



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

JONATHAN DA SILVA XAVIER

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE
CORRENTE SANGUÍNEA NA PANDEMIA DA COVID-19, O QUE MUDOU EM UM
HOSPITAL DO NORDESTE DO BRASIL?**

FORTALEZA

2024

JONATHAN DA SILVA XAVIER

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE CORRENTE
SANGUÍNEA NA PANDEMIA DA COVID-19, O QUE MUDOU EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL?

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.

Coorientador (a): Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues.

FORTALEZA

2024

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

- X19r Xavier, Jonathan da Silva.
Resistência antimicrobiana nas infecções primárias de corrente sanguínea na pandemia da Covid-19, o que mudou em um hospital do nordeste do Brasil? / Jonathan da Silva Xavier. – 2024.
94 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão.
Coorientação: Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues.
1. Coronavírus. 2. Infecção hospitalar. 3. Resistência bacteriana a antibióticos. 4. Infecções fúngicas invasivas. 5. SARS-CoV-2. I. Título.

CDD 610

JONATHAN DA SILVA XAVIER

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE CORRENTE
SANGUÍNEA NA PANDEMIA DA COVID-19, O QUE MUDOU EM UM HOSPITAL DO
NORDESTE DO BRASIL?

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Aprovado em: 15 / 03 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Evelyne Santana Girão
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

Prof.^a Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A minha mãe Maria Lucivane da Silva, por todo amor e dedicação na minha construção como ser humano e na persistência para que nossos estudos fossem nossa principal ferramenta para a vida.

A minha esposa Flaviane da Rocha Felix Xavier que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos e não deixou que os momentos mais difíceis ditassem o ritmo das nossas vidas.

A todas as pessoas que sofreram com a perda de algum ente querido durante esse período de pandemia por Covid-19, especialmente aqueles que vivenciaram alguma situação semelhante às retratadas neste estudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me fortalecer e fornecer a sabedoria necessária para enfrentar longos períodos de aprendizado.

A minha mãe Maria Lucivane da Silva, por sempre ter apoiado e encorajado meus estudos e sempre ter intercedido por meio de suas orações para que tudo terminasse da melhor forma possível.

A minha esposa Flaviane da Rocha Felix Xavier, por sempre está ao meu lado diariamente com muito amor e me ajudando a entender os momentos difíceis, encorajando-me a sempre prosseguir.

A Prof.^a Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão e Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues, minha orientadora e meu coorientador, respectivamente, que sempre tiveram paciência, competência, respeito e dedicação na condução deste trabalho, mesmo sabendo das dificuldades e limitações enfrentadas nas coletas de dados e demais etapas do estudo. Contribuindo sempre com valiosas observações e considerações.

A Prof.^a Dra. Evelyne Santana Girão e a Prof.^a Dra. Lisandra Serra Damasceno, pelas essenciais sugestões fornecidas na qualificação para a construção deste trabalho.

A Prof.^a Dra. Alyne Mara Rodrigues de Carvalho, por ter acreditado em mim desde a graduação em farmácia, sendo minha orientadora e posteriormente me incentivado a realizar o processo seletivo para o mestrado, e por sempre ter ajudado com sugestões maravilhosas em todos os trabalhos acadêmicos que precisei desenvolver.

A Prof.^a Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio por ter me ajudado com muita paciência a desvendar meu enorme banco de dados, dando dicas e sugestões essenciais para construção dos meus resultados.

A todos os colaboradores do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital Regional da Unimed, que sempre foram muitos solícitos para que fosse possível realizar a coleta dos dados.

A todos, os meus sinceros agradecimentos.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda pessoas. Pessoas transformam o mundo.” (Paulo Freire).

RESUMO

A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, um betacoronavírus descoberto na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. A elevada transmissibilidade dessa patologia infecciosa, a extensão do acometimento e gravidade dos casos resultaram na maior pandemia vista em 100 anos. Durante a pandemia por Covid-19, os longos períodos de internação, uso exacerbado de antimicrobianos e a dificuldade em seguir os protocolos estabelecidos, podem ter modificado o perfil dos microrganismos, o padrão de resistência e o desfecho clínico dos pacientes. Este estudo tem como objetivo investigar alterações no perfil de espécies bacterianas e fúngicas, assim como de resistência antibacteriana de infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS), nos períodos da pandemia de Covid-19 (2020 a 2021) de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de um hospital referência para a doença em Fortaleza. Trata-se de um estudo transversal e analítico realizado através de revisão de prontuários, registros laboratoriais das UTIs e notificações de Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) de 2018 a 2021. Os dados obtidos foram comparados entre os dois períodos: com o período pré-pandêmico (2018-2019) e pandêmico (2020-2021). Informações quanto à morbidade, tempo de internação e mortalidade nos dois períodos também foram investigados. Foram incluídos 136 pacientes, 94 admitidos durante a pandemia e 42 internados no período da pré-pandemia. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino, com menor média de idade no grupo do período pandêmico (73 anos [desvio padrão - DP: 15,2] vs 64 anos [DP: 15,1]). Foram isoladas 94 bactérias (pré-pandemia 27; pandemia 67), sendo *Pseudomonas aeruginosa* mais frequente na pré-pandemia e *Klebsiella pneumoniae* na pandemia. Quanto aos 42 fungos isolados (pré-pandemia 13; pandemia 29), o mais frequente na pré-pandemia foi *Candida albicans* e na pandemia *Candida tropicalis*. Do total de isolados bacterianos, 94,68% apresentaram resistência a pelo menos um antibiótico, com média de resistência de 6,3 antibióticos (DP= 4; IC95%= 5,4 – 7,1). Na pré-pandemia a quantidade média de resistência foi de 4,8 (DP= 3,4) antibióticos por bactéria, já na pandemia essa média subiu para 7 (DP= 4,1) antibióticos. Houve diferença quanto à resistência bacteriana por classe de antibiótico, na pré-pandemia as classes mais frequentes foram: penicilinas (96%, n=28) e cefalosporinas de 2ª geração (57,1%, n=28), já na pandemia foram: carbapenêmicos (115,5%, n=65) e cefalosporinas de 3ª geração (86,1%, n=65). Não houve diferença estatística entre a quantidade de inserções de cateter venoso central (CVC) nos pacientes ($p= 0,95$). Pacientes com alguma comorbidade tiveram maior frequência

de óbito (24%), mas sem significância estatística. Quanto ao tempo de internação na UTI não houve diferenças estatísticas, porém os pacientes internados por Covid-19 foram a óbito mais rapidamente quando associamos esse desfecho ao tempo de internamento ($p= 0,005$). O desfecho clínico óbito ocorreu com maior frequência no período da pandemia ($p= 0,014$), no entanto, não houve associação da mortalidade com o agente isolado, apesar dos óbitos terem ocorrido 16% a mais em pacientes infectados por bactérias (RP= 1,16). Em conclusão, foi perceptível as diferenças no perfil microbiano, de resistência aos antibióticos e no desfecho clínico dos pacientes.

Palavras-chave: Coronavírus; Covid-19; Infecções Fúngicas Invasivas; Infecção hospitalar; Resistência bacteriana a antibióticos; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Covid-19 is an acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2, a betacoronavirus discovered in the city of Wuhan, China, in December 2019. The high transmissibility of this infectious pathology, the extent of the involvement and severity of the cases resulted in the largest pandemic seen in 100 years. During the Covid-19 pandemic, the long periods of hospitalization, exacerbated use of antimicrobials and the difficulty in following established protocols may have modified the profile of microorganisms, the resistance pattern and the clinical outcome of patients. This study aims to investigate changes in the profile of bacterial and fungal species, as well as antibacterial resistance in primary bloodstream infections (BSI), during the Covid-19 pandemic (2020 to 2021) in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a reference hospital for the disease in Fortaleza. This is a cross-sectional and analytical study carried out by reviewing medical records, ICU laboratory records and notifications of Healthcare-Related Infections (HAIs) from the Hospital Infection Control Service (HICS) from 2018 to 2021. The data obtained was compared between the two periods: the pre-pandemic period (2018-2019) and the pandemic period (2020-2021). Information on morbidity, length of stay and mortality in the two periods was also investigated. 136 patients were included, 94 admitted during the pandemic and 42 hospitalized in the pre-pandemic period. The majority of patients were male, with a lower average age in the pandemic period group (73 years [standard deviation - SD: 15,2] vs 64 years [SD: 15,1]). A total of 94 bacteria were isolated (pre-pandemic 27; pandemic 67), with *Pseudomonas aeruginosa* being more frequent in the pre-pandemic and *Klebsiella pneumoniae* in the pandemic. As for the 42 fungi isolated (pre-pandemic 13; pandemic 29), the most frequent in the pre-pandemic was *Candida albicans* and in the pandemic *Candida tropicalis*. Of all the bacterial isolates, 94.68% showed resistance to at least one antibiotic, with an average resistance of 6.3 antibiotics (SD= 4; 95%CI= 5.4 - 7.1). In the pre-pandemic the average amount of resistance was 4.8 (SD= 3.4) antibiotics per bacterium, while in the pandemic this average rose to 7 (SD= 4.1) antibiotics. There was a difference in bacterial resistance by class of antibiotic: in the pre-pandemic the most frequent classes were: penicillins (96%, n=28) and 2nd generation cephalosporins (57.1%, n=28), while in the pandemic they were: carbapenems (115.5%, n=65) and 3rd generation cephalosporins (86.1%, n=65). There was no statistical difference between the number of central venous catheter (CVC)

insertions in the patients ($p=0.95$). Patients with some comorbidity had a higher frequency of death (24%), but without statistical significance. There were no statistical differences in terms of length of stay in the ICU, but patients admitted due to Covid-19 died more quickly when we associated this outcome with length of stay ($p=0.005$). The clinical outcome death occurred more frequently during the pandemic ($p=0.014$), however, there was no association between mortality and the isolated agent, despite the fact that deaths occurred 16% more often in patients infected with bacteria ($PR=1.16$). In conclusion, the differences in the microbial profile, antibiotic resistance and clinical outcome of the patients were noticeable.

Keywords: Coronavirus; Covid-19; Invasive Fungal Infections; Nosocomial infection; Bacterial resistance to antibiotics; SARS-CoV-2.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | – Fontes de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) | 31 |
| Figura 2 | – Algumas técnicas laboratoriais para o diagnóstico de doenças microbianas. | 33 |
| Figura 3 | – Classificação de alguns antibacterianos de acordo com seu local de ação | 34 |
| Figura 4 | – Classificação de alguns antifúngicos de acordo com seu local de ação | 35 |
| Figura 5 | – Método de disco-difusão para determinação da atividade de antimicrobianos | 37 |
| Figura 6 | – Mecanismos de resistência bacteriana | 40 |
| Figura 7 | – Alteração de permeabilidade da célula bacteriana | 41 |
| Figura 8 | – Mecanismo enzimático das células bacterianas | 42 |
| Figura 9 | – Bomba de efluxo nas células bacterianas | 43 |
| Figura 10 | – Alteração do sítio de ação das células bacterianas | 43 |

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Antifúngicos utilizados com mais frequência de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea em Unidade de Terapia Intensiva, no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... 67
- Gráfico 2 – Associação entre o tempo total de internamento e o número de dias de uso de antibióticos 68

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Medidas de prevenção e controle de infecções causadas por microrganismos multirresistentes | 46 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | – Mecanismos de resistência antimicrobiana de bactérias clinicamente significativas | 38 |
| Tabela 2 | – Comandos utilizados no estudo | 55 |
| Tabela 1 | – Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva, no período pré-pandemia (2018-2019) e da pandemia de Covid-19 (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil | 57 |
| Tabela 2 | – Comorbidades mais frequentes em pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 58 |
| Tabela 3 | – Microrganismos isolados de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de referência no período de 2018-2021, Fortaleza, Ceará, Brasil.. | 60 |
| Tabela 4 | – Bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 61 |
| Tabela 5 | – Bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 62 |
| Tabela 6 | – Perfil de resistência das bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 63 |
| Tabela 7 | – Perfil de resistência das bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 64 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabela 8 | – Perfil de resistência bacteriana de acordo com os fármacos antimicrobianos utilizados em pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 65 |
| Tabela 9 | – Perfil de resistência bacteriana de acordo com a classe de fármacos antimicrobianos de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva utilizados no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil..... | 66 |
| Tabela 10 | – Isolados fúngicos no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CCIH | Comissão de Controle de Infecção Hospitalar |
| CDC | Centro de Controle e Prevenção de Doenças |
| CVC | Cateter Venoso Central |
| CEP | Comité de Ética em Pesquisa |
| D1 | Dia 1 |
| DP | Desvio padrão |
| ESBL | Betalactamases de Espectro Estendido |
| EMA | Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos |
| EPI | Equipamento de Proteção Individual |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| IC | Intervalo de Confiança |
| ICS | Infecção de Corrente Sanguínea |
| ICSRC | Infecções de Corrente Sanguínea Relacionadas a Cateteres Centrais |
| IH | Infecções Hospitalares |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| IPCS | Infecções Primárias de Corrente Sanguínea |
| IPCSL | Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Laboratorial |
| IPCSC | Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Clínica |
| IRAS | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde |
| ISC | Infecção do sítio cirúrgico |
| ITU | Infecção do trato urinário |
| KPC | <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i> |
| MBL | Metalobetalactamases |
| MDR | Multidroga Resistente |
| MR | Multirresistente |
| MRSA | Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina |
| MS | Ministério da Saúde |

| | |
|--------|--|
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAV | Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica |
| PBP | Proteína ligadora de penicilina |
| PDR | Pan-resistência |
| P&D | Pesquisa e Desenvolvimento |
| RM | Resistência Microbiana |
| RP | Razão de Prevalência |
| RT-PCR | Transcrição reversa - reação em cadeia da polimerase |
| SCIH | Serviço de Controle de Infecção Hospitalar |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| SXT | Sulfametoxazol-trimetoprima |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VM | Ventilação mecânica |
| VMI | Ventilação Mecânica Invasiva |
| VNI | Ventilação Mecânica Não-Invasiva |
| XDR | Extensivamente/extremamente Resistente à Drogas |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 1 | – INTRODUÇÃO | 21 |
| 1.1 | – Covid-19 | 21 |
| 1.2 | – Resistência microbiana | 22 |
| 1.3 | – Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) | 24 |
| 2 | – OBJETIVOS | 27 |
| 2.1 | – Objetivo Geral | 27 |
| 2.2 | – Objetivos Específicos | 27 |
| 3 | – REFERENCIAL TEÓRICO | 28 |
| 3.1 | – IRAS e Covid-19 | 28 |
| 3.2 | – Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) | 29 |
| 3.3 | – Classificação das drogas antimicrobianas mais utilizadas | 32 |
| 3.4 | – Mecanismos de resistência e os principais microrganismos causadores de IRAS | 37 |
| 3.4.1 | – Alteração da permeabilidade | 41 |
| 3.4.2 | – Mecanismo enzimático | 41 |
| 3.4.3 | – Bomba de efluxo | 42 |
| 3.4.4 | – Alteração do sítio de ação | 43 |
| 3.5 | – Mecanismos de resistência fúngica e os principais microrganismos causadores de IRAS | 44 |
| 3.5.1 | – Mecanismos celulares | 45 |
| 3.5.2 | – Mecanismos moleculares | 45 |
| 3.6 | – Mecanismo de prevenção e controle das IRAS no contexto da Covid-19 | 45 |
| 3.7 | – Resposta brasileira à Covid-19: limitações estruturais e de profissionais de saúde durante a pandemia | 47 |
| 3.8 | – Resistência microbiana: impactos, desafios e perspectivas pós pandemia de Covid-19 | 49 |
| 4 | – METODOLOGIA | 52 |
| 4.1 | – Caracterização do estudo | 52 |
| 4.2 | – Local do estudo | 52 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 4.3 | – Amostra | 53 |
| 4.3.1 | – Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial (IPCSL) | 53 |
| 4.4 | – Critérios de inclusão e exclusão | 53 |
| 4.5 | – Coleta dos dados e variáveis do estudo | 54 |
| 4.6 | – Análise de dados | 54 |
| 4.7 | – Aspectos éticos | 55 |
| 5 | – RESULTADOS | 56 |
| 6 | – DISCUSSÃO | 69 |
| 7 | – CONCLUSÕES | 74 |
| | – REFERÊNCIAS | 75 |
| | – APÊNDICE A | 87 |
| | – ANEXO A | 90 |
| | – ANEXO B | 94 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Covid-19

Em outros períodos da história o mundo vivenciou pandemias virais com grandes taxas de coinfeções causadas por diferentes tipos de microrganismos. Durante a pandemia por influenza em 1918, mais de 95% dos óbitos foram associados a complicações decorrentes de coinfeção bacteriana, predominando *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (Feng *et al.*, 2021).

Em dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu alertas de um novo coronavírus (nCoV) que havia sido registrado em humanos com pneumonia na cidade de Wuhan, situada na China (Baskaran *et al.* 2021). Nesse mesmo período uma nova cepa viral foi isolada e recebeu o nome de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causadora da doença do coronavírus de 2019 (Covid-19) (OMS, 2020).

No Brasil, o primeiro caso confirmado de Covid-19 pelo Ministério da Saúde (MS) aconteceu no estado de São Paulo em 26 de fevereiro de 2020. Após três dias, foi confirmado o segundo caso, ambos os casos importados. Poucos dias depois, no dia 20 de março de 2020 o MS publicou a portaria 454 declarando o estado de transmissão comunitária do coronavírus no Brasil (Brasil, 2020a).

O Brasil é o sexto país do mundo mais afetado pela Covid-19 em números absolutos e o segundo país com o maior número de mortes registradas, atrás apenas dos Estados Unidos. Até 13 de novembro de 2023, foram registrados mais de 771 milhões de casos e mais de 6,9 milhões de mortes por Covid-19 no mundo, nesse mesmo período o Brasil registrou a marca de mais de 704 mil mortes pela doença (World Health Organization, 2023). No estado do Ceará já se acumulam mais de 3,6 milhões de casos notificados e mais de 28 mil óbitos ocasionados pela pandemia (Ceará, 2023).

Emergente nos últimos anos, a Covid-19 trouxe como um de seus principais sintomas a síndrome respiratória aguda grave (Habas *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 é responsável por diversas complicações respiratórias nos seres humanos, podendo variar de casos assintomáticos, manifestações clínicas leves, até casos severos e críticos que exigiram hospitalização. Em casos mais críticos os pacientes apresentam dispneia, pneumonia grave, sepse, necessidade de suporte respiratório e internação em unidades de terapia intensiva (Fisher *et al.*, 2020).

No Brasil, desde o primeiro caso registrado surgiram vários picos da doença, ficando conhecido como ondas de Covid-19, estando associado principalmente ao aumento acentuado no número de casos em determinado período de tempo. Os anos de 2020 e 2021 foram marcados pela primeira e segunda onda respectivamente e com o surgimento de novas variantes com um maior poder de transmissão (Instituto Butantan, 2021).

Coronavírus são microrganismos altamente mutáveis e que desenvolvem mecanismos de defesa contra o sistema imunológico. Deste modo, a infecção por SARS-CoV-2 persistiu, o vírus replicou-se ativamente e novas variantes foram disseminadas pelo mundo (Alpert *et al.*, 2021). A alta transmissibilidade apresentada pelas variantes de SARS-CoV-2, se deveu a alterações nas interações do agente com as células hospedeiras e algumas dessas variantes foram caracterizadas como: B.1.1.7, chamada de Alfa; B.1.351, chamada de Beta; P.1, chamada de Gama; B.1.617.2, chamada de Delta; B.1.1.529, chamada de Ômicron (Hoffmann *et al.*, 2021).

Vale destacar que o Brasil passou por uma forte onda de negação, (conhecida como *negacionismo*) em relação a gravidade da Covid-19, sendo evidenciados pelas constantes trocas de administração do MS, o não repasse de verbas para o Sistema Único de Saúde (SUS) para o enfrentamento da pandemia e a falta de estratégia e empenho na compra de vacinas, disponíveis no mercado desde 2020, atrasando o programa vacinal brasileiro. Todos esses fatores levaram o Brasil a um grande fracasso no enfrentamento da pandemia, que se refletiu não somente pelos números recordes de casos e mortes, mas também no agravamento da crise social do Brasil (Paes-Sousa, 2021).

1.2 Resistência microbiana

Desde a descoberta da Penicilina por Alexander Fleming, as bactérias se mostraram capazes de desenvolver mecanismos para sobreviver à ação dos antimicrobianos. Atualmente, o mecanismo de resistência das bactérias frente ao leque terapêutico existente vem se tornando um problema de saúde pública no mundo. Muitos especialistas vêm alertando sobre o crescente aumento de resistência bacteriana, evidenciado durante a pandemia de Covid-19 (OPAS, 2022).

A resistência microbiana (RM) é caracterizada pela capacidade de alguns microrganismos (bactérias, fungos, parasitas e vírus) em resistir à ação farmacológica específica, com diminuição ou na perda total de sua eficácia para debelar a infecção. O que leva

ao agravamento de enfermidades, prolongamento das internações e necessidade de iniciar terapias combinadas que aumentam os riscos de efeitos adversos e mortes (Brasil, 2020).

A RM ocorre quando os microrganismos sofrem alterações que modificam sua estrutura e sua funcionalidade e quando expostos a antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirais, antimaláricos ou anti-helmínticos) são selecionados e, por conseguinte são chamados de resistentes, multirresistentes ou pan-resistentes. Como resultado, os medicamentos se tornam ineficazes e as infecções persistem, aumentando o risco de propagação para outros indivíduos (OMS, 2020). É um fator associado ao aumento no tempo de internação, o que leva ao crescimento dos custos com tratamento e nas taxas de morbimortalidade dos pacientes.

