

## PERFIL DAS INFECÇÕES BACTERIANAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA<sup>1</sup>

### *PROFILE OF BACTERIAL INFECTIONS IN COVID-19 PATIENTS IN AN INTENSIVE CARE UNIT*

**Jadriane Fontoura Friedrich<sup>2</sup>, Rick Shandler Rodrigues da Cunha<sup>3</sup>, Carolina Mallman Wallauer<sup>4</sup> e Angélica Cristine Heilmann Steffen<sup>5</sup>**

#### RESUMO

A COVID-19 é uma doença viral que pode causar uma pneumonia grave, por ser uma patologia nova, as infecções bacterianas secundárias ao coronavírus ainda não foram bem esclarecidas. O objetivo deste artigo é verificar o perfil das infecções bacterianas dos pacientes com COVID-19 admitidos em UTIs, avaliando os microrganismos associados e o perfil de resistência aos antimicrobianos. Trata-se de um estudo quantitativo realizado em um hospital da região metropolitana de Porto Alegre - RS no ano de 2020. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos admitidos em UTIs com diagnóstico positivo para COVID-19 e avaliadas amostras de hemoculturas e materiais respiratórios. Foram analisados 220 pacientes em sua maioria do sexo masculino (53,6%), com média de idade de 69 anos e tempo de permanência em leitos de UTIs de 11 dias, sendo que desses, 95,5% foram a óbito. As coinfeções bacterianas foram observadas em 59,5% dos pacientes. Os pacientes coinfectados foram estatisticamente mais novos (65,5 anos) e permaneceram por mais tempo nas UTIs (19,2 dias). As bactérias mais prevalentes foram *Staphylococcus spp.* coagulase negativa (28,5%) *Acinetobacter baumannii* (24,7%) e *Klebsiella pneumoniae* (13,5%). Todos os isolados de *Acinetobacter baumannii* foram multirresistentes e 64,10% das *Klebsiella pneumoniae* eram resistentes a carbapenêmicos, 30,80% das *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram pan-resistência, 7,10% dos *Staphylococcus aureus* foram resistentes a meticilinas e 45,5% dos *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina. Os resultados demonstraram uma alta taxa de morte e de coinfeções em pacientes com COVID-19 internados em UTIs, enfatizando a preocupação acerca das infecções por microrganismos multirresistentes nessa população.

**Palavras-chave:** Coronavírus, Coinfecção, Infecções relacionadas à assistência à saúde.

#### ABSTRACT

*COVID-19 is a viral disease that can cause severe pneumonia, as it is a new pathology, bacterial infections secondary to coronaviruses have not yet been fully clarified. The aim of this article is to verify the profile of bacterial infections in patients with COVID-19 admitted to the ICU, evaluating the associated microorganisms and the antimicrobial susceptibilities. This is a quantitative study carried out in a hospital in the metropolitan region of Porto Alegre - RS in 2020. Patients over 18 years of age admitted to an ICU with a positive diagnosis for COVID-19 were included and samples of blood cultures and respiratory materials were evaluated. 220 patients were analyzed, mostly male (53.6%), with a mean age of 69 years and length of stay in the ICU of 11 days, and of these, 95.5% died. Bacterial coinfections were observed in 59.5% of patients. Coinfected*

1 Trabalho de Conclusão de Residência.

2 Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde do Adulto e do Idoso da Universidade Luterana do Brasil - Canoas. Email: jadriiff@hotmail.com

3 Colaborador do Hospital Universitário de Canoas. E-mail: r.shandler@hotmail.com

4 Professora do curso de Biomedicina da Universidade Luterana do Brasil. E-mail: carolina.wallauer@ulbra.br

5 Orientadora e coordenadora do curso de Biomedicina da Universidade Luterana do Brasil. E-mail: angelica.steffen@ulbra.br

patients were statistically younger (65.5 years) and stayed longer in the ICU (19.2 days). The most prevalent bacteria isolated were *Staphylococcus spp. coagulase negative* (28.5%), *Acinetobacter baumannii* (24.7%) and *Klebsiella pneumoniae* (13.5%). All *Acinetobacter baumannii* isolates were multiresistant. 64.10% of *Klebsiella pneumoniae* were resistant to carbapenems. 30,80% of *Pseudomonas aeruginosa* showed pan-resistance. 70,10% of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant and 10 *Enterococcus spp* were vancomycin resistant. **Conclusion:** The results show a high rate of death and a high rate of coinfections in patients with COVID-19 admitted to the ICU, emphasizing the concern about infections by multidrug-resistant microorganisms in this population.

**Keywords:** Coronavirus, Coinfection, Health care-associated infections.

## INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 foram relatados, na cidade de Wuhan na China, os primeiros casos de uma nova infecção respiratória encontrada em humanos causada por um vírus zoonótico identificado como betacoronavírus, com RNA envelopado, o qual foi nomeado de SARS-CoV-2. A nova doença foi então chamada oficialmente de coronavírus 2019 (FALASCA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; NIE *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020).

