



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ANA BEATRIZ DOURADO GOMES

PAULO HENRIQUE TAKATSU DE OLIVEIRA

**INVESTIGAÇÃO DA MICROBIOTA E SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA DE
INFECÇÕES EM PACIENTES COM COVID-19 EM UMA UTI DO DISTRITO
FEDERAL**

BRASÍLIA

2023

ANA BEATRIZ DOURADO GOMES

PAULO HENRIQUE TAKATSU DE OLIVEIRA

**INVESTIGAÇÃO DA MICROBIOTA E SENSIBILIDADE ANTIBIÓTICA
DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM COVID-19 EM UMA UTI DO
DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós- Graduação e
Pesquisa.

Orientação: Fabiana Xavier Cartaxo Salgado

BRASÍLIA

2023

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a todos aqueles que se aventuram a buscar o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos à nossa orientadora Dra. Fabiana X. Cartaxo Salgado por toda orientação durante o processo de confecção deste trabalho, sempre paciente e disposta a ajudar, e cuja contribuição foi fundamental para o bom desenvolvimento da pesquisa.

Aos pacientes, que, ainda que desconhecidos a nós, contribuíram para essa pesquisa e para o nosso conhecimento. Deixamos aqui nossos mais sinceros sentimentos aos familiares daqueles que faleceram durante a pandemia da COVID-19.

Por fim, aos nossos familiares e amigos, que contribuem sempre com apoio e compreensão durante todo o nosso processo de aprendizagem e formação como profissionais da saúde.

*“Onde quer que a arte da medicina seja amada, também existirá amor pela humanidade.” -
Hipócrates*

RESUMO

A infecção pelo SARS-CoV-2, responsável pela pandemia da COVID-19, provocou um elevado número de hospitalizações, gerando um impacto substancial no sistema de saúde. A sobrecarga foi relacionada ao manejo clínico e uso de antimicrobianos em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por insuficiência respiratória grave. O projeto visou investigar o perfil de sensibilidade antibiótica e dos microrganismos causadores de infecções em pacientes com COVID-19 na UTI de um Hospital público do DF. Trata-se de uma proposta de estudo transversal, descritivo de caráter retrospectivo de pacientes acometidos por COVID-19 internados na UTI do Hospital Regional da Asa Norte da Secretaria de Estado de Saúde do DF. A coleta de dados compreendeu o período de janeiro a dezembro de 2021 e foi realizada com revisão do banco de dados do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar. Foram incluídos pacientes admitidos na UTI do HRAN com diagnóstico de COVID-19 confirmado pelo exame de RT-PCR, diagnóstico de infecção associado a exame microbiológico positivo para a presença de microrganismo e respectivo teste de sensibilidade antibiótica encontrados nos materiais biológicos. A amostra foi composta por 62 pacientes e estratificados em alta (27/43,55%) e óbito (35/56,45%). O estudo revelou uma mediana etária de 53,5 anos, a prevalência do sexo feminino em ambos os grupos e o tempo de internação de 31 dias para o desfecho clínico de alta e 19 dias para aqueles que evoluíram para óbito. As principais comorbidades encontradas foram obesidade, HAS e DM e ressaltados a alta prevalência de Lesão Renal Aguda, tanto no grupo de alta quanto de óbitos. A topografia mais acometida por infecções foram pulmão, trato urinário e sangue. Testes microbiológicos apontaram a *Klebsiella pneumoniae* como a principal bactéria causadora de infecções (55/35,94% das culturas positivas). Dentre os fungos, ressaltou-se a *Candida Albicans* (18/11,76% das culturas positivas). A multirresistência bacteriana foi documentada em 62,09% dos microrganismos causadores de infecção, sendo os principais: a *Klebsiella spp*, o *Acinetobacter spp*. e a *Pseudomonas aeruginosa*. Nossos achados esperam poder colaborar com a discussão científica da importância da prescrição e administração de terapia antimicrobiana dirigida e mais assertiva, permitindo melhor manejo e prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; UTI; Sensibilidade antibiótica;

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização e perfil epidemiológico de pacientes acometidos por COVID 19, estratificados por desfecho clínico21

Tabela 2 - Caracterização topográfica e microbiológica das infecções em pacientes acometidos por COVID-19.....27

Tabela 3 - Perfil de sensibilidade das principais bactérias encontradas nos exames microbiológicos29

ABREVIACES

ANG II: Angiotensina II

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BRA: Bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II

COVID-19: Doença do Coronavírus 19

DCV: Doença Cardiovascular

DF: Distrito Federal

DM: Diabetes Mellitus

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crnica

DRC: Doença Renal Crnica

EBSL: Betalactamase de espectro estendido

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

EUA: Estado Unidos da América

FiO2: Fração Inspirada de Oxignio

GSCF: Fator estimulador de colnia de granulócitos

HAS: Hipertensão arterial sistmica

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HRAN: Hospital Regional da Asa Norte

IECA: Inibidores da enzima conversora de Angiotensina

IL: Interleucinas

IRA: Insuficiência renal aguda

LRA: Lesão renal aguda

MERS-Cov: Síndrome respiratória do Oriente Médio

MS: Ministério da Saúde

NCIH: Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar)

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PaO2: Pressão Parcial de Oxignio Dissolvida no Sangue Arterial

PCR: Proteína C Reativa

RNA: Ácido Ribonucleico

RT-PCR: Teste Molecular de Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase

SARS-CoV-2: Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SES/DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

SPSS: Statistical Package of Social Science

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

TMPRSS2: Enzima protease serina transmembranar 2

TNFa: Fator de Necrose Tumoral Alfa

TSA: Testes de sensibilidade a antimicrobianos

UNASUS: Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde

UTI: Unidades de Terapia Intensiva

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	10
2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3 - MÉTODO	19
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	33
REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, o vírus SARS-CoV-2 foi descoberto pela primeira vez na província de Wuhan, na China, quando uma série de casos de pneumonia de origem desconhecida começou a se alastrar rapidamente (MS, 2020). Devido à sua rápida disseminação e alcance geográfico, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada uma pandemia global (Dynamed, 2020), provocando mudanças nos hábitos de vida em todo o mundo e gerando consequências significativas na economia e saúde pública (SOUSA, 2021). Pesquisas revelaram que em janeiro de 2022 já haviam 360 milhões de casos confirmados e 5,6 milhões de mortes notificadas (JUNG, 2022). Em agosto de 2023, foram relatados aumentaram - se casos, totalizando cerca de 690 milhões de casos confirmados e 6,9 milhões de mortes (OMS, 2023). No Brasil, o primeiro caso da doença foi registrado em 26 de fevereiro em São Paulo, com os primeiros óbitos ocorrendo entre 12 e 17 de março de 2020 (ALBUQUERQUE, 2020). Até o início desta pesquisa, haviam sido confirmados 25 milhões de casos que culminaram em 600.000 mortes em todo o país. Desde então, o país confirmou cerca de mais de 10 milhões de casos que resultaram em mais 100.000 mortes (MS, 2022).

Atualmente, estudos apontam que a transmissão ocorre predominantemente por meio do contato com gotículas respiratórias de um indivíduo infectado, que se apresenta pré sintomático, sintomático ou até mesmo assintomático (OPAS, 2023). Essa transmissão costuma ocorrer através do ar ou contato pessoal com gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro, aperto de mãos e contato com objetos e superfícies contaminadas, seguido de contato com o nariz, boca ou olhos (OMS, 2023). Os principais sintomas apresentados por pacientes infectados são febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$); tosse; dispneia; mialgia e fadiga; sintomas respiratórios superiores e sintomas gastrointestinais, como diarreia (UNASUS, 2020). Em suma, o quadro clínico da doença está relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo variar desde casos leves a gravíssimos, passíveis de levar o paciente a óbito (UNASUS, 2020). Estudos evidenciaram que diversas comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), pneumopatias crônicas e doenças renais tendem a agravar o quadro da doença e aumentar o tempo de internação (REVISA, 2021).

O trato respiratório é munido de diversas barreiras (como muco, cílios e imunoglobulinas) que tentam evitar a sua infecção por agentes externos. Essas barreiras, entretanto, são evadidas por vírus, bactérias e fungos que conseguem alcançar os pulmões originando pneumonias. Esses agentes podem interagir entre si e, dependendo de suas propriedades genéticas, chegam a competir, ou até mesmo cooperar no estabelecimento de uma colonização pulmonar (POZO, 2021). Esse processo pode ser conhecido como coinfeção (quando as infecções se iniciam de forma conjunta) ou como superinfecção (quando uma das infecções precede a outra, causando inflamação e tornando o epitélio pulmonar mais suscetível a novas infecções (FERNANDES, 2021).