Os milhões de casos de Covid-19 que ocorreram pelo mundo, aliado ao uso indiscriminado de antimicrobianos causaram uma preocupação global com o risco de RM (Langford *et al.*, 2021). A hospitalização por longos períodos, de modo especial em unidades de terapia intensiva (UTI), associado ao uso de dispositivos invasivos são conhecidos fatores de risco para as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), além de poder aumentar a disseminação de agentes patogênicos resistentes aos antibióticos. Durante o primeiro surto registrado pela SARS-CoV-2 em Wuhan, China, ocorreu mortes em 31% dos casos de pneumonia associada à ventilação mecânica (Khor *et al.*, 2020).

Os microrganismos podem ser classificados ainda como multirresistentes (MR) de acordo com critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Existem três categorias de microrganismos MR, sendo elas: a) multidrogas resistentes (MDR) que acontece quando os microrganismos são resistentes a um ou mais antimicrobianos de três ou mais categorias testadas; b) extensivamente resistentes a drogas (XDR), que são aqueles resistentes a um ou mais antimicrobianos em quase todas as categorias, exceto uma ou duas; c) pan-resistência (PDR), quando são resistentes a todos os agentes antimicrobianos testados (Magiorakos *et al.*, 2012). É necessário compreender a incidência de coinfeção de microrganismos MRs em pacientes acometidos por Covid-19 e o perfil de susceptibilidade desses agentes aos antimicrobianos, para que seja realizada a prevenção e uma terapia antimicrobiana eficaz.

As UTIs são consideradas como reservatórios frequentes de microrganismos multirresistentes, pois além do risco intrínseco de transmissão de agentes infecciosos entre os pacientes ainda há o uso excessivo de antimicrobianos. As infecções mais frequentemente documentadas nesses ambientes são: infecções pulmonares, principalmente associados à ventilação mecânica; infecções urinárias; infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS), a

maioria associada a cateteres centrais; infecções intra-abdominais e infecções de sítio cirúrgico (Brasil, 2004).

A OMS em parceria com a Divisão de Doenças Infecciosas, da Universidade de Tübingen, na Alemanha, construíram uma lista com 12 famílias de bactérias resistentes aos antibióticos e que representam uma grande ameaça à saúde, necessitando da promoção de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos antibióticos. Foram divididas por níveis de prioridades, sendo as de prioridade crítica: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos e Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos e produtora de Betalactamases de Espectro Estendido (ESBL); com prioridade alta: *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina, *Campylobacter spp* resistente a fluoroquinolona, *Salmonelas* resistentes a fluoroquinolona e *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a cefalosporinas ou fluoroquinolona; e as de prioridade média: *Streptococcus pneumoniae* não suscetível à penicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina e *Shigella spp* resistente a fluoroquinolona (OMS, 2017).

O uso de antibióticos de amplo espectro como azitromicina e levofloxacina durante a pandemia também contribui para um aumento na RM, pois não são eficazes no tratamento de infecções virais. As prescrições realizadas de forma equivocada por pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ocasionaram um aumento da pressão seletiva, proporcionando a disseminação de microrganismos multirresistentes (Langford *et al.*, 2021).

Com base em Feng *et al.* (2021) e Rawson *et al.* (2020), o agravamento dos casos de Covid-19 associados a microrganismos secundários parece ainda não está bem elucidada, podendo ser ocasionado devido à falta de um antiviral específico para SARS-CoV-2 e a dificuldade em fazer a diferenciação das bactérias que obtêm vantagens das alterações provocadas pelo vírus na fisiologia e na imunidade do pulmão, promovendo o uso generalizado e empírico de antibióticos nos pacientes diagnosticados pela doença .

1.3 Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)

A presença de microrganismos MR em infecções e colonizações é considerada uma fonte de grande importância na propagação de linhagens resistentes entre os hospitais e está diretamente relacionada à piora do quadro clínico dos doentes que permanecem internados (Sutherland e Barber, 2017; Blanco *et al.*, 2018). A transmissão no ambiente hospitalar entre os

pacientes colonizados e susceptíveis, por meio de equipamentos contaminados, manipulação dos profissionais de saúde ou por dispersão de aerossóis aumentam os números de IRAS e consequente mortalidade (Landelle *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado na UTI do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, observou aumento expressivo de alguns microrganismos (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*), no comparativo entre o período pré-pandemia com o período pandêmico. Porém a *Klebsiella pneumoniae* resistente a Polimixina B destacou-se, apresentando um aumento expressivo no período pandêmico (Gaspar; Bollela; Martinez, 2021).

Os fatores de risco determinantes das IRAS dependem do ambiente onde é prestado o atendimento, da condição em que se encontra os pacientes e do nível de conhecimento dos profissionais da saúde sobre infecções hospitalares (Khan, 2017). Com o intuito de mitigar o aumento de infecções, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendou várias práticas necessárias para a prevenção das IRAS e para melhorar a segurança do paciente, como a correta higienização das mãos, realização de culturas de vigilância, limpeza e desinfecção ampliada do ambiente (CDC, 2020). No mesmo sentido a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou algumas medidas exitosas em outros países para conter o avanço de microrganismos MRs, as principais foram: reforçar medidas de precaução, principalmente na higienização das mãos; precaução de contato até que as culturas em vigilância para estes microrganismos estejam negativas; orientação e educação das equipes de saúde; aprimoramento das técnicas de limpeza e desinfecção dos ambientes; melhoria na comunicação e troca de informações pertinentes aos microrganismos MRs dentro e entre as instituições de saúde (Brasil, 2021b).

A resistência bacteriana se torna bem mais preocupante em pacientes acometidos por algum tipo de infecção, seja viral ou bacteriana, assistidos no ambiente hospitalar. Estes doentes estão mais susceptíveis a microrganismos MRs, gerando consequências na maioria das vezes irreversíveis e promovendo o aumento da morbimortalidade. Segundo estudos da OMS, a partir de 2050 serão mais de 10 milhões de vítimas ao ano, que virão a óbito por conta das superbactérias, números que poderão disparar pelo uso abusivo e inespecífico de antibacterianos na pandemia por Covid-19 (O'Neill, 2016).

Entre os problemas mais comuns enfrentados na assistência à saúde estão as IPCS, onde aproximadamente 60% das bacteremias associadas ao ambiente hospitalar estão relacionadas a algum dispositivo intravascular. A utilização de cateteres venosos centrais (CVC), em especial os de curta permanência, está entre os fatores de riscos mais recorrentes para as IPCS. Em

pacientes internados em UTI nos Estados Unidos da América, cerca de 50% necessitaram da inserção de pelo menos um CVC (Rupp; Majorant, 2016).

Nesse contexto, destaca-se a atuação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), estabelecendo regras e normativas a serem seguidas pelos profissionais de saúde, de forma a minimizar os riscos de infecções hospitalares e óbitos por causas inerentes à patologia apresentada pelos pacientes que se encontram internados na unidade hospitalar (Costa, 2019).

Em 2019, laboratórios de saúde pública de diversos estados brasileiros enviaram cerca de mil isolados bacterianos resistentes a antibióticos, para que fossem aprofundados os estudos desses cultivos pelo Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar de Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). A ANVISA e MS instituíram a IOC/Fiocruz como laboratório de retaguarda da Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. Em 2020, o primeiro ano da pandemia no Brasil, o número de amostras positivas enviadas passou para quase dois mil. Em 2021, apenas entre o período de janeiro a outubro, o número de amostras positivas cresceu ainda mais, chegou a 3,7 mil, obtendo um quantitativo três vezes maior que em 2019, período pré-pandemia (Fiocruz, 2021).

Dentre as IRAS, destacam-se as IPCS, pela gravidade da apresentação e risco de morte envolvido. De modo que, a chegada da pandemia de COVID-19 diante do já crescente número de bactérias e fungos resistentes, da necessidade de utilização de cateteres centrais pela gravidade dos casos e dificuldade na implementação de medidas de prevenção de infecção hospitalar, causou o agravamento de um cenário reconhecidamente severo. Torna-se necessário, portanto, conhecer o perfil de resistência desses microrganismos ameaçadores, para que seja tomada medidas eficazes no controle e tratamento destes agentes que invadem a corrente sanguínea.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar mudanças no perfil de resistência de agentes causadores de infecções primárias de corrente sanguínea laboratorial durante a pandemia de Covid-19 em UTIs de um hospital privado de Fortaleza.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Investigar o perfil microbiológico de agentes isolados de IPCS laboratorial em UTI, durante a pandemia por Covid-19 e também no período pré pandemia;
- b) Identificar o perfil de antibióticos mais utilizados, suas respectivas classes terapêuticas e tempo de uso, nos períodos pré-pandemia e pandemia;
- c) Verificar o tempo de permanência na UTI dos pacientes do estudo quando comparados os períodos pré-pandemia e pandemia;
- d) Verificar a mortalidade dos pacientes em estudo, quando comparados os períodos pré-pandemia e pandemia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 IRAS e Covid-19

O termo Infecção Hospitalar (IH) foi aos poucos dando lugar ao termo IRAS, pois o último reflete de forma mais completa o risco de aquisição. De acordo com ANVISA (2021), as IRAS são definidas como uma infecção adquirida após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação, que se relacione a estes eventos e que atenda às seguintes situações:

- a) Se o período de incubação do agente causador da infecção for desconhecido e não houver evidência clínica ou dados laboratoriais de infecção no momento da internação, fica convencionado como IRAS toda manifestação clínica de infecção que se apresente a partir do terceiro dia de internação, sendo o D1 o dia da internação;
- b) Quando se desconhece o período de incubação do agente etiológico e desde que não haja evidência laboratorial ou clínica de infecção no momento do procedimento de assistência à saúde, considera-se IRAS toda manifestação clínica de infecção que se apresente a partir da realização do procedimento, estando o paciente internado ou não.

As IRAS apresentam características multifatoriais, pois estão diretamente associadas a fatores intrínsecos e extrínsecos, destacando-se o estado nutricional do paciente, a gravidade da doença, a origem dos diagnósticos terapêuticos e dos procedimentos realizados, além do tempo de internação. Esses fatores causam reflexos sociais e econômicos, pois podem prolongar o tempo de internação do paciente, aumentar a morbidade e favorecer o crescimento e o desenvolvimento de cepas MR (Sousa *et al.*, 2015).

A pandemia de Covid-19 criou condições favoráveis para a disseminação de microrganismos resistentes nos serviços de saúde. O aumento no tempo de hospitalização dos pacientes infectados, o uso prolongado de dispositivos invasivos, números de profissionais reduzidos, a utilização empírica de antimicrobianos de amplo espectro e a dificuldade em implementar medidas de prevenção e controle de infecções, foram algumas das condições responsáveis pela proliferação de microrganismos resistentes (Brasil, 2021).

Após a chegada da Covid-19 a RM ganhou força, impulsionada pelo aumento do uso de antibióticos para tratar supostas coinfeções bacterianas, ou da dificuldade em diferenciá-las da

Covid-19. Outras causas seriam a precariedade de práticas de prevenção e controle nos sistemas de saúde sobrecarregados, além do déficit de recursos humanos e financeiros que seriam destinados a outras finalidades. É estimado que a RM tenha aumentado o número de mortes por Covid-19, pelas infecções secundárias que impactaram negativamente no desfecho dos casos graves e gravíssimos de Covid-19 (OPAS, 2021).

O uso de antibióticos em pacientes com o SARS-CoV-2 supera a incidência de infecções secundárias e coinfeções durante a pandemia de Covid-19. Enquanto 7 a 8% dos pacientes hospitalizados de forma geral e 14% dos pacientes internados em UTI apresentaram algum tipo de infecção secundária (sepse, pneumonia nosocomial), 72% dos pacientes receberam antibióticos de amplo espectro (Rossato *et al.*, 2020). A incidência de infecções secundárias notificadas foi de 10 a 15%, enquanto a taxa de utilização de antibióticos no ambiente hospitalar foi de 94 a 100% (Lansbury *et al.*, 2020).

Este crescente uso de antibióticos acelerou a diminuição de atividade de medicamentos tanto de uso corrente, quanto antibióticos altamente eficazes para tratar infecções bacterianas graves e com alto risco, como os carbapenêmicos e a colistina (polipeptídico), utilizados como último recurso para infecções por bactérias gram-negativas MR (OPAS, 2021).

A depender do local primário da infecção, podem existir medidas de controle da fonte, localizando os tipos de microrganismos e dispositivos que possam estar infectados. Em até 60% das infecções hospitalares existe a participação de biofilmes, podendo estar associado a dispositivos invasivos como cateteres e próteses. Esses biofilmes se desenvolvem ao aderir uma superfície submersa, produzindo polímeros extracelulares, promovendo a estruturação da matriz e facilitando sua adesão (Brasil, 2008).

Para atribuir a infecção ao serviço hospitalar ou a alguma unidade dentro do mesmo, a ANVISA estabelece alguns critérios: 1) paciente deverá estar internado no dia da infecção, 2) em casos de transferência ou admissão, a infecção será atribuída ao local de origem do paciente, quando a infecção ocorrer no D1 ou no dia seguinte o D2 da transferência/admissão; 3) a partir do D3 a infecção será atribuída ao serviço/unidade de destino (Brasil, 2021b).

3.2 Infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS)

As IPCS podem ser divididas em casos de hemocultura positiva e as que são descritas somente de acordo com critérios clínicos. Ambas necessitam de vigilância, pois apresentam consequências sistêmicas graves e sepse (Brasil, 2013).

As IPCS se subdividem em Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Laboratorial (IPCSL) e em Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Clínica (IPCSC). As IPCSL são aquelas que possuem a confirmação laboratorial, inclusive com a indicação do patógeno, já a IPCSC não possui a confirmação laboratorial, preenchendo apenas critérios clínicos (Brasil, 2017b).

Para que a IPCS seja considerada laboratorial em paciente adulto, um dos critérios abaixo deve ser preenchido:

- a) O paciente deve ter uma ou mais hemocultura positiva coletada, preferencialmente de sangue periférico e o patógeno não deve estar relacionado com infecção em outro sítio.
- b) Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), oligúria (volume urinário <20 ml/h), tremores, hipotensão (pressão sistólica menor ou igual a 90mmHg), sem que estejam relacionados a infecções em outros sítios;
Possuir duas ou mais hemoculturas (em diferentes punções com intervalo máximo de 48 horas) com contaminantes comuns de pele (exemplo: difteróides, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, *Staphylococcus coagulase negativa*).

Já para que a IPCS em pacientes adultos seja considerada clínica, os seguintes critérios devem ser preenchidos:

- a) Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), oligúria (volume urinário <20 ml/h), tremores, hipotensão (pressão sistólica menor ou igual a 90 mmHg), sem que esses sintomas estejam relacionados a infecções em outros sítios;
- b) Todos os seguintes critérios: hemocultura negativa ou não realizada; nenhuma infecção aparente em outro sítio; médico institui terapia antimicrobiana para sepse.

As IPCS estão em quase sua totalidade relacionadas a cateteres venosos centrais. As Infecções de Corrente Sanguínea Relacionadas a Cateteres Centrais (ICSRC) apresentam mortalidade de 10 até 40%, prolongam o tempo de internação e aumentam os custos do hospital. Nos Estados Unidos da América (EUA) a mortalidade atribuída a este tipo de infecção ultrapassa os 10%, podendo chegar até a 25% em pacientes de maior risco (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2015).

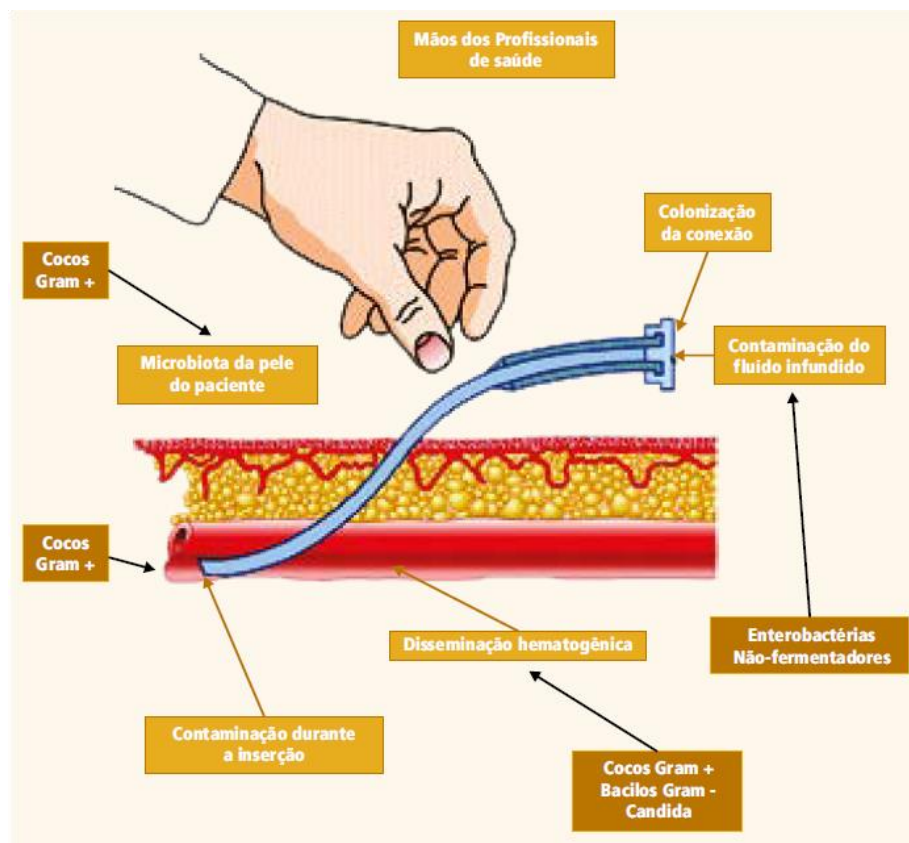
Segundo as diretrizes de vigilância epidemiológica da Rede Nacional de Segurança na Assistência à Saúde (NHSN) e do CDC as IPCS só são classificadas como associadas ao CVC

se o mesmo estiver presente no momento do diagnóstico da infecção ou até 48 horas após a sua retirada (CDC, 2011).

Ainda nos EUA, a cada ano os CVC podem causar 80.000 IPCS e até 28.000 mortes em pacientes de UTI. Na América Latina estima-se que as Infecções de Corrente Sanguínea (ICS) associadas a cateteres centrais cheguem a 7 episódios por 1.000 cateteres-dia, enquanto na Europa e nos EUA estima-se 2 a 3 episódios por 1.000 cateteres-dia (Rupp; Majorant, 2016).

Essas infecções podem ser decorrentes de diversas fontes de contaminação (Figura 1). Por colonização extraluminal, através da formação de biofilmes ao redor do dispositivo; pelas bactérias presentes na pele; colonização intraluminal geralmente em decorrência do longo tempo de permanência do cateter; infusão de soluções contaminadas por práticas inadequadas e falha no preparo das soluções; ou raramente, pela disseminação hematogênica através da colonização da ponta do dispositivo (Brasil, 2017).

Figura 1 – Fontes de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS)



Fonte: (Brasil, 2017)

Os principais microrganismos que estão envolvidos nas infecções relacionadas ao acesso vascular dependem do tipo de acesso utilizado e da fonte de contaminação. Em acessos periféricos os principais agentes são: *Staphylococcus coagulase negativo*, *Staphylococcus*

aureus e *Candida spp.* Quando se trata de acessos centrais, além dos citados anteriormente, destacam-se enterobactérias, micobactérias e fungos (EBSERH, 2018).

Dentre as principais complicações relacionadas ao acesso vascular destacam-se: celulite peribolsa do cateter implantável, celulite periorifical, infecção do túnel subcutâneo, infecção do segmento intravascular, tromboflebite séptica, sepse e infecções metastáticas (pneumonia, endocardite e endoftalmite) (EBSERH, 2018).

Para realizar a pesquisa de microrganismos na corrente sanguínea, a hemocultura é considerada o principal exame a ser utilizado. Realizado em pacientes com suspeita de quadros infecciosos como: febre de origem desconhecida, endocardite, sepse, meningite, pneumonia, infecções em imunossuprimidos e bacteremia. Deve ser observada a técnica antiséptica utilizada para evitar a contaminação da hemocultura, evitar o diagnóstico incorreto e uso de antimicrobianos desnecessários (PNCQ, 2019).

No Brasil, *Staphylococcus spp.* possui um papel de destaque nas IPCS, pode ser considerado apenas um contaminante e estar relacionado a uma coleta inadequada, mas pode ocorrer também em pacientes com cateteres implantados ou em neonatos. Observa-se que esse microrganismo apresenta elevada resistência à oxacilina, sendo necessário a utilização de glicopeptídeos (Brasil, 2008).

3.3 Classificação das drogas antimicrobianas mais utilizadas

A caracterização do microrganismo é uma etapa decisiva para combatê-lo de forma apropriada. Avaliação rápida das características morfológicas, realizada nos líquidos orgânicos através da coloração de Gram pode ser útil para orientar a escolha do fármaco apropriado, porém para se chegar a um diagnóstico conclusivo, geralmente é necessário fazer o cultivo do mesmo para determinar a sua suscetibilidade aos antimicrobianos (Procop *et al.*, 2018). A identificação definitiva pode exigir outras técnicas laboratoriais, como a identificação de antígenos, de DNA ou RNA ou até a detecção de uma resposta imune ou inflamatória do hospedeiro contra o microrganismo (Figura 2).

Figura 2 – Algumas técnicas laboratoriais para o diagnóstico de doenças microbianas.