As infecções por esse vírus podem ser assintomáticas ou com sintomas leves, porém, também podem causar pneumonia grave, edema pulmonar, síndrome respiratória grave e falência múltipla dos órgãos podendo levar a morte (CIOTTI *et al.*, 2020; GE *et al.*, 2020; MO *et al.*, 2020; PARK, 2020). As infecções do trato respiratório geralmente são causadas por somente um microrganismo, no entanto em muitos casos podem ser desencadeadas por mais de um. Os vírus lesionam e modificam o epitélio de forma morfológica e funcional, favorecendo a aderência de bactérias e consequentemente o desenvolvimento de coinfeções bacterianas (CAWCUTT AND KALIL, 2017).

Os cuidados intensivos aos quais os pacientes graves são submetidos propiciam o aparecimento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). As IRAS ocorrem durante a internação ou após a alta do indivíduo, elas estão diretamente associadas à gravidade clínica do paciente internado, o período de internação elevado, os procedimentos invasivos como cateteres, sondas e ventilação mecânica, a prescrição de antimicrobianos e ao ambiente hospitalar o qual é amplamente colonizado por inúmeros microrganismos (OLIVEIRA, KOVNER, SILVA, 2010; ANVISA, 2021).

O uso excessivo de antimicrobianos em ambiente hospitalar também contribui para o aumento da gravidade das IRAS selecionando bactérias multirresistentes. Nesse contexto é possível observar que os antimicrobianos, como a azitromicina, têm sido amplamente utilizados de forma empírica em pacientes com COVID-19 grave por inúmeros motivos, dentre eles a dificuldade de descartar uma infecção secundária e como um tratamento promissor (GAUTRET *et al.*, 2020; RAWSON, *et al.*, 2020a). Portanto, essas infecções podem impactar na evolução do paciente, aumentando o tempo de internação e a mortalidade, assim como favorecer o crescimento de microrganismos multirresistentes (SOUSA *et al.*, 2017).

Os estudos acerca das coinfeções bacterianas relacionadas às doenças respiratórias como Influenza e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) são bem desenvolvidos, porém artigos que analisem as infecções bacterianas secundárias a COVID-19 são limitados e escassos, pois é uma doença emergente que surgiu em 2019. Sendo assim, o objetivo deste artigo é verificar o perfil das infecções bacterianas dos pacientes com COVID-19 admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) para avaliar os microrganismos associados e o perfil de resistência aos antimicrobianos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal, retrospectivo e de caráter documental realizado a partir de dados obtidos dos prontuários de pacientes admitidos em leitos de UTIs com diagnóstico positivo para COVID-19, em um hospital na região metropolitana de Porto Alegre - RS no período de março de 2020 a dezembro de 2020.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com preenchimento adequado do prontuário, maiores de 18 anos, de ambos os sexos com registro de admissão nas UTIs e diagnóstico positivo para COVID-19. Para verificar as coinfeções bacterianas, foram consideradas as amostras referentes a hemoculturas e materiais respiratórios como escarro, aspirado traqueal, aspirado nasofaríngeo e lavado brônquico.

O setor de microbiologia do laboratório do referido hospital utiliza metodologia manual e automação. Como referência para a avaliação do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, utilizou o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2021). Os dados foram coletados através de um instrumento de coleta constituído por sexo, idade, tempo de internação em UTIs, comorbidade médica prévia, tratamento empírico, tratamento antes do diagnóstico, material isolado, microrganismo isolado, sensibilidade e resistência antimicrobiana, tratamento após diagnóstico e desfecho.

Os dados coletados foram transcritos e armazenados em uma planilha eletrônica do software Excel da Microsoft. As análises foram realizadas no *software* SPSS (23.0 version, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). As variáveis foram representadas por frequência, porcentagem, médias e desvios padrão quando apresentaram distribuição normal e caso contrário foram representadas por medianas e intervalos interquartis. Quando necessário, as comparações entre as variáveis foram realizadas pelo teste paramétrico T de Student e confirmadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância aplicado em todos os testes foi de 5%, ou seja, considerou-se significativo quando  $p < 0,05$ .

O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil de Canoas, RS, em 27 de março de 2021, pelo parecer número 4.616.005. Todas as etapas da pesquisa foram desenvolvidas de acordo com os princípios éticos exigidos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados 220 pacientes diagnosticados com a COVID-19, todos com resultados detectáveis para o RT-PCR. A amostragem foi composta de 53,6% (n=118) indivíduos do sexo masculino e 46,4% (n=102) do sexo feminino, o que corrobora com os achados de CATTELAN *et al.* (2020) e com os resultados de JAIN e YUAN (2020) o qual demonstra que os homens com COVID-19 possuem 1,55 vezes mais probabilidade de serem admitidos em UTIs do que mulheres. A média de idade foi de  $69,0 \pm 13,6$  anos, estando de acordo com os achados de ZHENG *et al.* (2020) onde a média foi de 66 anos (Tabela 1).

Os pacientes apresentaram um tempo mediano de permanência nas UTIs de 11 dias, com tempo mínimo de 1 dia e máximo de 179 dias. O estudo de CATTELAN *et al.* (2020) evidencia que os pacientes que necessitam de internação em UTIs possuem um tempo de internação estatisticamente mais longo do que pacientes que não necessitam de cuidados intensivos (Tabela 1).