A coinfeção e superinfecção do SARS-CoV-2 com outros microrganismos é um fator importante na evolução da Covid-19 e pode dificultar o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento da patologia. (CHEN, 2020⁵). Os patógenos mais frequentemente encontrados são organismos gram negativos (82%) - como *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa* - e a taxa de mortalidade aumenta significativamente quando a infecção adjacente está presente (18% em pacientes infectados somente com o SARS-CoV-2 e 42% em pacientes coinfectados por outros agentes etiológicos) (NASIR, 2021).

A pandemia do COVID 19 provocou um intenso número de hospitalizações diárias, gerando um impacto substancial no sistema de saúde, sobretudo relacionado ao manejo clínico e uso de antibióticos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por insuficiência respiratória grave. (BAÑO, 2021) Dessa forma, diante da gravidade da doença e da possibilidade de infecções adjacentes, houve um aumento expressivo e inapropriado na prescrição de antimicrobianos de amplo espectro, elevando a possibilidade de provocar resistência antimicrobiana. (BEOVIC, 2020) A resistência antimicrobiana é a capacidade que um microrganismo possui de se adaptar aos antimicrobianos, reduzindo ou bloqueando sua efetividade. (ANVISA, 2017).

Diante do exposto, torna-se desafiador o controle e manejo das coinfeções por COVID-19, exaltando a importância do estudo do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos, bem como da topografia destas coinfeções, do perfil microbiológico e do perfil de sensibilidade antibiótica, a fim de direcionar o tratamento, evitar custos adicionais, melhorar a gestão de recursos, como também corroborar

com o controle da doença e da resistência microbiana (HARRIS, 2020; JAHANIHASHEMI, 2018; OPAS, 2020; WHO, 2020)

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os coronavírus, descritos pela primeira vez em 1960, são membros da família Coronaviridae, a qual possui como característica própria o tamanho do seu genoma, detendo os maiores existentes entre os vírus de RNA. Possuem ácido ribonucleico de fita simples, são esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteínas. A glicoproteína Spike (S), que apresenta aspecto de espículas, produz estrutura com aparência de coroa, determinando o tropismo do vírus e fusão com as células do hospedeiro. (SOUZA, 2021)

Embora o genoma do SARS-CoV-2 pareça relativamente estável, esse tipo de vírus de RNA de fita simples acumula uma taxa de mutação considerável (cerca de 10^{-6} - 10^{-4} por ciclo replicativo). Essas mutações podem influenciar na interação do antígeno spike (S) com o receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), alterando a resposta imune, a transmissibilidade do vírus e a agressividade da infecção. Portanto, esse mecanismo pode garantir vantagens evolutivas que favorecem a seleção de certas variantes em detrimento de outras (PÉREZ, 2021).

O primeiro paciente com Síndrome da Angústia Respiratória Grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2; COVID-19) foi reportado na província de Wuhan, na China, em Dezembro de 2019 (MS, 2020). Uma análise genética realizada revelou que se tratava de um novo coronavírus emergente e de altíssima virulência, com sequência genômica relativamente diferente dos conhecidos pela etiologia da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Com a rápida expansão do número de casos e óbitos, o epicentro da doença foi migrando da China, para Itália, Espanha, e Reino Unido, e nos meses de abril e maio de 2020, para os Estados Unidos da América (EUA), onde o número de casos superou todos os países (SOUZA, 2021). Pesquisas revelaram que em janeiro de 2022 já haviam 360 milhões de casos confirmados e 5,6 milhões de mortes notificadas no mundo (JUNG, 2022). Em agosto de 2023, foram totalizados cerca de 690 milhões de casos confirmados e 6,9 milhões de mortes (OMS, 2023). O Brasil, em 28 de setembro de 2020, atingiu 4.745.464 casos e 142.058 mortes, atrás

apenas dos EUA. Em janeiro de 2022, milhares de casos foram descritos, atingindo 25.348.797 de casos confirmados e 626.854 mortes notificadas (JUNG, 2022). Desde então, o país confirmou um total de 37.728.415 casos, resultando em 704.794 mortes (OMS, 2023).

O SARS-CoV-2 pode ser transmitido pelo contato direto, indireto ou próximo com pessoas infectadas, através de gotículas respiratórias e aerossóis, que são disseminadas pelo ato da fala, espirro e tosse. Os aerossóis são partículas de menor diâmetro e, portanto, maior capacidade de dispersão que gotículas respiratórias (OPAS, 2020). A transmissão por via indireta ocorre pelo contato das mãos com superfícies contaminadas e posteriormente com os olhos ou boca, porém não existem muitas evidências em torno desse tipo de contágio (Dynamed, 2020).

A transmissão pode ocorrer por meio de pessoas sintomáticas ou não, tornando os assintomáticos uma fonte que possui potenciais capacidades de disseminação do vírus. Os sintomas podem evoluir de 2 a 14 dias após a exposição viral, com um período de incubação em média de 5 dias (Dynamed,2020). Diante disso, a investigação epidemiológica deve ser realizada de forma cautelosa e detalhada, para minimizar os possíveis contágios e infecções. A OMS anteriormente (2022) preconizava dez dias de isolamento para os pacientes cujos testes eram positivos, mas sem nenhum sintoma da infecção. Com a atualização no início de 2023, o tempo foi reduzido para cinco dias. Os principais casos suspeitos são os relacionados à Síndrome Gripal e aqueles relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Grave, que além do quadro de síndrome gripal, manifesta dispneia ou pressão torácica ora saturação de O₂ menor que 94% em ar ambiente ora cianose dos lábios ou rosto (MS, 2020).

Devido ao seu acometimento sistêmico, diversas características e comorbidades como idade maior que 60 anos, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), obesidade (IMC > 30), transtornos neurológicos que comprometem a função respiratória, neoplasias, imunodepressão, gravidez e puerpério (até 2 semanas após o parto), pneumopatias crônicas e doenças renais tendem a agravar o quadro da doença e aumentar o tempo de internação (REVISA,2021). Em suma, o quadro clínico principal da doença está relacionado à Síndrome Respiratória Aguda

Grave (SRAG) que configura a queixa principal de entrada em hospitais do Brasil (UNASUS, 2020).

A principal base do tratamento é a reposição hídrica e de eletrólitos, medidas de suporte de oxigênio, ventilação não invasiva (cateteres nasais, máscara facial simples/Venturi e máscara com reservatório de oxigênio), intubação orotraqueal e no controle das manifestações clínicas apresentadas. A terapia tem o objetivo de manter a saturação de oxigênio acima de 90% (88% em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e necessita ser realizada em ambientes adequados, devido ao risco de disseminação viral. Os broncodilatadores podem ser utilizados se houver broncoespasmo e o uso de antibióticos deve ser reservado aos casos com infecção bacteriana associada. Ademais, o uso de antivirais está sendo estudado e se mostra promissor na redução da intensidade dos sintomas e do tempo de internação (CORREIA, 2020). Atualmente, de acordo com a última atualização realizada, o tratamento varia de acordo com a situação de hospitalização do paciente e de seu estado de saúde. Dessa forma, pacientes sem hospitalização ou hospitalizados assintomáticos com sintomas leves/ moderados e sem fator de risco para progressão da doença devem receber tratamento apenas com sintomáticos. Pacientes não hospitalizados com sintomas leve/ moderados com alto risco de progressão da doença devem receber Paxlovid; Rendeever e Molnupiravir. Em pacientes hospitalizados, com quadro leve (sem comprometimento pulmonar) e com alto risco para progressão da doença, devem receber Rendesevir e Evusheld. Quando o quadro é moderado, com comprometimento pulmonar, sem necessidade de suplementação de oxigênio e alto risco de progressão da doença, é indicado Rendesevir. Na doença grave (saturação < 94% e /ou relação PaO₂/FiO₂ <300) com necessidade de oxigênio suplementar, a associação Rendesevir, Dexametasona, Tocilizumabe e Baricitinib é indicado. Em pacientes não hospitalizados e com a progressão da doença leve a moderado, o uso de Dexametasona não é recomendado (CORREIA, 2020).

A hospitalização de pacientes com COVID-19 está indicada em casos em que apresentam pneumonia com sinais de gravidade (cianose, uso da musculatura acessória para respiração, saturação de O₂ menor que 95%, alteração do estado mental, entre outros), Síndrome da Angústia Respiratória Grave, sepse e descompensação de doenças de base. Da mesma forma, foram estabelecidos

critérios de cura como o fim da febre, restabelecimento da oxigenação normal em ar ambiente, compensação de comorbidades e de possíveis complicações, e ausência de necessidade de suporte de oxigênio por cerca de 48 horas (CORREIA, 2020; LEMOS, 2020).