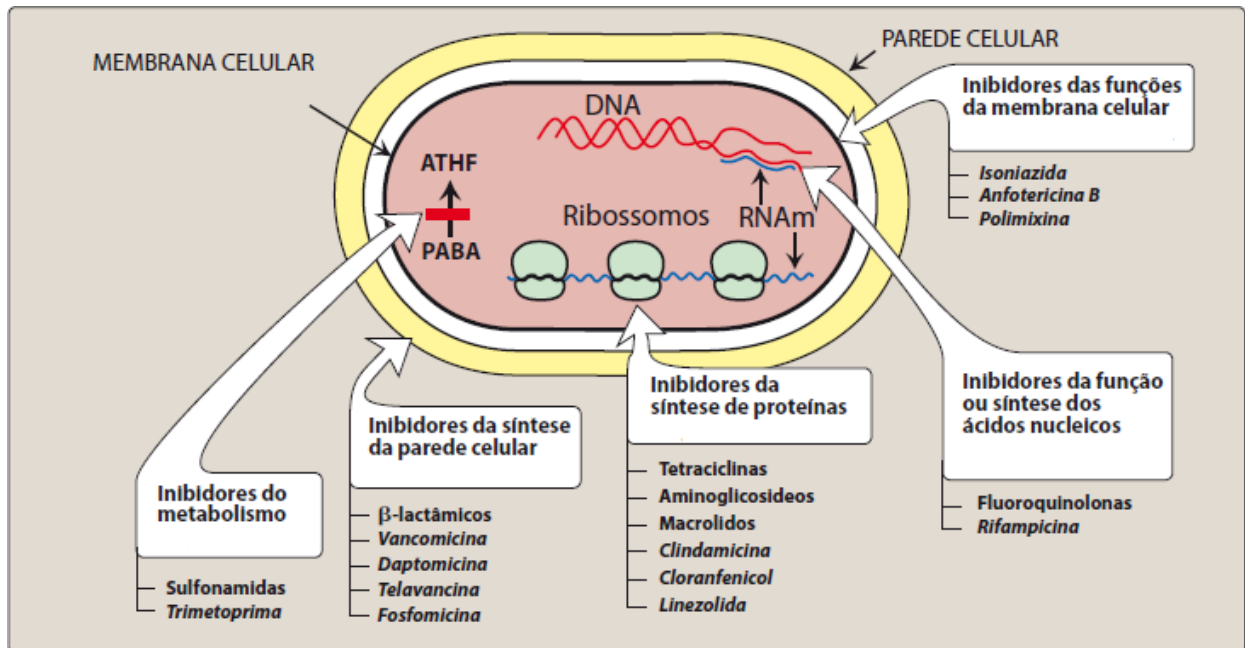


Fonte: (Clark *et al.*, 2013)

Os antimicrobianos correspondem a uma das maiores parcelas de medicamentos que são consumidas com frequência em hospitais e pela comunidade. Porém, esse grupo farmacológico é o único que não afeta somente as pessoas que utilizam, mas também interfere de forma substancial no meio ambiente, por alteração da ecologia microbiana. Diversos estudos têm demonstrado que aproximadamente 50% das prescrições desses fármacos são feitas de forma equivocada, além disso o uso excessivo dos mesmos contribui não só para a seleção de cepas resistentes, mas também acende o alerta para os eventos adversos, altos custos e morbimortalidade elevada (Brasil, 2017a).

Os fármacos antimicrobianos podem ser classificados de várias formas, de acordo com a sua estrutura química, pelo seu mecanismo de ação ou por sua ação contra tipos particulares de microrganismos. A figura 3 representa a classificação dos principais antibióticos de acordo com o seu local de ação na célula bacteriana.

Figura 3 – Classificação de alguns antibacterianos de acordo com seu local de ação.



Fonte: (Clark *et al.*, 2013)

Para que o fármaco antimicrobiano possa exercer sua atividade, o mesmo deverá atingir uma concentração ideal no local da infecção, sendo capaz de atravessar de forma ativa ou passiva a parede celular, além de apresentar afinidade pelo sítio de ligação presente no interior da bactéria, permanecendo tempo suficiente para exercer seu efeito inibitório (Brasil, 2017a).

Os antibióticos também são caracterizados como bactericidas, quando destroem as bactérias, e os bacteriostáticos são aqueles que evitam apenas a multiplicação dos microrganismos, permitindo que o sistema imune elimine aquelas persistentes. Na maioria das infecções, ambos parecem igualmente eficazes, porém em condições de imunossupressão ou se o indivíduo já apresenta infecção grave, como uma meningite ou uma endocardite bacteriana, um antibiótico bactericida costuma ser mais eficaz (Rang *et al.*, 2019).

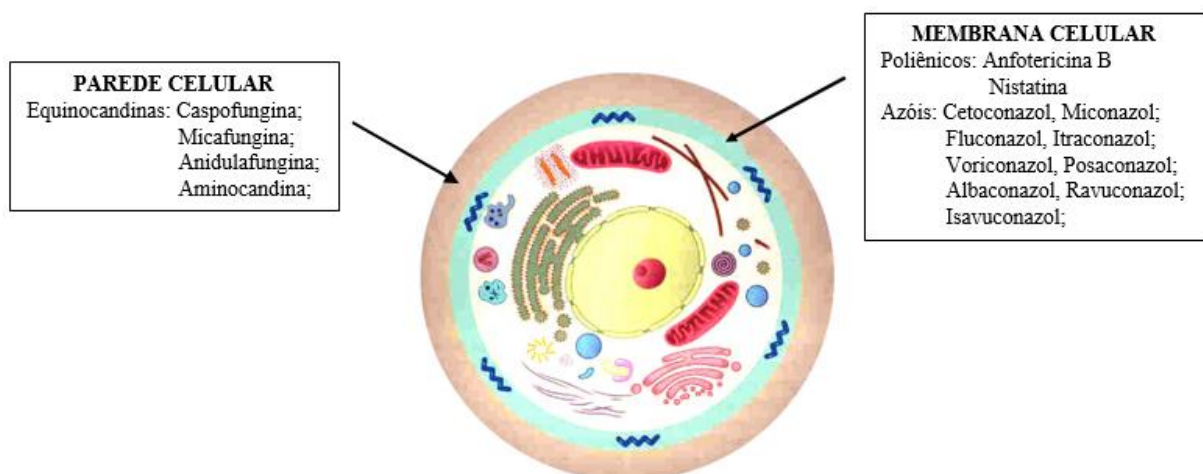
Assim como as bactérias, os fungos também são responsáveis por causar doenças infecciosas. As infecções fúngicas mais comuns acontecem de formas superficiais, cutâneas e subcutâneas, mas existem as micoses sistêmicas, que são mais difíceis de tratar e que em geral ameaçam a vida. Ao contrário das bactérias, os fungos são eucariontes e apresentam uma parede celular rígida formada por quitina ao invés de peptideoglicano, sua membrana celular é composta por ergosterol, em vez do colesterol, encontrado em membrana de mamíferos, mas por estas similaridades, os antifúngicos podem causar mais danos às células dos homens (Clark *et al.*, 2013).

A membrana celular, seja de uma célula fúngica ou humana, apresenta um papel fundamental na replicação e divisão celular. Uma das preocupações no desenvolvimento dos antifúngicos ao longo do tempo tem sido como fazer o antifúngico agir somente sobre a membrana celular dos fungos, deixando a dos seres humanos intocáveis (Allevato; Negroni; Galimbert`, 2007).

Essas características químicas são úteis para o direcionamento de fármacos contra as infecções fúngicas. Nas últimas décadas houve um aumento dessas infecções, de forma que a candidemia é uma causa significativa de fungemia. Esse aumento na incidência de novos casos está geralmente associado a indivíduos que apresentam algum tipo de supressão imune (Clark *et al.*, 2013).

Os fármacos antifúngicos podem ser classificados de acordo com sua origem, estrutura ou local de ação. Quanto ao mecanismo de ação, os azóis atuam inibindo a síntese do ergosterol através da inibição da citocromo P-450, provocando o acúmulo de esteróis intermediários tóxicos, interrompendo o crescimento do fungo; os polienos se ligam ao ergosterol da membrana citoplasmática do fungo e alteram a permeabilidade da membrana, formando poros (Allevato; Negroni; Galimbert`, 2007); as equinocandinas atuam na parede celular do fungo, inibindo a síntese de glucanos essenciais para a parede celular, provocando um estresse em decorrência da osmose, causando a sua morte (Torres, 2018). A figura 4 representa a classificação dos principais antifúngicos de acordo com o seu local de ação na célula.

Figura 4 – Classificação de alguns antifúngicos de acordo com seu local de ação



Fonte: (Ishida, 2019)

A suscetibilidade de alguns microrganismos pode se alterar ao longo do tempo, mesmo que seja tratado por um fármaco específico. Diante disso é necessário que o médico conheça a

sensibilidade do patógeno frente ao tratamento a ser utilizado, porém em muitos casos não é possível aguardar o período para a realização do teste de suscetibilidade, pois em pacientes criticamente doentes o atraso na terapia poderá ser fatal, resultando no início do tratamento de forma empírica, com base nos sinais e sintomas expressos pelo quadro clínico do paciente ou, influenciada pelo local da infecção e ainda através da identificação inicial do microrganismo pelo Gram (Tortora; Funke; Case, 2017).

As bactérias são consideradas resistentes quando o seu crescimento não é inibido pela maior concentração do antibiótico que pode ser tolerada pelo hospedeiro. Alguns microrganismos são naturalmente resistentes a um tipo de antibiótico, porém algumas espécies sensíveis podem desenvolver cepas resistentes e com maior virulência, por meio de mutações espontâneas ou resistência adquirida e seleção (Clark *et al.*, 2013).

Embora não seja necessariamente o melhor, o método de disco-difusão ou teste de Kirby-Bauer ainda é utilizado em localidades que não possuem recursos suficientes para utilizar os sistemas automatizados, para determinação da atividade antimicrobiana (Figura 5). Em uma placa de Petri contendo meio de cultura ágar sólido ocorrerá a inoculação do microrganismo a ser testado na superfície da mesma, logo em seguida, são distribuídos no meio de cultura discos de papel impregnados com os antimicrobianos em concentrações conhecidas. Quanto mais distante o antimicrobiano se difundir no disco durante a incubação, menor será a concentração a ser utilizada. Se o fármaco for efetivo contra o microrganismo que está sendo testado, se formará ao redor do disco uma zona de inibição após o período de incubação padronizado. O diâmetro da zona pode ser medido, e quanto maior o diâmetro da zona de inibição, maior será a suscetibilidade do microrganismo ao antibiótico. Diante de uma tabela padronizada para o fármaco e a concentração a ser utilizada, o microrganismo pode ser classificado em sensível, intermediário ou resistente (Tortora; Funke; Case, 2017).

Figura 5 – Método de discodifusão para determinação da atividade de antimicrobianos.



Fonte: (Tortora; Funke; Case, 2017).

Poucas classes de antimicrobianos foram inseridos no mercado desde o ano 2000, alguns desses fármacos produzidos recentemente pertencem a uma nova classe ou passaram por alguma modificação molecular a partir de alguma classe já existente. Destaca-se nas últimas décadas alguns fármacos liberados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de microrganismos MR, são eles: linezolida (2000), ertapenem (2001), daptomicina (2003), tigeciclina (2005), doripenem (2007), dentre outros (Queiroz *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos é muito complexo, pois exige anos de pesquisas e muito investimento financeiro das indústrias farmacêuticas, além da dificuldade na descoberta de novos mecanismos de ação capazes de neutralizar cepas resistentes a outros fármacos. Esses fatores mostram um processo vagaroso e que não acompanha o ritmo de resistência desses microrganismos, onde a descoberta de novos fármacos não resolve integralmente o problema, pois o acesso à grande parcela da população ainda ficará restrita pelo seu elevado custo (Queiroz *et al.*, 2012).

3.4 Mecanismos de resistência bacteriana e os principais microrganismos causadores de IRAS

Um dos fatores que mais contribui para o aumento da resistência é o uso inadequado dos antimicrobianos no ambiente hospitalar, associado a dificuldade prática nas rotinas de controle de infecção hospitalar, principalmente em UTI. A OMS elegeu a RM como uma das

dez maiores ameaças à saúde pública global, estimando que até 2050 esse problema causará a morte de 10 milhões de pessoas por ano, acompanhado de um prejuízo de 100 trilhões de dólares. Atualmente morrem 700 mil pessoas por ano decorrente de doenças causadas por microrganismos resistentes aos tratamentos disponíveis (Brasil, 2019).

Os microrganismos resistentes são capazes de se adaptar a pressões ambientais de várias maneiras efetivas, e sua resposta à pressão exercida pelos antibióticos não é uma exceção. Em consequência dessa pressão antibiótica, microrganismos Gram-negativos com novos mecanismos altamente resistentes vêm sendo descritos. Quantidades muito maiores de antibióticos vêm sendo utilizadas na agricultura para estimular o crescimento e também para evitar infecções em animais, contribuindo para a pressão da seleção que leva ao desenvolvimento de microrganismos cada vez mais resistentes (Katzung, 2014).

Algumas bactérias de maior significado clínico são expressas na tabela 1, com seus respectivos mecanismos de resistência, podendo algumas cepas se tornarem resistentes a mais de um antibiótico.

Tabela 1 – Mecanismos de resistência antimicrobiana de bactérias clinicamente significativas

Continua

| Tipo de bactéria | Classe do antibiótico | Mecanismo(s) de ação | Outro(s) mecanismo(s) |
|----------------------------|--|---|--|
| <i>Staphylococcus spp.</i> | Penicilinas | Betalactamase (penicilinase) | Alteração das PBPs |
| | Penicilinas resistentes às penicilinas | Alteração das PBP (genes <i>mecA</i> e <i>mecB</i>) | Limítrofe: PBP alteradas; metiltransferase; hiperprodução de betalactamase |
| | Fluoroquinolonas | Refluxo ativo; DNA-girase alterada | Transporte reduzido através da membrana |
| | Eritromicina e/ou clindamicina | Alterações dos alvos ribossômicos (constitutivas ou induzíveis) | Efluxo ativo da eritromicina |
| | Glicopeptídeos | Alterações das proteínas de ligação na parede celular | Aquisição de um gene <i>vanA/B</i> (rara até hoje) |

Tabela 1 – Mecanismos de resistência antimicrobiana de bactérias clinicamente significativas

Continuação

| Tipo de bactéria | Classe do antibiótico | Mecanismo(s) de ação | Outro(s) mecanismos (s) |
|---------------------------|------------------------------|--|--|
| <i>Enterococcus spp.</i> | Betalactâmicos | Alteração da parede celular; PBP com afinidade baixa | Betalactamase |
| | Aminoglicosídeos | Intrínseco; transporte reduzido através da membrana Nível alto: enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (EMA) | Alterações dos locais de ligação ribossômicos |
| <i>Enterococcus spp.</i> | Glicopeptídeos | Alterações das proteínas de ligação à parede celular | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | Betalactâmicos | Betalactamases; difusão reduzida ou alteração das porinas | Alterações das PBP; força motriz protéica reduzida; ESBL; carbapenemases (p. ex., KPC, NDM etc.) |
| | Aminoglicosídeos | EMA; difusão reduzida ou alteração das porinas | |
| | Fluoroquinolonas | Alteração da DNA-girase | Alteração do transporte através da membrana externa |
| | Tetraciclina | Efluxo ativo | |
| | SXT | Alterações dos alvos enzimáticos | |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | Betalactâmicos | Betalactamases; difusão reduzida ou alteração das porinas | PBP alteradas; força motriz proteica baixa; metalobetalactamases (MBL). |

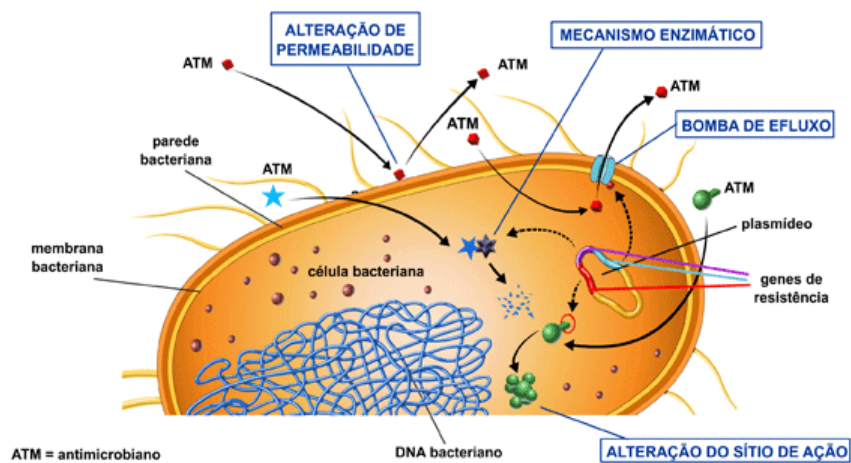
Tabela 1 – Mecanismos de resistência antimicrobiana de bactérias clinicamente significativas

| | | | Conclusão |
|---------------------------|------------------|---|---|
| | Aminoglicosídeos | EMA; difusão reduzida ou alteração das porinas | |
| | Fluoroquinolonas | Alteração da DNA-girase | Alteração do transporte através da membrana externa |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | Betalactâmicos | Betalactamases; difusão reduzida ou alteração das porinas | Alterações das PBP; força motriz proteica baixa; carbapenemases (p. ex., enzimas OXA) |
| | Aminoglicosídeos | EMA; difusão reduzida ou alteração das porinas | |
| | Fluoroquinolonas | Alteração da DNA-girase | Alteração do transporte através da membrana externa |

Fonte: (Procop *et al.*, 2018)

Os principais mecanismos de resistência bacteriana estão ilustrados na figura 6 e são descritos como: alteração da permeabilidade da parede celular, mecanismos enzimáticos, exportação ativa de fármacos através de uma bomba de efluxo e alteração do sítio de ação dos fármacos (Rang *et al.*, 2019).

Figura 6 – Mecanismos de resistência bacteriana



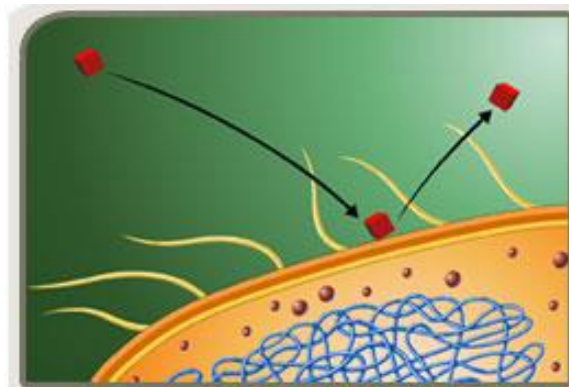
Fonte: (Brasil, 2007)

3.4.1 Alteração da permeabilidade

A permeabilidade limitada é uma propriedade presente na membrana celular externa de lipopolissacarídeos das bactérias Gram-negativas. As porinas são proteínas especiais que concedem permeabilidade a estas membranas, estabelecendo canais específicos para que as substâncias possam passar para o espaço periplasmático e logo em seguida para o interior da célula (Salomão, 2017).

Este mecanismo é responsável pela resistência intrínseca dos bacilos Gram-negativos à eritromicina, penicilina, clindamicina, vancomicina e pela resistência da *P. aeruginosa* ao trimetoprim. Uma alteração em uma porina específica da membrana celular da *P. aeruginosa*, por onde o imipenem se difunde, excluirá o mesmo do seu alvo, fazendo com que esses microrganismos sejam resistentes também ao imipenem (Brasil, 2007).

Figura 7 – Alteração de permeabilidade da célula bacteriana



Fonte: (Brasil, 2007)

3.4.2 Mecanismo enzimático

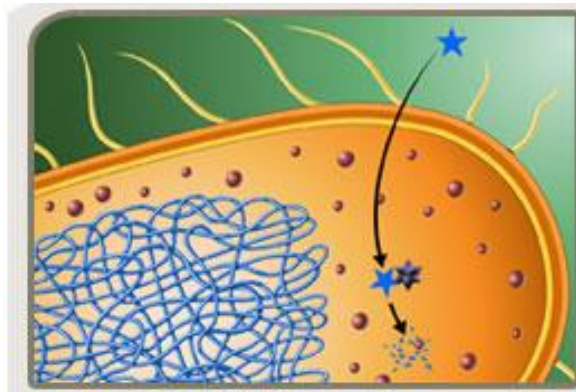
O mecanismo de degradação enzimática dos antimicrobianos é o mais importante e o que acontece com maior frequência. As enzimas β -lactamases hidrolisam uma ligação amida do anel β -lactâmico, destruindo o local de ligação dos antimicrobianos β -lactâmicos, que iriam se ligar às PBPs bacterianas para exercer seu efeito antibacteriano (Rang *et al.*, 2019).

O *S. aureus* possui uma resistência quase universal à penicilina, mediada por uma β -lactamase induzível, codificada por plasmídeo. No combate a essa resistência primária foram desenvolvidos β -lactâmicos capazes de se ligar irreversivelmente às β -lactamases e impedir a sua ação, são elas: ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Esses compostos foram

combinados com as penicilinas para restaurarem a sua atividade contra as β -lactamases presentes em *Staphylococcus* e *Haemophilus*. Nas bactérias Gram-negativas o papel das β -lactamases é bem mais complexo na resistência bacteriana, pois os genes que as codificam estão sujeitos a mutações, expandindo sua atividade enzimática a diversos antimicrobianos β -lactâmicos (Procop *et al.*, 2018).

As ESBL, são mediadas por plasmídeos e são capazes de inativar as cefalosporinas de terceira geração e os monobactâmicos, como acontece com a *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. marcescens* e outros bacilos Gram-negativos produzem β -lactamases mediadas por cromossomos, que quando expostos aos β -lactâmicos produzem resistência às cefalosporinas de terceira geração e combinações de β -lactâmicos com ácido clavulânico ou sulbactam (Brasil, 2007).