As comorbidades mais frequentemente detectadas foram: hipertensão arterial sistêmica (n=152; 51,9%), diabetes (n=94; 32,1%) e tabagismo (n=47; 16,0%). Esses resultados também são encontrados no artigo de XIE *et al.* (2020) onde as comorbidades mais frequentes foram hipertensão e diabetes, porém demonstra que a terceira comorbidade mais encontrada foi a doença coronariana e o tabagismo aparece em quarto lugar. Estudos comprovam que pacientes com hipertensão e diabetes possuem maiores riscos de desenvolver a COVID-19 de forma grave com um pior prognóstico do que aqueles que não possuem comorbidades. Isso pode ocorrer pois pacientes portadores dessas doenças têm maior expressão de distúrbios metabólicos relacionados a doença base, afetando órgãos como os rins, pulmões e coração e diminuindo a imunidade, o mesmo acontece em pacientes tabagistas ou ex-tabagistas (SANYAOLU *et al.*, 2020; WANG B. *et al.* 2020; JÍMENEZ-RUIZ *et al.*, 2021) (Tabela 1).

O tratamento empírico com um ou mais dos seguintes medicamentos: azitromicina, amoxicilina + clavulanato de potássio, oseltamivir, hidroxicloroquina e ivermectina foi administrado em 178 (80,9%) indivíduos. Esses resultados também foram relatados por FILARDO *et al.* (2020) onde a maioria dos pacientes admitidos em UTIs receberam hidroxicloroquina e antimicrobianos como a azitromicina. A hidroxicloroquina e a cloroquina foram consideradas potenciais tratamentos para o novo coronavírus, após estudos *in vitro* demonstrarem capacidade imunomoduladora, porém outros estudos não confirmaram esse efeito e destacaram os eventos adversos como os óbitos relacionados ao uso desses medicamentos devido aos efeitos colaterais cardíacos graves, como a arritmia (AXFORS *et al.*, 2021) (Tabela 1).

Os desfechos finais observados foram: óbitos (n=210; 95,5), altas (n=9; 4,1%) e transferência (n=1; 0,5%), estando os achados relacionados aos óbitos acima dos resultados encontrados no artigo de FERRANDO *et al.* (2020) que demonstra mortalidade de 31% nos pacientes estudados. Em um estudo realizado com pacientes internados no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil foi observado

que 55,7% dos pacientes admitidos em UTIs foram a óbito (DE ANDRADE, *et al.* 2020). A alta mortalidade encontrada neste estudo pode ser explicada pela demora na internação em UTIs devido a superlotação de hospitais e a falta de leitos, a presença de comorbidades, idade avançada dos pacientes e coinfeções bacterianas associadas (Tabela 1).

As coinfeções foram observadas em 131 (59,5%) pacientes. O artigo de WANG L. *et al.* (2020) demonstra que 42,8% dos pacientes idosos apresentaram uma infecção bacteriana associada a COVID-19, e mostra que as coinfeções foram encontradas em maior número nos pacientes que evoluíram a óbito do que nos que sobreviveram. As coinfeções bacterianas associadas a uma infecção viral podem piorar o prognóstico dos pacientes, impactando na sua evolução e no seu desfecho, podendo levar a óbito (SOUSA *et al.* 2017) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Caracterização amostral dos pacientes avaliados no presente estudo.

Variáveis	N	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	118	53,6
Feminino	102	46,4
<b>Média de idade (DP)</b>	69,0 (13,6)	
<b>Tempo medianos de internação (min-max)</b>	11,0 (1 - 179)	
<b>Comorbidades</b>		
Hipertensão	152	51,9
Diabetes	94	32,1
Tabagismo	47	16,0
<b>Tratamento empírico</b>	178	80,9
<b>Coinfecção</b>	131	59,5
<b>Desfecho</b>		
Óbito	210	95,5
Alta	9	4,0
Transferência	1	0,5

DP: Desvio padrão.

Fonte: Construção da autora.

A variável coinfeção foi avaliada inferencialmente com o objetivo de verificar se estava associada as variáveis sexo, idade e tempo de internação nas UTIs. Coinfeções foram mais frequentes em homens (n=72; 61,0%) em relação as mulheres (n=46; 39,0%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,63$ ), o mesmo foi encontrado no artigo de BASKARAN *et al.* (2021). Em contrapartida, pacientes coinfectados foram estatisticamente mais jovens ( $65,5 \pm 12,8$  anos) quando comparados com os não coinfectados ( $69,9 \pm 14,4$  anos) ( $p < 0,01$ ). Estudos publicados até o momento demonstram que os pacientes coinfectados foram mais velhos (BASKARAN *et al.*, 2021; KUBIN *et al.*, 2021). Esse achado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes mais velhos acabaram evoluindo para o óbito mais rápido, não sendo possível o diagnóstico de coinfeções a tempo, além disso, os pacientes mais jovens ficaram internados por maior período sendo submetidos a procedimentos invasivos e estando mais susceptíveis as infecções (Tabela 2).

