



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

LUANA SILVA DOS SANTOS

**DESCRIÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO
DURANTE A PANDEMIA POR COVID-19 EM UM HOSPITAL DO SISTEMA
SUPLEMENTAR DE SAÚDE DE FORTALEZA**

FORTALEZA

2022

LUANA SILVA DOS SANTOS

DESCRIÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO DURANTE
A PANDEMIA POR COVID-19 EM UM HOSPITAL DO SISTEMA SUPLEMENTAR DE
SAÚDE DE FORTALEZA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
disciplina de Monografia II do Curso de
Farmácia da Universidade Federal do Ceará,
como um dos requisitos para a obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza
Ponciano.

Co Orientadora: Farmacêutica Thaís Costa
Mattos.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S236d Santos, Luana Silva dos.
DESCRIÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO DURANTE A PANDEMIA
POR COVID-19 EM UM HOSPITAL DO SISTEMA SUPLEMENTAR DE SAÚDE DE FORTALEZA /
Luana Silva dos Santos. – 2022.
60 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano.
Coorientação: Profa. Esp. Thaís Costa Mattos.

1. COVID-19. 2. Coinfecção bacteriana. 3. Antibióticos. 4. Resistência bacteriana. I. Título.

CDD 615

LUANA SILVA DOS SANTOS

DESCRIÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO, DURANTE
A PANDEMIA POR COVID-19, EM UM HOSPITAL DO SISTEMA SUPLEMENTAR DE
SAÚDE DE FORTALEZA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
disciplina de Monografia II do Curso de
Farmácia da Universidade Federal do Ceará,
como um dos requisitos para a obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo César Pereira de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutico Vicente de Souza Lima Neto
Assistência e Auditoria Farmacêutica
(Unimed Fortaleza/CE)

À minha mãe, Antônia.

As minhas irmãs, Liana e Milena.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe pelo apoio e amor incondicional que sempre recebi. Sem você eu jamais chegaria a essa etapa tão importante da minha vida. Tudo que sou tem uma parte de você. Agradeço a minha irmã Liana por ser a melhor amiga que eu poderia ter. Você é o motivo de tudo que fiz e irei fazer. A minha amiga Milena por permanecer nas nossas vidas por tanto tempo. Te amo para sempre.

À minha tia Vera e minha prima Amanda pelo apoio no início da graduação que foi essencial. Agradeço em especial, a minha prima e irmã Raphaella. Ter você ao meu lado tornou os primeiros anos mais leves. Amo e admiro você de todo coração.

À minha amiga Dafna Maria por tantos conselhos e momentos bons compartilhados ao longo deste ano. Você é um presente do universo em nossas vidas. Obrigada.

Aos meus amigos de faculdade que foram indispensáveis ao longo desses anos. O meu muito obrigada a Larissa, Paulo Roberto, Hanna e Andressa. Vocês tornaram os dias difíceis em dias suportáveis.

Agradeço a pessoa mais especial desse mundo, Rayssa Costa pelo apoio que você sempre me deu. Obrigada por sempre acreditar em mim e estar ao meu lado nos momentos bons e ruins.

Aos meus primos Júlia, Washington e Richard Matheus. Amo vocês de todo coração. Obrigado por serem minha família.

Aos farmacêuticos e estagiários do SAC FARMA PAGUE MENOS, em especial a farmacêutica Mércia, com quem eu aprendi tanto. Você é uma pessoa inspiradora.

Aos farmacêuticos e estagiários da minha amada ASSFAR – Assistência e Auditoria Farmacêutica/Unimed Fortaleza. Vocês me tornaram uma profissional e uma pessoa melhor. Não consigo imaginar minha jornada sem vocês. Toda minha gratidão a esse time de excelência.

Agradeço meu supervisor Joel Bezerra, pela confiança e amizade ao longo desses anos. Espero um dia ser metade do profissional que você é. Obrigada por acreditar em mim.

A toda equipe da CAMED Saúde em especial, Lorena, Fernanda, Dra Judith, Dra Larissa e Nara. Aprendi muito com todas vocês.

Ao meu amigo Lucas Oliveira que foi tão importante nessa reta final da graduação. Você me fez ver as coisas com outros olhos. Obrigada por compartilhar sua energia comigo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ângela Ponciano por dispor do seu tempo para colaborar com a construção deste trabalho.

À minha co-orientadora Thaís Costa Mattos, por quem tenho uma imensa admiração e carinho. Suas contribuições foram essenciais para a conclusão deste estudo. Obrigada por ser um modelo de profissional e pessoa para mim.