Figura 8 – Mecanismo enzimático das células bacterianas

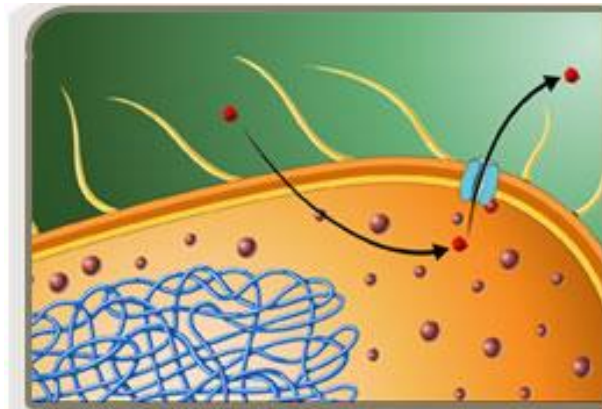


Fonte: (Brasil, 2007)

3.4.3 Bomba de efluxo

A presença de uma bomba de efluxo confere a célula bacteriana o poder de fazer o bombeamento ativo do antimicrobiano do meio intracelular para o meio extracelular, fazendo com que a concentração do fármaco não seja suficiente para lesar ou matar o microrganismo, conferindo resistência a determinados antimicrobianos. A resistência transmitida por plasmídeos, confere a *E. coli* resistência às tetraciclina por efluxo ativo (Brasil, 2007).

Figura 9 – Bomba de efluxo nas células bacterianas



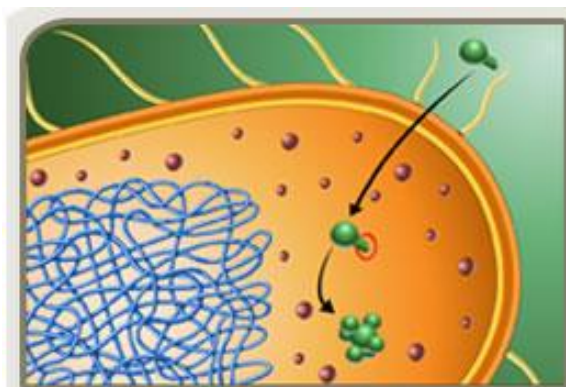
Fonte: (Brasil, 2007)

3.4.4 Alteração do sítio de ação

As bactérias podem adquirir genes que codificam um novo alvo, resistente ao antibiótico e que substitui o alvo já existente. Essa alteração do local alvo onde atua o fármaco, impedindo qualquer efeito inibitório ou bactericida, confere aos microrganismos um dos mais importantes mecanismos de resistência (Rang *et al.*, 2019).

S. aureus resistentes a oxacilina adquiriram o gene cromossômico Mec A e produzem PBP resistente aos β -lactâmicos, suficiente para manter íntegra a parede celular, quando outras PBPs essenciais são inativadas por β -lactâmicos. Um gene recém-adquirido pode modificar um alvo, deixando o microrganismo menos vulnerável ao antimicrobiano (Brasil, 2008).

Figura 10 – Alteração do sítio de ação das células bacterianas



Fonte: (Brasil, 2008)

3.5 Mecanismos de resistência fúngica e os principais microrganismos causadores de IRAS

As infecções fúngicas invasivas (IFIs) tiveram um aumento exponencial em todo o mundo, sendo um problema principalmente entre pacientes hospitalizados, que geralmente são mais vulneráveis e suscetíveis a estes tipos de agentes. Em condições críticas em que o paciente já está bem debilitado, as IFIs podem ser fatais, principalmente se tratando de infecções causadas por fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Candida* (Hernández *et al.*, 2018).

Entre as micoses invasivas, a candidíase e em seguida a aspergilose correspondem em média a 90% das infecções fúngicas, porém existem outras menos frequentes, mas não menos relevantes, que acometem frequentemente pacientes imunodeprimidos com AIDS, transplantados, em uso de imunobiológicos, etc., como a histoplasmose e a criptococose (Hernández *et al.*, 2018).

Candida spp. é o 4º patógeno mais isolado, além de ser a micose invasiva mais comum em paciente de UTI (Hernández *et al.*, 2018). Porém, existe uma grande dificuldade em distinguir a sépsis causada por este fungo daquela causada por bactéria, pois compartilham o mesmo quadro clínico, resultando em uma elevada mortalidade, cerca de 10 a 30% de todas as infecções (Jiménez *et al.*, 2018).

Com a ascensão da pandemia de HIV, além do uso indiscriminado de substâncias lícitas e ilícitas, aumento no número de transplantes, entre outros fatores, aumentou-se a tensão acerca de falhas na terapia antifúngica para vários compostos bem conhecidos e estudados, como o fluconazol, cetoconazol e anfotericina B. Estima-se que o uso abusivo dos mesmos, como profilaxia por longos períodos em pacientes com imunossupressão ou transplantados, aumentam os riscos de surgimento de espécies mais resistentes, principalmente das que causam micoses sistêmicas e onicomicoses (Botero, Puentes-Herrera e A Cortés, 2014).

Para Torres (2018), vários são os seguintes fatores que contribuem para o aumento dos processos de resistência aos antifúngicos:

- a) Diferentes graus de virulência para estirpes diferentes da mesma espécie fúngica;
- b) Tamanho da população;
- c) Falta de determinação da CIM inicialmente;
- d) Formação de biofilmes
- e) Natureza fungistática do medicamento;
- f) Esquema terapêutico;

- g) Farmacocinética e interações medicamentosas;
- h) Local da infecção e gravidade da mesma;
- i) Resposta imune do hospedeiro;
- j) Não adesão ou uso indevido do tratamento pelo paciente.

A resistência clínica dos fungos pode ser caracterizada em intrínseca, primária e secundária. Na resistência intrínseca nenhuma espécie do patógeno é sensível ao fármaco, como ocorre por exemplo com o gênero *Aspergillus* frente a muitos azólicos. A resistência primária ocorre quando uma espécie sensível a determinado fármaco apresenta resistência natural sem nunca ter entrado em contato com o mesmo, devido a mutações aleatórias. A resistência secundária é a que mais apresenta preocupação na prática clínica, pois ocorre quando uma estirpe que antes era sensível a determinado fármaco passa a adquirir resistência ao entrar em contato com o mesmo, como por exemplo a *C. albicans* e a resistência adquirida ao fluconazol (Torres, 2018).

3.5.1 Mecanismos celulares

- a) Assim como acontece com as bactérias, as leveduras podem ter plasmídeos, acontecendo mutações não cromossomais, com expressão gênica transitória, causando resistência epigenética, tornando as leveduras temporariamente resistentes;
- b) Alterações genéticas em estirpes (resistência secundária);
- c) Substituição ou mudança por estirpes mais resistentes com resistência intrínseca.

3.5.2 Mecanismos moleculares

- a) Alterações de entrada do fármaco devido mutações enzimáticas;
- b) Alterações nas bombas de efluxo, principalmente em dois tipos: *ATP-Binding Cassette Superfamily* (ABC) e a *Main Facilitator Superfamily* (SFM);
- c) Alterações de enzimas que participam da biossíntese do ergosterol.

3.6 Mecanismo de prevenção e controle das IRAS no contexto da Covid-19

As medidas de precaução na disseminação de microrganismos visam prevenir/controlar a transmissão dos mesmos nos ambientes de assistência à saúde. Podem ser classificadas em medidas de Precaução Padrão e Precaução baseada na forma de transmissão (aerossóis, gotículas e de contato). Essas medidas devem ser aplicadas a todos os pacientes, independente da presença de microrganismos MR ou não (Brasil, 2021a).

A principal via de disseminação de microrganismos MR é a transmissão por contato, por meio das mãos dos profissionais de saúde, pacientes e acompanhantes quando não fazem a correta higienização com conseqüente contaminação de superfícies e equipamentos. O controle na disseminação desses microrganismos em meio a Covid-19, exige reforços na adoção das medidas de prevenção e controle das IRAS, em especial na higiene das mãos, na utilização correta dos EPIs, no gerenciamento do uso de antibióticos, cuidado na higiene de equipamentos, objetos e intensificação na limpeza e desinfecção no local (Brasil, 2021). Algumas medidas para prevenção de microrganismos MR nos serviços de saúde são representadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Medidas de prevenção e controle de infecções causadas por microrganismos MR.

| |
|---|
| Higiene das mãos: educação e capacitação na higiene das mãos. Aplicar estratégia multimodal recomendada pela OMS. Reforçar auditoria interna com retorno dos resultados para as unidades assistenciais como forma de melhorar a adesão dos profissionais; |
| Reforçar as medidas de precaução padrão; |
| Precauções de contato para os pacientes colonizados ou infectados; |
| Identificar prontamente pacientes já conhecidos como colonizados na admissão hospitalar por meio de um sistema informatizado de rastreamento; |
| Implantar procedimentos padronizados de limpeza e desinfecção do ambiente e monitorar o desempenho para garantir a eficiência do processo; |
| Quando possível, dedicar equipamentos médicos para uso exclusivo de pacientes colonizados/infectados; |
| Organizar atividades de capacitação para que os profissionais de saúde entendam a importância de manter medidas de controle de infecção; |
| Implementar Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos. |

Fonte: (Brasil, 2021)

Na Covid-19, o uso de máscaras, óculos de proteção, avental, higienização das mãos e o isolamento social foram medidas de precaução padrão recomendadas para a diminuição da disseminação do vírus. A contenção dessa disseminação a partir de medidas de precaução

padrão se tornariam importantes para evitar a propagação dentro dos ambientes de assistência à saúde e na comunidade (Oliveira *et al.*, 2021).

Quando se trata das IPCS associada ao CVC algumas medidas específicas são essenciais para evitar que esse acesso seja mais uma fonte de contaminação, são elas: higienização das mãos antes e após a inserção, manipulação, remoção ou troca de curativos; precauções máximas de barreira; antissepsia da pele com solução de clorexidina 2%; escolha do local ideal para a inserção do cateter, sendo preferível a veia subclávia para cateteres não tunelizados; Revisão diária da necessidade do uso do cateter, com remoção imediata em casos desnecessários (EBSERH, 2018).

Em pacientes que apresentem problemas renais e necessitem da inserção vascular de cateteres de hemodiálise algumas medidas são essenciais para a prevenção de contaminação, são elas: realizar a inserção preferivelmente em veia jugular ou femoral, ao invés de veia subclávia, devido ao alto risco de estenose; realizar a troca da cobertura quando estiver úmida e/ou suja; em pacientes ambulatoriais trocar o curativo a cada sessão ou a cada 48 horas, utilizando gluconato de clorexidina alcoólica 0,5% a 2%; realizar a limpeza prévia com solução fisiológica 0,9% se necessário (EBSERH, 2018).

A prevenção e o controle de IRAS são fundamentais para aumentar o nível de segurança do paciente. Ações que facilitam a implementação de medidas baseadas em evidências para evitar infecções promovem o trabalho em equipe e a cultura de segurança, mostrando eficácia para reduzir as taxas de infecções. Mesmo a segurança do paciente sendo uma prática reconhecida mundialmente, altamente eficaz e recomendada, a adesão dos hospitais ainda é baixa, permanecendo altas as taxas de infecções em vários países, inclusive no Brasil.

3.7 Resposta brasileira à Covid-19: limitações estruturais e de profissionais de saúde durante a Covid-19

Ao chegar no Brasil, a pandemia da Covid-19 trouxe uma demanda emergencial e sem precedentes ao SUS, revelando uma das mais graves crises sanitárias do componente hospitalar brasileiro. A estrutura hospitalar pública brasileira que historicamente vinha em um processo de desgaste com o subfinanciamento crônico, apresentando-se geograficamente mal distribuída, com indicadores de desempenho contestáveis e com falha na integração dos sistemas locais e regionais, depara-se com uma demanda impactante de leitos hospitalares, tanto leitos gerais

como os de UTI para fornecer cuidados às vítimas do coronavírus, principalmente para os que desenvolveram a forma mais grave da doença (Coelho, 2013).

Além da demanda estrutural, os leitos para atendimento da Covid-19 exigiam para o seu pleno funcionamento novos fluxos de organização, novos equipamentos, em especial ventiladores mecânicos que são necessários para o cuidado especial ao avançar da doença, uma rede de gases e elétrica que comporte esse novo aparato, e principalmente uma força de trabalho capacitada para atender o crescente número de casos graves e complexos (Brasil, 2010).

Os hospitais tanto da rede pública como da rede privada tiveram que se preparar em caráter emergencial, reorganizando a estrutura dos leitos de terapia intensiva, leitos de isolamento, provimento de equipamentos de proteção individual (EPIs), respiradores, testes de detecção, confirmação do diagnóstico e adaptação de novos fluxos de atendimento. Um dos grandes desafios foi equilibrar a organização dos atendimentos para os casos do novo coronavírus em paralelo aos demais atendimentos eletivos e de urgência, além do controle do fluxo de visitas e de acompanhantes, considerando a gravidade dos pacientes e os riscos de transmissão do vírus (Araujo *et al.*, 2021).

Os atendimentos eletivos sofreram um grande impacto a nível global. Vários países reduziram ou até mesmo interromperam inúmeros serviços clínicos, incluindo cirurgias eletivas e consultas médicas. Na Europa muitas foram as mudanças no fluxo de atendimento e na estrutura, com um forte declínio nos atendimentos e procedimentos médicos em casos que não eram associados à Covid-19 (Caetano *et al.*, 2020). No Brasil, as instituições públicas e privadas se adaptaram e priorizaram os casos mais urgentes e os procedimentos eletivos como consultas, cirurgias e apoio de diagnóstico foram suspensos, porém o número de consultas por telemedicina aumentou exponencialmente no mesmo período (Almeida *et al.*, 2020).

No Brasil, o quantitativo de leitos clínicos aumentou em 17,8%, e o de leitos de UTI aumentaram 64% no período de fevereiro a junho de 2020. Os maiores aumentos foram nas regiões Norte e Nordeste. Quando se trata de leitos clínicos o aumento foi 25% maior no SUS, enquanto em leitos de UTI, o aumento maior foi no setor não SUS, cerca de 70% (Sestelo *et al.*, 2020).

Esse contexto expõe a fragilidade dos processos regulatórios assistenciais, os equívocos cometidos pelo mercado mundial que concentrava a produção de medicamentos, a realidade das infraestruturas prediais ultrapassadas ou insuficientes em sua maioria, a concentração de insumos médicos hospitalares e de equipamentos em pouquíssimos países, além do cenário de

oferta insuficiente tanto na remuneração como na qualificação da força de trabalho, em especial médica e enfermagem (Campos; Canabrava, 2020).

O enfrentamento da pandemia poderia ser um ponto crucial para o fortalecimento e ampliação do SUS e do complexo médico-industrial da saúde, diante da abertura de novos leitos, do aumento nos investimentos públicos, no investimento na ciência e tecnologia. Mas ao contrário do exposto, a resposta brasileira à Covid-19, foi repleta de falhas, acentuando-se fragilidades do poder público, conotando-se a renúncia ao respeito da garantia à saúde como um direito social previsto na Constituição Federal (Costa *et al.*, 2020).

Todos os países afetados pela pandemia tiveram um crescimento explosivo da demanda por suprimentos. No Brasil, apesar de ter seus primeiros casos registrados em fevereiro de 2020, não foi capaz de evitar a falta de itens fundamentais como EPIs, testes para diagnóstico e tratamento farmacológico adequado. Ao passo que o Conselho Municipal de Secretárias de Saúde (Conasems) divulgava nota técnica elencando medicamentos essenciais para tratar pacientes com Covid-19, como analgésicos, broncodilatadores, anestésicos, entre outros, o Ministério da Saúde (MS) por outro lado, dispunha e estimulava a produção de estoque altíssimo de drogas antimaláricas e vermífugos, sem, no entanto, ter comprovação científica para seu uso (Sestelo *et al.*, 2020).

3.8 Resistência microbiana: impactos, desafios e perspectivas pós pandemia de Covid-19

A pandemia trouxe uma grande pressão aos sistemas de saúde, aumentando a demanda por leitos de UTI e de profissionais de saúde. Essa emergência prolongada esgotou recursos e modificou as práticas de prevenção e controle de infecções, levando a um aumento das infecções nas unidades de saúde (Weiner-Lastinger *et al.*, 2020). Em contrapartida, o número de prescrições e o uso de antimicrobianos também aumentaram, de forma especial entre pacientes com Covid-19 (Lucien *et al.*, 2021).

É válido observar que o aumento da RM tem impacto direto na morbimortalidade dos pacientes, pois a internação por períodos prolongados, o alto custo dessa longa permanência e a redução do leque terapêutico são determinantes cruciais para o bom funcionamento dos sistemas de saúde (Kalpoe *et al.*, 2012). Vários fatores são apontados como causadores da RM, alguns deles são: o uso abusivo ou inadequado de antibióticos; a globalização como facilitadora da transmissão dos mecanismos de resistência aos microrganismos em todo o mundo; o intenso

uso de antimicrobianos em atividades agrícolas e em animais; e a prescrição arbitrária desses medicamentos (Hawkey, 2015).

Apesar da adoção de medidas de controle de infecções, existem outras razões relacionadas ao aumento da RM em ambientes hospitalares, especificamente em UTI, como por exemplo, a superlotação nos sistemas de saúde, aumento no uso profilático de antimicrobianos e a diminuição na frequência de culturas para vigilância e teste diagnóstico para microrganismos resistentes (Rawson *et al.*, 2020).

O monitoramento precoce da resistência aos antifúngicos também são medidas essenciais para diminuir a mortalidade em pacientes com infecções secundárias à Covid-19. Apesar das bactérias possuírem um papel de destaque no quesito resistência, às infecções ocasionadas por fungos tiveram um aumento exponencial durante a Covid-19. A aspergilose pulmonar associadas ao Covid-19, candidíase invasiva e mucormicose foram umas das infecções fúngicas que ocasionaram doenças graves e morte (Pan American Health Organization, 2021).

Microrganismos resistentes aos medicamentos tendem a causar surtos nas unidades de saúde, complicando ainda mais o manejo clínico dos pacientes com Covid-19. Houve um aumento nas infecções bacterianas e fúngicas associadas à Covid-19, além da disseminação geográfica de superbactérias como as resistentes aos carbapenêmicos, um grupo de antibióticos utilizado como último recurso para várias infecções bacterianas diferentes. Torna-se essencial que todos os países mantenham vigilância sobre a RM e continuem fortalecendo as práticas de prevenção e controle das infecções, devendo priorizar o uso racional de antimicrobianos e defendendo a pesquisa e o desenvolvimento de novos antimicrobianos. Em 2019 a OMS identificou em desenvolvimento clínico 32 antibióticos, dos quais apenas 6 deles foram considerados inovadores, caracterizando um grande problema, pois a escassez de novos antibióticos afeta países em todos os níveis de desenvolvimento (OPAS, 2022).

O número de pessoas que sofrem com a falha terapêutica ou morreram devido a infecções ocasionadas por agentes resistentes aos antimicrobianos só será reduzido se houver ferramentas eficazes para prevenção e tratamento adequado de infecções resistentes e que o acesso aos antimicrobianos existentes e aos novos sejam melhorados. Nesse contexto, as principais ações de saúde pública mundial e regionais da OMS incluem a prevenção do surgimento e disseminação da RM, o monitoramento dos impactos da pandemia, o contínuo investimento na preservação dos antimicrobianos já existentes e no desenvolvimento de novos, reforço nas atividades e programas do uso racional de medicamentos em unidades ambulatoriais

e hospitalares, reforço na vigilância e detecção precoce da RM e divulgação de forma ampla e rápida de qualquer nova evidência possível de RM para subsidiar a prática clínica e a saúde pública (Pan American Health Organization, 2021a).

No Brasil a ANVISA em parceria com a Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública do Ministério da Saúde (CGLAB/SM) e a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas/OMS) realizaram em 2022 a semana mundial da conscientização sobre antimicrobianos, realizada anualmente para conscientizar, compreender e incentivar melhores práticas entre o público e os setores envolvidos na abordagem de saúde única. Alguns impactos da RM foram trazidos nesse evento, são eles: em 2019 quase 5 milhões de mortes humanas no mundo estão associadas a resistência bacteriana, das quais 1,3 milhões foram diretamente atribuídas a RM; o desenvolvimento de um novo antibiótico pode levar de 10 a 15 anos e deve custar em média mais de US\$ 1 bilhão; em um cenário de alto impacto, a RM reduzirá o PIB anual em 3,8% até 2050 e se não for controlada pode resultar em déficit do PIB de US\$ 3,4 trilhões por ano e empurrar mais de 24 milhões de pessoas para a pobreza extrema; o acesso à água potável, saneamento e higiene em residências e unidades de saúde pode reduzir em até 60% a necessidade de antibióticos para tratar diarreias, ajudando a prevenir infecções resistentes a medicamentos (Brasil, 2022).

4. METODOLOGIA

4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de um estudo transversal e analítico realizado através de revisão de prontuários, resultados microbiológicos dos pacientes das UTIs e notificações de IRAS do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) de um hospital privado de Fortaleza, referência para Covid-19, de 2018 a 2021.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado nas UTIs do Hospital Regional da Unimed (HRU). O HRU é hospital privado, do plano de saúde Unimed Fortaleza, referência em procedimentos de alta complexidade. É de nível terciário e de grande porte, no período do estudo possuía 70 leitos de UTI, dividido em 04 unidades de adultos, uma pediátrica e uma neonatal. Conta com serviço de urgência e emergência, centro de imagens e laboratório de patologia clínica. Tem estrutura de 9 andares, que no período em que foi realizado o estudo eram divididos em unidades néo-obstétrica, pediátrica, clínica, cirúrgica, oncológica e cardiológica (Unimed Fortaleza, 2022).

Para o enfrentamento da pandemia o hospital procedeu uma ampliação no quadro de leitos, principalmente de UTI, com a adaptação de novos leitos para atendimento de UTIs, além da readequação da sua estrutura com a construção de hospital de campanha no estacionamento do hospital, reorganização de fluxos de pacientes, mobilização de recursos humanos, equipamentos e materiais para prestação de cuidados aos pacientes dessa linha de cuidados (Unimed Fortaleza, 2021).

Obedecendo às orientações dos órgãos públicos, realizou-se um plano de contingência que promoveu uma reprogramação e alterações no fluxo de atendimento eletivo, com implementação de triagem ambulatorial de pacientes e acompanhantes, redução na movimentação hospitalar para evitar aglomeração, além da reorganização do fluxo para priorização dos pacientes em segmentos mais graves (Unimed Fortaleza, 2021).