O tempo de internação nas UTIs foi superior nos coinfectados ( $19,2 \pm 19,3$  dias) em relação aos não coinfectados ( $7,1 \pm 5,7$  dias) ( $p < 0,01$ ). O mesmo foi demonstrado no estudo de PUZNIAK *et al.* (2021) onde o tempo de internação de pacientes sem coinfeção foi de 7 dias e de pacientes com coinfeção foi de 14 dias, aumentando quando o paciente apresentou mais de uma bactéria. O aumento do tempo de internação pode impactar diretamente no prognóstico dos pacientes além de elevar os custos de sua internação, principalmente naqueles que possuem coinfeções bacterianas, devido ao uso de medicamentos e insumos (LEONCIO *et al.*, 2019) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação da variável coinfeção com as variáveis sexo, idade e tempo de internação nas UTIs.

Variáveis	Coinfeção		Não coinfeção		valor de <i>p</i>
	N	%	N	%	
Feminino	59	57,8	43	42,2	0,63
Masculino	72	61,0	46	39,0	
<b>Média de idade (DP)</b>	65,5 (12,8)		69,9 (14,4)		<b>&lt;0,01</b>
<b>Tempo de internação UTIs (DP)</b>	19,2 (19,3)		7,1 (5,7)		<b>&lt;0,01</b>

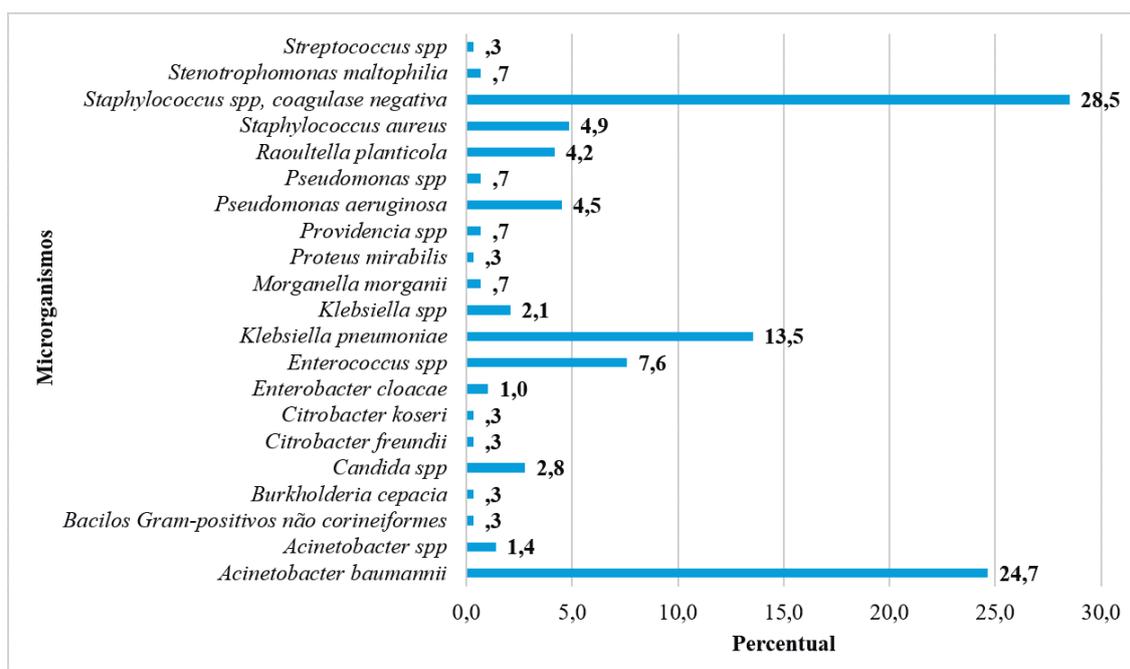
Em negrito valores de *p* estatisticamente significativos comparados pelo teste T de Student e confirmados pelo teste Mann-Whitney.

Fonte: Construção da autora.

Dos 131 pacientes coinfectados, alguns apresentaram durante sua internação, mais de um microrganismo isolado e dessa forma, foram isolados 288 microrganismos, sendo que 199 (69%) em hemoculturas e 89 (31%) em materiais respiratórios. Esses resultados divergem dos encontrados em estudos de NORI *et al.* (2020) onde 60% dos microrganismos isolados foram de material respiratório e 40% de hemoculturas. O número maior de isolados em hemoculturas demonstrados no presente estudo pode ser explicado devido a identificação de microrganismos de microbiota cutânea, como os *Staphylococcus spp.* coagulase negativa, que não foram considerados no estudo de NORI *et al.* (2020). Desses foram isoladas 8 (2,8%) *Candida spp.* que representam organismos fúngicos os quais não serão explorados nesse artigo.

Em relação as bactérias, os microrganismos *Staphylococcus spp.* coagulase negativa (n=82; 28,5%) *Acinetobacter baumannii* (n=71; 24,7%) e *Klebsiella pneumoniae* (n=39; 13,5%) foram os mais frequentemente detectados. Esses resultados estão de acordo com os estudos que demonstram que as bactérias mais isoladas de pacientes com COVID-19 internados em UTIs foram o *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (LI *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020). Outros 21 microrganismos foram detectados e representaram 33,3% dos casos (Figura 1).

Figura 1 - Frequência de microrganismos detectados nos pacientes com COVID-19 internados nas UTIs.



Fonte: Construção da autora.