À banca examinadora que aceitou fazer parte dessa etapa tão importante da minha vida. Agradeço o tempo dedicado e as orientações que serão fundamentais para melhoria do trabalho.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente para a elaboração deste trabalho.

“Alimente sua coragem até que seus medos
morram de fome”

— Verônica Alves

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, identificada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Desde que foi identificada, a doença já causou milhares de mortes no mundo todo. A rápida disseminação da COVID-19 foi associada a um aumento no consumo de antibióticos. O uso indiscriminado de antibioticoterapia pode causar danos subsequentes relacionados à resistência antimicrobiana. Coinfecções bacterianas associadas ao SARS-CoV-2 foram relacionadas a piores quadros clínicos e desfechos desfavoráveis. Este estudo teve como objetivo descrever o perfil de utilização de antibióticos para o tratamento de COVID-19 e traçar o perfil microbiológico de pacientes internados em um hospital privado de Fortaleza. Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal com dados do mundo real. A população do estudo foi composta por pacientes maiores de 18 anos, internados em unidades abertas (enfermarias) e fechadas (UTIs) no período de janeiro a junho de 2021, que positivaram para SARS-CoV-2 e fizeram uso de antibioticoterapia. Foram avaliadas as culturas respiratórias e hemoculturas desses pacientes a fim de identificar as bactérias mais isoladas nesse período. Dos 2326 pacientes incluídos no estudo, a maioria eram homens, com idade média de 55,38 anos e que permaneceram internados por um período de 8-14 dias. Com relação ao uso de antibióticos, foram identificadas 5589 prescrições. A ceftriaxona foi a mais prescrita (1530), seguida de piperacilina/tazobactam (1021), meropenem (661) e levofloxacino (462). Os antibióticos foram mais utilizados em UTIs do que em enfermarias. Dos pacientes que usaram antibióticos, 52,11% (1.212/2326) apresentaram cultura respiratória ou hemocultura positiva para bactéria, destas 53,24% (575/1080) eram gram-negativas e 46,76% (505/1080) gram-positivas. *Acinetobacter baumannii* (188), *Staphylococcus epidermidis* (188), *Klebsiella pneumoniae* (141), *Pseudomonas aeruginosa* (134) e *Staphylococcus haemolyticus* (130) foram as bactérias mais prevalentes nas culturas positivas. Dentre as bactérias gram-negativas, 64,89% (316) apresentaram perfil de ERC (Enterobactérias Resistentes a Carbapenênicos) e 34,70% (169) eram produtoras de ESBL (Beta-lactamase de Espectro Estendido). Com relação as gram-positivas, apenas 01 MRSA (*Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina) foi isolado e 01 VRE (Enterococo Resistente à Vancomicina). Dessa forma, identificar o perfil de utilização de antibióticos e conhecer o perfil microbiológico das unidades de saúde é indispensável para promover uma terapia assertiva voltada para o sucesso terapêutico.

Palavras-chave: COVID-19. Coinfecção bacteriana. Antibióticos. Resistência bacteriana.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus, first identified in December 2019 in Wuhan, China. Since it was identified, the disease has caused thousands of deaths worldwide. The rapid spread of COVID-19 has been associated with an increase in antibiotic consumption. The indiscriminate use of antibiotic therapy can cause subsequent harm related to antimicrobial resistance. Bacterial co-infections associated with SARS-CoV-2 were related to worse clinical conditions and unfavorable outcomes. This study aimed to describe the profile of the use of antibiotics for the treatment of COVID-19 and to trace the microbiological profile of patients admitted to a private hospital in Fortaleza. This is a retrospective, descriptive and cross-sectional study with real-world data. The study population consisted of patients over 18 years of age, hospitalized in open (wards) and closed units (ICUs) from January to June 2021, who tested positive for SARS-CoV-2 and used antibiotic therapy. Respiratory cultures and blood cultures of these patients were evaluated to identify the most isolated bacteria during this period. Of the 2326 patients included in the study, most were men, with a mean age of 55.38 years, and who remained hospitalized for a period of 8-14 days. Regarding the use of antibiotics, 5589 prescriptions were identified. Ceftriaxone was the most prescribed (1530), followed by piperacillin/tazobactam (1021), meropenem (661), and levofloxacin (462). Antibiotics were used more in ICUs than inwards. Of the patients who used antibiotics, 52.11% (1212/2326) had a positive respiratory culture or blood culture for bacteria, of which 53.24% (575/1080) were gram-negative and 46.76% (505/1080) were gram-negative. positive. *Acinetobacter baumannii* (188), *Staphylococcus epidermidis* (188), *Klebsiella pneumonia* (141), *Pseudomonas aeruginosa* (134), and *Staphylococcus haemolyticus* (130) were the most prevalent bacteria in the positive cultures. Among the gram-negative bacteria, 64.89% (316) showed CRE (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) profile and 34.70% (169) were ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase) producers. Regarding the gram-positives, only 01 MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) was isolated and 01 VRE (Vancomycin-Resistant Enterococci). Thus, identifying the profile of antibiotic use and knowing the microbiological profile of health units is essential to promoting an assertive therapy aimed at therapeutic success.