As restrições implementadas no atendimento eletivo no início da pandemia foram utilizadas para que o hospital sofresse uma reorganização na linha de cuidados da Covid-19, pois foi necessário redistribuir os profissionais de saúde para áreas designadas a pacientes suspeitos ou acometidos pela doença, bem como realocar equipamentos, materiais e medicamentos (Unimed Fortaleza, 2022).

No período pré-pandemia, em referência aos anos de 2018 e 2019 o mesmo HRU possuía 338 leitos adultos, que aumentou para 454 leitos adultos (destes, 179 eram de UTI) em 2020 e 2021, além da construção do hospital de campanha com 44 leitos de internação equipados com oxigênio para acolher pacientes de baixa e média complexidade, que funcionou de março a junho de 2020 (Unimed Fortaleza, 2021). Em 2021 o hospital de campanha aumentou sua capacidade para 98 leitos e permaneceu montado de fevereiro a junho do mesmo ano (Unimed Fortaleza, 2021).

4.3 Amostra

Foi composta por prontuários de pacientes adultos, de ambos os sexos, internados nas UTIs do HRU no período de 2018 a 2021 e que foram notificados pelo SCIH com IPCS laboratorial.

4.3.1 Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial (IPCSL)

É a presença de um ou mais microrganismos na corrente sanguínea, cuja sua origem não está relacionada a nenhum outro foco primário de infecção, de acordo com critérios de diagnóstico nacionais. Deste modo o foco primário é a própria corrente sanguínea, devendo possuir uma ou mais hemocultura positiva coleta, obedecendo os critérios de IPCSL estabelecidos pela ANVISA, e por isso a infecção é denominada de infecção primária de corrente sanguínea laboratorial (Brasil, 2021).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

O Estudo foi dividido em dois períodos: pré-pandemia (2018 e 2019) e pandemia (2020 a 2021). Foram incluídos pacientes adultos que preencheram os critérios de IPCS laboratoriais durante seu período de internação na UTI. Para o período pandêmico, além dos critérios descritos anteriormente, somente foram incluídos pacientes com Covid-19, confirmado por RT-PCR para SARS CoV-2. O Estudo englobou os anos de 2018, 2019, 2020 e 2021.

Foram excluídos os pacientes que não tiverem seus registros hospitalares disponíveis para investigação e as IPCSL repetidas do mesmo paciente.

4.5 Coleta dos dados e variáveis do estudo

As fichas de notificação de IRAS do Serviço de Infecção Hospitalar do HRU foram analisadas para identificação dos casos e os dados da pesquisa foram coletados através de questionário semiestruturado (apêndice A) que investigou as características sócio demográficos e clínicas (idade, sexo, comorbidades, sítio de infecção, resultado de culturas de material biológico, identificação da bactéria e fungo, perfil de suscetibilidade aos antibacterianos, procedimentos e uso de dispositivos invasivos, antibióticos utilizados, tempo de uso da terapia farmacológica, tempo de internação, desfecho (alta da UTI ou óbito).

4.6 Análise de dados

Os dados foram tabulados em planilhas no Excel para cada período avaliado. Antes da análise, o banco foi revisado quanto a prováveis inconsistências. Após a revisão foi salvo o banco original em nuvem e uma cópia desse banco foi submetida à análise.

Para as análises foram utilizados o software estatístico Stata 11.2 e Epiinfo 7TM (versão 7.2.4.0) e calculadora estatística STATCALC, onde os dados foram calculados, apresentados e discutidos em forma de gráficos, quadros e tabelas, segundo melhor apresentação desses resultados.

Para as variáveis qualitativas foram realizadas análises univariadas descritivas (frequência absoluta e relativa). Para as analíticas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, com intervalo de confiança de 95% e o valor crítico de X^2 acima de 3,84 para que fosse considerado significativo. Posteriormente, foram calculadas as Razões de Prevalência (RP) para análise bivariada e seus respectivos IC. Algumas variáveis foram criadas e categorizadas para que se procedesse com o teste de qui-quadrado. Foram elas: idade inferior ou superior a 60 anos; presença ou ausência de comorbidade; tempo de internamento < ou > que 30 dias; e o tempo de internamento na UTI < ou > que 30 dias. Nesta análise foi utilizado o Epiinfo 7TM (versão 7.2.4.0).

Para os cálculos de média e os respectivos desvios-padrão (DP) foi utilizado o programa STATA 11.2 e os comandos para as variáveis quantitativas. O comando Twoway (scatter var1 e var2) para associação de duas variáveis numéricas e criação dos gráficos Scatterplot, e o comando Graphbox para descrever uma variável numérica e criar gráficos boxplot. Para a escolha do teste adequado foi realizado o teste de distribuição de normalidade por meio do

histograma. Para as variáveis normais foram utilizados os testes paramétricos (teste T de Student) e para as não normais, os testes não paramétricos (teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis). Para todos os procedimentos inferenciais utilizados foi adotado um nível de significância de 5% e o intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 – Comandos utilizados no estudo.

| Comandos | Função |
|------------------------------|---|
| <i>tab var</i> | Tabulação, fazer análises de frequência |
| <i>sum var</i> | Média, desvio-padrão, valor mínimo e máximo |
| Ttest var1, by (var 2) | Teste T de Student, teste entre médias a partir de duas variáveis numéricas (var1) e uma qualitativa (var2) |
| Twoway (scatter var1 e var2) | Fazer gráfico de associação entre duas variáveis quantitativas |
| Graphbox var1 | Para construir gráficos do tipo boxplot |

4.7 Aspectos Éticos

O estudo possui aprovação do comitê de ética desde 28 de julho de 2022 com autorização nº: 5.549.371, obedeceu aos aspectos éticos da pesquisa com seres humanos, fundamentada na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e só foi iniciado após a aprovação na Plataforma Brasil (Brasil, 2012).

5. RESULTADOS

Somado os períodos pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021) obtivemos um total de 136 pacientes, divididos em 42 pacientes analisados no primeiro período e 94 pacientes no segundo período.

É possível observar que tanto na pré-pandemia quanto na pandemia houve maior número de pacientes do sexo masculino: 57,1 e 64,9%, respectivamente, porém, na pandemia a quantidade de indivíduos deste sexo tem um leve aumento proporcional quando comparado ao período anterior (Tabela 1). Quanto à idade, existiu uma diferença estatística entre a média nos dois períodos do estudo ($p= 0.0030$), aquela referente aos pacientes do período pandêmico foi menor (Tabela 1).

Não houve diferença estatística entre as médias de tempo de internação entre os pacientes nos dois períodos (Tabela 1).

O número de óbitos (Tabela 1) foi alto, porém, no período da pandemia esse número se tornou ainda mais expressivo, com diferença estatística significativa ($p= 0,014$). Quando analisado o desfecho óbito com o tempo de internação na UTI, no período pré-pandemia (média de 54 dias; DP: 42,93) e pandemia (média de 37 dias; DP: 24,94), os doentes com Covid-19 foram à óbito mais rapidamente ($p= 0,005$).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva, no período pré-pandemia (2018-2019) e da pandemia de Covid-19 (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Características | 2018- 2019 n (%) | \bar{x} | DP | 2020- 2021 n (%) | \bar{x} | DP | P- valor | RP | IC95% |
|-------------------------------------|------------------------|-----------|-------|------------------------|-----------|-------|--------------|------|------------|
| Sexo | | | | | | | | | |
| Masculino | 24 (57,1) | - | | 61 (64,9) | - | | 0,44 | 1,1 | 0,8 – 1,4 |
| Feminino | 18 (42,9) | | | 33 (35,1) | | | | | |
| Idade | | | | | | | | | |
| < 60 anos | 7 (16,7) | 73,23 | 15,28 | 33 (35,1) | 64,71 | 15,19 | 0,041 | 1,28 | 1,05 – 1,5 |
| ≥ 60 anos | 35 (83,3) | | | 61 (64,9) | | | | | |
| Tempo de Internamento | | | | | | | | | |
| ≤ 30 dias | 13 (30,9) | 57,97 | 42,58 | 39 (41,5) | 41,90 | 25,21 | 0,259 | 1,14 | 0,9 – 1,4 |
| > 30 dias | 29 (69,1) | | | 55 (58,5) | | | | | |
| Tempo de Internamento na UTI | | | | | | | | | |
| ≤ 30 dias | 16 (38,1) | 54,14 | 42,93 | 44 (46,8) | 37,48 | 24,94 | 0,358 | 1,11 | 0,8 – 1,3 |
| > 30 dias | 26 (61,9) | | | 50 (53,2) | | | | | |
| Desfecho | | | | | | | | | |
| Óbito | 26 (61,9) | - | | 78 (82,9) | - | | 0,014 | 1,5 | 1,04 – 2,1 |
| Alta | 16 (38,1) | | | 16 (17,1) | | | | | |

Legendas: \bar{x} = média; DP= Desvio Padrão; RP = razão de prevalência; IC95% = intervalo de confiança de 95%.

Observou-se que dos 136 pacientes do estudo, 115 (84,6%) possuíam pelo menos uma comorbidade (Tabela 2). Não houve diferença quanto ao número de comorbidades apresentadas pelos pacientes nos dois períodos. Na pré-pandemia e na pandemia, 88,1% (n=42) e 83% (n=94) dos pacientes apresentaram pelo menos uma comorbidade, respectivamente. .

Verificou-se que não existiu associação entre as comorbidades e o desfecho clínico ($p=0,196$). Porém, foi percebido que o grupo com comorbidade apresentou 24% (RP= 1.24; IC 95%: 0,84 – 1-8) a mais de óbito do que no grupo sem comorbidade. Dentre os pacientes que foram a óbito não foram encontradas diferenças estatísticas entre a quantidade de comorbidades ($p=0,39$).

Vale ressaltar que a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) foram as comorbidades mais presentes no estudo (Tabela 2), porém não houve significância estatística entre HAS ($p=0,1010$; RP= 1,21 e IC95%: 0,95 – 1,55) e nem entre DM e óbito ($p=0,789$; RP= 1,03 e IC95%: 0,81 – 1,31). No entanto, vale ressaltar que dentre as comorbidades

elencadas no estudo, o óbito se sobressaiu mais em pacientes que tinham HAS e doenças neurológicas.

As comorbidades (Tabela 2) que tiveram aumento significativo do primeiro para o segundo período foram as doenças neurológicas ($p= 0,03$; $RP=1,48$ e $IC95\%$ “1,3 – 1,67”) e obesidade ($p= 0,0003$; $RP= 1,55$ e $IC95\%$ “1,35 – 1,77”).

Tabela 2 – Comorbidades mais frequentes em pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| | 2018-2019 | | 2020-2021 | | p-valor | RP | IC95% |
|--|-----------|------|-----------|------|---------|------|-------------|
| | n=42 | % | n=94 | % | | | |
| Total de pacientes com comorbidades | 37 | 88,1 | 78 | 83,0 | - | - | - |
| Comorbidades | | | | | | | |
| HAS | 29 | 69,0 | 53 | 56,4 | - | - | - |
| DM | 10 | 23,8 | 31 | 33,0 | 0,14 | 1,14 | 0,91 – 1,42 |
| Doenças respiratórias | 6 | 14,3 | 8 | 8,5 | - | - | - |
| Doenças cardiovasculares | 19 | 45,2 | 10 | 10,6 | - | - | - |
| Neoplasias | 1 | 2,4 | 2 | 2,1 | - | - | - |
| Doenças imunológicas | 1 | 2,4 | 0 | 0,0 | - | - | - |
| Insuficiência Renal | 1 | 2,4 | 2 | 2,1 | - | - | - |
| Doenças hepáticas | 2 | 4,8 | 0 | 0,0 | - | - | - |
| Doenças neurológicas | 0 | 0,0 | 7 | 7,4 | 0,03 | 1,48 | 1,3 – 1,67 |
| Obesidade | 0 | 0,0 | 18 | 19,1 | 0,0003 | 1,55 | 1,35 - 177 |

Ao analisarmos a utilização de dispositivos invasivos, verificamos que não houve diferença ($p= 0,95$) entre a quantidade de inserções do CVC nos pacientes no período pré-pandemia (média= 2,09 dias; DP: 1,06) e pandemia (média= 2,10 dias; DP: 1,02). De todos os pacientes do estudo, 98,53% tiveram pelo menos uma inserção de CVC, esse dado se aproxima ao dos períodos em separado, quando 95,24% dos pacientes tiveram pelo menos uma inserção de CVC na pré-pandemia e 100% na pandemia. Foi observado o número máximo de quatro inserções de CVC nos pacientes do estudo.

A média de permanência dos pacientes com o CVC foi de 36,6 dias (DP= 25,54; IC 95%: 32,3 – 41). Quando dividido em períodos, observamos uma média de 41,47 dias no primeiro período e de 34,51 dias no segundo período. Não houve diferença significativa entre a quantidade de inserções e número de óbitos. Também não houve diferença significativa entre

o tempo total de permanência de cateter de hemodiálise nos pacientes em ambos períodos ($p=0,55$).

De forma geral, o local de inserção mais frequente em ordem decrescente foi a veia subclávia, jugular e femoral, com destaque para a primeira inserção, onde a veia jugular (50%) foi mais utilizada no período pré-pandemia e a veia subclávia (62,77%) foi mais acessada na pandemia.

Foram isolados 136 microrganismos de 136 pacientes, divididos em 94 bactérias (69,1%) e 42 fungos (30,9%). Dentre as bactérias isoladas, as mais frequentes foram: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase negativa* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*. Já os fungos isolados mais frequentes foram *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis* (Tabela 3).

Tabela 3 – Microrganismos isolados de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de referência no período de 2018-2021, Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Microrganismos Isolados | n | % |
|--|----------|----------|
| Bactérias | 94 | 69,1 |
| Fungos | 42 | 30,9 |
| Total | 136 | 100,0 |
| Espécies de Bactéria Isoladas | | |
| <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> | 19 | 20,21 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVA</i> sp. | 13 | 13,83 |
| <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> | 11 | 11,70 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i> | 6 | 6,39 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS</i> | 6 | 6,39 |
| <i>SERRATIA MARCESCENS</i> | 5 | 5,31 |
| <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> | 4 | 4,26 |
| <i>ENTEROCOCCUS FAECALIS</i> | 4 | 4,26 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS HOMINIS</i> | 4 | 4,26 |
| <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> | 3 | 3,20 |
| <i>ACINETO LWOFFII</i> | 2 | 2,13 |
| <i>BURKHOLDERIA CEPACIA</i> | 2 | 2,13 |
| <i>ENTEROBACTER CLOACAE</i> | 2 | 2,13 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS COHNII</i> | 2 | 2,13 |
| <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i> | 2 | 2,13 |
| <i>ACINETOBACTER JUNII</i> | 1 | 1,06 |
| <i>ACHROMOBACTER (A.) XYLOSOXIDANS</i> | 1 | 1,06 |
| <i>ENTEROBACTER AEROGENES</i> | 1 | 1,06 |
| <i>ESCHERICHIA COLI</i> | 1 | 1,06 |
| <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> | 1 | 1,06 |
| <i>MORGANELLA MORGANII</i> | 1 | 1,06 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> | 1 | 1,06 |
| <i>STAPHYLOCOCCUS CAPRAE</i> | 1 | 1,06 |
| <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> | 1 | 1,06 |
| Espécies de Fungos Isolados | | |
| <i>CANDIDA ALBICANS</i> | 14 | 33,33 |
| <i>CANDIDA TROPICALIS</i> | 14 | 33,33 |
| <i>CANDIDA PARAPSILOSIS</i> | 7 | 16,67 |
| <i>SACHAROMYCES CEREVISIAE</i> | 3 | 7,14 |
| <i>CANDIDA GLABRATA</i> | 2 | 4,77 |
| <i>CANDIDA ORTHOSILOSIS</i> | 1 | 2,38 |
| <i>CANDIDA KRUSEI</i> | 1 | 2,38 |

A maioria dos isolados foram de bactérias Gram-negativas, representando 55,31% de todas as bactérias. Quando comparado por períodos, as mais frequentes na pré-pandemia foram: *Pseudomonas aeruginosa* (n=6; 42,86%), *Klebsiella pneumoniae* (n=2; 14,29%) e *Acinetobacter lwoffii* (n=2; 14,29%). Já na pandemia, as mais frequentes foram: *Klebsiella*

pneumoniae (n=17; 44,74%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5; 13,16%), *Acinetobacter baumannii* (n=4; 10,53%) e *Serratia marcescens* (n=4; 10,53%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Espécies de Bactérias Gram-negativas | 2018-2021 n (%) | 2018-2019 n (%) | 2020-2021 n (%) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Total de bactérias Gram-negativas | 52 (100) | 14 (100) | 38 (100) |
| <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> | 19 (36,54) | 2 (14,29) | 17 (44,74) |
| <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> | 11 (21,15) | 6 (42,86) | 5 (13,16) |
| <i>SERRATIA MARCESCENS</i> | 5 (9,61) | 1 (7,14) | 4 (10,53) |
| <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> | 4 (7,69) | 0 (0) | 4 (10,53) |
| <i>ACINETOBACTER LWOFFII</i> | 2 (3,84) | 2 (14,29) | 0 (0) |
| <i>BURKHOLDERIA CEPACIA</i> | 2 (3,84) | 1 (7,14) | 1 (2,63) |
| <i>ENTEROBACTER CLOACAE</i> | 2 (3,84) | 1 (7,14) | 1 (2,63) |
| <i>STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA</i> | 2 (3,84) | 0 (0) | 2 (5,26) |
| <i>ACINETOBACTER JUNII</i> | 1 (1,93) | 0 (0) | 1 (2,63) |
| <i>ACHROMODACTER (A.)</i> | 1 (1,93) | 0 (0) | 1 (2,63) |
| <i>XYLOSOXIDANS</i> | 1 (1,93) | 0 (0) | 1 (2,63) |
| <i>ENTEROBACTER AEROGENES</i> | 1 (1,93) | 0 (0) | 1 (2,63) |
| <i>ESCHERICHIA COLI</i> | 1 (1,93) | 1 (7,14) | 0 (0) |
| <i>MORGANELLA MORGANII</i> | 1 (1,93) | 0 (0) | 1 (2,63) |

As Gram-positivas apareceram com menos frequência em ambos períodos. Quando comparado os períodos, as mais frequentes na pré-pandemia foram: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* e outros *Staphylococcus coagulase negativa* sp. Já na pandemia, as mais frequentes foram aquelas agrupadas como *Staphylococcus coagulase negativa* sp., seguidas por: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus hominis*. (Tabela 5). Chama atenção a baixa prevalência de *Staphylococcus aureus*.

Tabela 5 – Bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Espécies de Bactérias Gram-positivas | 2018-2021 n (%) | 2018-2019 n (%) | 2020-2021 n (%) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Total de bactérias Gram-positivas | 42 (100) | 13 (100) | 29 (100) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVA</i> sp. | 13 (30,95) | 2 (15,39) | 11 (37,94) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i> | 6 (14,29) | 3 (23,08) | 3 (10,34) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS</i> | 6 (14,29) | 3 (23,08) | 3 (10,34) |
| <i>ENTEROCOCCUS FAECALIS</i> | 4 (9,52) | 1 (7,69) | 3 (10,34) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS HOMINIS</i> | 4 (9,52) | 1 (7,69) | 3 (10,34) |
| <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> | 3 (7,15) | 1 (7,69) | 2 (6,90) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS COHNII</i> | 2 (4,76) | 0 (0) | 2 (6,90) |
| <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> | 1 (2,38) | 0 (0) | 1 (3,45) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> | 1 (2,38) | 1 (7,69) | 0 (0) |
| <i>STAPHYLOCOCCUS CAPRAE</i> | 1 (2,38) | 0 (0) | 1 (3,45) |
| <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> | 1 (2,38) | 1 (7,69) | 0 (0) |

Klebsiella pneumoniae destaca-se pela resistência em 100% frente aos fármacos, ampicilina com sulbactam, ceftriaxona e cefuroxima nos dois períodos (Tabela 6) e pela resistência em 81,2% a carbapenêmicos na pandemia.

Quanto ao período da pandemia, pode-se observar elevada resistência de *Pseudomonas aeruginosa*, com destaque ao imipenem, mas também comprometendo em demasia outros fármacos (Tabela 6).

Serratia marcescens destaca-se pela resistência em 100% frente aos fármacos, ampicilina e ampicilina com sulbactam, mas também elevada resistência a quase todos os fármacos testados (Tabela 6).

Quanto ao período da pandemia, pode-se observar elevada resistência de *Acinetobacter baumannii*, com destaque ao ciprofloxacino, imipenem e meropenem (Tabela 6).