Os isolados de *Acinetobacter baumannii* (n=72) apresentaram os percentuais de resistência de 100% para ceftazidima, cefepime e meropenem; 98,61% a ciprofloxacina; 97,2% a piperacilina/tazobactam; 94,40% para sulfametoxazol/trimetoprim; 83,30% para amicacina; 59,70% para gentamicina; 50,70% para ampicilina/sulbactam e 1,40% para minociclina. Nenhum dos isolados apresentou pan-resistência, ou seja, resistência a todas as classes de antimicrobianos, mas apresentaram multirresistência, ou seja, resistência a um antimicrobiano de três ou mais classes (MAGIORAKOS, *et al.* 2012). Todos os isolados de *A. baumannii* apresentaram resistência aos antimicrobianos da classe das cefalosporinas e carbapenêmicos, o que também é demonstrado no artigo de LI *et al.* (2020) onde 91,2% apresentaram resistência aos carbapenêmicos. O aumento do perfil de resistência dessas bactérias é preocupante pois o *A. baumannii* é uma bactéria gram-negativa que consegue sobreviver no ambiente hospitalar e pode causar pneumonia e septicemia em pacientes imunocomprometidos, agravando o quadro clínico desses pacientes (ASIF, ALVI e REHMAN, 2018) (Tabela 3).

Para os isolados de *Klebsiella pneumoniae* (n=39), foram observados os percentuais de resistência de 64,10% para: amoxicilina/clavulanato, ceftazidima, cefalotina, ciprofloxacina, cefepime, ceftriaxona, cefuroxima, ertapenem e meropenem; 59,0% para piperacilina/tazobactam; 56,40% para sulfametoxazol/trimetoprim e 30,80% para gentamicina. Nenhum isolado foi resistente a amicacina, assim como nenhum apresentou pan-resistência. A *Klebsiella pneumoniae* também é uma bactéria gram-negativa muito associada a infecções hospitalares, podendo causar infecções

urinárias, pneumonias, endocardites e septicemias. Além disso, está associada a alta mortalidade e é uma das bactérias mais alarmantes devido à alta resistência a antimicrobianos podendo expressar genes de resistência onde se destacam a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e a *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (NAVON-VENEZIA, KONDRATYEVA AND CARATTOLI, 2017).

No presente estudo não foi possível realizar a detecção dos genes de resistência, ou seja, foi avaliado somente o perfil fenotípico onde 64,10% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* foram resistentes a carbapenêmicos, sendo consideradas enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC). Estudo de TIRI *et al.* (2020) demonstra que as taxas de infecções por ERC foram maiores no período de pandemia e relaciona esse fato as intervenções as quais os pacientes com COVID-19 são submetidos como a posição prona, a qual necessita de diversos profissionais em contato direto com o paciente. Além disso ainda concluiu que o uso de equipamentos individuais de proteção (EPIs) pode prevenir as infecções dos profissionais, mas não previne a transmissão de bactérias multirresistentes (TIRI, *et al.* 2020) (Tabela 3).

Os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* (n=13) apresentaram os percentuais de resistência de 38,5% para: amicacina, ceftazidima, ciprofloxacina, cefepime, gentamicina, meropenem, piperacilina/tazobactam e tobramicina e 30,80% para aztreonam. Quatro isolados (30,80%) apresentaram pan-resistencia. PATEL *et al.* (2021) também constataram esses resultados, onde 38% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* eram multirresistentes. Essa bactéria traz uma grande preocupação por sua capacidade de criar biofilme e de sobreviver em ambiente hospitalar, causando pneumonias associadas a ventilação mecânica (PACHORI, GOTHALWAL AND GANDHI, 2019). Estudos demonstram que as pneumonias associadas a ventilação mecânica causadas por *Pseudomonas aeruginosa* possuem uma taxa de mortalidade de 13,5% mesmo com a antibioticoterapia adequada, aumentando para 35,8% quando a bactéria associada apresenta multirresistência, evidenciando assim a importância dessas bactérias quando relacionada a pacientes com COVID-19 grave que necessitam desse tipo de intervenção (RAMIRÉZ-ESTRADA, BORGATTA e RELLO, 2016) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Perfil de resistência dos bacilos Gram-negativos frente aos antimicrobianos testados.

ATB*	<i>Acinetobacter baumannii</i> (71)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (39)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (13)
	n (%)	n (%)	n (%)
AMI	60 (84,50%)	0 (0%)	5 (38,46%)
AMX	NT	25 (64,10%)	NT
ATM	NT	NT	4 (30,80%)
ASB	38 (53,50%)	NT	NT
CAZ	71 (100%)	25 (64,10%)	5 (38,46%)
CFL	NT	25 (64,10%)	NT
CIP	70 (98,60%)	25 (64,10%)	5 (38,46%)
CPM	71 (100%)	25 (64,10%)	5 (38,46%)
CRO	NT	25 (64,10%)	NT
CRX	NT	25 (64,10%)	NT

ERT	NT	25 (64,10%)	NT
GEN	43 (60,6%)	12 (30,80%)	5 (38,46%)
MER	71 (100%)	25 (64,10%)	5 (38,46%)
MIN	1 (1,40%)	NT	NT
PPT	69 (97,2%)	23 (59,0%)	5 (38,46%)
SUT	67 (94,40%)	22 (56,40%)	NT
TOB	NT	NT	5 (38,46%)
PAN	0 (0%)	0 (0%)	4 (30,8%)

\*Antimicrobianos: AMI (amicacina), AMX (Amoxicilina-clavulanato), ATM (Aztreonam) ASB (ampicilina/sulbactam), CAZ (ceftazidima), CFL (cefalotina), CIP (ciprofloxacina), CPM (cefepime), CRO (ceftriaxona), CRX (cefuroxima), ERT (ertapenem), GEN (gentamicina), MER (meropenem), MIN (minociclina) PPT (piperacilina/tazobactam), SUT (sulfametoxazol/trimetoprim), TOB (Tobramicina). PAN: pan-resistente; NT: não testado; n: número de isolados bacterianos; %: percentual de resistência.

