

Avaliação do uso de antimicrobianos na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público e referência em COVID-19 do Distrito Federal

Ana Katarina SANTOS¹ , Levy Aniceto SANTANA² , Maria Rita NOVAES² 

¹Hospital Regional da Asa Norte, Distrito Federal, Brasil, ²Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde. Escola Superior de Ciências da Saúde, Campus Asa Norte. Distrito Federal, Brasil.

Autor correspondente: : Santos AK, katarina.pp@gmail.com

Submetido em: 30-03-2023 Reapresentado em: 25-10-2023 Aceito em: 30-10-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Comparar consumo de antimicrobianos da Unidade de Terapia Intensiva nos períodos antes e durante a pandemia de COVID-19, determinar prevalência de microrganismos bacterianos e fúngicos, prevalência de coinfeção e infecções secundárias e descrever perfil de resistência antimicrobiana durante a pandemia. **Métodos:** estudo observacional retrospectivo realizado no período de março a dezembro de 2020 em um hospital público de referência de COVID do Distrito Federal, incluindo pacientes adultos internados na UTI e em uso de antimicrobianos. Foram comparados os consumos de antimicrobianos, expressos em DDD/1000 pacientes-dia e de acordo com a categorização AwaRe, antes e durante a pandemia de COVID-19. Os dados secundários foram obtidos por meio de relatórios do laboratório de microbiologia. Realizado ainda caracterização do perfil da população. Para análise estatística, foi utilizado teste de U de Mann-Whitney para comparação das variáveis nos períodos estudados. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 137 pacientes. Observou-se uma redução significativa de consumo do antimicrobiano do grupo de acesso Ampicilina/Sulbactam ($P=0,035$) na pandemia. No grupo Vigilância, houve aumento significativo no período da pandemia dos antimicrobianos Ceftriaxona e Piperacilina/Tazobactam ($P<0,001$; $P=0,015$, respectivamente). E no grupo Reserva observou-se redução de Polimixina B durante período de pandemia ($P=0,029$). Houve também uma redução de forma significativa ($P=0,009$) das Equinocandinas (Anidulafungina/Micafungina). Apenas 5,43 % dos pacientes apresentavam coinfeção. Das 731 culturas coletadas, 67,48% foram positivas para bactérias gram-negativas, 19,51% para bactérias gram-positivas e 13,01% para fungos. Entre os microrganismos de maior risco de resistência a antimicrobianos, a espécie *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmicos foi identificada em 100% das hemoculturas e culturas de urina e em 92% das culturas de secreção traqueal; a espécie *Acinetobacter spp* resistentes à carbapenêmicos ocorreu em 90% das hemoculturas e em 98% das culturas de secreção traqueal. **Conclusão:** os resultados apontaram um aumento de consumo de antimicrobianos de amplo espectro do grupo de Vigilância, porém com redução de consumo para grupo Reserva. O elevado uso de antimicrobiano prévio a internação em UTI, associado a reduzida taxa de coinfeção sugere ampla utilização empírica de antimicrobianos em pacientes sem infecção bacteriana comprovada. Isto é preocupante no contexto do tratamento de infecções multirresistentes.

Descritores: Agente Antimicrobiano, COVID-19; Unidades de Terapia Intensiva; Infecções Bacterianas; Resistência Microbiana a Medicamentos, Coinfeção

Antimicrobial use assessment in the Intensive Care Unit of a public and reference hospital for COVID-19 in the Federal District

Abstract

Objective: To compare Intensive Care Unit antimicrobial consumption in previous periods and during the COVID-19 pandemic, to determine the prevalence of bacterial and fungal microorganisms, the prevalence of coinfection and secondary infections, and describe the profile of antimicrobial resistance throughout the pandemic. **Method:** retrospective observational study, from March to December 2020 in a public COVID reference hospital in the Federal District, including adult patients admitted to the ICU and using antimicrobials. Antimicrobial consumption, expressed in DDD/1000 patient-days and according to the AwaRe categorization, were compared before and during the COVID-19 pandemic. Secondary data were obtained through microbiology laboratory reports. The profile of the population was also characterized. For statistical analysis, the Mann-Whitney U test was used to compare the variables in the studied periods. **Results:** in the study were included 137 patients. There was a significant reduction in antimicrobial consumption in the access group Ampicillin/Sulbactam ($P=0.035$) during the pandemic. In the Watch group, consumption was significantly higher during the pandemic period for the antimicrobials Ceftriaxone and Piperacilian/Tazobactan ($P<0.001$; $P=0.015$, respectively). In the Reserve group, there was



a reduction in Polymyxin B during the pandemic period ($P=0.029$). There was also a significant reduction ($P=0.009$) of Echinocandins (Anidulafungin/Micafungin). Only 5.43% of patients had coinfection. Of the 731 cultures collected, 67.48% were positive for gram-negative bacteria, 19.51% for gram-positive bacteria and 13.01% for fungi. Among the microorganisms at greatest risk of antimicrobial resistance, the carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* species was identified in 100% of blood cultures and urine cultures and in 92% of tracheal secretion cultures; *Acinetobacter spp* species resistant to carbapenems occurred in 90% of blood cultures and in 98% of tracheal secretion cultures. **Conclusion:** the results showed a trend towards increased consumption of broad-spectrum antimicrobials in the Watch group, but with a reduction in consumption for the Reserve group. The high use of antimicrobials prior to ICU admission, associated with a reduced rate of co-infection, suggests the wide empirical use of antimicrobials in patients without proven bacterial infection. This is of concern in the context of the treatment of multidrug-resistant infections.