Existem diversos fatores capazes de limitar a ação da atividade imunológica no controle de infecções, como doenças genéticas, o uso de imunossupressores e infecções que causam desequilíbrio leucocitário (como a do HIV) ou que geram uma reação inflamatória exacerbada (como a do SARS-CoV-2). Nesse sentido, pode-se observar que a desregulação do sistema imune pode ser fator determinante para o prognóstico de vários indivíduos, por diferentes motivos (GUYTON, 2021 e FERNANDES, 2021).

Essas barreiras imunológicas são responsáveis por evitar a entrada de patógenos presentes em vários graus na pele, nos tratos respiratório, gastrointestinal, urinário e nas membranas de revestimento dos olhos. Estes agentes infecciosos causam desequilíbrio de funções orgânicas, podendo levar aos mais diversos sintomas e até mesmo a morte. O organismo humano saudável, entretanto, é capaz de evitar a maioria das infecções graças ao funcionamento do sistema imune, sistema este composto tanto por barreiras físicas como o muco do trato respiratório, quanto por células de defesa denominadas leucócitos (GUYTON, 2021).

O funcionamento desbalanceado das barreiras imunológicas, que ocorre devido à diminuição da liberação de granulócitos causada pelo SARS-CoV-2, fica evidenciado por meio de uma maior susceptibilidade a infecções observadas nos pacientes com COVID-19. Outros fatores que corroboram para o aumento das taxas de infecções adjacentes à do coronavírus são a necessidade de intubação de pacientes graves, uso de sondas, ventilação mecânica e administração de corticóides, a fim de controlar o processo inflamatório da doença (FERNANDES, 2021; NAVARINI, 2006).

As infecções secundárias podem ser virais, bacterianas, ou fúngicas e, geralmente, se instalam no espaço alveolar alvo de processo inflamatório e com a defesa imunológica comprometida (POZO, 2021). A influência dessas infecções no prognóstico do paciente com COVID-19 decorre, sobretudo, da interação entre as

infecções que pode induzir uma resposta inflamatória ainda mais grave (CHEN, 2020). Ademais, o controle de bactérias multirresistentes torna - se ainda mais complicado em quadros graves da COVID-19, podendo acentuar o quadro clínico, prolongar o tempo de internação, aumentar os custos e levar esses pacientes a óbito (POZO, 2021).

As infecções bacterianas resistentes aos antimicrobianos são consideradas as principais causas de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) ocorrem por meio da transmissão pelo contato dos profissionais com os pacientes ou por fatores dependentes do hospital, como infecção no local da cirurgia, infecção causada por cateter e infecção associada ao ventilador mecânico (MOTA, 2018, ESFAHANI, 2017). Determinados procedimentos, duração da internação e a debilidade do estado de saúde do paciente são fatores importantes e que determinam maior incidência de infecções nosocomiais em ambiente de terapia intensiva (ESFAHANI, 2017). Estudos revelaram que a prevalência de infecções obtidas em UTI de hospitais brasileiros se sobrepõe aos apresentados em diversos países europeus e nos EUA, destacando - se infecções causadas por bacilos Gram negativos não fermentadores. (BRAGA et al., 2018)

Dessa forma, surgiu a necessidade de estudos relacionados aos microrganismos que habitam esse ambiente, assim como as doenças por eles causadas, as formas de prevenção e tratamento mais eficazes (ESFAHANI, 2017). Devido ao constante uso indiscriminado de medicamentos em ambiente de cuidados intensivos, os microrganismos, ao longo dos anos, foram capazes de adquirir resistência a determinados antimicrobianos de uso comum e até mesmo de se tornarem impenetráveis, a múltiplos desses fármacos (BASSO, 2016).

Os antimicrobianos formam uma grande classe medicamentosa com estrutura diversa e variados mecanismos de ação contra microrganismos como bactérias, vírus, fungos e parasitas. Existem múltiplas combinações que podem ser feitas entre eles, levando em conta o uso apropriado, que envolve resistência, interações e toxicidade proporcionados pelos fármacos. O tratamento com antibióticos (eficazes contra bactérias) deve ser encorajado somente nas situações em que seu uso se mostra comprovadamente benéfico, evitando emprego em casos duvidosos, podendo levar

à resistência microbiana e conseqüentemente, altos impactos sobre o indivíduo e sociedade (BARROS, 2013).

A bactérias droga resistentes surgem quando cepas destes microrganismos adquirem capacidade de se multiplicar até mesmo na presença de altas concentrações de antimicrobianos, causando dificuldade no tratamento de infecções com os medicamentos disponíveis (BASSO,2016). De acordo com a OMS, bactérias como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* são consideradas prioridades críticas de resistência, determinando urgência na produção de novos antibióticos (MOTA, 2018). Os microrganismos mais frequentemente encontrados em infecções associadas ao SARS - COV 2, são aquelas relacionadas ao sistema respiratório, urinário e pele, ressaltando os gram-negativos *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Klebsiella*, as gram-positivos *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus ssp.*, ao passo que os fungos mais frequentes foram o *Candida ssp.* e *Aspergillus ssp.* (FERNANDES, 2021; CHEN, 2020; MALEKIFAR, 2021). Conseqüentemente, as bactérias associadas à maior mortalidade nessas infecções são *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus coagulase-negativa* e *S. aureus* (SILVA, 2021).

Em relação aos mecanismos de resistência, um dos mais frequentes em bactérias Gram-negativas ocorre mediante a produção de enzimas betalactamases, capazes de hidrolisar o anel betalactâmico, causando inativação de drogas betalactâmicas (MOTA, 2018). As betalactamases de espectro estendido (EBSL), conferem resistência a penicilinas, monobactâmicos, carbapenêmicos, cefalosporinas e a inibidores de lactamases, como ácido clavulânico. Cerca de 50% *K. pneumoniae* isolados são EBSL positivas, ocorrendo em alta frequência em hospitais. Porém, muitas vezes, os sintomas apresentados são relacionados a diversas bactérias diferentes, dificultando o tratamento direcionado para aquela infecção (MOTA, 2018).

O diagnóstico etiológico, entretanto, ainda depende das culturas bacterianas que podem ser realizadas a partir de amostras sanguíneas (hemocultura), urinárias, ou de mucosa (swabs nasal e retal), a depender do sítio de infecção. As culturas, contudo, são processos demorados, o que muitas vezes leva o profissional de saúde a administrar antimicrobianos de amplo espectro anteriormente ao emprego do tratamento específico (HUANG, 2019; ANVISA, 2021).

Os testes de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) são de suma importância para a escolha do tratamento adequado durante as infecções (bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias) em pacientes previamente infectados pelo SARS COV-2. Apesar disso, pode não prever completamente a resposta clínica do paciente, pois o microrganismo infectante está exposto às curvas de concentrações diárias do medicamento e das respostas imunológicas do sistema de defesa do indivíduo (BARROS, 2013).

A escolha antimicrobiana deve ser realizada cautelosamente, levando em consideração a real existência de uma coinfeção (outros quadros clínicos podem simular infecções), o local da infecção (influência na farmacocinética dos medicamentos), quais microrganismos mais provavelmente estão envolvidos (germe patogênico ou colonizador, conhecimentos gerais de doenças infecciosas e quadros clínicos) e a obtenção de exames diretos e culturas (técnicas de manejo e processamento do exame). Além disso, devem levar em conta a sensibilidade aos antimicrobianos, pois um crescimento de microrganismos em cultura (in vitro) nem sempre apresenta a mesma resposta no organismo do indivíduo (in vivo). Por exemplo, uma cepa de *Staphylococcus spp.* resistente à oxacilina não apresentará resposta ao tratamento com cefalosporinas, embora, in vitro, o exame mostre sensibilidade. (BARROS, 2013). Existem vários métodos para testagem de susceptibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos. Em suma, o funcionamento consiste na correlação da sensibilidade das bactérias in vitro com a concentração dos antimicrobianos que podem ser atingidos na urina e no sangue (BARROS, 2013).

O diagnóstico de infecções bacterianas abrange os achados clínicos gerais (febre, cansaço e linfadenomegalia) e que dizem respeito ao sítio da proliferação bacteriana (tosse em pneumonias, disúria em infecções urogenitais, diarreias em infecções intestinais e a rigidez de nuca típica da meningite) (GUYTON, 2021). Ademais, exames laboratoriais como dosagem de proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem sérica de imunoglobulinas IgM e IgG podem auxiliar no diagnóstico rápido da infecção e são de grande importância na identificação e no tratamento precoce (LI, 2021).