Tabela 6 – Perfil de resistência das bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Bactérias | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Antimicrobianos | <i>K. pneumoniae</i> | | <i>P. aeruginosa</i> | | <i>S. marcescens</i> | | <i>A. baumannii</i> | |
| | 2018- 2019 % | 2020- 2021 % | 2018- 2019 % | 2020- 2021 % | 2018- 2019 % | 2020 - 2021 % | 2018- 2019 % | 2020 - 2021 % |
| | (n=2) | (n=17) | (n=6) | (n=5) | (n=1) | (n=4) | (n=0) | (n=4) |
| Amicacina | 0 | 37,5 | 0 | 20 | 0 | 75 | 0 | 75 |
| Ampicilina | 100 | 100 | 50 | 0 | 100 | 100 | 0 | 0 |
| Ampicilina+ sulbactam | 100 | 100 | 33,3 | 0 | 100 | 100 | 0 | 100 |
| Cefepima | 100 | 87,5 | 0 | 40 | 100 | 75 | 0 | 25 |
| Cefoxitina | 100 | 25 | 83,3 | 60 | 100 | 75 | 0 | 25 |
| Ceftazidima | 100 | 68,7 | 0 | 40 | 0 | 75 | 0 | 25 |
| Ceftazidima+ avibactam | 0 | 37,5 | 0 | 20 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftriaxona | 100 | 100 | 83,3 | 60 | 100 | 75 | 0 | 25 |
| Cefuroxima | 100 | 100 | 16,6 | 0 | 100 | 75 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacino | 100 | 87,5 | 0 | 40 | 0 | 75 | 0 | 100 |
| Ertapenem | 100 | 75 | 0 | 0 | 0 | 75 | 0 | 0 |
| Gentamicina | 50 | 43,7 | 0 | 0 | 0 | 75 | 0 | 50 |
| Imipenem | 50 | 81,2 | 16,6 | 80 | 0 | 75 | 0 | 100 |
| Meropenem | 50 | 81,2 | 33,3 | 60 | 0 | 75 | 0 | 100 |
| Piperacilina+ tazobactam | 100 | 81,2 | 0 | 60 | 0 | 75 | 0 | 25 |

Staphylococcus coagulase negativa sp. apresentaram resistência em 100% (n=2) a alguns fármacos no período pré-pandêmico mostrados na tabela 7 e quanto ao período pandêmico, houve variações dos fármacos que foram empregados e nos perfis de resistência.

Quanto a *Staphylococcus epidermidis* a resistência em 100% (n=3) no período pré-pandemia foi notada para oxacilina e sulfametoxazol com trimetoprima; já na pandemia houve variações, com resistência em 100% (n=3) a clindamicina e oxacilina. Os antimicrobianos que se mostraram resistentes em 100% (n=3) a *Staphylococcus haemolyticus* na pré-pandemia e pandemia estão mostrados na tabela 7.

Tabela 7 – Perfil de resistência das bactérias Gram-positivas isoladas de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Antimicrobianos | Bactérias | | | | | |
|------------------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | <i>Staphylococcus coagulase negativa sp.</i> | | <i>S. epidermidis</i> | | <i>S. haemolyticus</i> | |
| | 2018-2019 % (n=2) | 2020-2021 % (n=11) | 2018-2019 % (n=3) | 2020-2021 % (n=3) | 2018-2019 % (n=3) | 2020-2021 % (n=3) |
| Ampicilina | 100 | 72,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ampicilina+ sulbactam | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Benzilpenicilina | 50 | 0 | 100 | 66,6 | 100 | 0 |
| Cefepima | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefoxitina | 0 | 90,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftazidima+ avibactam | 0 | 45,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftriaxona | 0 | 0 | 66,6 | 0 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacino | 0 | 0 | 66,6 | 0 | 0 | 0 |
| Clindamicina | 0 | 0 | 66,6 | 100 | 100 | 100 |
| Eritromicina | 0 | 0 | 66,6 | 33,3 | 100 | 0 |
| Gentamicina | 100 | 81,8 | 33,3 | 33,3 | 100 | 100 |
| Imipenem | 0 | 27,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Levofloxacina | 0 | 0 | 0 | 33,3 | 0 | 100 |
| Linezolid | 50 | 0 | 33,3 | 33,3 | 0 | 0 |
| Moxifloxacino | 100 | 0 | 66,6 | 0 | 0 | 0 |
| Nitrofurantoína | 50 | 9,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Norfloxacino | 0 | 0 | 33,3 | 0 | 0 | 0 |
| Oxacilina | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Rifampicina | 0 | 0 | 0 | 0 | 100 | 66,6 |
| Sulfametoxazol+ trimetoprima | 0 | 0 | 100 | 33,3 | 100 | 100 |

Para realização dos cálculos e análise das tabelas 8 e 9 foram considerados 93 isolados bacterianos (n=93), pois não houve a realização do teste de resistência para a bactéria *Listeria monocytogenes*, não sendo possível determinar qual fármaco seria resistente ou suscetível a ela.

A tabela 8 expressa a resistência dos isolados bacterianos por período frente aos antibióticos que foram administrados. Destacando no período pré-pandemia a resistência bacteriana a cefoxitina, ampicilina e ceftriaxona. Na pandemia destacaram-se: imipenem com cilastina, ciprofloxacino, ampicilina com sulbactam e meropenem. Quando analisados os períodos em conjunto, verificamos as maiores resistências aos antimicrobianos ampicilina com sulbactam, ceftriaxona e ciprofloxacino.

Do total de 94 isolados bacterianos, 94,68% deles apresentaram resistência a pelo menos um antibiótico. A média geral de resistência foi de 6,3 antibióticos (DP= 4) e o IC 95% (5,4 – 7,1).

Existe diferença significativa entre as médias do perfil de resistência bacteriana ($p=0,01$) quando comparamos os dois períodos (pré-pandemia e pandemia). No primeiro período a média de resistência foi de 4,8 antibióticos (DP= 3,4), já no segundo período a média foi de 7 antibióticos (DP= 4,1).

Tabela 8 – Perfil de resistência bacteriana de acordo com os fármacos antimicrobianos utilizados em pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Antimicrobiano | 2018 -2019 | % (n=28) | 2020 -2021 | % (n=65) | Total | % (n=93) |
|--|---------------|-------------|---------------|-------------|-------|-------------|
| Ampicilina + Sulbactam (Penicilina + Inibidor de Beta-lactamase) | 7 | 25,0 | 28 | 43,1 | 35 | 37,6 |
| Ceftriaxona (Cefalosporina 3ª geração) | 10 | 35,7 | 25 | 38,5 | 35 | 37,6 |
| Ciprofloxacino (Quinolonas) | 6 | 21,4 | 29 | 44,6 | 35 | 37,6 |
| Ampicilina (Penicilinas) | 10 | 35,7 | 24 | 36,9 | 34 | 36,6 |
| Gentamicina (Aminoglicosídeos) | 7 | 25,0 | 27 | 41,5 | 34 | 36,6 |
| Imipenem + Cilastina (Carbapenêmicos) | 3 | 10,7 | 30 | 46,2 | 33 | 35,5 |
| Meropenem (Carbapenêmicos) | 4 | 14,3 | 28 | 43,1 | 32 | 34,4 |
| Oxacilina (Penicilinas) | 9 | 32,1 | 22 | 33,8 | 31 | 33,3 |
| Clindamicina (Lincosamidas) | 9 | 32,1 | 20 | 30,8 | 29 | 31,2 |
| Piperacilina + Tazobactam (Penicilina+ Inibidor de Beta-lactamase) | 5 | 17,9 | 23 | 35,4 | 28 | 30,1 |
| Cefepima (Cefalosporina 4ª geração) | 4 | 14,3 | 21 | 32,3 | 25 | 26,9 |
| Cefoxitina (Cefalosporina 2ª geração) | 11 | 39,3 | 14 | 21,5 | 25 | 26,9 |
| Cefuroxima (Cefalosporina 2ª geração) | 5 | 17,9 | 19 | 29,2 | 24 | 25,8 |
| Ceftazidima (Cefalosporina 3ª geração) | 2 | 7,1 | 20 | 30,8 | 22 | 23,7 |
| Ertapenem (Carbapenêmicos) | 3 | 10,7 | 17 | 26,2 | 20 | 21,5 |
| Levofloxacino (Quinolonas) | 0 | 0,0 | 20 | 30,8 | 20 | 21,5 |
| Amicacina (Aminoglicosídeos) | 1 | 3,6 | 17 | 26,2 | 18 | 19,4 |
| Sulfametoxazol + Trimetoprima (Sulfonamidas) | 8 | 28,6 | 10 | 15,4 | 18 | 19,4 |
| Ceftazidima+avibactam (Cefalosporina 3ª geração) | 2 | 7,1 | 11 | 16,9 | 13 | 14 |
| Rifampicina (Rifamicinas) | 5 | 17,9 | 8 | 12,3 | 13 | 14 |
| Eritromicina (Macrolídeos) | 7 | 25,0 | 5 | 7,7 | 12 | 12,9 |
| Benzilpenicilina (Penicilinas) | 8 | 28,6 | 3 | 4,6 | 11 | 11,8 |
| Norfloxacino (Quinolonas) | 4 | 14,3 | 0 | 0,0 | 4 | 4,3 |
| Nitrofurantoina (Nitroimidazólicos) | 2 | 7,1 | 1 | 1,5 | 3 | 3,2 |
| Linezolida (Oxazolidinonas) | 1 | 3,6 | 1 | 1,5 | 2 | 2,2 |
| Moxifloxacino (Quinolonas) | 2 | 7,1 | 0 | 0,0 | 2 | 2,2 |
| Tigeciclina (Glicilciclinas) | 0 | 0,0 | 2 | 3,1 | 2 | 2,2 |

| | | | | | | |
|--|---|-----|---|-----|---|-----|
| Amoxicilina + Clavulanato de potássio (Penicilina + Inibidor de Beta-lactamase) | 1 | 3,6 | 0 | 0,0 | 1 | 1,1 |
|--|---|-----|---|-----|---|-----|

Foi realizada análise por classes de antimicrobianos em que as bactérias tiveram maior resistência. Na maioria das vezes, mais de um fármaco da mesma classe foi utilizado para o mesmo paciente, deste modo algumas classes podem apresentar valores maiores que 100%. No período pré-pandemia destacaram-se as penicilinas, cefalosporinas de 2ª geração, e penicilina com inibidor de beta-lactamase. Na pandemia, houve algumas mudanças na ordem e nas classes, foram elas: carbapenêmicos, cefalosporina de 3ª geração e penicilina com inibidor de beta-lactamase. O panorama de ambos períodos em conjunto foi: carbapenêmicos, penicilinas e cefalosporina de 3ª geração (Tabela 9).

Tabela 9 – Perfil de resistência bacteriana de acordo com a classe de fármacos antimicrobianos de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial internados em Unidade de Terapia Intensiva utilizados no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Classe | 2018 -2019 | % (n=28) | 2020 -2021 | % (n=65) | Total | % (n=93) |
|---------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------|-------------|
| Carbapenêmicos | 10 | 35,7 | 75 | 115,5 | 85 | 91,4 |
| Penicilinas | 27 | 96,4 | 49 | 75,4 | 76 | 81,7 |
| Cefalosporina 3ª geração | 14 | 50 | 56 | 86,1 | 70 | 75,3 |
| Penicilina+Inibidor de Beta-lactamase | 13 | 46,4 | 51 | 78,5 | 64 | 68,8 |
| Quinolonas | 12 | 43 | 49 | 75,4 | 61 | 65,6 |
| Aminoglicosídeos | 8 | 28,6 | 44 | 68 | 52 | 55,9 |
| Cefalosporina 2ª geração | 16 | 57,1 | 33 | 51 | 49 | 52,7 |
| Lincosamidas | 9 | 32,1 | 20 | 30,8 | 29 | 31,2 |
| Cefalosporina 4ª geração | 4 | 14,2 | 21 | 32,3 | 25 | 26,9 |
| Sulfonamidas | 8 | 28,6 | 10 | 15,4 | 18 | 19,4 |
| Rifamicinas | 5 | 18 | 8 | 12,3 | 13 | 14 |
| Macrolídeos | 7 | 25 | 5 | 7,7 | 12 | 12,9 |
| Nitroimidazólicos | 2 | 7,1 | 1 | 1,5 | 3 | 3,2 |
| Glicilciclinas | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2,2 |
| Oxazolidinonas | 1 | 3,6 | 1 | 1,5 | 2 | 2,2 |

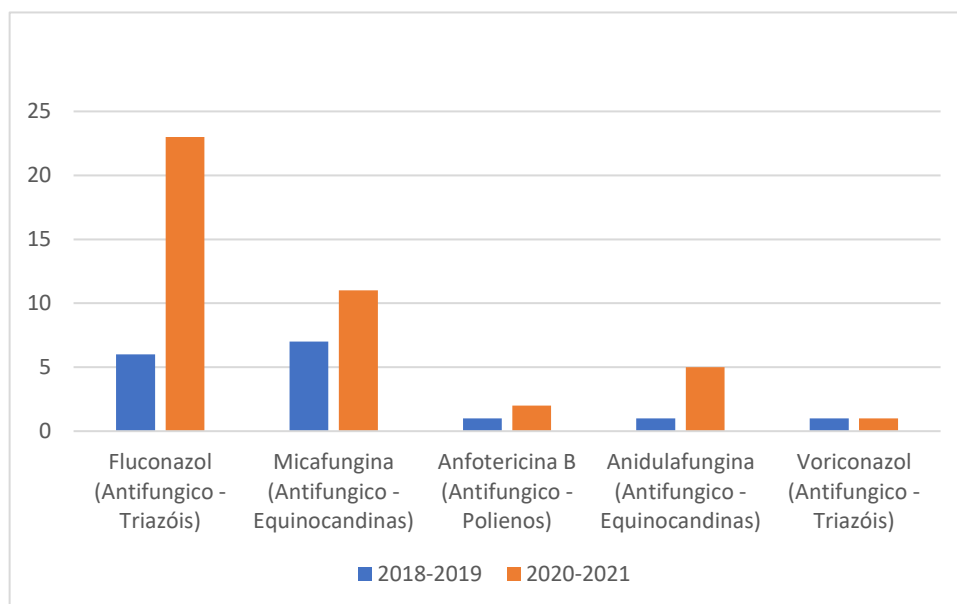
Quando analisados somente o período pré-pandemia, os fungos em forma decrescente de frequência de isolamento foram: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* e *Saccharomyces cerevisiae*. Já no período da pandemia, as espécies isoladas permaneceram as mesmas, porém a frequência com que apareceram foi diferente; as mais isoladas: *Candida tropicalis*, *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* (Tabela 10).

Tabela 10 – Isolados fúngicos no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.

| Espécies Isoladas | 2018-2019 n (%) | 2020-2021 n (%) |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>CANDIDA ALBICANS</i> | 5 (38,47) | 9 (31,03) |
| <i>CANDIDA TROPICALIS</i> | 2 (15,38) | 12 (41,38) |
| <i>CANDIDA PARAPSILOSIS</i> | 3 (23,08) | 4 (13,79) |
| <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> | 2 (15,38) | 1 (3,45) |
| <i>CANDIDA GLABRATA</i> | 1 (7,69) | 1 (3,45) |
| <i>CANDIDA KRUSEI</i> | 0 (0) | 1 (3,45) |
| <i>CANDIDA ORTHOSILOSIS</i> | 0 (0) | 1 (3,45) |
| Total | 13 (100) | 29 (100) |

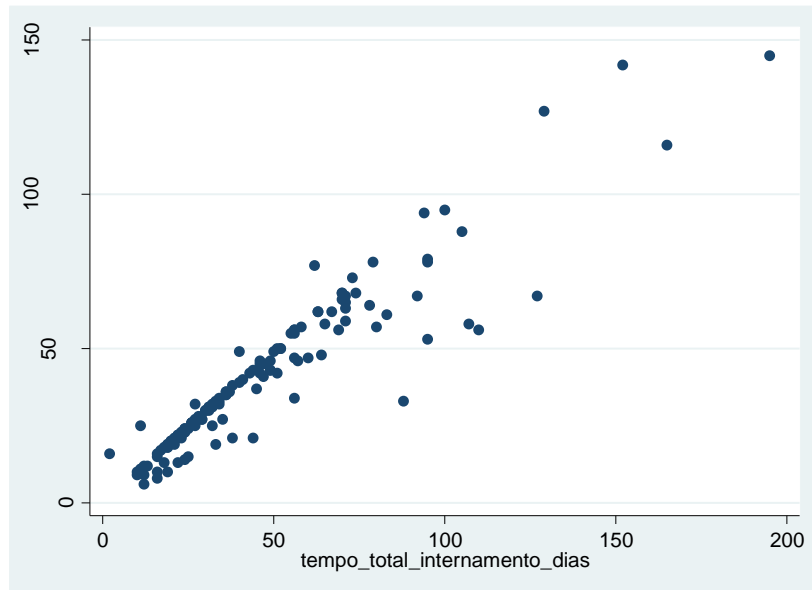
Dentre os fármacos antifúngicos mais utilizados, destacam-se a classe dos triazóis e as equinocandinas, sendo seus principais representantes o fluconazol e a micafungina, respectivamente. Foi observada uma maior utilização da micafungina no período pré-pandemia, embora tenha sido também muito utilizada no período da pandemia. O fluconazol foi utilizado com maior frequência na pandemia (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Antifúngicos utilizados com mais frequência de pacientes com infecção primária de corrente sanguínea laboratorial em Unidade de Terapia Intensiva, no período pré-pandemia (2018-2019) e pandemia (2020-2021), Fortaleza, Ceará, Brasil.



No presente estudo foi notado que, quanto mais dias de internamento, maior a quantidade de antibióticos utilizados. Essa associação é representada pelo gráfico de dispersão ou Scatterplot, onde há formações de nuvens de pontos positivos e ascendentes (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Associação entre o tempo total de internamento e o número de dias de uso de antibióticos.



Quando relacionamos os microrganismos ao desfecho óbito, não houve significância estatística quando comparadas bactérias ou fungos ($p = 0,22$; IC9 5%: 0,89 – 1,52). A RP foi de 1,16, ou seja, ocorreram 16% a mais de óbitos entre os pacientes infectados com bactérias.

Ao associar o desfecho óbito com as bactérias Gram-positivas e negativas não houve diferença significativa ($p = 0,533$; RP= 1,08; IC 95%: 0,84 – 1,3).

6. DISCUSSÃO

A resistência bacteriana vem sendo uma preocupação há alguns anos por parte de algumas autoridades sanitárias, ao passo que o desenvolvimento de novos antibióticos não acompanhou as adaptações constantes dos microrganismos. Nesse contexto, o presente estudo encontrou que a média geral de antibióticos tendo resistência bacteriana foi de 6,3 fármacos por bactéria isolada, sendo a média no período da pandemia significativamente maior quando comparada a pré-pandemia. Essa elevação pode estar relacionada as dificuldades de seguir os protocolos estabelecidos nos anos pandêmicos. Vale ressaltar ainda que, algumas classes de antibióticos utilizadas como última escolha terapêutica em algumas situações, como os carbapenêmicos e as cefalosporinas de 3ª geração lideraram o ranking dos fármacos utilizados durante a pandemia.

No presente estudo, obtivemos um maior número de bactérias Gram-negativas, com a mais isolada *Klebsiella pneumoniae* mostrando resistência elevada a beta-lactâmicos e carbapenêmicos durante a pandemia. *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são as principais causas de infecções MDR em hospitais por todo o mundo. A resistência a estas classes é causada principalmente pela degradação enzimática feita pelas beta-lactamases, sendo a subclasse de carbapenemase mais problemática; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Em um estudo realizado no Paquistão e Estados Unidos a caracterização genômica de KPC indicaram rápida disseminação da resistência aos carbapenêmicos (Pesesky *et al.*, 2015).

A presença de ESBLs e as suas consequências nas estratégias de tratamento caracterizam um importante agravante para os pacientes hospitalizados. As ESBLs são enzimas capazes de hidrolisar classes de fármacos como as penicilinas, cefalosporinas de primeira até a quarta geração e o aztreonam (monobactâmico) e inativar os inibidores de beta-lactamases como ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam. As espécies que geralmente mais produzem essas enzimas são *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo disseminada facilmente entre os patógenos (Lubwama *et al.*, 2019; Liang *et al.*, 2021).

Quanto à microbiota hospitalar, em estudo realizado nas UTIs do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia com pacientes diagnosticados com IPCS em uso de CVC, as bactérias gram-negativas corresponderam a 48,5% dos microrganismos isolados, acompanhado de 33,3% de gram-positivos e 18,2% de leveduras. Destacando-se como agente mais frequente em 15,2% *Acinetobacter baumannii*, seguido em 12,1% por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (Dias *et al.*, 2022). Ainda neste estudo, para enterobactérias (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Serratia*

marcescens) houve resistência de 62,5% às cefalosporinas de amplo espectro e de 25% aos carbapenêmicos, já entre as não fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*) a resistência foi de 75% aos carbapenêmicos. Demonstrou ainda que, 100% das cepas de *Staphylococcus coagulase negativa* sp. e 25% das cepas de *Staphylococcus aureus* eram resistentes a oxacilina. De modo diferente, no presente estudo houve uma baixa prevalência de infecção por *Staphylococcus aureus*.

Já quando tratamos de fungos, os isolados mais frequentes em ambos os períodos foram diferentes espécies de *Candidas*, sendo a mais frequente na pré-pandemia *Candida albicans* e durante a pandemia *Candida tropicalis*.

Em um estudo realizado na Turquia, foi feito um comparativo dos casos de candidemia no período pré-pandemia e pandemia em um período de dois anos. Apesar de espécies de *Candida* estarem sempre presentes, houve um aumento exponencial no período da pandemia, sendo que as espécies mais isoladas nesse período foram: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* (Bircan *et al.*, 2021). Diferenciando-se um pouco de achados do presente estudo, pois no período da pandemia foi possível observar que a espécie mais isolada foi *Candida tropicalis*, encontrada muito mais frequente do que no período pré-pandemia.

As fungemias presente na maiorias dos estudos brasileiros são decorrentes de espécies de *Candida albicans*, e dentre as espécies não *albicans*, destacam-se *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, havendo uma pequena ocorrência de *Candida glabrata* (Andrade *et al.*, 2022). Em estudo realizado com pacientes oncológicos de hospital do estado de Pernambuco, que possuíam IPCS por bactérias e fungos resistentes, no período de 2018 a 2020, e a espécie fúngica mais isolada foi de *Candida tropicalis*, sendo em alguns casos uma monoinfecção fúngica e em alguns casos concomitante com uma infecção bacteriana (Soares, 2022).

Quanto ao tratamento das fungemias, verificamos que as classes de antifúngicos mais utilizadas foram a dos triazóis e das equinocandinas, representados quase de forma unânime respectivamente pelo fluconazol e micafungina. No período pré-pandemia a micafungina foi a mais utilizada, já na pandemia o fluconazol esteve em papel de destaque, sendo o mais utilizado.