Key words: Anti-Microbial Agent; COVID-19; Intensive Care Units; Bacterial Infections; Drug Resistance, Microbial; Coinfection

Introdução

No final de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) começou a ser notificada de casos de pneumonia de etiologia desconhecida detectada na China. Em pouco tempo um novo coronavírus foi identificado como a causa dos casos de pneumonia: o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, SARS-CoV-2. Assim, a doença iniciada na China foi designada como Coronavírus 2019 (COVID-19). No final de janeiro de 2020 a OMS declarou uma emergência de saúde pública e em março de 2020 definiu como uma pandemia¹.

Apesar de muitos indivíduos infectados pelo coronavírus sejam assintomáticos ou apresentem a doença em sua forma leve, 20% desenvolvem a doença em sua forma grave ou crítica, o que requer hospitalização e entre 3% a 20% das pessoas hospitalizadas morrem dependendo da gravidade da doença²⁻⁴. A idade é o fator de risco mais forte para resultados graves de COVID-19, assim como, pacientes com uma ou múltiplas comorbidades associadas (em especial doenças pulmonares, condições cardíacas, diabetes e obesidade) também apresentam maior risco em desenvolver a doença em sua forma grave⁵⁻⁷.

A experiência clínica com epidemias virais anteriores sugere riscos de coinfeção bacteriana⁸, porém, desde o início da pandemia de COVID-19, especialistas tem alertado sobre os riscos do uso excessivo de antibióticos⁹⁻¹⁰. Estudos com relato de pacientes internados com doença de coronavírus 2019 revelam que alguns países apresentam amplo uso de terapias antimicrobianas como parte de um pacote de cuidados¹¹. Em pacientes com COVID-19 e que apresentam coinfeções, o tratamento com antimicrobianos ou antivirais é apropriado, contudo esses pacientes podem estar em uma minoria¹². A incidência de coinfeção bacteriana em COVID-19 varia de 3% a 30%¹³⁻¹⁴.

O problema da resistência aos antimicrobianos (RAM) é uma importante emergência mundial que requer ação urgente. Com o surgimento da pandemia, a preocupação relacionada a RAM foi reacendida especialmente pelo aumento do uso de antibióticos para tratar pacientes com COVID-19. Entre as principais razões do uso de antibióticos em pacientes positivos para o vírus incluem a possibilidade de coinfeções bacterianas, a dificuldade de diferenciar a COVID-19 de infecções bacterianas nos estágios iniciais da pandemia e as alterações nas práticas de prevenção e controle de infecções em sistemas de saúde sobrecarregados¹⁵. Há previsão de que a RAM cause 10 milhões de mortes por ano até 2050¹⁶. Ademais, é provável que a RAM tenha causado mais mortes por COVID-19, uma vez que estudos indicam que a coinfeção bacteriana e a infecção secundária complicam a COVID-19, embora os dados sejam escassos¹⁷.

Em unidades de terapia intensiva (UTI) hospitalar é esperado um elevado uso de antimicrobianos devido à gravidade de doenças tratadas e múltiplas intervenções aos pacientes¹⁸. Estudos realizados em vários países constataram um aumento no consumo de antimicrobianos em UTIs durante a pandemia¹⁹⁻²¹. Antimicrobianos são usados empiricamente, o que pode levar a resistência a longo prazo. Portanto monitoramento do uso de antimicrobiano no cenário da pandemia é crucial para identificar evidências de uso indevido ou excessivo e reduzir o uso indiscriminado.

O presente estudo foi conduzido com objetivo primário de comparar consumo de antimicrobianos na UTI de um hospital público nos períodos antes e durante a pandemia de COVID-19. Os objetivos secundários foram determinar prevalência de microrganismos bacterianos e fúngicos em amostras de diferentes culturas, prevalência de coinfeção e infecções secundárias e descrever perfil de resistência antimicrobiana.

Métodos

Delineamento do estudo, População e Coleta de dados

O estudo observacional retrospectivo foi conduzido em um hospital público e de atendimento terciário da Secretaria de Saúde do Distrito Federal considerado como referência para tratamento de pacientes positivos para COVID-19.

A população incluída no estudo foi constituída por pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) admitidos na UTI no período em que a assistência foi dedicada primariamente a pacientes com diagnóstico de infecção presumida ou confirmada para COVID-19 (março a dezembro 2020) e que fizeram uso de antimicrobiano. Como critérios de exclusão considerou-se pacientes com idade inferior a 18 anos; com diagnóstico negativo para COVID-19 de acordo com os critérios laboratoriais (RT-PCR ou Teste de Antígeno TR-Ag com resultados reagente) ou por critério clínico-imagem definidos pelo Ministério da Saúde²²; e que não apresentaram indicação clínica para uso de antimicrobianos.

Dados sobre idade, sexo, comorbidades prévias, tempo de internação em UTI, desfecho clínico e presença de infecção foram coletados e utilizados para construir um perfil da população. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS/SES/DF, sob protocolo de número CAAE nº 38737420.9.0000.5553, foi autorizado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



Terminologias e desfechos

Todos os pacientes adultos incluídos no estudo foram avaliados quanto à presença de coinfeção bacteriana/fúngica na admissão, bem como avaliados para infecção secundária durante período de internação. O termo “coinfeção” foi utilizado para se referir aos indivíduos que foram admitidos no Hospital (1) confirmados como infectados com o vírus da pandemia e (2) infectados por uma bactéria ou fungo adquiridos na comunidade (identificados por culturas solicitadas na admissão hospitalar). “Infecção associada à assistência à saúde” ou “infecção secundária” refere-se à infecção bacteriana/fúngica que ocorreu em pacientes pelo menos 48 horas após a admissão hospitalar por infecção ligada ao vírus da pandemia²³. Para os propósitos deste estudo, Microrganismos Resistentes a Múltiplos Antimicrobianos (MDROs) foram definidos como microrganismos resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos independente do mecanismo de resistência em uma cepa bacteriana intrinsecamente suscetível a essas classes²⁴.