As poucas informações sobre o tratamento eficaz da COVID-19, a alta taxa de transmissão, a severidade dos sintomas e a possibilidade de infecções associadas de difícil rastreio etiológico, levaram a prescrição excessiva de antibióticos, como fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração (BEOVIC, 2020 e PAKZAD, 2021). O consumo exagerado de antimicrobianos está diretamente relacionado a um aumento da resistência dos microrganismos à esses medicamentos. Esta resistência antimicrobiana leva a dificuldades no controle de epidemias, maior necessidade de suporte de alto custo e consequente maior morbimortalidade causadas por infecções em geral (MUSOKE, 2021).

3. MÉTODO

Estudo transversal, descritivo de caráter retrospectivo de pacientes acometidos por COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). A coleta de dados compreendeu o período de janeiro a dezembro de 2021 e foi realizada com revisão do banco de dados do NCIH (Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar).

O HRAN foi um dos hospitais referência para atendimento de pacientes acometidos pela COVID-19 no Distrito Federal. A Unidade de Terapia Intensiva do HRAN foi o centro de referência no tratamento de pacientes graves acometidos por COVID-19 no ano de 2021 no Distrito Federal e contava com 26 leitos direcionados para o tratamento destes pacientes. A UTI foi preparada para receber os pacientes com síndrome gripal grave por SARS-CoV-2, direcionados pela Central de Regulação e Box de Emergência. Possui uma média de 155 pacientes dia/mês. O atendimento a estes clientes é feito de forma multidisciplinar, com equipe treinada em alta complexidade, composta por: médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, fonoaudiólogo, farmacêutico entre outros.

Para seleção da amostra, foram incluídos pacientes admitidos na UTI do HRAN com diagnóstico de COVID-19 confirmado pelo exame de RT-PCR, exame microbiológico positivo para a presença de microrganismo e respectivo teste de sensibilidade antibiótica encontrados nos materiais biológicos.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de COVID-19 menores de 18 anos; com exames microbiológicos negativos para a presença de microrganismo; pacientes com resultados positivos para bactérias, mas sem teste de sensibilidade antibiótica (TSA).

Foram investigadas as variáveis: sexo, idade, comorbidades, período de internação, desfecho clínico, microrganismos e perfil de sensibilidade encontrados nos materiais biológicos.

Foi considerado com critério diagnóstico de infecção a cultura microbiológica positiva associada aos sinais e sintomas clínicos devidamente relatados em prontuário e chancelados pela equipe médica como infecções.

A identificação dos microrganismos, bem como os dados correspondentes à sensibilidade microbiana foram realizados no laboratório de microbiologia do hospital a partir do processamento das amostras no equipamento Automatizado Walkway 96 plus MicroScanBeckmanCouter e analisados conforme preconizado pelo “National Committee for Clinical Laboratory Standards”, seguidos de testes de sensibilidade antibiótica (TSA) nos casos das bactérias.

A partir das diretrizes da ANVISA (2010) e da WHO (2014), foram consideradas multirresistentes: *Enterococcus spp* resistente aos glicopeptídeos; *Staphylococcus spp.* resistente ou com sensibilidade intermediária à vancomicina; *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, resistentes aos carbapenêmicos (ertapenem, meropenem ou imipenem); e *Klebsiella spp.* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos.

Os dados do estudo foram tabulados no programa Excel e analisados no Statistical Package of Social Science (SPSS) versão 25.0. Os resultados foram apresentados de forma descritiva adotando-se números absolutos e proporções para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis numéricas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi composta por 62 pacientes acometidos por COVID-19 e que estiveram internados na UTI do HRAN entre os meses de janeiro e dezembro de

2021. A tabela 1 apresenta o perfil de idade, sexo, dias de internação e comorbidades encontradas nos pacientes, estratificados por desfecho clínico na UTI.

Tabela 1 – Caracterização e perfil epidemiológico de pacientes acometidos por COVID 19, estratificados por desfecho clínico

Perfil	Desfecho clínico (n=62)					
	Alta (n=27) 43,55%		Óbitos (n=35) 56,45%			
Idade (Média ± DP) Mediana	48 ± 14,17 48 anos		59 ± 16,82 59 anos			
Dias de Internação (Média ± DP) Mediana	37 ± 21,58 31 dias		24 ± 17,21 19 dias			
Sexo (n/%)	Feminino	16	59,26%	Feminino	21	66,67%
	Masculino	11	40,74%	Masculino	14	33,33%
Comorbidades	(n)	(%)		(n)	(%)	
Obesidade	15	55,55		17	48,57	
HAS	7	25,93		13	37,14	
DM	3	11,11		12	34,29	
DCV	0	0		4	11,43	
DRC	0	0		4	11,43	
Asma	1	3,7		2	5,71	
DPOC	1	3,7		2	5,71	

DCV - doença cardiovascular / DRC - doença renal crônica / DM - diabetes mellitus / HAS - hipertensão arterial sistêmica / DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

O presente estudo revelou uma mediana etária de 53,5 anos e prevalência do sexo feminino em ambos os grupos, ressaltando que a idade e o sexo feminino foi mais elevada no grupo de óbitos. Tal resultado foi corroborado pelo estudo na cidade do Rio de Janeiro, que revelou que entre o total de casos de COVID- 19, 51,4% eram do sexo feminino (CAVALCANTE; ABREU, 2020). No entanto, em contraposição aos

nossos achados, diversos estudos revelaram que apesar dos casos atingirem majoritariamente o sexo feminino, o maior número de óbitos é expresso entre os homens, como foi evidenciado por Zhang et al. em uma pesquisa realizada na China, onde 50,7% dos pacientes com COVID-19 eram do sexo masculino com idades entre 60 e 69 anos (49,3%) (ZHANG et al., 2020). Uma metanálise constatou que indivíduos do sexo masculino possuem maior risco de desenvolver COVID-19 grave e a quantidade de homens hospitalizados se mostrou superior em comparação com as mulheres (OPAS, 2021). Outro estudo realizado na região Nordeste apontou divisão igualitária entre sexos nos números de casos, porém quando referente aos óbitos por sexo, o masculino foi mais acometido (SANTOS, 2020). Em relação a maior incidência de contágio, Susuki mostrou que a faixa etária entre 20 e 39 anos e o sexo feminino apresentam maior prevalência, enquanto as faixas etárias acima de 39 anos e o sexo masculino estão mais susceptíveis à evolução dos casos à óbito (SUSUKI, 2021). A OPAS também reportou que em escala mundial, cerca de 57% dos óbitos eram de sexo masculino e que a prevalência de mortes era entre indivíduos com mais de 65 anos (SHAHID, et al. 2020).

Pesquisadores destacam que pessoas do sexo masculino acima de 60 anos apresentam uma diminuição da expressão do gene TRIB3 nas células pulmonares, órgão mais afetado pelo novo coronavírus, fato que reforça um dos motivos pelos quais homens desenvolvem casos mais graves da covid-19. Após analisar mais de 2 mil pacientes, um estudo concluiu que a concentração de ACE2 - enzima receptora do SARS COV 2- é maior nos homens, fator de vulnerabilidade desse grupo para a doença. Além disso, sabe-se que outros fatores podem ser considerados para entender a contaminação, o comportamento do vírus e a prevalência masculina de casos de COVID 19, como hábitos de vida, papéis sociais, presença de outras comorbidades e mais negligência com a saúde em relação às mulheres (ZHANG et al., 2020).

O período de internação encontrado no presente estudo foi muito prolongado, especialmente naqueles que evoluíram para alta hospitalar (31 dias para o desfecho clínico de alta e 19 dias para óbito). Tal achado, pode estar reproduzindo a gravidade dos pacientes que foram a óbito e que por isso não tiveram a internação tão prolongada. Um estudo retrospectivo feito por Teich et al revelou que o tempo médio de permanência na UTI, em pacientes com COVID 19 foi 15,25 dias, e o tempo médio

total de internação foi 22 dias (TEICH, 2020). Uma revisão sistemática foi realizada para comparar o tempo médio de permanência hospitalar na China e em outros países, evidenciando que o tempo de internação em UTI foi semelhante entre os países, variando de 5 a 19 dias (REES, 2020).