Algumas diretrizes mais recentes recomendam o fluconazol como uma opção terapêutica primária para o tratamento de várias infecções fúngicas, porém relatos crescentes do aumento da resistência a este medicamento e ao voriconazol podem representar uma ameaça global (Berkow; Lockhart, 2017). Um estudo realizado na Austrália alerta sobre o surgimento de resistência aos azóis entre espécies de *Candida tropicalis* (Chapman *et al.*, 2017). Na China,

Guo et. al. (2020) relatam que as taxas de resistência aos azóis entre as espécies de *Candida tropicalis* tem sido significativa quando comparado com a resistência à micanfungina (Guo et al., 2020).

No que se refere ao desfecho clínico dos pacientes, quando comparado os dois períodos do estudo, a pandemia se sobressaiu quanto ao número de óbitos. Quando associamos o tempo de internamento na UTI ao desfecho óbito, verificamos que os pacientes com Covid-19 foram a óbito mais rápido do que os pacientes do período pré-pandemia. Vale ressaltar que os pacientes que foram a óbito permaneceram menos dias internados do que os pacientes que receberam alta, podendo estar associado com a evolução da forma grave dos casos de Covid-19.

Em outro estudo, também no Brasil, realizado por Domingos e Silva (2021) em um hospital terciário de Santa Catarina, dos 53 pacientes internados, 33 foram a óbito, sendo 27 (81,8%) relacionados a IPCS.

Foi possível verificar que apesar do desfecho clínico óbito ocorrer mais em pacientes infectados por bactérias, não houve diferenças significativas quando foi associado neste estudo o desfecho óbito com os tipos de microrganismos, bactérias ou fungos. Não houve também nesse sentido diferenças significativas quando associamos a ocorrência dos óbitos aos tipos de bactérias, gram-negativa ou gram-positiva.

Para Khor et al. (2020), longos períodos de hospitalização associado ao uso de dispositivos invasivos são fatores de risco para IRAS, principalmente na UTI. No presente estudo, foi possível verificar que de forma geral o tempo médio de internação hospitalar e nas UTIs foram por um período maior do que 30 dias para a maioria dos pacientes. Este fato também se repetiu quando dividido nos respectivos períodos do estudo, pré-pandemia e pandemia.

A presença de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, desnutrição, obesidade, sedentarismo e maus hábitos de higiene podem atuar como fatores de risco para o predomínio de IPCS decorrente do uso de CVC, contribuindo para o aumento dos índices dessas infecções (Santos, 2017).

Em nossos achados a maioria dos pacientes apresentaram alguma comorbidade, sendo HAS e DM2 as que apareceram com maior frequência. Ao tentarmos relacionar a quantidade de comorbidades ao fator idade e ao número de óbitos, observamos que apesar da maioria dos pacientes terem apresentado pelo menos uma comorbidade, não houve nenhuma associação entre a idade e a quantidade de comorbidades dos pacientes, e dentre os pacientes que foram a óbito, não foram encontradas diferenças em relação a quantidade de comorbidades. Porém vale

ressaltar que o grupo que apresentava comorbidades revelou 24% de óbitos a mais quando comparado ao grupo sem nenhuma comorbidade. Quando dividimos em períodos, as comorbidades que chamaram atenção foram as doenças neurológicas e a obesidade, evidenciando um aumento significativo durante a pandemia.

Em um estudo de metanálise realizado na China, que incluiu 8 estudos com um total de 46.248 pacientes infectados em estado grave com SARS-CoV-2, mostraram que as comorbidades mais comuns foram hipertensão, diabetes, doenças do sistema respiratório e do sistema cardiovascular, podendo ser um fator de risco para pacientes graves em comparação com pacientes não graves (Yang *et al.*, 2020).

De acordo com Rente, Uezato Jr e Uezato (2020), pacientes cardiopatas, assim como aqueles que são acometidos com outras doenças crônicas e com idade não tão avançadas também foram atingidos pela Covid-19, necessitando da elaboração de uma anamnese detalhada em pacientes com comorbidades, para reduzir as possibilidades de evoluções maléficas.

Uma Rede de Vigilância e Hospitalização associada a Covid-19 foi criada nos Estados Unidos e que após análise de 178 pacientes adultos, mostrou que 89,3% possuíam uma ou mais comorbidade, dentre elas 34,6% eram doenças pulmonares crônicas. Indivíduos com idade entre 18 e 49 anos possuíam asma, sendo a segunda condição mais frequente, já os pacientes com 50 a 64 anos de idade as comorbidades mais frequentes foram HAS e DM (Yang *et al.*, 2020).

Quanto ao uso de CVC, foi verificado que quase 100% dos pacientes deste estudo necessitaram utilizar o dispositivo em algum momento da internação, com uma média de permanência maior que 30 dias e com no máximo 4 inserções por paciente. Foi possível perceber que o tempo de permanência com o CVC foi menor nos pacientes internados com Covid-19 e que a escolha do primeiro acesso também se diferenciou. Apesar da utilização do dispositivo invasivo representar um fator de risco para coinfeções segundo várias diretrizes e normas técnicas, ao associarmos a quantidade de inserções ao número de óbitos, verificamos que não houve diferenças significativas.

Em um hospital universitário da Colômbia foi realizado uma coorte retrospectiva com 229 pacientes internados em UTI e em uso de CVC, observou-se que a veia jugular foi a mais utilizada para inserção do primeiro cateter e a média de cateteres implantados foi de 1,8 em pacientes com Covid-19 e de 1,3 em pacientes sem Covid-19, sendo o máximo de 6 inserções em cada paciente. A média geral de dias de uso do CVC foi de 12,22 dias em pacientes com

Covid-19 e 8,24 dias em pacientes sem Covid-19. Com base em seus resultados, os pesquisadores concluíram que a incidência de ICS associada ao CVC foi maior na população com Covid-19 quando comparado na população sem diagnóstico da doença (Sanabria; Ramírez, 2022).

O número de óbito do estudo atual foi maior no período da pandemia. Segundo Sanabria e Ramírez (2022), coincidiu a alta mortalidade com o pico epidemiológico da Covid-19, gerando um colapso nas UTIs, o que aumentou a necessidade do uso de CVC, sobrecarregou os profissionais de saúde, levou à escassez de insumos, medicamentos e adaptação e conhecimento de novas rotinas, uso de novos EPIs que antes não eram utilizados ou eram mitigados; fatores estes que podem ter alterado as técnicas de assepsia e antisepsia, uma vez que os profissionais não estavam tão familiarizados com eles.

Os pacientes que estiveram internados durante a pandemia possuíam idade menor quando comparado aos pacientes do primeiro anterior. Em estudo realizado com pacientes internados em UTIs Covid no estado de São Paulo nos anos de 2020 e 2021, foi observado que 52,9% dos pacientes eram do sexo masculino e que a média de idade deles eram de 64,3 anos, aproximando-se dos achados do nosso estudo (Takenaka *et al.*, 2022).

Apesar dos esforços da OMS e dos órgãos sanitários, tanto nacional como os locais, ainda não foi possível frear ou diminuir a resistência a alguns microrganismos, em especial as bactérias, principalmente na crise sanitária evidenciada durante a Covid-19. Necessitando maior fortalecimento e adaptação do SUS e dos sistemas de saúde privado para que o combate a esses agentes não seja realizado de forma inesperada e equivocada.

Sobre as limitações deste estudo apontaria principalmente o fato de se tratar de um estudo retrospectivo, dependente de informações obtidas em prontuários, que muitas vezes podem não ter sido preenchidos adequadamente, não sendo possível aplicar os scores de gravidade nos pacientes, como por exemplo Apache, ideais para classificar o índice de gravidade da doença, melhorando o comparativo entre os períodos. O número reduzido de pacientes e de cepas das bactérias mais frequentemente isoladas como: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus Haemolyticus* e *Pseudomonas aeruginosa* não permitiu avaliação robusta de mudança do perfil de resistência das bactérias, necessitando que seja feita uma coleta incluindo mais anos pós pandemia. De todo modo este trabalho demonstrou uma mudança no perfil de microrganismos que poderá ser confirmada com estudos futuros.

7. CONCLUSÕES

1- Verificou-se quanto aos isolados bacterianos, uma diferença no perfil bacteriano e fúngico, quando observados os diferentes períodos do estudo.

2- Quanto ao perfil de resistência bacteriana, houve uma diferença significativa na comparação entre os períodos do estudo. Com aumento significativo no número de drogas nas quais as bactérias se mostraram resistentes, com ampliação para classes de uso restrito, durante a pandemia.

3- De acordo com a média de uso de antibióticos, houve um maior uso durante a pandemia, assim como, de classes com maior espectro, carbapenêmicos e as cefalosporinas de 3ª geração

4- A pandemia foi mais mortal quando comparada à pré-pandemia, levando o doente ao óbito mais rapidamente.

REFERÊNCIAS

ALBERT EINSTEIN - SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. MANUAL DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO. 5. ed. São Paulo, 2014. Disponível em: https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/manual_infeccao_zero_compacto.pdf. Acesso em: 16 maio 2022.

ALLEVATO, Miguel Angel J.; NEGRONI, Ricardo; GALIMBERT, Ricardo. ANTIFÚNGICOS Ayer, hoy y mañana. Act Terap Dermatol: Educación Continuada, v. 8, n. 30, p. 8-19, jan. 2007. Disponível em: <https://docplayer.es/7703401-Educacion-continua-antifungicos-ayer-hoy-y-manana-prof-dr-miguel-angel-j-allevato-prof-dr-ricardo-negroni-prof-dr-ricardo-galimberti.html>. Acesso em: 25 mar. 2023.

ALMEIDA, André Luiz Cerqueira et al. Repercussões da Pandemia de COVID-19 na Prática Assistencial de um Hospital Terciário. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2020, v. 115,n. 5 [Acessado 21 Julho 2021] , pp. 862-870.

ALPERT, Tara et al. Early introductions and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. Cell, [S.L.], v. 184, n. 10, p. 2595-2604, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.061>.

ANDRADE, Íria Rigoti *et al.* Infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp. em unidade de terapia intensiva de adultos de hospital terciário na Região Sudeste do Brasil. Revista Brasileira de Análises Clínicas. ISSN (online): 2448-3877. 2022. DOI: 10.21877/2448-3877.202202104. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/infeccoes-da-corrente-sanguinea-por-candida-spp-em-unidade-de-terapia-intensiva-de-adultos-de-hospital-terciario-na-regiao-sudeste-do-brasil/>. Acesso em: 11 set. 2023.

ARAUJO, Sérgio Eduardo Alonso et al . Impacto da COVID-19 sobre o atendimento de pacientes oncológicos: experiência de um centro oncológico localizado em um epicentro Latino-Americano da pandemia. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 19, eAO6282, 2021.

ASSOCIATION FOR PROFESSIONALS IN INFECTION CONTROL AND EPIDEMIOLOGY. Guide to Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections. Washington: Printed In The United States Of Americ, 2015. 78 p. Disponível em: http://apic.org/Resource_/TinyMceFileManager/2015/APIC_CLABSI_WEB.pdf. Acesso em: 06 set. 2022.

BASKARAN, Vadsala *et al.* Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from england. Journal Of Medical Microbiology. Fortaleza, p. 1-9. 16 abr. 2021. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001350>. Acesso em: 20 set. 2021.

BERKOW, Elizabeth; LOCKHART Shawn. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. Infect Drug Resist. 2017 Jul 31;10:237-245. doi: 10.2147/IDR.S118892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814889/>. Acesso em: 08 set. 2023.

BIRCAN, Kayaaslan *et al.* Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients.

Mycoses, v. 64, n. 9, p. 1083–1091, 2021. PubMed Disclaimer. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34085319/>. Acesso em: 03 set. 2023.

BLANCO, N.; HARRIS, A.D.; ROCK, C. *et al.* Risk Factors and Outcomes Associated with Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* upon Intensive Care Unit Admission

National Library Of Medicine..Jan. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740370/>. Acesso em: 17 set. 2021.

BOTERO, Martha C; PUENTES-HERRERA, Marcela; A CORTÉS, Jorge. Formas lipídicas de anfotericina. Revista Chilena de Infectología: Antimicrobianos, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 518-527, out. 2014.

BRASIL. Cateterismo vesical de demora: você também pode conhecer este serviço como: sonda vesical. Você também pode conhecer este serviço como: Sonda vesical. 2020b. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/cateterismo-vesical-de-demora#:~:text=O%20cateterismo%20vesical%20%C3%A9%20uma,uretral%20ou%20mesmo%20em%20casos>. Acesso em: 27 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Declara, em todo território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (covid-19). Portaria nº 454, de 20 de março de 2020a. 55 - F.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos - base teóricas e uso clínico. Brasília, DF, 2017a. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/antimicrobianos.htm. Acesso em: 25 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2013. 84 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infecoes_assistencia_saude.pdf. Acesso em: 25 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Infecção relacionada à assistência à saúde: módulo 4: Prevenção de infecções em unidade de terapia intensiva. São Paulo: UNIFESP, 2004. 70 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Acesso em: 5 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 05/2021: Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da

pandemia da COVID-19. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2021b. 37 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 07/2021: Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2022. Anvisa, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-no-07-2021-criterios-diagnosticos-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-notificacao-nacional-obrigatoria-para-o-ano-de-2022/view>. Acesso em: 21 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resistência Microbiana - Mecanismos e Impacto Clínico. I. Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos: Alteração de permeabilidade. 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_permeabilidade.htm#. Acesso em: 15 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resistência Microbiana - Mecanismos e Impacto Clínico. I. Mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos: Bomba de efluxo 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mec_bomba.htm. Acesso em: 15 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html. Acesso em 29 jan.2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: Anvisa, 2021a. 104 p. (Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>. Acesso em: 10 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Doenças não Transmissíveis. Guia de vigilância epidemiológica Emergência de saúde pública de Importância nacional pela Doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 - covid-19. Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 - covid-19. 2021. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Guia-de-vigila%CC%82ncia-epidemiolo%CC%81gica-da-covid_19_15.03_2021.pdf. Acesso em: 13 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar: Bactérias resistentes causam atualmente 700 mil mortes por ano em todo o mundo. Em 2050, o número de vidas perdidas anualmente pode chegar a 10 milhões. BRASIL: ANVISA. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Acesso em: 24 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Semana Mundial de Conscientização sobre o uso dos antimicrobianos: Profissionais de saúde devem incentivar o uso correto de antimicrobianos e fortalecer as medidas de prevenção das infecções. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/semana-mundial-de-conscientizacao-sobre-o-uso-de-antimicrobianos-atb/semana-mundial-de-conscientizacao-sobre-o-uso-de-antimicrobianos>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tratamento das principais infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde e a profilaxia antimicrobiana em cirurgia. 2008. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo3/ambiente3.htm. Acesso em: 15 maio 2022.

BRASIL. Nações Unidas Brasil. Onu. Doenças resistentes a medicamentos poderão causar 10 milhões de mortes por ano no mundo. 2019. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/83018-doencas-resistentes-medicamentos-poderao-causar-10-milhoes-de-mortes-por-ano-no-mundo>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BUGEDO, Guillermo *et al.*. The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 188-196, 2013. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20130034>.
CARNEIRO, Adriana. Cirurgias. 2021. Disponível em: <https://adriancarneirodermato.com.br/cirurgia/>. Acesso em: 14 jun. 2022.

CAETANO, Rosângela et al. Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela COVID-19: uma reflexão sobre os espaços e iniciativas no contexto brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 1-16, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00088920>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/swM7NVTrnYRw98Rz3drwpJf/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 01 fev. 2023.

CAMPOS, Francisco Carlos Cardoso de; CANABRAVA, Claudia Marques. O Brasil na UTI: atenção hospitalar em tempos de pandemia. *Saúde em Debate*, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 146-160, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042020e409>.

CEARÁ. Governo do Estado do Ceará. Secretária de Saúde do Ceará (ed.). Boletim Epidemiológico Novo Coronavírus (COVID-19): integrasus. IntegraSUS. 2022. Disponível em: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/#/indicadores/indicadores-coronavirus/coronavirus-ceara>. Acesso em: 13 nov. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Infecções da Corrente Sanguínea Associadas a Cateter Central: recursos para pacientes e profissionais de saúde. Recursos para Pacientes e Profissionais de Saúde. 2011. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/bsi/clabsi-resources.html>. Acesso em: 25 abr. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. WHAT CDC is Doing: Antibiotic Resistance (AR) Solutions Initiative. Antibiotic Resistance (AR). Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/>. Acesso em: 17 set. 2021.

CHAPMAN, Belinda *et al.* Changing epidemiology of candidaemia in Australia. Erratum in: J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72 (4):1270. Doi: 10.1093/jac/dkw422. Pubmed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364558/>. Acesso em 20 ago.2023.

COELHO, Ivan Batista. Os hospitais na reforma sanitaria brasileira. 2013. 228 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1622489>. Acesso em: 29 jan. 2023.

COMERLATO, Pedro Henrique *et al.*. Complications of central venous catheter insertion in a teaching hospital. Revista da Associação Médica Brasileira, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 613-620, jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.613>.

COSTA, Danielle Conte Alves Riani et al. Oferta pública e privada de leitos e acesso aos cuidados à saúde na pandemia de Covid-19 no Brasil. Saúde em Debate, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 232-247, dez. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042020e415>. Disponível em: 10.1590/0103-11042020E415. Acesso em: 12 mar. 2023.

COSTA, Glairta de Souza. Propostas de melhoria nas ações de cuidado ao paciente, a partir do diagnóstico de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em um hospital universitário de Fortaleza. 2019. 140f. - Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-graduação em Políticas Públicas e Gestão da Educação Superior, Fortaleza (CE), 2019. Disponível em: < <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/40492> >. Acesso em: 15 set. 2021.

CLARK, Michelle A. et al. Farmacologia Ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 612 p.

DIAS, Gisele Cristiane da Silva et al. Infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central: incidência, agentes etiológicos e resistência bacteriana. Arquivos de Ciências da Saúde, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 1, 12 jul. 2022. Faculdade de Medicina de Sao Jose do Rio Preto - FAMERP. <http://dx.doi.org/10.17696/2318-3691.29.1.2022.1989>. Disponível em: <https://ahs.famerp.br/index.php/ahs/article/view/22/26>. Acesso em: 07 set. 2023.

DOMNING, Bruna Luiza; SILVA, Sabrina Sabino. Análise do perfil epidemiológico das infecções primárias de corrente sanguínea laboratorial de um hospital terciário Blumenau/SC. Arq Catarin Med, 50(2), 182-189. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/691/516>. Acesso em: 08 set. 2023.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. POP/CCIH/010/2016: Protocolo de Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea. João Pessoa: Ebserh, 2018. 22 p.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. PROTOCOLO PRO/SVSSP.SCIRAS/P009/2019: PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AO CATETER INTRAVASCULAR. 1 ed. Maceió, 2019. 22 p.

Feng, Y., Zeng, D., Hu, L. et al. Relato de caso: análise histopatológica e patológica molecular em tecido entérico de paciente com COVID-19. *Diagn Pathol* 16, 40 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01082-7>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

FIOCRUZ. Maíra Menezes. Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia. 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia>. Acesso em: 13 mar. 2023.

FISHER, Dale et al. Q&A:: the novel coronavirus outbreak causing covid-19. *Bmc Medicine*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-3, 28 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01533-w>.

GASPAR, Gilberto Gambero; BOLLELA, Valdes Roberto; MARTINEZ, Roberto. INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES RELACIONADAS À SAÚDE E PERFIL DE SENSIBILIDADE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS, KLEBSIELLA PNEUMONIAE E ACINETOBACTER BAUMANNII NO PERÍODO PRÉ E DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ADULTO. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 25, p. 101062, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101062>.

GUO, Li-Na *et al.* Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Invasive Candidiasis: A 2016-2017 Multicenter Surveillance Study in Beijing, China. *Infect Drug Resist.* 2020 Jul 20;13:2443-2452. Doi: 10.2147/IDR.S255843. Disponível em: <https://www.dovepress.com/species-distribution-and-antifungal-susceptibility-of-invasive-candidi-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>. Acesso em: 10 set. 2010.

HABAS, Khaled et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Review Of Anti-Infective Therapy*, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 4 ago. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>.

HAWKEY PM. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *J Hosp Infect.* 2015 Apr;89(4):241-7. doi: 10.1016/j.jhin.2015.01.008. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25737092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737092/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HENRIQUES, Cláudio Maierovitch Pessanha; VASCONCELOS, Wagner. Crises dentro da crise: respostas, incertezas e desencontros no combate à pandemia da Covid-19 no Brasil. *Estudos Avançados*, v. 34, n. 99, p. 25–44, 2020.

HERNÁNDEZ, F. et al. Memorias del simposio: avances en el diagnóstico de la candidosis y otras micosis invasivas. *Dermatol Rev Mex*, 62(4), 347–366. 2018. Disponível em: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/memorias-del-simposio-avances-en-el-diagnostico-de-la-candidosis-y-otras-micosis-invasivas/>. Acesso em: 2 abr. 2023.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*, [S.L.], v. 184, n. 9, p. 2384-2393, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036>.

INSTITUTO BUTANTAN. Retrospectiva 2021: segundo ano da pandemia é marcado pelo avanço da vacinação contra Covid-19 no Brasil. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/retrospectiva-2021-segundo-ano-da-pandemia-e-marcado-pelo-avanco-da-vacinacao-contr-covid-19-no-brasil>. Acesso em: 26 abr. 2023.

I FÓRUM DE DIRETRIZES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA, 2013, São Paulo. DIRETRIZES BRASILEIRAS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA – 2013. AMIB, 2013. 140 p. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Cap_Suple_91_01.pdf. Acesso em: 15 maio 2022.

ISHIDA, Kelly. Antifúngicos: mecanismos de ação e resistência. São Paulo: Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Microbiologia, 2019. 52 slides, color. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3622622/mod_resource/content/1/Antif%C3%BAngicos.pdf. Acesso em: 25 mar. 2023.