O desfecho primário de interesse do estudo foi comparar consumos de antimicrobianos. Para o cálculo, foi utilizado o instrumento de medida de consumo Dose Diária Definida (DDD) expressos em DDD/1000 pacientes-dia, considerando a padronização da OMS. Os antimicrobianos foram listados de acordo com a metodologia da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* e de acordo com a classificação *AWaRe (Access, Watch and Reserve)* da Organização Mundial de Saúde. Conforme estabelecido pela OMS²⁵, o objetivo do sistema ATC/DDD é servir como uma ferramenta para a monitorização e investigação de utilização de medicamentos, com a finalidade de melhorar a qualidade do consumo. Já a classificação *AWaRe* descreve os antimicrobianos em três categorias principais – Acesso, Vigilância e Reserva – levando em consideração o impacto de diferentes antimicrobianos e diferentes classes na resistência antimicrobiana, para enfatizar a importância de seu uso racional²⁶. Os dados de referência necessários para avaliação foram obtidos por meio do endereço eletrônico (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), assim como de acervo documental da Farmácia Hospitalar da instituição e os valores de pacientes-dia, informados mensalmente pela Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar.

Para o desfecho secundário foram considerados os dados microbiológicos do laboratório de microbiologia da instituição visando descrever a prevalência de microrganismos, além de delinear o perfil de resistência antimicrobiana e determinar a prevalência de coinfeção e infecções secundárias durante o período analisado.

Microbiologia

Para os pacientes internados na UTI, foram consideradas as culturas com crescimento microbiológico para fins de diagnóstico (urina, sangue e secreção traqueal), descartando, dessa forma, as culturas para fins de vigilância (*swab* retal e nasal). As culturas foram semeadas de forma apropriada em meios específicos e incubados em um sistema de microbiologia automatizado *MicroScan Walk-Away*. Os resultados positivos foram analisados de acordo com os critérios do BRCast e submetidos a teste de sensibilidade a antibióticos (AST).

Análise dos dados

O desfecho principal foi avaliar se houve alteração do perfil de consumo de antimicrobianos durante a pandemia. Foram

coletados dados de maio de 2019 a dezembro de 2020, sendo definido o período de maio de 2019 a fevereiro de 2020 (10 meses) como pré-pandêmico e o período de março de 2020 a dezembro de 2020 (10 meses) como período pandêmico.

Os consumos de cada antimicrobiano estão expressos na unidade DDD/1000 pacientes-dia. Os dados foram compilados em planilha de dados do software Microsoft Excel (2016) e analisados por meio do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 23 (IBM Corp., 2015), com testes bilaterais e nível de significância de 5%. A estatística descritiva foi utilizada para descrever as seguintes variáveis: as variáveis categóricas foram apresentadas como distribuição de frequência e porcentagens, enquanto as variáveis numéricas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP).

As variáveis quantitativas foram avaliadas em relação à distribuição dos dados por meio do teste *Shapiro-Wilk*. Rejeitou-se a hipótese nula da normalidade de distribuição dos dados para a maioria delas e considerando também o reduzido tamanho amostral, foi utilizado o teste não paramétrico U de *Mann-Whitney* para comparação das referidas variáveis nos períodos estudados.

Resultados

Perfil da população

Durante o período em que a UTI prestou assistência aos pacientes positivos para novo coronavírus (março a dezembro 2020) foram admitidos 165 pacientes, porém foram incluídos no estudo 137 conforme os critérios estabelecidos. Dessa forma, 28 pacientes não foram considerados no estudo por atender critérios de exclusão: 1 paciente com idade inferior a 18 anos, 12 pacientes com sintomas semelhantes a COVID, porém com posterior exclusão laboratorial e clínica de COVID e 15 pacientes admitidos na UTI sem diagnóstico de COVID-19 em um período de transição de assistência na UTI para paciente não infectados pelo novo coronavírus.

A média de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 61,49 \pm 14 anos, dos quais 62,04% eram do sexo masculino e 37,98% do sexo feminino. Dentre as comorbidades apresentadas mais frequentes, sobrepeso/obesidade e doenças cardiológicas foram as mais prevalentes, com 63,50% e 62,04% respectivamente, seguida por Diabetes Mellitus (34,31%) e doenças respiratórias (16,16%). A média de tempo de internação foi de 20,56 \pm 17,23 dias. Após melhora clínica, 29,20% dos pacientes receberam alta da UTI, porém 70,80% dos pacientes internados evoluíram para óbito (tabela 1).

Entre os pacientes com COVID-19 e com cultura positiva para microrganismos, a maioria (94,57%) desenvolveu infecção secundária e 5,43 % já apresentavam infecção adquirida na comunidade.

Consumo de Antimicrobiano

Observou-se uma variação no consumo de antimicrobianos entre os grupos da classificação *AWaRe*. No grupo de Acesso, representado por Ampicilina/ Sulbactam, houve uma significativa redução de consumo ($P=0,035$) comparando os períodos pré-pandemia e durante a pandemia (tabela 2).