Estudos apontam que a presença de comorbidades leva a um maior risco de eventos desfavoráveis em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Foi evidenciado em uma metanálise sobre as doenças cardiovasculares na COVID-19, como hipertensão e as doenças cérebro cardiovasculares, tiveram um impacto significativo na admissão e alta da UTI. Este mesmo estudo mostrou que a letalidade geral da doença foi 2,3% mais elevada entre os grupos de pessoas com comorbidades preexistentes, sendo 10,5% para doença cardiovascular, 7,3% para diabetes mellitus, 6,3% para doença respiratória crônica, 6,0% para hipertensão (TEICH, 2020). Nosso estudo apontou a obesidade, HAS e DM como as principais comorbidades em pacientes que evoluíram para o óbito. Estudo norte-americano mostrou que ter IMC > 40 kg/m² foi o segundo preditor independente mais forte de hospitalização, depois da idade maior de 60 anos. Índices maiores que 35 kg/m² também foram relacionados a maiores chances de necessidade de ventilação mecânica invasiva, independentemente de outras comorbidades (NG, 2021).

Doenças crônicas e doenças infecciosas comumente geram inflamação e promovem enfraquecimento das respostas imunes inatas nos indivíduos afetados, predispondo a infecções e complicações de doenças. A alta prevalência de óbitos entre pacientes com COVID-19 com hipertensão e diabetes como comorbidade pode ser decorrente da indução de tempestade de citocinas. Os primeiros estudos realizados com MERS-CoV indicaram que a quantidade do perfil de citocinas Th1/Th2 se mostrava mais expressivo em pacientes com diabetes, hipertensão ou doença cardiovascular, que favorece a exacerbação do estado pró-inflamatório e a geração de estresse oxidativo. Whang et al. demonstrou que pacientes internados em UTI apresentavam níveis plasmáticos mais elevados de IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF- α em comparação com pacientes da enfermaria (WANG, 2020). A inflamação influencia tanto nas defesas do hospedeiro contra agentes infecciosos, quanto na patogênese de muitas doenças crônicas, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e câncer. Ademais, a inflamação metabólica como consequência dessas doenças compromete o sistema imune, enfraquecendo assim, a capacidade

do hospedeiro de evitar infecções. Pacientes hipertensos e diabéticos possuem geralmente função imunológica enfraquecida decorrente da redução da atividade de macrófagos e linfócitos, o que poderia predispor os indivíduos a infecções, especialmente aquelas para as quais a imunidade mediada por células constitui uma importante defesa do hospedeiro. (NG, 2021)

Alguns mecanismos fisiológicos podem explicar melhor a correlação do vírus com as comorbidades. O SARS-CoV-2 possui em seu domínio a proteína S que reconhece a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e usa dessa ligação para a entrada na célula após clivagem por TMPRSS2. A ECA2 foi identificada nas células epiteliais dos pulmões, intestino, rim e vasos sanguíneos e está fortemente envolvida no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). (WANG, 2020)

Na hipertensão, são prescritos frequentemente os inibidores da ECA (ECA-I) e os bloqueadores dos receptores tipo 1 da angiotensina II (BRA) como estratégia de tratamento. Conseqüentemente, o aumento da expressão da ECA2 pode facilitar a internalização do SARS-CoV-2, levando ao aumento da possibilidade de desenvolver COVID-19 ou uma forma grave da doença. Entretanto, apesar das evidências claras de que a ECA2 é o principal receptor da COVID-19, diversos estudos estimularam o uso continuado de medicamentos IECA e BRA em pacientes com diabetes ou doenças circulatórias, uma vez que a cessação do uso desses medicamentos pode agravar a comorbidade de base. Além disso, pacientes diabéticos são frequentemente prescritos com hipoglicemiantes orais e é evidenciado que alguns medicamentos dessa classe aumentam a expressão da ECA2. (GOLD, 2020)

Em indivíduos portadores de DM ocorre maior produção de Angiotensina II (ANG II), que leva a um acréscimo da produção da espécies reativas de oxigênio geradoras de estresse oxidativo e atividade pró inflamatória, promovendo o decréscimo da biodisponibilidade da insulina nos órgãos metabólicos. O aumento da ANG II decorrente da hiperglicemia, gera respostas patogênicas que contribuem para a produção de moléculas de adesão, ativando os mecanismos de inflamação tecidual e tornando o organismo mais predisposto à infecção, fator que promove um pior prognóstico em casos de COVID-19 devido a alta taxa de inflamação e coagulação. (WANG, 2020; NG, 2021)

A obesidade está frequentemente relacionada a gravidade e mortalidade de pacientes internados em UTI. Diferentemente do diabetes e da hipertensão, a

obesidade não influencia diretamente a expressão da ECA2, estes indivíduos possuem maior quantidade de tecido adiposo que expressa ACE2 no corpo, fator que resulta indiretamente em um aumento da quantidade de células que expressam ACE2. Além disso, indivíduos obesos produzem uma quantidade exacerbada de citocinas inflamatórias e complemento, fator que contribui diretamente no risco de coagulação sanguínea e eventos trombóticos (NG, 2021).

Nossos achados encontraram o hábito do tabagismo em 17.74% dos pacientes do estudo. O tabagismo é um fator de risco importante para a saúde e é considerado determinante para o mau prognóstico de diversas doenças. Foi relatado por Cai et al. que além do tabagismo elevar a expressão da ECA2, o hábito possui relação com a disfunção endotelial e aumento da liberação de radicais livres, semelhante ao que ocorre nas infecções microbianas como a COVID-19. Pacientes com COVID-19 apresentaram altos níveis de fatores trombóticos - proteína C reativa e dímero-D-, que também estão elevados em fumantes. Apesar de o presente estudo não ter encontrado relação expressiva entre o tabagismo e desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 (3,1% de tabagistas), Cai et al., Alqahtani et al. e Patanavanich et al. apontam que o tabagismo é um fator de risco para o prognóstico da COVID-19 e que tabagistas com COVID-19 têm 3,25 vezes mais chances de evoluírem com quadros mais graves da doença em comparação a não fumantes (CAI, 2020; ALQAHTANI 2020; PATAVANICH, 2020).

Embora haja evidências claras da correlação entre os impactos do tabagismo e as complicações decorrentes da COVID-19, algumas explicações para a falha na correlação tabagismo e piores prognósticos foram ressaltadas por Szklo et al. Segundo o artigo, ocorre frequentemente erros na identificação dos fumantes, na definição de tabagistas (muitos usuários de cigarros eletrônicos são considerados como não tabagistas) e de ex tabagistas (não se sabe ao certo a partir de quanto tempo após interrupção do uso ocorre a designação correta) e do viés de informação, levando em consideração a falha de comunicação entre os profissionais de saúde, familiares e pacientes (SZKLO, 2020).

Um importante dado obtido na presente pesquisa foi a alta prevalência de pacientes que desenvolveram Lesão Renal Aguda (LRA) durante a internação na UTI, sendo 48% nos pacientes que receberam alta e 69% naqueles que evoluíram para óbito. Poloni et al certificou que apesar do dano majoritário ser alveolar difuso e

insuficiência respiratória aguda, há envolvimento de outros órgãos, sobretudo os rins. A insuficiência renal aguda (IRA), decorrente da LRA, é uma complicação considerável da COVID-19 e os mecanismos de envolvimento renal apontam a tempestade de citocinas e o efeito sistêmico da infecção como principais causas. A IRA pode ser decorrente de inflamação intra renal, aumento da permeabilidade vascular, perda de volume e cardiomiopatia, podendo levar à síndrome cardiorrenal tipo 1. A síndrome de liberação de citocinas pode causar lesão endotelial sistêmica, que se manifesta no organismo por meio de derrames pleurais, hipertensão abdominal, perda de volume intravascular, edema e hipotensão, causando disfunção do eixo pulmão rim na SRAG. Estudos relataram a presença do SARS-COV 2 nas células renais e certificaram que o vírus também possui o mecanismo exploratório da ECA 2 nos rins, haja vista a alta expressão dessa enzima nas células tubulares proximais e podócitos (GOLD, 2020).

Foi encontrado neste estudo, pacientes infectados por COVID-19 e internados em UTI possuindo diversos fatores que influenciam a infecção concomitante de outros microrganismos, como bactérias e fungos. Dentre eles podemos citar a idade avançada, comorbidades, procedimentos cirúrgicos, tempo de internação e funcionamento desbalanceado das barreiras imunológicas. Tais infecções podem influenciar negativamente no prognóstico desses pacientes, podendo gerar sepse e evoluir para óbito (UNASUS, 2020). Alguns métodos invasivos como inserção de cateter urinário, intubação orotraqueal, cateteres intravasculares e ventilação mecânica constituem os principais responsáveis pelas infecções (ANDRADE, 2021). Pacientes em ambientes de terapia intensiva se encontram com a saúde vulnerável e acabam se tornando focos principais de multirresistência microbianas em UTI, podendo levar a posterior disseminação intra e extra hospitalares. Ademais, avanços em pesquisas microbiológicas têm contribuído para a caracterização topográfica e microbiológica de infecções, assim como para a categorização da mudança do padrão de sensibilidade antimicrobiana em pacientes acometidos por COVID 19 (ANDRADE, 2021).