Fonte: Construção da autora.

Quando se trata de bactérias gram-positivas, as mais isoladas foram *Staphylococcus spp.* coagulase negativa, as quais possuem a capacidade de colonizar a pele humana e são frequentemente relacionadas a contaminação de amostras devido à má assepsia do sítio de coleta, sendo assim, são raramente agentes causadores de uma infecção (HERNÁNDEZ-BOU, *et al.* 2015). O *Staphylococcus aureus* é um estafilococo coagulase positiva encontrado na microbiota humana em locais como a pele de indivíduos saudáveis, porém pode causar infecções graves quando invadem a corrente sanguínea podendo causar infecções em diferentes órgãos. Os isolados de *Staphylococcus aureus* (n=14) apresentaram resistência de 92,90% para eritromicina; 57,10% para clindamicina e 7,10% para ciprofloxacina e oxacilina. Nenhum isolado foi resistente para doxiciclina, gentamicina, rifampicina e sulfametoxazol/trimetoprim. A principal preocupação quanto a essas bactérias são as cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (oxacilina) (MRSA) (TAYLOR AND UNAKAL, 2020). Neste estudo foi isolado somente 1 (7,10%) MRSA, estando de acordo com estudo de SHARIFIPOUR *et al.* (2020) onde uma cepa MRSA foi encontrada, esse mecanismo confere resistência a todos os antimicrobianos beta-lactâmicos (Tabela 4). O *Staphylococcus aureus* pode causar complicações graves e aumentar a mortalidade de pacientes internados em UTIs, além disso está relacionada a longos períodos de internação (SHARIFIPOUR, *et al.* 2020).

Os isolados de *Enterococcus spp.* (n=22) apresentaram resistência de 68,18% para ampicilina; 45,5% para vancomicina; 27,3% para fosfomicina e 9,1% para gentamicina high level. Os *Enterococcus spp.* são bactérias gram-positivas encontradas normalmente no trato gastrointestinal de humanos e podem causar infecções urinárias, em feridas operatórias, endocardites e septicemias. A principal preocupação quanto a resistência dessas bactérias são os *Enterococcus spp* resistentes à vancomicina (VRE). Dos 22 *Enterococcus spp.* isolados no presente estudo, 45,5% (10) apresentaram resistência a esse antimicrobiano. Estudo de KUBIN *et al.* (2021) demonstrou que 36% dos *Enterococcus spp* eram VRE (Tabela 4). Artigo de GILBERT *et al.* (2017) evidencia que *pacientes infectados com essas cepas apresentaram aumento no tempo de internação e na mortalidade.*

**Tabela 4** - Perfil de resistência de bactérias gram-positivas frente aos antimicrobianos testados.

ATB*	<i>Staphylococcus aureus</i> (14)	<i>Enterococcus spp.</i> (22)
	n (%)	n (%)
AMP	NT	15 (68,18%)
CIP	1 (7,10%)	NT
CLI	8 (57,10%)	NT
DOX	0 (0%)	NT
ERI	13 (92,90%)	NT
FOS	NT	6 (27,3%)
GEN	0 (0%)	NT
GEN H	NT	2 (9,1%)
OXA	1 (7,10%)	NT
RIF	0 (0%)	NT
SUF	0 (0%)	NT
VAN	NT	10 (45,5%)

\*Antimicrobianos: AMP (ampicilina), CIP (ciprofloxacina), CLI (clindamicina), DOX (doxiciclina), ERI (eritromicina), FOS (fosfomicina), GEN (gentamicina), GEN H (gentamicina high level), OXA (oxacilina), RIF (rifampicina), SUT (sulfametoxazol/trimetoprim) e VAN (vancomicina). n: número de isolados bacterianos; %: percentual de resistência.

Fonte: Construção da autora.

Para tratar as coinfeções bacterianas é necessário o uso de antimicrobianos, sendo que, em muitas vezes, eles são utilizados de forma profilática, isso pode acontecer pois os exames culturais levam um tempo significativo para serem realizados, dessa forma é necessário iniciar o tratamento antes dos resultados. Porém o uso indiscriminado desses medicamentos pode selecionar bactérias multirresistentes que acabam sendo de difícil manejo devido à escassez de antimicrobianos aos quais essas bactérias são sensíveis, piorando o quadro clínico do paciente (RAWSON, *et al.*, 2020b). Neste estudo, nos pacientes coinfectados, que foram tratados com antimicrobianos, foi observado que esse tratamento foi realizado antes do diagnóstico da coinfeção em 129 (98,5%) pacientes e desses, 74 (57%) tiveram seu tratamento modificado após o resultado dos culturais e dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos. Em um paciente foi realizado o tratamento com antimicrobiano somente após o diagnóstico e só um paciente não foi tratado com antimicrobianos nem antes e nem após o diagnóstico da coinfeção.