Tabela 1. Caracterização dos pacientes internados na UTI de março a dezembro de 2020.

| Variáveis | Estatística | Frequência / Média | | |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------|--------|-------------------|
| Idade | (M Md DP) | 61,49 | 61 | ± 14 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | (freq. % IC 95%) | 85 | 62,04% | (53,36% – 70,19%) |
| Feminino | | 52 | 37,98% | (29,81% – 46,64%) |
| Comorbidades Prévias | | | | |
| Doenças Cardiológicas | | 85 | 62,04% | (53,36% – 70,19%) |
| Diabetes Mellitus | (freq. % IC 95%) | 47 | 34,31% | (26,41% – 42,90%) |
| Doenças Respiratórias | | 22 | 16,16% | (10,35% – 23,30%) |
| Sobrepeso/Obesidade | | 87 | 63,50% | (54,85% – 71,56%) |
| Tempo de internação UTI (dias) | (M Md DP) | 20,56 | 17 | ± 17,23 |
| Desfecho | | | | |
| Alta da unidade | (freq. % IC 95%) | 40 | 29,20% | (21,75% – 37,57%) |
| Óbito | | 97 | 70,80% | (62,43% – 78,25%) |
| Infecção | | | | |
| Coinfecção | (freq. % IC 95%) | 5 | 5,43% | (1,79% – 12,23%) |
| Infecção secundária | | 87 | 94,57% | (87,77% – 98,21%) |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados de prontuário eletrônico, 2020

Tabela 2. Análise de associação do consumo de cada antimicrobiano (DDD-paciente/dia) em pacientes internados na UTI comparando os períodos pré-pandemia e durante a pandemia

| Antimicrobiano (classificação ATC e AWaRe) | Período pré-pandemia Mediana (mínimo – máximo) | Período da pandemia Mediana (mínimo – máximo) | P* |
|--|---|--|--------|
| ACESSO | | | |
| J01CR01 - Ampicilina/Sulbactam | 192,91 (0,00 – 317,46) | 21,72 (0,00 – 930,23) | 0,035 |
| VIGILÂNCIA | | | |
| J01DE - Cefepime | 0,00 (0,00 – 10,00) | 0,00 (0,00 – 65,36) | 1,000 |
| J01DD - Ceftriaxona | 0,00 (0,00 – 8,00) | 127,14 (3,88 – 328,80) | <0,001 |
| J01MA02 - Ciprofloxacino | 22,76 (0,00 – 74,67) | 0,00 (0,00 – 146,34) | 0,143 |
| J01DH03 - Ertapenem | 0,00 (0,00 – 43,33) | 0,00 (0,00 – 73,17) | 1,000 |
| J01MA12 - Levofloxacino | 14,20 (0,00 – 137,46) | 14,91 (0,00 – 436,78) | 0,912 |
| J01DH02 - Meropenem | 1.033,97 (531,37 – 1.378, 15) | 748,64 (305,51 – 1.810,34) | 0,063 |
| J01CR05 - Piperacilina/Tazobactam | 141,21 (12,00 – 318,13) | 304,98 (117,02 – 600,82) | 0,015 |
| J01XA01 - Vancomicina_IV | 219,06 (74,20 – 464,29) | 47,08 (0,00 – 551,72) | 0,004 |
| RESERVA | | | |
| J01XX09 - Daptomicina | 50,22 (0,00 – 303,57) | 53,55 (0,00 – 185,10) | 1,000 |
| J01XX08 - Linezolida | 121,35 (42,40 – 247,90) | 106,62 (0,00 – 320,00) | 0,579 |
| J01XB02 - Polimixina-B | 385,35 (10,00 – 624,28) | 209,77 (65,18 – 505,75) | 0,029 |
| J01AA - Tigeciclina | 106,71 (0,00 – 254,61) | 31,62 (0,00 – 579,27) | 0,280 |
| Não classificados –ANTIFÚNGICOS | | | |
| J02AA01 - Anfotericina B | 0,00 (0,00 – 161,18) | 0,00 (0,00 – 0,00) | 0,280 |
| J02AC01 - Fluconazol | 61,79 (0,00 – 415,22) | 13,68 (0,00 – 99,77) | 0,190 |
| J02AX- Equinocandinas (Anidulafungina/Micafungina) | 254,50 (69,00 – 390,00) | 62,50 (0,00 – 506,00) | 0,009 |
| J02AC03 - Voriconazol | 0,00 (0,00 – 53,33) | 0,00 (0,00 – 11,43) | 0,684 |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados de prontuário eletrônico, 2020.* Teste U de Mann-Whitney.

De uma forma global, o grupo de Vigilância se comportou com uma tendência de aumento de uso, com consumos significativamente superior no período da pandemia para os antimicrobianos Ceftriaxona e Piperacilina/Tazobactam (P<0,001; P= 0,015, respectivamente). Já os antimicrobianos Cefepime, Ertapenem e Levofloxacino, apesar de apresentarem uma média de consumo aumentada, não demonstraram diferença significativa entre os períodos comparados (tabela 2). De forma contraditória, os anti-infecciosos Ciprofloxacino, Meropenem e Vancomicina demonstraram uma diminuição, porém

de forma significativa apenas para Meropenem e Vancomicina (P=0,063; P= 0,004, respectivamente).

grupo Reserva demonstrou uma diminuição de consumo para os antimicrobianos Tigeciclina e Linezolida comparando ao período anterior a pandemia, e notória redução para Polimixina B no período da pandemia (P=0,029). Observou-se também uma redução de consumo de antifúngicos no período da pandemia, porém apenas de forma significativa (P=0,009) para as Equinocandinas (Anidulafungina/Micafungina).

Microbiologia e perfil de resistência

Ao todo, excluindo as culturas de vigilância, foram solicitadas 731 culturas de interesse, das quais 67,48% foram positivas para bactérias gram-negativas, 19,51% para bactérias gram-positivas e 13,01% positivas para fungos (tabela 3). As espécies gram-negativas foram as mais identificadas nas culturas solicitadas, sendo a espécie *Klebsiella pneumoniae* presente em 24% das hemoculturas, 24% das secreções traqueais e em 31% de uroculturas; a espécie *Acinetobacter spp* identificada em 13% das hemoculturas, 26% das secreções traqueais e em 8% de uroculturas; a espécie *Enterobacter spp* identificada em 4%

das hemoculturas, 11% das secreções traqueais e em 4% de uroculturas; e a espécie *Pseudomonas spp* presente em 4% das hemoculturas e 7% das secreções traqueais.