A tabela 2 demonstra a topografia e respectivo perfil microbiológico das infecções em pacientes com COVID-19.

Tabela 2 – Caracterização topográfica e microbiológica das infecções em pacientes acometidos por COVID-19

Topografia	Microrganismos	(n) = 153	(%)
	nome	(n)	(%)
Pulmão	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	25	37,31
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	16,42
	<i>Acinetobacter baumannii haemolyticus</i>	9	13,43
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	7,46
	<i>Enterobacter cloacae</i>	5	7,46
	<i>Proteus mirabilis</i>	3	4,48
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,99
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2,99
	<i>Escherichia coli</i>	2	2,99
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1,49
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,49
	<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,49
Trato urinário	<i>Candida albicans</i>	17	36,96
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	21,74
	<i>Acinetobacter baumannii haemolyticus</i>	3	6,52
	<i>Candida tropicalis</i>	3	6,52
	<i>Proteus mirabilis</i>	3	6,52
	<i>Escherichia coli</i>	2	4,35
	<i>Candida krusei</i>	2	4,35
	<i>Candida glabrata</i>	2	4,35
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,17
		67	43,79
		46	30,07

	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,17		
	<i>Candida parapsilosis</i>	1	2,17		
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,17		
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	20	50		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	15		
	<i>Staphylococcus hominis</i>	2	5		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5		
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	5		
Sangue	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	5	40	26,14
	<i>Serratia marcescens</i>	2	5		
	<i>Acinetobacter baumannii haemolyticus</i>	1	2,5		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,5		
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,5		
	<i>Candida albicans</i>	1	2,5		

Os resultados mostram a *Klebsiella pneumoniae* como a principal bactéria causadora de infecções nas três topografias encontradas, totalizando 55 culturas positivas para este microrganismo (35,94% do total de culturas positivas). Dentre os fungos, a *Candida Albicans* é a principal representante, sendo positiva em 18 culturas e representando 11,76% das culturas positivas .

Os resultados do estudo também mostraram que a topografia mais relacionada a infecções em pacientes com COVID-19 é a pulmonar (43,6% do total de infecções). Esse fato reforça os estudos de Fernandes et al. (2021) que afirma que a inflamação gerada pela infecção por COVID-19 compromete as barreiras imunológicas, principalmente as do trato respiratório, que ficam enfraquecidas, permitindo a entrada dos microrganismos patogênicos. Além disso, sabe-se que o SARS-COV 2 exerce sua patogenia por meio do tropismo pelos receptores da ECA 1, localizadas no endotélio do trato respiratório inferior e responsável pela transformação da angiotensina 1 em angiotensina 2, enzima crucial na regulação de várias funções cardiovasculares. A presença destes receptores no endotélio dos vasos sanguíneos,

dos enterócitos e dos miócitos, justificam outros sintomas que podem ocorrer na COVID 19 como, choque, diarreia e miocardite (FERNANDES, 2021).

De 91 pacientes com COVID-19 que receberam tratamento na UTI, 62 (68,13%) apresentaram infecções confirmadas por exame microbiológico, enquanto 29 (31,87%) pacientes apresentaram cultura negativa, ou de resultado descartado por indícios de contaminação.

As bactérias Gram negativas (BGN), constituem atualmente um expressivo problema de saúde pública devido à elevada taxa de resistência antimicrobiana e conseqüentemente, a diminuição da sua sensibilidade a essa classe de medicamentos. Esses microrganismos possuem grande relevância nos ambientes hospitalares, e sobretudo em UTIs, haja vista a fragilidade desses pacientes e a maior possibilidade de morbimortalidade mediante a infecção desses indivíduos. No que se refere a resistência aos antibióticos, tais bactérias possuem diversos mecanismos capazes de diminuir ou até impedir a ação dos medicamentos usados no tratamento, como bombas de efluxo, mudança do sítio de ligação do fármaco e de permeabilidade da membrana, enzimas de degradação além da mudança da conformação do medicamento culminando com sua inativação (MOTA, 2018). O estudo em voga analisou os perfis de sensibilidade das principais bactérias encontradas nos exames microbiológicos, ressaltando os principais antimicrobianos resistentes e sensíveis aos microrganismos, com objetivo de elucidar os melhores manejos em busca do controle e da erradicação desses microrganismos (tabela 3)

Tabela 3 – Perfil de sensibilidade das principais bactérias encontradas nos exames microbiológicos

Microrganismos	n (%)	principais medicações resistentes	principais medicações sensíveis
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	55 (35,94)	Piperacilina/Tazobactam (98,18%) Ampicilina, Cefepime, Cefotaxima, Ciprofloxacina, Ertapenem, Imipenem e Levofloxacino (96,36%)	Tigeciclina (58,18%) Fosfomicina (54,55%) Gentamicina (41,82%) Tobramicina (34,55%)
<i>Acinetobacter Spp.</i>	20 (13,07)	Levofloxacino e Meropenem (100%) Gentamicina e Sulfametoxazol/Trimetoprim	Tobramicina (20%) Amicacina (15%)

		(95%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (8,5)	Fosfomicina (76,92%) Amox/Clavulanato e Ertapenem (69,23%)	Colistin (76,92%) Tobramicina e Ceftazidima (69,23%)
<i>Staphylococcus Spp.</i>	10 (6,54)	Clindamicina e Eritromicina (90%) Ampicilina, Amp/Sulbactam e Penicilina (80%)	Daptomicina e Rifampicina (90%) Linezolida, Synercid e Vancomicina (80%)

A partir da análise do perfil de resistência dos microrganismos encontrados nos 153 exames microbiológicos, foram encontradas 95 cepas de bactérias multirresistentes (62,09%), 31 cepas de bactérias não multirresistentes e 27 cepas de fungos. A partir das diretrizes da ANVISA (2010) e da WHO (2014), foram consideradas multirresistentes: *Enterococcus spp* resistente aos glicopeptídeos; *Staphylococcus spp.* resistente ou com sensibilidade intermediária à vancomicina; *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, resistentes aos carbapenêmicos (ertapenem, meropenem ou imipenem); e *Klebsiella spp.* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos. Esses dados reforçam a importância da busca de novos tratamentos antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de bactérias multirresistentes, principalmente em contexto hospitalar (MOTA, 2018).

Os quatro patógenos descritos na tabela 3 (*Klebsiella Pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii Spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus Spp*) são similares aos de Fernandes et al. (2021), Chen et al. (2020) e Malekifar et al. (2021), que também elencaram estes microrganismos como os mais relacionados às infecções em pacientes com COVID-19. (FERNANDES, 2021; CHEN, 2020; MALEKIFAR, 2021).

É importante ressaltar que os fungos são microrganismos que podem viver em simbiose com seres humanos e, muitas vezes, os cuidados contra esses microrganismos são negligenciados. Na população hígida, o sistema imune é capaz de conter essas micoses e extirpá-las, porém em indivíduos imunossuprimidos - transplantados, em tratamento para neoplasias, em uso de imunossupressores e internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) - o sistema imune está comprometido, facilitando a invasão dessas micoses. Micoses invasivas têm grande

prevalência em ambiente hospitalar e se aproveitam da fragilidade imunológica do hospedeiro para adentrar e causar um quadro patológico de mau prognóstico. Podemos ressaltar os casos de infecções fúngicas que surgiram durante a pandemia da COVID-19 e intensificaram a ação do SARS-COV 2 nos indivíduos infectados, levando a progressão para COVID-19 grave. Estudos revelaram que pacientes infectados simultaneamente pelo fungo *Aspergillus fumigatus* e SARS-COV 2 culminaram na mortalidade de cerca de 80% destes indivíduos (TAVARES, 2021). No presente estudo, não foi encontrado o fungo anteriormente citado, entretanto, foi observado presença de 17,7% (n=27) de fungos nos exames microbiológicos. Cabe ressaltar que o hospital onde foi realizado esta pesquisa, não realiza testes de sensibilidade para fungos.

A resistência microbiana é configurada como um grande problema de saúde pública, sendo relacionada a alta morbimortalidade e aumento dos custos de assistência, fato que contribui para o prognóstico ruim das infecções. Alguns fatores de risco contribuem para o aumento dessa resistência, como a inadequada antisepsia dos profissionais e a assepsia dos materiais, o uso desproporcionalmente excessivo de antimicrobianos e a mutação genética bacteriana. Embora o fenômeno da resistência esteja presente na maioria dos serviços, os perfis microbiológicos variam de acordo com as diferenças regionais e locais, bem como a qualidade de cada serviço. Essas características reforçam um cenário preocupante, sobretudo para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, que são de difícil tratamento e eliminação do organismo. Muitas vezes, o padrão de tratamento deve ser alterado e, para que sejam estabelecidas as medidas terapêuticas ideais, é necessário que a equipe multiprofissional tenha conhecimento dos perfis dos microrganismos testados, por meio dos testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA) (SILVA, 2020; OMS, 2020).

