com isolados de *P. aeruginosa* MDR em PAV, a suscetibilidade à CAZ-AVI atingiu apenas 12,5%, enquanto a colistina manteve sensibilidade *in vitro* de 80,0%, preservando sua indicação como agente de resgate (Xu *et al.*, 2022; Sahloul *et al.*, 2026).

Dentre as inovações farmacológicas desenvolvidas para enfrentar o esgotamento dos antimicrobianos tradicionais e cobrir fenótipos difíceis de tratar (DTR), o CFD destaca-se como uma das opções mais promissoras no tratamento da PAV por patógenos XDR e PDR (Viscardi *et al.*, 2024; Parit; Mane; Patil, 2026). O medicamento utiliza um mecanismo único de penetração celular por transporte ativo de ferro, frequentemente denominado "cavalo de Troia": ao ligar-se ao ferro férrico extracelular, a molécula é transportada para o espaço periplásmico através dos receptores de sideróforos da membrana externa bacteriana, superando a perda de porinas e contornando a superexpressão de bombas de efluxo (Sato; Yamawaki, 2019; Parit; Mane; Patil, 2026), além de exibir estabilidade estrutural contra a hidrólise por carbapenemases das classes A (KPC), B (MBLs: NDM, VIM, IMP), C (AmpC) e D (OXA-48, OXA-23) de Ambler (Viscardi *et al.*, 2024). No ensaio clínico randomizado de fase 3 APEKS-NP, o CFD demonstrou taxas de cura clínica (66,0% vs. 56,0%) e de mortalidade por todas as causas em 28 dias equivalentes ao meropenem em altas doses e infusão estendida em pneumonias nosocomiais por Gram-negativos resistentes (Wunderink *et al.*, 2021; Viscardi *et al.*, 2024).

Contudo, enquanto essas terapias apresentam eficácia robusta para isolados de *P. aeruginosa*, o cenário de PDR frequentemente observado em *K. pneumoniae* insuscetível a todas as monoterapias comercialmente disponíveis impõe a necessidade de abordagens ainda mais restritas e pautadas em combinações sinérgicas complexas (Mantzarlis *et al.*, 2024). Dentre as estratégias de resgate direcionadas por sinergia farmacológica, destaca-se a associação da CAZ-AVI com o aztreonam (ATM) e a dupla terapia com carbapenêmicos (DCT: ertapenem + meropenem) (Falcone *et al.*, 2021; Mantzarlis *et al.*, 2024). Na combinação CAZ-AVI + ATM, o

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

avibactam inibe as serina-beta-lactamases, resguardando o aztreonam da degradação enzimática e permitindo que este inative as MBLs para as quais possui estabilidade intrínseca (Mantzarlis *et al.*, 2024). Na DCT, o ertapenem funciona como um "inibidor suicida": por apresentar maior afinidade de ligação pelas carbapenemases, o ertapenem satura os sítios ativos das enzimas, prevenindo a hidrólise do meropenem e permitindo que este atinja níveis terapêuticos no parênquima pulmonar quando administrado em infusão estendida (Mashni; Nazer; Le, 2019; Mantzarlis *et al.*, 2024). Ambas as combinações (CAZ-AVI + ATM e DCT) promoveram atenuação das disfunções orgânicas na UTI, demonstrando redução significante nos escores de gravidade SOFA e CPIS ao sétimo dia de tratamento, com taxas de mortalidade equivalentes às dos controles guiados por sensibilidade parcial (58,3% em CAZ-AVI + ATM, 33,3% em DCT e 37,5% no controle) (Mantzarlis *et al.*, 2024).

Adicionalmente aos agentes bactericidas sintéticos, abordagens terapêuticas não convencionais e não bactericidas vêm sendo investigadas com o objetivo de atenuar a virulência microbiana sem impor a mesma pressão seletiva que gera resistência (Aslam *et al.*, 2020; Parit; Mane; Patil, 2026). A terapia com bacteriófagos (fagoterapia), que emprega vírus líticos específicos para infectar e destruir isolados de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* PDR, tem demonstrado resultados promissores em relatos de salvamento na UTI (Aslam *et al.*, 2020; Parit; Mane; Patil, 2026). Do mesmo modo, o desenvolvimento de inibidores de *quorum sensing* (IQS) e de agentes com atividade anti-biofilme atua desestruturando a matriz polimérica extracelular acumulada nos tubos endotraqueais, desarmando os fatores de virulência do patógeno e restaurando a sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos sem selecionar mutantes resistentes (Shastry; Abhinand, 2024; Parit; Mane; Patil, 2026).

3.4. Otimização de vias de administração, segurança e toxicidade renal

A avaliação do perfil de segurança sistêmica constitui um dos fatores mais determinantes na escolha dos esquemas antimicrobianos para o doente crítico. A nefrotoxicidade associada ao uso parenteral sistêmico das polimixinas (colistina e polimixina B) decorre do dano tubular direto e do seu estreito índice terapêutico (Shi *et al.*, 2023). A incidência de lesão renal aguda (LRA) atinge taxas alarmantes de 48,5% a 62,3% nos pacientes submetidos à colistina ou polimixina B intravenosa isolada, em contraste com apenas 11,1% nos doentes tratados com novos beta-lactâmicos como o C/T (Mogyoródi *et al.*, 2022).