Avaliando as bactérias gram-positivas, a espécie de maior prevalência foi a *Staphylococcus coagulase-negativa*, presente em 37% das hemoculturas positivas e 4% nas culturas de secreção traqueal. Em seguida, a de maior prevalência foi a espécie *Staphylococcus aureus*, ocorrendo em 7% das hemoculturas positivas e em 4% das culturas positivas de secreção traqueal (tabela 4).

Tabela 3. Distribuição de microrganismos identificados em culturas de pacientes internados na UTI de março a dezembro de 2020.

| Microrganismo | Frequência | Percentual | Intervalo de confiança |
|--------------------------|------------|------------|------------------------|
| Bactérias gram- Negativo | 166 | 67,48% | (62,24% – 73,28%) |
| Bactérias gram- Positivo | 48 | 19,51% | (14,75% – 25,02%) |
| Fungos | 32 | 13,01% | (9,07% – 17,86%) |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos relatórios microbiológicos MicroScan, 2020

Tabela 4. Perfil microbiológico por amostra de cultura UTI de março a dezembro de 2020.

| Microrganismos isolados | Número de microrganismos isolados por tipo de amostra | | | | | | Total |
|--|---|-----|-------------------|-----|-------|-----|-------|
| | Sangue | | Secreção Traqueal | | Urina | | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | |
| Bactérias Gram positivo | | | | | | | |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 3 | 4% | 1 | 1% | 0 | 0% | 4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 | 7% | 6 | 4% | 0 | 0% | 11 |
| <i>Staphylococcus coagulase-negativa</i> | 26 | 37% | 6 | 4% | 0 | 0% | 32 |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 0 | 0% | 1 | 1% | 0 | 0% | 1 |
| Bactérias Gram negativo | | | | | | | |
| <i>Acinetobacter spp</i> | 9 | 13% | 39 | 26% | 2 | 8% | 50 |
| <i>Burkholderia cepacia cplx</i> | 0 | 0% | 4 | 3% | 1 | 4% | 5 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0 | 0% | 1 | 1% | 1 | 4% | 1 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 3 | 4% | 16 | 11% | 1 | 4% | 20 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 17 | 24% | 36 | 24% | 8 | 31% | 61 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 0% | 3 | 2% | 0 | 0% | 3 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | 3 | 4% | 10 | 7% | 0 | 0% | 13 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 0 | 0% | 5 | 3% | 0 | 0% | 5 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2 | 3% | 4 | 3% | 0 | 0% | 6 |
| Fungos | | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 0 | 0% | 11 | 7% | 9 | 35% | 20 |
| <i>Candida glabrata</i> | 1 | 1% | 0 | 0% | 0 | 0% | 1 |
| <i>Candida guilliermond</i> | 0 | 0% | 1 | 1% | 0 | 0% | 1 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 1 | 1% | 1 | 1% | 0 | 0% | 2 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0 | 0% | 4 | 3% | 4 | 15% | 8 |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos relatórios microbiológicos MicroScan, 2020

Já os fungos de maior prevalência foram as *Candidas Albicans*, identificadas em 7% das secreções traqueais e 35% em cultura de urina e *Candidas tropicalis* presentes em 3% das secreções traqueais e 15% em cultura de urina.

Entre os microrganismos definidos pela Organização Mundial da Saúde como os de monitoramento intenso por alarmante resistência a antimicrobianos e elevados custos de tratamento²⁷, o presente estudo identificou a presença das principais bacterias: a espécie *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos foi

identificada em 100% das hemoculturas e culturas de urina e em 92% das culturas de secreção traqueal. A espécie *Acinetobacter spp* resistentes a carbapenêmicos ocorreu em 90% das hemoculturas e em percentual maior (98%) das culturas de secreção traqueal. Já a espécie *Pseudomonas spp.* com perfil de multirresistência foi identificada em 33% das hemoculturas e em 41% das culturas de secreção traqueal. Em menor percentual, a espécie gram-positiva *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (oxacilina) foi identificada em 12% das hemoculturas e em 33% das culturas de secreção traqueal (tabela 5).



Tabela 5. Perfil de resistência bacteriana por amostra de cultura UTI de março a dezembro de 2020.

| Baterias isoladas e perfil de resistência | Taxa de resistência por culturas | | |
|---|----------------------------------|-------------------|-------|
| | Sangue | Secreção Traqueal | Urina |
| <i>Enterococcus spp.</i> resistentes à Vancomicina | 0% | 0% | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (oxacilina) | 12% | 33% | - |
| <i>Acinetobacter spp.</i> resistentes à carbapenêmicos | 90% | 98% | 100% |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes à carbapenêmicos | 100% | 92% | 100% |
| <i>Pseudomonas spp.</i> resistentes à carbapenêmicos | 33% | 41% | 0% |

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos relatórios microbiológicos MicroScan, 2020

Discussão

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi notificado em fevereiro de 2020 e no hospital do estudo em março 2020. Desde fevereiro de 2020 até o atual ano, o Brasil confirmou 36.989.373 casos de COVID-19 casos com 698.056 óbitos²⁸. Houve uma alta proporção de homens (62,04%) comparado a mulheres (37,98%) e vários estudos relataram um risco maior de doença grave com COVID-19 no sexo masculino²⁹⁻³⁰. Dentre as principais comorbidades identificadas no estudo e relatadas pela literatura, a de maior prevalência foi a presença de sobrepeso/obesidade identificado em 63,50% dos pacientes, seguida por doenças cardiológicas (62,04%) e Diabetes Mellitus (34,31%). Essas comorbidades são consideradas como fatores de risco para desenvolvimento de infecções graves²².