Cada hospital deve ter conhecimento dos seus pacientes e da microbiota mais prevalente, principalmente através dos indicadores internos obtidos, não devendo ser comparados diretamente com padrões externos. Além disso, devem ser consideradas as disparidades na disposição de testes laboratoriais para diagnóstico das infecções em UTI, na veracidade e acurácia na vigilância epidemiológica (SILVA, 2020). Esse fator ressalta a importância da presente pesquisa, que obteve dados microbiológicos importantes sobre a UTI do Hospital da presente pesquisa.

É de suma importância salientar que a resistência bacteriana se configura como uma das principais ameaças de saúde mundial. A Organização Mundial de Saúde (OMS) fez a estimativa de que cerca de 10 milhões de pessoas irão a óbito por ano em decorrência de infecções por bactérias multirresistentes a antimicrobianos atuais, superando o número anual de óbitos por neoplasias, que atinge 8,2 milhões. De acordo com o Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS), o fenômeno de resistência antibiótica atinge cerca de 500 mil pessoas com suspeita de infecção bacteriana em 22 países. Foram ressaltadas em ordem de acometimento, as bactérias resistentes *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, seguidas da *Salmonella spp* (OMS, 2020).

Atualmente, as bactérias estão se tornando cada vez mais resistentes a antibióticos comuns, levando a necessidade do desenvolvimento de novos medicamentos cada vez mais específicos. Porém, diversas empresas responsáveis pelo desenvolvimento dessas novas versões medicamentosas estão perdendo capital e sendo levadas à falência. Tal fato compromete diretamente os trabalhos para mitigar o avanço de bactérias multirresistentes e possivelmente letais. O maior problema que permeia tal situação é justificado pelo baixo retorno financeiro diante do investimento inicial de bilhões de dólares. Diferentemente dos remédios fabricados destinados a doenças crônicas como diabetes e hipertensão arterial, que possuem grande demanda de vendas, a maioria dos antimicrobianos é prescrito por um curto período, por alguns dias ou no máximo semanas. Diante disso, não se torna financeiramente compensatório por parte dos hospitais a compra desses novos medicamentos a preços elevados (TAVARES, 2021).

A solução é complexa e, segundo os especialistas em saúde pública, a crise só pode ser solucionada por intermédio governamental. Alguns recursos propostos para resolução do problema são a elevação do repasse às empresas responsáveis pelo desenvolvimento e fabricação de novos antibióticos, aumento das verbas federais para o armazenamento de grandes estoques de medicações efetivas contra microrganismo multirresistentes e incentivos fiscais para as grandes empresas do setor farmacêutico. O processo no desenvolvimento dos novos antimicrobianos requer diversas pesquisas laboratoriais, clínicas e multicêntricas de eficácia e segurança quanto ao seu uso. Devido a esse fator, o tempo despendido nesse

processo pode levar vários anos, atrasando o avanço tecnológico desses medicamentos e freando o emprego de antimicrobianos mais novos e específicos para o tratamento da multirresistência antimicrobiana. Portanto, podemos concluir que tal situação deve ser solucionada o mais breve possível, para garantir o melhor prognóstico para pacientes que necessitam desses medicamentos (TAVARES, 2021, OMS, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)

Os resultados encontrados nesta pesquisa referentes à investigação da microbiota e sensibilidade antibiótica de infecções em pacientes com COVID-19 em uma UTI do Distrito Federal, revelaram que a prevalência da infecção por COVID-19 ocorreu principalmente em indivíduos do sexo feminino (59,6%), que pacientes que evoluíram ao óbito tinham uma média de idade maior quando comparado aos pacientes que tiveram alta hospitalar. O tempo de internação hospitalar dos pacientes investigados foi superior aos demais estudos encontrados. A obesidade, HAS e DM foram as comorbidades mais encontradas e a Lesão Renal aguda muito prevalente, corroborando estudos com achados semelhantes. Em relação a caracterização topográfica e microbiológica das infecções em pacientes acometidos por COVID-19, os resultados revelaram o pulmão como principal topografia acometida, seguida do trato urinário e sangue. A *Klebsiella pneumoniae* foi a principal bactéria causadora de infecções nas três topografias, seguida dos fungos, sendo a *Candida Albicans* a principal representante sobretudo no trato urinário. A multirresistência bacteriana foi documentada em 62,09% dos microrganismos causadores de infecção, sendo os principais: a *Klebsiella spp.* (53 do total de 55 cepas encontradas foram multirresistentes); o *Acinetobacter spp.* (todas as cepas apresentaram multirresistência); e a *Pseudomonas aeruginosa* (multirresistente em 8 das 13 cepas encontradas).

Sumarizando, pacientes infectados por COVID-19 e internados em UTI possuem diversos fatores que influenciam a infecção concomitante de outros microrganismos, como bactérias e fungos. Dentre eles podemos citar a idade avançada, comorbidades, procedimentos cirúrgicos, tempo de internação e funcionamento desbalanceado das barreiras imunológicas.

As Unidades de terapia intensiva apresentam uma incidência muito alta de infecções causadas por bactérias multirresistentes, principalmente pelo uso de procedimentos invasivos, a alta carga de antibióticos usados nesses pacientes, causando uma pressão seletiva que compromete o manejo terapêutico de sucesso nesses pacientes.

A resistência microbiana é um importante problema de saúde pública, sendo relacionada a alta morbimortalidade e aumento dos custos de assistência, fato que contribui para o mau prognóstico das infecções. Devido a esse fator, é necessário que a equipe multiprofissional seja treinada e detenha conhecimentos sobre os perfis dos microrganismos testados por meio da análise dos TSA, com o objetivo de garantir as medidas terapêuticas ideais para os pacientes. Ademais, é de suma importância que haja o fomento em pesquisas e conscientização da importância do controle da resistência antimicrobiana, junto a população e aos profissionais de saúde.

Por fim, a realização deste trabalho espera contribuir para uma melhor orientação das terapias empíricas e dirigidas, aliado a dados de vigilância da resistência microbiana. Com esses achados almejamos colaborar com as equipes de assistência em saúde e comunidade científica no manejo de pacientes acometidos por infecções multirresistentes.

6. REFERÊNCIAS

1. ALBUQUERQUE, M. et al. Desigualdade, situação geográfica e sentidos da ação na pandemia da COVID-19 no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2020, v. 36, n. 12, e00208720. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00208720>>. Epub 11 Jan 2021. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00208720>. Acesso em: 28 mar. 2022.
2. ALQAHTANI, J. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020; 27 mar. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043745v1>
3. ANDRADE, D. et al. Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. 2006, v. 18, n. 1 [Acessado 28 Agosto 2023], pp. 27-33. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100006>>. Epub 06 Maio 2008. ISSN 1982-4335. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100006>.
4. ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 28 dezembro 2017. Acesso em: 30 agosto 2021.
5. BAÑO, J. et al. Principais considerações sobre os impactos potenciais da pandemia de COVID-19 na pesquisa e vigilância de resistência antimicrobiana, *Transações do The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 115, n 10, Outubro de 2021, Páginas 1122–1129, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab048>. acesso em: 15/02/2022.
6. BARROS, E. et al. Antimicrobianos . [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2013. 9788565852616. Acesso em: 29 mar. 2022.
7. BASSO, Maria Emilia et al. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). *RBAC*, v. 48, n. 4, p. 383-8, 2016.
8. BENICHEL, R et al. - Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 33, 2020.