JIMÉNEZ, Guerra et al. Candiduria en pacientes hospitalizados: etiología, sensibilidad a los fármacos antifúngicos y factores de riesgo [Inpatient candiduria: etiology, susceptibility to antifungal drugs and risk factors]. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 2018; 31(4), 323–328.

KALPOE, Jayant S. et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 468-474, 29 mar. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1002/lt.23374>. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467548/>. Disponível em: 10 jan 2023.

KATZUNG, Bertram G. (org.). *Farmacologia Básica e Clínica*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1244 p.

KHAN, Hassan Ahmed; BAIG, Fatima Kanwal; MEHBOOB, Riffat. Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 478-482, maio 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019>.

KHOR, Wei Ping; OLAOYE, Omotayo; D'ARCY, Nikki; KROCKOW, Eva M.; ELSHENAWY, Rasha Abdelsalam; RUTTER, Victoria; ASHIRU-OREDOPE, Diane. The Need for Ongoing Antimicrobial Stewardship during the COVID-19 Pandemic and Actionable Recommendations. *Antibiotics*, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 904, 14 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9120904>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327430/>. Acesso em: 20 out. 2021.

LANDELLE, Caroline; LEGRAND, Patrick; LESPRIT, Philippe; CIZEAU, Florence; DUCELLIER, David; GOUOT, Cyril; BRÉHAUT, Paula; SOING-ALTRACH, Sophon; GIROU, Emmanuelle; BRUN-BUISSON, Christian. Protracted Outbreak of Multidrug-

Resistant *Acinetobacter baumannii* after Intercontinental Transfer of Colonized Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 119-124, fev. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1086/669093>.

LANGFORD, Bradley J.; SO, Miranda; RAYBARDHAN, Sumit; LEUNG, Valerie; SOUCY, Jean-Paul R.; WESTWOOD, Duncan; DANEMAN, Nick; MACFADDEN, Derek R.. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology And Infection*, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 520-531, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785281/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2022.

LANSBURY, Louise et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal Of Infection*. p. 266-275. jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255350/pdf/main.pdf>. Acesso em: 22 maio 2023.

LIANG, Ting *et al.* Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Bloodstream Infection due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Hematologic Malignancy: a retrospective study from central south china. *Microbial Drug Resistance*, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 800-808, 1 jun. 2021. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2020.0033>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232654/>. Acesso em: 03 ago. 2023.

LUBWAMA, Margaret *et al.* Bacteremia in febrile cancer patients in Uganda. *BMC Res Notes*. 2019 Jul 30;12(1):464. doi: 10.1186/s13104-019-4520-9. Disponível em: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-019-4520-9>. Acesso em: 03 ago. 2023.

LUCIEN, Mentor Ali Ber et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: perspective from resource-limited settings. *International Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 104, p. 250-254, mar. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>. Acesso em: 22 dez. 2023.

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, 01 mar. 2012. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2814%2961632-3>. Acesso em: 10 jan. 2022.

OLIVEIRA, Sonia Mariza Luiz de; ROBES, Andressa Veruska; SANTOS, Janici Therezinha; AMANTEA, Daniela Vieira; D'ALPINO, Paulo Henrique. Resgate da Valorização da Higienização das Mãos em Tempos de Pandemia. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 206-213, 29 jun. 2021. Editora e Distribuidora Educacional. <http://dx.doi.org/10.17921/1415-6938.2021v25n2p206-213>.

O'NEILL, C.B. J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. Review on Antimicrobial Resistance, Global Innovation Fund, 2016.

OPAS (org.). A resistência aos antimicrobianos, fomentada pela pandemia de COVID-19.: informe de política, novembro de 2021. Brasil: Opas, 2022. Acesso em 12 dez. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS, ACELERADA PELA PANDEMIA DE COVID-19. Opas, 2021. 16 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (Brasil). ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (org.). OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. 27 fev. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>. Acesso em: 19 nov. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (Brasil). ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Resistência antimicrobiana: O que é resistência antimicrobiana?. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. SALVE VIDAS: Higienize Suas Mãos. Guia para a Implementação da Estratégia Multimodal da OMS para a Melhoria da Higiene das Mãos. 2009. 48 p. Disponível em: https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Guia_de_Implementao_estrategia_multimodal_de_melhoria_da_HM.pdf. Acesso em: 07 jan. 2022.

PAES-SOUSA, Romulo. Brevíssimo inventário dos fracassos no enfrentamento da Covid-19 no Brasil. Revista Brasileira de Estudos de População, [S.L.], v. 38, p. 1-5, 26 abr. 2021. Associação Brasileira de Estudos Populacionais. <http://dx.doi.org/10.20947/s0102-3098a0143>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological Alert: Candida auris outbreaks in health care services in the context of the COVID-19 pandemic. Washington, DC: PAHO; 2021 Feb 6. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53377>. Acesso em: 15 dez. 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Regional Meeting on Infection Prevention and Control: Beyond COVID-19, March 2021a. Washington, DC: PAHO; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54540>. Acesso em: 22 dez. 2022.

PAULO, Magno Fernando de *et al.* Sobrevida e fatores associados à mortalidade de pacientes com internações de longa permanência. Enfermagem em Foco, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 682-687, 31 dez. 2021. Conselho Federal de Enfermagem - Cofen.

PESESKY, Mitchell W. *et al.* KPC and NDM-1 Genes in Related Enterobacteriaceae Strains and Plasmids from Pakistan and the United States. Emerging Infectious Diseases. v. 21, n. 6, p. 1034-7, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451916/>. Acesso em: 01 ago. 2023.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE. Manual de Coleta em Laboratório Clínico. 3 ed. Rio de Janeiro: Pncq, 2019. 64 p.

PROCOP, Gary W. et al. Diagnóstico Microbiológico - Texto e Atlas. 7. ed. Guanabara Koogan, 2018. 1663 p.

QUEIROZ, Geisiany Maria de et al. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. Revista Brasileira de Clínica Médica. Araraquara, p. 1-7. mar. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n2/a2783.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2022.

RANG, H. P. et al. Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 1939 p.

RAWSON, Timothy M *et al.* Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. U.s. National Library Of Medicine. U.s, p. 1-10. 02 maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197596/>. Acesso em: 17 set. 2021.

RENTE, Arthur; UEZATO, Delcio; UEZATO, Karina Margareth Kunyoshi. Coronavírus e o Coração | Um Relato de Caso sobre a Evolução da COVID-19 Associado à Evolução Cardiológica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 5, n. 114, p. 839-842, 8 maio 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200263>.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/abc/a/FhdvV9qsmPbL4KffMqwtNBv/?format=pdf&lang=pt>>.

Acesso em: 15 dez. 2023.

ROSSATO, Luana et al. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance?. The Journal Of Infection. p. 1127-1131. jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320258/pdf/main.pdf>. Acesso em: 22 maio 2022.

Rouquayrol : epidemiologia & saúde / Maria Zélia Rouquayrol, Marcelo Gurgel Carlos da Silva. - 8. ed. - Rio de Janeiro : Medbook, 2018. 752 p.

RUPP, Mark E.; MAJORANT, Denisa. Prevention of Vascular Catheter-Related Bloodstream Infections. Infectious Disease Clinics Of North America, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 853-868, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816140/>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SALOMÃO, Reinaldo. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 1973 p.

SANABRIA, Mónica Alejandra Reverend; RAMÍREZ, Jhojan Danilo Cardona. Asociación entre covid-19 e infecciones del torrente sanguíneo asociado al uso de catéter venoso central en la unidad de cuidados intensivos del S.E.S. Hospital Universitario de Caldas entre el 01 de julio y el 31 de diciembre de 2020. Estudio de cohortes retrospectivo. 2022. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Epidemiologia, Facultad de Ciencias Para La Salud, Universidad de Caldas, Manizales, 2022. Disponível em: <

https://repositorio.ucaldas.edu.co/bitstream/handle/ucaldas/18166/MonicaAlejandra_ReverendSanabria_JhojanDanilo_CardonaRamirez_2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 dez. 2023.

SANAR. Acesso venoso central. 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/acesso-venoso-central>. Acesso em: 27 maio 2022.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. Vigilância em Saúde / Gerência Técnica de Influenza e Doenças Respiratórias. Mato Grosso do Sul, 14 out. 2021. Acesso em: 10 set. 2022. Disponível em: <<https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2022/01/Nota-Tecnica-COVID-19-Revisao-23-1.pdf>>.

Serviço de Atenção Domiciliar. Secretaria de Saúde de Ribeirão Preto. ORIENTAÇÕES PARA CUIDADORES DE PACIENTES COM SONDA VESICAL. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/pdf/saude24b202104.pdf>. Acesso em: 20 maio 2022.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. COORDENAÇÃO DE CONTROLE DE DOENÇAS -. Projeto Estadual de Prevenção de Infecção Cirúrgica – Provitae Infecção em Sítio Cirúrgico. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica, 2019. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/provitae/provitae_infeccao.pdf. Acesso em: 28 abr. 2022.

SESTELO, José Antônio de Freitas et al. Hospitais no contexto de pandemia de COVID-19: problemas e estratégias de enfrentamento. Construção de Conhecimento no Curso da Pandemia de Covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais, [S.L.], v. 2, p. 1-27, 2020. EDUFBA. <http://dx.doi.org/10.9771/9786556300757.016>. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/32942/16/vol2_cap16_Hospitais%20no%20contexto%20de%20pandemia%20de%20COVID-19.pdf. Acesso em: 08 fev. 2023.

SOARES, Cynthia Regina Pedrosa. Infecção de corrente sanguínea em pacientes oncológicos com patógenos bacterianos e fúngicos multirresistentes, genes de resistência, mortalidade, tempo e custo hospitalar. 2022. 180 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Tropical, Centro de Ciências Médicas – CCM, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/46525>. Acesso em: 01 out. 2023.

SOUSA, Álvaro Francisco Lopes *et al.* Representações sociais da infecção comunitária por profissionais da atenção primária. Acta Paulista de Enfermagem, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 454-459, ago. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500076>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/pnxP3dQh3gHtcZBXYnrJP3Q/?lang=pt>. Acesso em: 12 maio 2022.

SUTHERLAND, Nikki; BARBER, Sarah. O'Neill review into antibiotic resistance: o'Neill review into antibiotic resistance. O'Neill review into antibiotic resistance. 2017. Sarah Barber. Disponível em: <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/cdp-2017-0074/>. Acesso em: 22 set. 2021.

TENENTE, Luiza. Globo.Com. 33% das cidades brasileiras têm no máximo 10 respiradores mecânicos; entenda por que aparelho é essencial no combate ao coronavírus. 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/04/02/33percent-das-cidades-brasileiras-tem-no-maximo-10-respiradores-mecanicos-entenda-por-que-aparelho-e-essencial-no-combate-ao-coronavirus.ghtml>. Acesso em: 25 abr. 2022.

TORRES, Beatriz Valencia. Mecanismos de Resistencia Antifúngicos y nuevos antifúngicos em desarrollo. 2018. 22 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, 2018. Disponível em: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BEATRIZ%20VALENCIA%20TORRES.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2023.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L.. MICROBIOLOGIA. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 962 p.

UNIMED FORTALEZA(org.). Relatório de gestão e sustentabilidade. Fortaleza: Unimed Fortaleza, 2021. 170 p. Disponível em: https://www.unimedfortaleza.com.br/portauploads/uploads/2022/02/07-Relatorio-de-gestao-UNIMED_2021.pdf. Acesso em: 01 fev. 2023.

UNIMED FORTALEZA(org.). Relatório de gestão e sustentabilidade. Fortaleza: Unimed Fortaleza, 2022. 224 p. Disponível em: https://www.unimedfortaleza.com.br/portauploads/uploads/2022/01/Relat%C3%B3rio-de-Gest%C3%A3o-e-Sustentabilidade-2020_VG-28-01-22-2.pdf. Acesso em: 01 fev. 2023.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M. et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: a summary of data reported to the national healthcare safety network. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 12-25, 3 set. 2021. Cambridge University Press (CUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2021.362>. Acesso em: 22 dez. 2022.

WERNECK, Guilherme Loureiro; CARVALHO, Marília Sá. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 5, p. e00068820, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw8df2BRA3EiwAvfZWaJWnmCWZBUjJdJZGVdH4hGENu8orjqQTHDsIst5u_gYXoQcl8sS_ZxoCIxEQAvD_BwE. Acesso em: 13 nov. 2023.

WU, Fan *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/>. Acesso em 10 set. 2023.

YANG, Jing et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, Wuhan, p. 91-95, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>. Acesso em: 18 dez. 2023.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1 Dados do paciente

Ficha nº _____ Prontuário: _____ Idade: _____ Sexo: M () F ()

Data da admissão hospitalar: _____ Data da admissão na UTI: _____

Tempo de internação total (dias): _____

Tempo de internação na UTI (dias): _____

2 Comorbidades:

2.1 HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) ()

2.2 DM (Diabetes Mellitus) ()

2.3 Doenças Respiratórias (Asma, DPOC, Tuberculose, Pneumonia, etc.) ()

2.4 Doenças Cardiovasculares (Infarto, AVC, etc.) ()

2.5 Neoplasias ()

2.6 Doenças imunológicas ()

2.7 IRC (Insuficiência Renal Crônica) ()

3 Procedimentos invasivos

-Acesso Venoso Central (Veia jugular): Sim () Não () Início: ___/___/___, Término: ___/___/___, Tempo (dias): _____;

-Acesso Venoso Central (Veia subclávia): Sim () Não () Início: ___/___/___, Término: ___/___/___, Tempo (dias): _____;

-Acesso Venoso Central (Veia femoral): Sim () Não () Início: ___/___/___, Término: ___/___/___, Tempo (dias): _____;

-Hemodiálise: Sim () Não () Frequência (vezes na semana): _____

Início: ___/___/___, Término: ___/___/___, Tempo (dias): _____.

4 Microrganismos isolados (Bactérias/Fungos)

- Mais de um microrganismo isolado? Sim () Não ()
- Bactéria () ou Fungo ()
- Microrganismo 1: _____ data: _____
- Se bactérias: Gram+ () ou Gram- ()
- Dispositivo associado a infecção: _____
- Local de inserção do dispositivo: _____
- Resistente a quais antibióticos? _____
- Sensível a quais antibióticos? _____

- Mais de um microrganismo isolado? Sim () Não ()
- Bactéria () ou Fungo ()
- Microrganismo 2: _____ data: _____
- Se bactérias: Gram+ () ou Gram- ()
- Dispositivo associado a infecção: _____
- Local de inserção do dispositivo: _____
- Resistente a quais antibióticos? _____
- Sensível a quais antibióticos? _____

5 Antibióticos utilizados durante a internação

5.1 Antibióticos utilizados:

5.2 Classes dos antibióticos utilizados:

5.3 Início e término dos antibióticos utilizados:

5.4 Tempo em dias de cada antibiótico utilizado:

5.5 Tempo total de uso de antibióticos durante o período de internação na UTI:

6 Desfecho

6.1 Tempo total de internamento em dias

6.2 Tempo total de internamento na UTI

6.3 Qual o desfecho do paciente?

Alta ou Óbito

6.4 Internamento prolongado (maior que 30 dias)?

Sim ou Não

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ / MEAC - UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL DE

Pesquisador: Jonathan Xavier

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60556922.2.0000.5050

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.549.371

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivos da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1905636.pdf, de 29/06/2022) e Projeto Detalhado. Trata-se de um estudo transversal, analítico e retrospectivo, documental realizado através de uma revisão de prontuários e registros do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar em UTI de um hospital privado de Fortaleza, referência para Covid-19.

Será realizado através da análise de prontuários clínicos dos pacientes adultos acima de 18 anos, de ambos os sexos, com Covid-19 confirmado por PCR para SARS CoV-2, Internados nas UTIs do Hospital Regional da Unimed (HRU) nos períodos de março a julho dos anos de 2018, 2019, 2020 e 2021.

Serão incluídos pacientes com Covid-19 que preencherem os critérios de IRAS de qualquer sítio, detectados através de cultura positiva para bactérias MRs durante seu período de Internação.

Serão excluídos os pacientes que não tiverem seus registros hospitalares disponíveis para investigação e que não tiveram Infecção por bactérias MRs.

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: Realizar um levantamento epidemiológico das bactérias multirresistentes isoladas de pacientes acometidos com Covid-19 durante seu período de internação em UTI de um hospital

| | | |
|---|-----------------------------|----------------------------------|
| Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n | | |
| Bairro: Rodolfo Teófilo | | CEP: 60.430-270 |
| UF: CE | Município: FORTALEZA | |
| Telefone: (85)3366-8569 | Fax: (85)3366-8528 | E-mail: cepmeac@gmail.com |

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ / MEAC - UFC



Continuação do Parecer: 5.549.371

privado de Fortaleza.

ESPECÍFICOS:

- Verificar a prevalência de bactérias MR nos pacientes Internados com Covid-19 em UTI.
- Conhecer o perfil microbiológico e de resistência de agentes isolados durante a pandemia por Covid-19.
- Identificar os tipos de resistência bacteriana de acordo com a classificação dos microrganismos MR (MDR, XDR E PAN).
- Investigar aspectos clínicos ligados a morbimortalidade associada a infecção por bactérias MRs.
- Identificar os fatores de risco envolvidos nas IRAS nos pacientes em estudo.
- Estabelecer os fatores associados a mortalidade dos casos com infecção por bactérias MRs.
- Identificar os antibióticos mais utilizados e suas respectivas classes terapêuticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Para o pesquisador: estresse psicológico em consequência das informações da saúde dos pacientes, como os desfechos com sequelas e óbitos.

Benefícios:

- Através dos resultados da pesquisa será possível identificar quais as bactérias MR nos pacientes com covid19; e compreender quais intervenções médicas estão mais associadas ao desenvolvimento de bactérias MR nessa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo unicêntrico, retrospectivo, de caráter acadêmico, como requisito para obtenção do título de mestre, com previsão de início após aprovação do comitê (Julho/2022) e término para dezembro de 2023.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

No projeto completo não constam os riscos e benefícios, sugerimos incluir (contudo os mesmos estão descritos no arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1905636.pdf).

Dentro dos riscos, foi pontuado apenas risco para o pesquisador, sugerimos avaliar riscos para os

| | |
|---|--|
| Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n | |
| Bairro: Rodolfo Teófilo | CEP: 60.430-270 |
| UF: CE | Município: FORTALEZA |
| Telefone: (85)3366-8569 | Fax: (85)3366-8528 E-mail: cepmeac@gmail.com |

**UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ / MEAC - UFC**



Continuação do Parecer: 5.549.571

pacientes (confidencialidade dos dados de prontuários).

Considerações Finais a critério do CEP:

Sugerimos adequação a lista de Inadequações.

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, Item XI.2.d.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1905636.pdf | 29/06/2022 19:36:40 | | Acelto |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto_assinado.pdf | 29/06/2022 19:35:47 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Outros | Documento_termo_de_dispensa.pdf | 29/06/2022 19:22:16 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Outros | Carta_de_anuencia_do_pesquisador.pdf | 29/06/2022 19:20:25 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Outros | Termo_Fiel_Depositario.doc | 29/06/2022 19:17:15 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Jonathan_Mestrado.docx | 29/06/2022 19:16:04 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Orçamento | ORCAMENTO.docx | 29/06/2022 19:14:48 | Jonathan Xavier | Acelto |
| Cronograma | CRONOGRAMA.docx | 29/06/2022 19:13:25 | Jonathan Xavier | Acelto |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-270
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8569 Fax: (85)3366-8528 E-mail: cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ / MEAC - UFC



Continuação do Processo: 5.549.371

FORTALEZA, 28 de Julho de 2022

Assinado por:
Álison Menezes Araújo Lima
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Tedfio CEP: 60.430-270
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 Fax: (85)3366-8528 E-mail: cepmeac@gmail.com

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO UNIMED



www.unimedfortaleza.com.br
 Av. Santos Dumont, 949
 60150-160 Aldeota, Fortaleza - CE
 (85) 3255.3500

CARTA DE ANUÊNCIA (Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP) DIREÇÃO EXECUTIVA DO HOSPITAL UNIMED

Eu, Jurandir Vieira Marques Junior, diretor executivo hospitalar do Hospital Unimed Fortaleza, emito carta de anuência para o pesquisador(a) JONATHAN DA SILVA XAVIER pesquisa intitulada **PERFIL DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA**, representando a instituição que contempla as dependências do Hospital Unimed onde as avaliações junto aos colaboradores serão realizadas.

Ciente dos objetivos e da metodologia da pesquisa acima citada, concedemos a anuência para seu desenvolvimento, desde que sejam assegurados os requisitos abaixo:

- ✓ O cumprimento das determinações éticas da Resolução nº466/2012 CNS/CONEP;
- ✓ A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- ✓ Não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação dessa pesquisa;
- ✓ O pesquisador deve se apresentar ao CEPN do HRU diariamente antes de iniciar suas atividades.
- ✓ Apreciação por CEP devidamente cadastrado à CONEP para avaliação da pesquisa em que conste o Hospital da Unimed de Fortaleza com centro participante. A não apresentação da autorização do CEP/CONEP nestes termos inviabiliza a pesquisa nesta instituição.
- ✓ No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar a anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Fortaleza, 30 de Março de 2022.

Licia Borges Pontes
 Dra. Licia Borges Pontes
 Coordenadora Clínica
 LÍCIA BORGES PONTES
 Coordenadora médica da SCIH do Hospital Unimed Fortaleza

Hermano Alexandre Lima Rocha
 HERMANO ALEXANDRE LIMA ROCHA
 Revisor Científico Unimed Fortaleza

Jurandir Vieira Marques Jr.
 Dr. Jurandir Vieira Marques Jr.
 Diretor Executivo Hospitalar
 CRM/CE 5896
 JURANDIR VIEIRA MARQUES JUNIOR
 Diretor Executivo Hospitalar do Hospital Unimed Fortaleza