A prescrição empírica de antibióticos em pacientes hospitalizados com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) foi um evento frequente desde o início da pandemia no final de 2019³¹. No presente estudo foi identificado que 100% dos pacientes incluídos fizeram uso de, pelo menos, um esquema de antimicrobiano prévio a internação na UTI, embora que, para os mesmos pacientes, apenas 20% foram solicitadas culturas anteriores ao início de tratamento com anti-infecciosos, evidenciando um dos fatores que pode agravar o sério problema de resistência a antibióticos: uso empírico de antimicrobianos.

Apesar da maioria dos pacientes com COVID-19 serem tratados com antibióticos na admissão no início da pandemia, os estudos realizados identificaram que as coinfeções bacterianas são incomuns. Um estudo de coorte de pacientes com COVID-19 realizado em 38 hospitais em Michigan, evidenciou que apenas 3,5% tiveram coinfeção bacteriana, embora 59,5% tenham recebido medicamentos antibacterianos²⁹. Isso também foi confirmado em uma meta-análise em que a prevalência relatada de coinfeções foi de 3,5%³².

O presente estudo identificou que apenas 5,43% das infecções foram confirmadas como coinfeção, demonstrando semelhança aos resultados da literatura. A maioria dos pacientes (67,15%) incluídos em nosso estudo desenvolveu infecções secundárias e esse resultado é consistente com outra literatura relatada³²⁻³³. Possivelmente a incerteza clínica inicial e desconforto em não tomar providência terapêutica imediata para pacientes que continuaram a apresentar sinais de piora apesar dos cuidados de suporte, incluindo febre contínua, sinais de inflamação com hipoxemia progressiva, marcadores laboratoriais, e/ou achados radiológicos de aumento da gravidade da doença, contribuiu para a prescrição inadequada de antibióticos³⁴.

Ao analisar o perfil de consumo de cada antimicrobiano do grupo Vigilância, identificamos que a variedade de antibióticos

consumidos acompanhou a tendência de positividade das culturas, em sua maioria positivas para bactérias gram negativas, e assim permitindo uma cobertura adequada para tratamento infeccioso secundário causado por microrganismos gram-negativos. A redução de consumo dos principais antimicrobianos que conferem cobertura para tratamento de bactérias gram-positivas, como Linezolida e de forma significante de Vancomicina ($P < 0,004$), corroboram a hipótese de cobertura adequada para tratamento das infecções ocasionadas por bactérias Gram negativas. Porém, há de se destacar o excepcional aumento de consumo ($P < 0,001$) do antibiótico Ceftriaxona, grupo Vigilância, devido ao incentivo de uso do antibiótico na admissão hospitalar, e que impactou no consumo contínuo na Unidade de Terapia Intensiva. Esse fato foi observado em vários estudos que identificaram que aproximadamente metade dos pacientes hospitalizados receberam Ceftriaxona comumente prescrito em associação da azitromicina³⁵. Isso provavelmente reflete dificuldades em distinguir COVID-19 de pneumonia adquirida na comunidade.

Seguindo a tendência crescente de uso no grupo de Vigilância, observamos um aumento significativo do consumo de Piperacilina+Tazobactam, e isso pode estar relacionado ao aumento também das infecções já consideradas secundárias ocasionadas por microrganismos do ambiente hospitalar. Por um outro lado positivo, uma redução, mesmo sem diferença significante, foi observada para antimicrobianos de amplo espectro de grande uso em UTI, como Meropenem e Ciprofloxacino. Esses já são os antibióticos mais usados no Brasil, segundo a um estudo que incluiu dados de UTIs, clínicas cirúrgicas e pediatria de um hospital-escola em 2018³⁶.

Um estudo brasileiro conduzido em UTI avaliando consumo de antimicrobianos no período da pandemia COVID-19, utilizou a classificação *AWaRE*, e chamou atenção para aumento de consumo de antimicrobianos do grupo reserva³⁷. Contrariamente, nosso estudo chama atenção para diminuição de consumo no grupo Reserva, destacando a redução significativa de Polimixina B e de forma não significativa para os demais antibióticos do grupo reserva. Isso é um ponto positivo, pois os patógenos de alta prioridade da lista da OMS, como bacilos Gram-negativos MDR não fermentadores, só podem ser tratados com antibióticos do grupo Reserva. O aumento consumo desses antibióticos desnecessariamente levanta preocupações sobre as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infecções na UTI³⁸.

Houve uma diminuição de uso de antifúngicos, em destaque, redução significativa das Equinocandinas (Anidulafungina e Micafungina), as quais são a primeira linha de tratamento para candidemias. Esta redução é de grande importância, pois o número de culturas positivas para fungos foi baixo e não justificaria o uso elevado de antifúngicos.



Microrganismos gram-negativos foram os mais prevalentes (67,48%) nas infecções de pacientes e isso é visto de forma semelhante em estudos relatados em outras partes do mundo que descrevem superinfecções ou infecções bacterianas secundárias^{33-34,39}. Em nosso estudo, encontramos as espécies *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* e *Pseudomonas* como os patógenos predominantes causando infecções hospitalares. Os isolados *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* já apresentavam elevado perfil de resistência a Carbapenêmicos, >92% e >90%. Muitas infecções por *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos (pneumonia, corrente sanguínea entre outras) tendem a ocorrer em pacientes em unidades de terapia intensiva e são particularmente preocupantes porque são frequentemente difíceis de tratar com os antibióticos disponíveis, além de aumentar tempo de internação, custos e aumentar a mortalidade³⁵. Os três isolados são reais ameaças à saúde pública que requerem ação urgente e agressiva.