9. BEOVIĆ, B et al. Antibiotic use in patient with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Pesquisa Research Initiative (ID-IRI). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , v. 75, n. 11, novembro de 2020, Páginas 3386–3390, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa326>.
10. BRAGA, I. A. et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *Journal of Hospital Infection*. [S.l: s.n.]. Disponível em: , 2018.
11. BURANELLO, L. et al. Pneumonia bacteriana: preocupações clínicas e agravos para os sistemas de saúde. *Revista do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium-Araçatuba (São Paulo)*, v. 1, n. 2, p. 53, 2022.
12. CABRAL, L et al. Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018 jan-mar;16(1):59-63. disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/884999/dezesseis_cinquenta_nove.pdf acesso em 04/03/2022.
13. CAI, G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. Preprints 2020; 2020020051. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0051/v2>
14. CAVALCANTE, J.R.; ABREU, A.J.L. COVID-19 in the city of Rio de Janeiro: spatial analysis of first confirmed cases and deaths. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.29, n.3, e2020204, 2020.
15. CHEN, X. et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology & Biotechnology*, [s. l.], v. 104, n. 18, p. 7777–7785, 2020. DOI 10.1007/s00253-020-10814-6. Acesso em: 29 mar. 2022.
16. CORREIA, V. Manual de condutas na COVID-19. [Barueri - SP]: Editora Manole, 2020. 9786555760767. Acesso em: 31 Mar 2022.
17. DYNAMED. COVID-19 (Novel Coronavirus). Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/covid-19-novel-coronavirus/>. Acesso em 13/02/2022.
18. ESFAHANI, B. et al. Nosocomial Infections in Intensive Care Unit: Pattern of Antibiotic Resistance in Iranian Community. *Adv Biomed Res* 2017;6:54.
19. FERNANDES, T et al. Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. ago. 2021. v. 34. DOI: <https://doi.org/10.25248/reac.e8687.2021>. acesso em: 17/02/2022.

20. GOLD, M. et al. (2020). COVID-19 and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*. doi:10.1080/00325481.2020.1786964
21. GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL (GDF). Secretária de Saúde do Distrito Federal, Governo do Distrito. Hospital Regional da Asa Norte só recebe pacientes de Covid-19. 2020. Disponível em: <https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2020/08/18/hran-e-referencia-nacional-no-tratamento-a-casos-de-covid-19>. acesso em: 02/03/2022.
22. GUYTON, M. et al. - Tratado de Fisiologia Médica. [Guanabara Koogan]: Grupo GEN, 2021. 9788595158696.
23. HARRIS, Carlyn et al. An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19. *Journal of Global Health*, v. 10, n. 1, 2020.
24. HUANG, X.; UROSEVIC, N.; INGLIS, T. J. J. Accelerated bacterial detection in blood culture by enhanced acoustic flow cytometry (AFC) following peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA-FISH). *PLoS ONE*, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 1–17, 2019. DOI 10.1371/journal.pone.0201332. Acesso em: 28 mar. 2022.
25. IBRAHIM, E. et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-55.
26. JAHANIHASHEMI, H. et al. Poverty as an independent risk factor for in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: A study in a developing country population. *International journal of clinical practice*, p. e13085, 2018.
27. JUNG, B.-K. et al. The human ACE-2 receptor binding domain of SARS-CoV-2 express on the viral surface of the Newcastle disease virus as a non-replicating viral vector vaccine candidate. *PloS one*, [s. l.], v. 17, n. 2, p. e0263684, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0263684. Acesso em: 28 mar. 2022.
28. LEMOS, A. Covid-19: guia prático de infectologia. [Barueri - SP]: Editora Manole, 2020. 9786555760880. Acesso em: 29 mar. 2022.
29. LI B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109. p. 531–538.
30. LI, Y.; MIN, L.; ZHANG, X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC*

- pulmonary medicine, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 386, 2021. DOI 10.1186/s12890-021-01756-4. Acesso em: 28 mar. 2022.
31. LUNA, C. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 1997;111:676-685
 32. MALEKIFAR, P. et al. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, [s. l.], p. 1–10, 2021. DOI 10.1155/2021/5313832. Acesso em: 28 mar. 2022.
 33. NETO, E. et al. Infecção do trato urinário, morfofisiologia urinária, etiologia, prevalência, sintomas e tratamento: uma revisão bibliográfica. *Revista Artigos. Com*, v. 31, p. e9166-e9166, 2021.
 34. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). COVID-19 no Brasil. disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. acessado em 31/01/2022.
 35. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
 36. MOTA, Fernanda Soares; OLIVEIRA, Heloisa Aquino de; SOUTO, Renata Carneiro Ferreira. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC*, v. 50, n. 3, p. 270-277, 2018.
 37. NASIR, N et al. Risk Factors For Bacterial Infections In Patients With Moderate To Severe Covid-19: A Case-Control Study - *J Med Virol*. jul. 2021. v. 93 n. 7 págs 4564-4569. doi: 10.1002/jmv.27000. acesso em: 17/02/2022.
 38. NAVARINI, A. A. et al. Increased susceptibility to bacterial superinfection as a consequence of innate antiviral responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 103, n. 42, p. 15535–15539, 17 outubro 2006.
 39. NG, T. et al. - Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021 Feb 9;12(1):e03647-20. doi: 10.1128/mBio.03647-20. PMID: 33563817; PMCID: PMC7885108.
 40. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Antimicrobial resistance. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> Acesso em: 28, abr. 2022.
 41. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Folha informativa ±COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). 2020. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875#recomendacoes. Acesso em: 10 de abril de 2022.

42. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>> . Acesso em: 20 maio 2021.
43. PATANAVANICH R. et al. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. medRxiv 2020; 16 abr. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20063669v1>
44. PIRES, H. et al. Sepsis em unidade de terapia intensiva em um hospital público: estudo da prevalência, critérios diagnósticos, fatores de risco e mortalidade / Sepsis in an intensive care unit in a public hospital: study of prevalence, diagnostic criteria, risk and mortality factors. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 53755–53773, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n7-862. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/14240>. Acesso em: 30 aug. 2023.
45. PÉREZ, M et al. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada [SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story]. Vacunas. set-dec 2021 pág:173-179. Spanish. doi: 10.1016/j.vacun.2021.06.003. acesso em: 22/03/2022.
46. POZO, J - Respiratory Co-And Superinfections In Covid-19 - Rev Esp Quimioter. set. 2021. v. 34 n. 1 págs.:69-71. doi: 10.37201/req/s01.20.2021. acesso em 14/02/2022.
47. REES, E. et al. Tempo de internação hospitalar por COVID-19: uma revisão sistemática e síntese de dados. BMC Med 18 , 270 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>
48. SANTOS, G. et al. - Perfil epidemiológico dos casos e óbitos por COVID-19 nos estados da região nordeste. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 12(12), (2020) e4251. <https://doi.org/10.25248/reas.e4251.2020>.
49. SHARLAND, Mike; SAROEY, Praveen; BEREZIN, Eitan Naaman. The global threat of antimicrobial resistance-The need for standardized surveillance tools

- to define burden and develop interventions. *Jornal de pediatria*, 2015, 91.5: 410-412.
50. SILVA, D. L. et al. Fungal and Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients. *The Journal of hospital infection*, v. 113, p. 145–154, julho 2021.
51. SILVA, R. et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate* [online]. v. 44, n. 126 [Acessado 29 Agosto 2023] , pp. 607-623. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>>. ISSN 2358-2898. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>.
52. SOUSA, E. et al. Impactos da pandemia da COVID-19 em idosos e estratégias de reabilitação adotadas. *Research, Society and Development*, v. 10, n.17, e89101724267, dez. 2021 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24267>.
53. SOUZA, A. et al. General aspects of the COVID-19 pandemic. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [online]. 2021, v. 21, n. Suppl 1 [Acessado 28 Março 2022] , pp. 29-45. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>>. Epub 24 Fev 2021. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100s100003>. acesso em: 14/03/2022.
54. SUSUKI, Aline Midori; OLAK; André Silva; URBANO, Mariana Ragassi. A pandemia da COVID-19: Gênero e idade. *Revista Políticas Públicas & Cidades*. Volume Especial, Abril/Maio, 2021.
55. SZKLO, A. Associação entre fumar e progressão para complicações respiratórias graves em pacientes com Covid-19. *Rev Bras Cancerol* 2020; 66:e-03974.
56. TAVARES, R. et al. Aspergilose e mucormicose – micoses sistêmicas de importância em COVID-19: Artigo de revisão. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 7, p. e59410717101, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.17101. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17101>. Acesso em: 30 ago. 2023.

57. UNASUS. Protocolo De Manejo Clínico Do Coronavírus (Covid-19) Na Atenção Primária À Saúde. Brasília: Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), 2020. disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/37>. Acesso em 13/02/2022.
58. VILCHES, T. N. et al. Vaccination efforts in Brazil: scenarios and perspectives under a mathematical modeling approach. medRxiv, p. 2021.02.22.21252208, 23 fev. 2021.
59. WANG, Zet al. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 25;99(48):e23327. doi: 10.1097/MD.00000000000023327. PMID: 33235096; PMCID: PMC7710213.
60. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Acesso em: 10 de abril de 2022.
61. World Health Organization. (2022). WHO policy brief: clinical management of COVID-19, 14 September 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/362674>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
62. ZHANG, G, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. jun. 2020. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32311650; PMCID: PMC7194884. acesso em: 02/03/2022.
63. ZHANG, J.J. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, v.75, n.7, p.1730-1741, 2020.