Os resultados acerca do tratamento estão de acordo com estudo de TOWNSEND *et al.* (2020) o qual mostra que 81% dos pacientes avaliados receberam antimicrobianos em até 24 horas após o diagnóstico de COVID-19. Assim como o artigo de NETO *et al.* (2020), onde 67% dos pacientes foram tratados com antimicrobianos e sendo evidenciado uma taxa de mortalidade maior nos pacientes que receberam o tratamento do que nos que não receberam. A alta taxa de mortalidade associada ao uso indiscriminado de antimicrobianos pode ser relacionada a seleção de microrganismos multirresistentes os quais impactam na evolução do paciente, aumentando o tempo de internação e os eventos adversos associadas a mesma (SOUSA *et al.*, 2017).

Esses achados demonstram o quão importante são os testes de susceptibilidade antimicrobiana para guiar a terapia e induzir o uso mais preciso desses medicamentos, tentando evitar assim a seleção de cepas multirresistentes.

Os antimicrobianos de primeira escolha mais utilizados antes dos resultados dos culturais foram Piperacilina + Tazobactam 4,5g (n=70; 54,3%) seguido de Ceftriaxona 1g (n=17; 13,2%) e Ampicilina + Sulbactam 3g (n=14; 10,9%). Artigos de ROTHE *et al.* (2021) e TOWNSEND *et al.* (2020) demonstraram que os antibióticos mais utilizados foram a Ampicilina + Sulbactam e a Piperacilina + Tazobactam. Após o diagnóstico os antimicrobianos mais usados foram Meropenem 1g (n=17; 22,7%), Polimixina B 500.000 (n=13; 17,3%) e Vancomicina 500mg (n=10, 13,3%), corroborando o estudo de ROTHE *et al.* (2021), o qual observou um escalonamento para o uso de Meropenem e Vancomicina.

Os achados de cepas bacterianas com mecanismos de resistência são críticos devido à falta de opção de tratamento para essas infecções, sendo necessário a utilização de antimicrobianos como as polimixinas as quais apresentam nefrotoxicidade e por um certo período tiveram seu uso reduzido. Além disso, já foram observadas cepas resistentes às polimixinas, não sobrando alternativas para o tratamento desses pacientes (MACESIC, *et al.* 2020). Estudos demonstram que a proximidade dos leitos, a quantidade de funcionários em contato com os pacientes e má utilização de EPIs, podem estar relacionados com a transmissão dessas coinfeções (PATEL, *et al.* 2020). O controle da disseminação dessas infecções em ambiente hospitalar deve ser feito pelo núcleo de controle de infecções hospitalar e uma das ações mais importantes é a conscientização acerca da utilização de EPIs e da higienização correta das mãos dos profissionais de saúde, um ato simples que pode prevenir a disseminação de microrganismos multirresistentes (TARSO, *et al.* 2017).

## CONCLUSÃO

As infecções entre a COVID-19 e outros microrganismos são um problema sério de saúde pública que pode interferir diretamente no quadro clínico e no desfecho dos pacientes, no entanto os dados acerca dessas coinfeções ainda são escassos. Nesse estudo foi demonstrado alta taxa de coinfeções bacterianas nos pacientes com COVID-19 internados em UTIs com prevalência de *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, evidenciando um grande número de bactérias multirresistentes isoladas desses pacientes. Além disso foi demonstrado um elevado uso de antimicrobianos de forma empírica e uma alta taxa de óbito nos pacientes estudados.

Devido as condições impostas pela pandemia não foi possível ter um grupo controle sem COVID-19 em UTIs para afirmar que o percentual de óbitos encontrado neste estudo foi devido as coinfeções. Sendo assim mais estudos são recomendados para confirmar esse achado. Também são propostos mais estudos para verificar a prevalência de coinfeções, principalmente aqueles que

utilizem técnicas fenotípicas e moleculares para a detecção correta dos mecanismos de resistência, podendo guiar o tratamento correto e diminuir o uso de antimicrobianos em ambiente hospitalar.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS). Brasília. 2021.

ASIF, Muhammad; ALVI, Iqbal Ahmad; REHMAN, Shafiq Ur. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. **Infection and drug resistance**, v. 11, p. 1249, 2018.

AXFORS, Cathrine *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2021.

BASKARAN, Vadsala *et al.* Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. **Journal of medical microbiology**, v. 70, n. 4, 2021.

CATTELAN, Anna Maria *et al.* Clinical characteristics and laboratory biomarkers changes in COVID-19 patients requiring or not intensive or sub-intensive care: a comparative study. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

CAWCUTT, Kelly; KALIL, Andre C. Pneumonia with bacterial and viral coinfection. **Current opinion in critical care**, v. 23, n. 5, p. 385-390, 2017.

CHEN, Xi *et al.* The microbial coinfection in COVID-19. **Applied microbiology and biotechnology**, p. 1-9, 2020.