As infecções secundárias são particularmente preocupantes quando causadas por microrganismos de múltipla resistência, pois levam ao uso mais frequente de agentes antimicrobianos de espectro mais amplo, considerados como a última linha de tratamento. A ferramenta da OMS permite avaliar o consumo de antimicrobianos de acordo com as classificações de Acesso, Vigilância e Reserva. O objetivo geral dessa ferramenta é reduzir o uso de antibióticos do grupo de Vigilância e de Reserva (considerados os antibióticos mais cruciais para a medicina humana e com maior risco de resistência) e aumentar o uso de antibióticos no grupo Acesso. Avaliando os consumos de antimicrobianos na UTI nos períodos anterior e durante a pandemia, observamos que o antimicrobiano representante do grupo Acesso, Ampicilina + Sulbactam, teve uma redução significativa em seu consumo comparando os dois períodos. Aumentar o consumo de antimicrobianos nesse grupo será um dos futuros focos de ação para alcançarmos o objetivo que a ferramenta propõe.

Limitações

Este estudo tem algumas limitações inerentes ao desenho. Para análise de comparação de consumo de antimicrobianos foi considerado único centro com 20 leitos e por um curto período, pois, após dezembro 2020, o perfil de assistência na UTI foi alterado para assistir pacientes não portadores do novo coronavírus e os pacientes positivos para COVID foram transferidos para outras Unidades de Terapia Intensiva, restringindo o número de pacientes incluídos no estudo. Foi apresentado uma visão inicial de um problema de saúde com algumas hipóteses, porém não é intenção deste estudo obter informações definitivas sobre associações entre fatores de risco e desfechos de saúde. Outra limitação, todas as culturas coletadas para fins de diagnóstico foram consideradas, embora algumas possam ser apenas colonização e os pacientes não receberam terapia antibiótica para o patógeno isolado especialmente considerando as culturas de urina.

Conclusão

Os resultados obtidos evidenciam uma tendência de aumento de consumo de antimicrobianos do grupo Vigilância, o qual inclui antimicrobianos mais propensos a serem um alerta de resistência e, portanto, priorizados como alvos de programas de gerenciamento e monitoramento. Esses achados são preocupantes, visto que o

uso excessivo de antimicrobianos na pandemia, especialmente relacionados ao grupo de Vigilância e de Reserva, podem reduzir as opções terapêuticas disponíveis.

Apesar das recomendações de antibioticoterapia empírica na suspeita clínica de infecção em pacientes críticos acometidos por COVID-19, o presente estudo sugere que a coinfeção bacteriana nessa população é rara. Os resultados obtidos na presente pesquisa contribuíram para a elucidação do perfil de pacientes positivos para COVID-19 que necessitaram de internação na UTI e caracterizar a variação dos padrões de consumos de antimicrobianos de acordo com os três grupos da ferramenta *AWaRe*. Estudos futuros são necessários para medir o impacto do aumento do consumo de antimicrobianos no perfil de sensibilidade dos microrganismos da Unidade de Terapia Intensiva. Ainda mais estudos sobre os reais fatores de risco para infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 também são necessários para então determinar o uso racional e guiado de antimicrobianos.

Com a pandemia pelo novo coronavírus, a ameaça da resistência antimicrobiana não é apenas presente, mas tornou-se uma ameaça ainda mais proeminente. Portanto, novas ações como a implantação de programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos (comumente conhecido como *Stewardship*) integrado aos programas de prevenção e controle de infecções são necessários para contenção do uso indiscriminado de antimicrobianos e prevenção e propagação de microrganismos de múltipla resistência.

Fontes de financiamento

Declaramos que a pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação a este artigo.

Colaboradores

AKSS: Autora principal do trabalho, responsável pela coleta de dados, interpretação e redação do artigo. ALS e MRCGN: Orientadores do trabalho, responsáveis pelo delineamento metodológico, estruturação e revisão crítica do trabalho e do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

1. World Health Organization, Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report-1, 21 January 2020. Geneva, Switzerland. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4; acessado em 23 janeiro 2023
2. Al Mutair, A., Al Mutairi, A., Alhumaid, S., Maaz Abdullah, S., Zia Zaidi, A. R., Rabaan, A. A., & Al-Omari, A. (2021). Examining and investigating the impact of demographic characteristics and chronic diseases on mortality of COVID-19: Retrospective study. *PloS one*, 16(9), e0257131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257131>.
3. Nuño, M., García, Y., Rajasekar, G., Pinheiro, D., & Schmidt,