Com o objetivo de ultrapassar a fraca penetração das polimixinas no fluido do revestimento epitelial pulmonar (ELF) e minimizar a toxicidade renal sistêmica, a via inalatória (IH) aerossolizada foi incorporada como estratégia terapêutica (Rouby; Sole-Lleonart; Rello,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2020; Shi *et al.*, 2023). A administração de polimixina B ou colistina via nebulização permite entregar altas concentrações do fármaco diretamente na árvore brônquica e no exsudato alveolar, contornando a barreira alvéolo-capilar e reduzindo significativamente o tempo de clareamento microbiológico do trato respiratório de 6 para 3 dias em comparação à via parenteral isolada (Abdellatif *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2023).

Quanto à segurança renal avaliada pelos critérios RIFLE, os pacientes submetidos à polimixina B inalatória exclusiva apresentaram uma incidência substancialmente menor de deterioração da função renal em relação àqueles tratados por via intravenosa sistêmica (25,0% vs. 62,3%), respaldando a viabilidade e a segurança da estratégia inalatória sob a perspectiva de preservação da função renal na UTI (Tsuji *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2023).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) causada por bactérias resistentes estabelece-se como um desafio grave e contínuo nas Unidades de Terapia Intensiva. A distribuição etiológica do exsudato endotraqueal é amplamente dominada por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, cujos determinantes de resistência envolvem a coprodução de serina-beta-lactamases e MBLs, superexpressão de bombas de efluxo e formação de biofilmes recalcitrantes em dispositivos ventilatórios.

A evolução nos esquemas farmacológicos, marcada pela introdução das novas combinações de beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamase e do CFD, oferece opções com eficácia clínica e microbiológica demonstradas, funcionando como terapias poupadoras de carbapenêmicos e reduzindo a dependência de fármacos com elevado potencial de nefrotoxicidade. Em cenários de pan-resistência com presença de MBLs, estratégias de resgate por combinação sinérgica baseadas em ceftazidima-avibactam mais aztreonam ou na dupla terapia de carbapenêmicos mostraram-se capazes de atenuar as disfunções orgânicas teciduais e conter a progressão do choque séptico em doentes críticos.

A otimização da via inalatória aerossolizada para a administração de polimixinas consolida-se como uma intervenção efetiva para aumentar a concentração tecidual do fármaco no fluido do revestimento epitelial pulmonar, acelerando o clareamento bacteriano e reduzindo significativamente a incidência de lesão renal aguda em comparação à via parenteral sistêmica. Além disso, a incorporação de plataformas diagnósticas moleculares rápidas e o monitoramento epidemiológico por meio de culturas de triagem em múltiplos sítios fornecem o suporte

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

necessário para a seleção empírica inicial adequada e para a desescalada precoce, fortalecendo a governança antimicrobiana e contribuindo para a melhoria dos desfechos clínicos e redução da mortalidade na UTI.

REFERÊNCIAS

ABDELLATIF, S. *et al.* Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomized trial. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2016.

ADUKAUSKIENE, D. *et al.* Clinical features and outcomes of VAP due to multidrug-resistant *Klebsiella* spp.: a retrospective study comparing monobacterial and polybacterial episodes. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, p. 1056, 2023.

ASSEFA, M. Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns. **Pneumonia**, v. 14, n. 1, p. 4, 2022.

ASLAM, S. *et al.* Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, p. ofaa389, 2020.

BANERJEE, R.; HUMPHRIES, R. Rapid antimicrobial susceptibility testing methods for blood cultures and their clinical impact. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 635831, 2021.

BASSETTI, M.; RIGHI, E.; VENA, A. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. **Current Opinion in Critical Care**, v. 24, n. 5, p. 385-393, 2018.

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**, v. 70, p. 103227, 2022.

CHANG, Y. *et al.* The distribution of multidrug-resistant microorganisms and treatment status of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units: a prospective cohort observational study. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 41, p. e251, 2021.

FALCONE, M. *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. 1871-1878, 2021.

FERRER, R. *et al.* A systematic literature review and expert consensus on risk factors associated to infection progression in adult patients with respiratory tract or rectal colonisation by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 35, n. 5, p. 455-467, 2022.

HEATH, M. R. *et al.* Gut colonization with multidrug resistant organisms in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 28, n. 1, p. 211, 2024.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HUSSAIN, Z. *et al.* Distribution of MBL and serine-beta-lactamase-producing pathogens in ventilator-associated pneumonia: insights into MDR and XDR strains. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 761-772, 2025.

KERGET, B. *et al.* Silent pandemic in intensive care units: Post-pandemic rise of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in ventilator-associated pneumonia. **Tuberkuloz ve Toraks**, v. 73, n. 1, p. 60-69, 2025.

KIDD, J. M.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P. Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 4, p. 397-408, 2018.