CIOTTI, Marco *et al.* COVID-19 outbreak: an overview. **Chemotherapy**, v. 64, n. 5-6, p. 215-223, 2019.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. **CLSI supplement M100** (ISBN 978-1-68440-105-5). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2

DE ANDRADE, Carla Lourenço Tavares *et al.* COVID-19 hospitalizations in Brazil's unified health system (SUS). **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0243126, 2020.

FALASCA, Laura *et al.* Post-Mortem Findings in Italian Patients with COVID-19-a Descriptive Full Autopsy Study of cases with and without co-morbidities. **The Journal of Infectious Diseases**, 2020.

FERRANDO, C. *et al.* Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, v. 67, n. 8, p. 425-437, 2020.

FILARDO, Thomas D. *et al.* Comorbidity and clinical factors associated with COVID-19 critical illness and mortality at a large public hospital in New York City in the early phase of the pandemic (March-April 2020). **PloS one**, v. 15, n. 11, p. e0242760, 2020.

GAUTRET, Philippe *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International journal of antimicrobial agents**, p. 105949, 2020.

GE, Huipeng *et al.* The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, p. 1, 2020.

GILBERT, Elise M. *et al.* Factors contributing to vancomycin-resistant Enterococcus spp. horizontal transmission events: exploration of the role of antibacterial consumption. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 89, n. 1, p. 72-77, 2017.

GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HERNÁNDEZ-BOU, S. *et al.* Factores predictores de contaminación ante un hemocultivo con crecimiento bacteriano en Urgencias. In: **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma, 2015. p. 426-432.

JAIN, Vageesh; YUAN, Jin-Min. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. **International journal of public health**, v. 65, p. 533-546, 2020.

JIMÉNEZ-RUIZ, Carlos A. *et al.* COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia. **Archivos de Bronconeumología**, v. 57, p. 21-34, 2021.

KUBIN, Christine J. *et al.* Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2021.

LEONCIO, Jackeline Martins *et al.* Impact of healthcare-associated infections on the hospitalization costs of children. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53, 2019.

LI, Jie *et al.* Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2020.

MACESIC, Nenad *et al.* Emergence of polymyxin resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* through diverse genetic adaptations: a genomic, retrospective cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 10, p. 2084-2091, 2020.

MAGIORAKOS, A.-P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.

MO, Pingzheng *et al.* Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

NAVON-VENEZIA, Shiri; KONDRATYEVA, Kira; CARATTOLI, Alessandra. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 41, n. 3, p. 252-275, 2017.

NETO, Alvaro Goncalves Mendes *et al.* Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 3, p. 1489-1495, 2021.

NIE, Xiuquan *et al.* Epidemiological Characteristics and Incubation Period of 7015 Confirmed Cases With Coronavirus Disease 2019 Outside Hubei Province in China. **The Journal of Infectious Diseases**, 2020.

NORI, Priya *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84-88, 2021.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; KOVNER, Christine Tassone; SILVA, Rafael Souza da. Infección hospitalaria en unidad de tratamiento intensivo de un hospital universitario brasileño. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 233-239, 2010.

PACHORI, Preeti; GOTHALWAL, Ragini; GANDHI, Puneet. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. **Genes & diseases**, v. 6, n. 2, p. 109-119, 2019.

PARK, Su Eun. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2. **Clinical and experimental pediatrics**, v. 63, n. 4, p. 119, 2020.

PATEL, Ashka *et al.* Rapid spread and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 4, p. 1234, 2021.

PEREIRA, Francisco Gilberto Fernandes *et al.* Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)-Visa em Debate**, v. 4, n. 1, p. 70-77, 2016.

PUZNIAK, Laura *et al.* A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021.

RAMÍREZ-ESTRADA, Sergio; BORGATTA, Bárbara; RELLO, Jordi. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. **Infection and drug resistance**, v. 9, p. 7, 2016.

RAWSON, Timothy M. *et al.* Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, 2020a.

RAWSON, Timothy M. *et al.* Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409-410, 2020b.

ROTHE, Kathrin *et al.* Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 4, p. 859-869, 2021.

SANYAOLU, Adekunle *et al.* Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. **SN comprehensive clinical medicine**, p. 1-8, 2020.

SHARIFIPOUR, Ehsan *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

SOUSA, Marcos André Siqueira *et al.* Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: revisão integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n. 3, 2017.

TARSO, Andressa Bittencourt *et al.* A higienização das mãos no controle da infecção hospitalar na unidade de terapia intensiva. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde| Salvador**, v. 6, n. 6, p. 96-104, 2017.

TAYLOR, Tracey A .; UNAKAL, Chandrashekhar G. Staphylococcus aureus. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. PMID: 28722898.

TIRI, Beatrice *et al.* Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work?. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 9, p. 2744, 2020.

TOWNSEND, Liam *et al.* Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 3, p. dlaa071, 2020.

XIE, Jianfeng *et al.* Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 10, p. 1863-1872, 2020.

ZHENG, Yi *et al.* Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, v. 21, n. 5, p. 378, 2020.

ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

WANG, Bolin *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 7, p. 6049, 2020.

WANG, Lang *et al.* Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 639-645, 2020.

WU, Chao Ping; ADHI, Fatima; HIGHLAND, Kristin. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: Posted april 27, 2020. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 87, n. 5, 2020.