- A. J. (2021). COVID-19 hospitalizations in five California hospitals: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*, 21(1), 938. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06640-4>.
4. Banoei, M. M., Dinparastisaleh, R., Zadeh, A. V., & Mirsaedi, M. (2021). Machine-learning-based COVID-19 mortality prediction model and identification of patients at low and high risk of dying. *Critical care (London, England)*, 25(1), 328. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03749-5>.
5. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Network Open*. 2020;3(12):e2029058-e2029058. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058.
6. De Giorgi A, Fabbian F, Greco S, et al. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Oct 2020;24(19):10258-10266. doi: https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202010_23250.
7. Dominguez-Ramirez L, Rodriguez-Perez F, Sosa-Jurado F, Santos-Lopez G, Cortes-Hernandez P. The role of metabolic comorbidity in COVID-19 mortality of middle-aged adults. The case of Mexico. 2020:2020.12.15.20244160. doi:10.1101/2020.12.15.20244160 %J medRxiv.
8. Chung, D. R., and Huh, K. Novel Pandemic Influenza A (H1N1) and Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2015.13, 197–207. doi:10.1586/14787210.2015.999668.
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>; acessado em Dezembro 2022. doi: <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:117915>.
10. Rodríguez-Baño, J., Rossolini, G. M., Schultsz, C., Tacconelli, E., Murthy, S., Ohmagari, N., Holmes, A., Bachmann, T., Goossens, H., Canton, R., Roberts, A. P., Henriques-Normark, B., Clancy, C. J., Huttner, B., Fagerstedt, P., Lahiri, S., Kaushic, C., Hoffman, S. J., Warren, M., Zoubiane, G., ... Plant, L. (2021). Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 115(10), 1122–1129. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab048>.
11. Hsu J. (2020). How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1983>.
12. B.D. Huttner, G. Catho, J.R. Pano-Pardo, C. Pulcini, J. Schouten, COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!, Volume 26, Issue 7,2020,Pages 808-810, ISSN 1198-743X.doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.
13. Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020). Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(10), 2736–2743. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa524>.
14. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, Ridgway JP, Pettit NN. Community acquired co-infection in COVID-19: a retrospective observational experience. [published online ahead of print July 1, 2020]. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa902>
15. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
16. O'Neill, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and HM Government. 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acessado em : Dezembro 2022.
17. Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
18. da Silva, R. M. R., de Mendonça, S. C. B., Leão, I. N., Dos Santos, Q. N., Batista, A. M., Melo, M. S., Xavier, M. D. M., Quintans Júnior, L. J., da Silva, W. B., & Lobo, I. M. F. (2021). Use of monitoring indicators in hospital management of antimicrobials. *BMC infectious diseases*, 21(1), 827. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06542-5>.
19. Guisado-Gil, A. B., Infante-Domínguez, C., Peñalva, G., Praena, J., Roca, C., Navarro-Amuedo, M. D., Aguilar-Guisado, M., Espinosa-Aguilera, N., Poyato-Borrego, M., Romero-Rodríguez, N., Aldabó, T., Salto-Alejandre, S., Ruiz-Pérez de Pipaón, M., Lepe, J. A., Martín-Gutiérrez, G., Gil-Navarro, M. V., Molina, J., Pachón, J., Cisneros, J. M., & On Behalf Of The Prioam Team (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(11), 816. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110816>.
20. Rawson, T. M., Ming, D., Ahmad, R., Moore, L. S. P., & Holmes, A. H. (2020). Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 18(8), 409–410. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>.
21. Grau, S., Hernández, S., Echeverría-Esnal, D., Almendral, A., Ferrer, R., Limón, E., Horcajada, J. P., & Catalan Infection Control and Antimicrobial Stewardship Program (VINCat-PROA) (2021). Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(8), 943. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080943>.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Saiba como é feita a definição de casos suspeitos de Covid-19 no Brasil. [Brasília]: Ministério da Saúde, 12/05/2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/artigos/definicao-e-casos-suspeitos>. Acesso em: 20 dezembro 2022
23. Barlam, T., Al Mohajer, M., Al-Tawfiq, J., Auguste, A., Cunha, C., Forrest, G., . . . Schaffzin, J. (2022). SHEA statement on antibiotic stewardship in hospitals during public health emergencies. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 43(11), 1541-1552. doi:10.1017/ice.2022.194.



24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde – Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: ANVISA, 2021.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023. Oslo, Norway, 2022
26. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRE) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/364996>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 01 fevereiro 2023.
29. de Oliveira, A. Z., de Oliveira, M. L. C., Cardoso, F. R. G., & Siqueira, S. S. (2021). Profile of patients presenting hospital-acquired infection at intensive care units of public hospitals. Revista De Epidemiologia E Controle De Infecção, 10(4). <https://doi.org/10.17058/reci.v10i4.13103>.
30. Stall, N. M., Wu, W., Lapointe-Shaw, L., Fisman, D. N., Giannakeas, V., Hillmer, M. P., & Rochon, P. A. (2020). Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. Journal of the American Geriatrics Society, 68(10), 2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
31. Vaughn, V. M., Gandhi, T. N., Petty, L. A., Patel, P. K., Prescott, H. C., Malani, A. N., Ratz, D., McLaughlin, E., Chopra, V., & Flanders, S. A. (2021). Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 72(10), e533–e541. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>.
32. Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 26(12), 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
33. He, Y., Li, W., Wang, Z., Chen, H., Tian, L., & Liu, D. (2020). Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. Infection control and hospital epidemiology, 41(8), 982–983. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.126>
- 34.
35. O’Kelly, B., Cronin, C., Connellan, D., Griffin, S., Connolly, S. P., McGrath, J., Cotter, A. G., McGinty, T., Muldoon, E. G., Sheehan, G., Cullen, W., Doran, P., McHugh, T., Vidal, L., Avramovic, G., & Lambert, J. S. (2021). Antibiotic prescribing patterns in patients hospitalized with COVID-19: lessons from the first wave. JAC-antimicrobial resistance, 3(2), dlab085. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab085>.
36. CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. DOI:<https://dx.doi.org/10.15620/cdc.117915>.
37. Da Silva, R. M. R., de Mendonça, S. C. B., Leão, I. N., Dos Santos, Q. N., Batista, A. M., Melo, M. S., et al. (2021). Use of Monitoring Indicators in Hospital Management of Antimicrobials. BMC Infect. Dis. 21, 827. doi:10.1186/s12879-021-06542-5.
38. Iva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM and Lima EC (2021) Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID- 19) Pandemic in a Brazilian Hospital. Front. Pharmacol. 12:778386. doi: 10.3389/fphar.2021.778386.
39. Karaiskos, I., Lagou, S., Pontikis, K., Rapti, V., and Poulakou, G. (2019). The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, when, and How. Front. Public Health 7, 151. doi:10.3389/fpubh.2019.00151.
40. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021;27(1):83-88. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.041.