KIM, S. H. *et al.* Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in patients with hematologic malignancy and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical and microbiological analysis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, n. 2, p. 285-295, 2019.

KINROSS, P. *et al.* Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. **Eurosurveillance**, v. 27, n. 46, p. 2200845, 2022.

KU, Y. H.; YU, W. L. Cefoperazone/sulbactam: new composites against multiresistant Gram negative bacteria? **Infection, Genetics and Evolution**, v. 88, p. 104707, 2021.

LIU, J. W. *et al.* Randomized noninferiority trial of cefoperazone-sulbactam versus cefepime in the treatment of hospital-acquired and healthcare-associated pneumonia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 9, p. e00023-19, 2019.

MANTZARLIS, K. *et al.* Meropenem plus Ertapenem and Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Ventilator Associated Pneumonia Caused by Pan-Drug Resistant *Klebsiella pneumonia*. **Antibiotics**, v. 13, n. 2, p. 141, 2024.

MAREY, S. S. *et al.* Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* causing ventilator associated pneumonia using multiple cross displacement amplification technique in Intensive Care Units in Tanta University Hospitals. **Egyptian Journal of Medical Microbiology**, v. 32, n. 4, p. 103-110, 2023.

MASHNI, O.; NAZER, L.; LE, J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 70-81, 2019.

MELINTE, V. *et al.* Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-producing MBL and OXA-48-like in a Romanian tertiary hospital: a call to action. **Antibiotics**, v. 14, n. 8, p. 783, 2025.

MOGYORÓDI, B. *et al.* Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 4455, 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MURPHY, C. N. *et al.* Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray pneumonia/pneumonia plus panel for detection and quantification of agents of lower respiratory tract infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 7, p. e00128-20, 2020.

NATARAJAN, K.; BAHULIKAR, A.; PHALGUNE, D. S. Ventilator-associated Pneumonia: A Prospective Observational Study. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 73, n. 5, p. 21-24, 2025.

NATARAJAN, R.; RAMANATHAN, V.; SISTLA, S. Poor sensorium at the time of intubation predicts polymicrobial ventilator associated pneumonia. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 18, p. 125-133, 2022.

PARIT, S. D.; MANE, P. M.; PATIL, S. R. *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia: a comprehensive review of resistance and clinical outcomes. **Cureus**, v. 18, n. 5, p. e108901, 2026.

PATEL, R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. **Clinical Chemistry**, v. 61, n. 1, p. 100-111, 2015.

PEIFFER-SMADJA, N. *et al.* Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or hospital-acquired pneumonia in ventilated patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2020.

QIN, S. *et al. Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 199, 2022.

ROUBY, J. J.; SOLE-LLEONART, C.; RELLO, J. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: understanding aminoglycosides and colistin nebulization. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 766-770, 2020.

SAHLOUL, N. Y. *et al.* Comparison between the antimicrobial activity of colistin and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in intensive care units of Kasr Al-Ainy hospitals. **BMC Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, p. 741, 2026.

SATO, T.; YAMAWAKI, K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel siderophore cephalosporin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Suppl 7, p. S538-S543, 2019.

SHASTRY, R. P.; ABHINAND, C. S. Targeting the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing system to inhibit virulence factors and eradicate biofilm formation using AHL-analogue phytochemicals. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 42, n. 4, p. 1956-1965, 2024.

SHI, R. *et al.* Use of polymyxin B with different administration methods in the critically ill patients with ventilation associated pneumonia: a single-center experience. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1222044, 2023.

SOLTANI, B.; AHMADRAJABI, R.; KALANTAR-NEYESTANAKI, D. Critical resistance to carbapenem and aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa*: spread of *bla*NDM/16S

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

methylase *armA* harboring isolates with intrinsic resistance mechanisms in Kerman, Iran. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1188, 2024.

TABAH, A. *et al.* Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 49, n. 2, p. 178-190, 2023.

TITOV, I. *et al.* A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in subjects with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, p. e4539-e4548, 2021.

TORRES, A. *et al.* Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA–specified end points. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. 4, p. ofz149, 2019.

TORRES, I. *et al.* Ventilator-associated lower respiratory tract infections and bacteremia in medical and surgical critical care patients colonized by multidrug-resistant bacteria. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 1583, 2025.

TSUJI, B. T. *et al.* International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). **Pharmacotherapy**, v. 39, n. 1, p. 10-39, 2019.

VISCARDI, S. *et al.* Novel Siderophore Cephalosporin and Combinations of Cephalosporins with beta-lactamase Inhibitors as an Advancement in Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. **Antibiotics**, v. 13, n. 5, p. 445, 2024.

WICKY, P. H.; NIEDERMANN, M. S.; TIMSIT, J. F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? **Critical Care**, v. 25, n. 1, p. 153, 2021.

WILLEMS, R. P. J. *et al.* Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 23, n. 6, p. 719-731, 2023.

WUNDERINK, R. G. *et al.* Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 213-225, 2021.

XU, T. *et al.* Epidemiology and mechanisms of ceftazidime–avibactam resistance in Gram-negative bacteria. **Engineering**, v. 11, p. 138-145, 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.