Keywords: COVID-19. Bacterial coinfection. Antibiotics. Bacterial resistance.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo	33
Gráfico 2 - Espécies bacterianas mais isoladas em amostras de pacientes internados em UTI durante o período do estudo.....	43
Gráfico 3 - Espécies bacterianas mais isoladas em amostras de pacientes internados em enfermaria durante o período do estudo	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a idade.....	32
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o sexo.....	32
Tabela 3 - Tempo de permanência hospitalar dos pacientes incluídos no estudo	34
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o desfecho clínico.....	35
Tabela 5 - Perfil de utilização de antibióticos distribuídos por classe farmacológica.....	36
Tabela 6 - Perfil de utilização de antibióticos distribuídos por princípio ativo.....	37
Tabela 7 - Distribuição da prescrição de antibióticos por unidade de internação	41
Tabela 8 - Bactérias isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas dos pacientes incluídos no estudo.....	42
Tabela 9 - Mecanismo de resistência das bactérias isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BrCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
DM	Diabetes Mellitus
EPI	Equipamento de Proteção Individual
ERC	Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos
ESBL	Beta-lactamase de Espectro Estendido
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Produtora de Carbapenemase
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Operadora de Plano de Saúde
RAM	Resistência Antimicrobiana
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
UCE	Unidade de Cuidados Especiais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOCs	Variantes Preocupantes
VRE	Enterococo Resistente à Vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 A pandemia do novo coronavírus	17
3.1.1 <i>Achados epidemiológicos</i>	18
3.1.2 <i>Transmissão e apresentação clínica da doença</i>	18
3.1.3 <i>Variantes do novo coronavírus</i>	19
3.2 Coinfecções bacterianas em pacientes diagnosticados com covid-19	20
3.2.1 <i>Coinfecções bacterianas em pandemias virais anteriores</i>	21
3.2.2 <i>Perfil Microbiológico dos pacientes com coinfeção bacteriana associada a COVID-19</i>	22
3.3 O uso de antibióticos para o tratamento de pacientes com covid-19	23
3.4 Impacto da covid-19 no desenvolvimento na resistência antimicrobiana (ram)	25
3.5 Programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos (<i>antimicrobial stewardship program</i>) no contexto da pandemia do novo coronavírus	26
3.5.1 <i>Solicitação de culturas como estratégia do programa de gerenciamento de antimicrobianos</i>	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Delineamento do tipo de estudo	28
4.2 Características do hospital	28
4.3 População e período de estudo	28
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	29
4.4.1 <i>Critérios de inclusão</i>	29
4.4.2 <i>Critérios de exclusão</i>	29
4.5 Coleta de dados	29
4.5.1 <i>Caracterização do banco de dados específico</i>	30
4.6 Variáveis do estudo	30
4.6.1 <i>Variáveis sociodemográficas</i>	30
4.6.2 <i>Variáveis clínicas</i>	30

4.7 Análise de dados	30
4.8 Limitações do estudo	31
4.9 Aspectos éticos	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA	59
ANEXO B – DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO	60

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China (OPAS, 2020). O grande surto de COVID-19 levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificar a doença como uma pandemia em março de 2020 (SBAC, 2021). Desde o início da pandemia, o vírus já infectou mais de 540 milhões de pessoas ao redor do mundo, resultando em mais de 6,3 milhões de mortes (OMS, 2022). A maior parte dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas leves ou moderados, sendo os sintomas mais comuns febre, tosse seca e cansaço. Entretanto, aproximadamente 5% podem apresentar a forma grave da doença sendo necessário a hospitalização dos pacientes e cuidados intensivos, que predispõem a infecções secundárias e oportunistas (BRASIL, 2022).

As infecções bacterianas podem estar associadas a infecções virais de forma concomitante, sendo seus sintomas muitas vezes semelhantes aos da COVID-19. Dessa forma, muitos profissionais acabam prescrevendo antibióticos de forma empírica pela dificuldade de se descartar coinfeção bacteriana secundária no momento da admissão hospitalar (LANGFORD *et al.*, 2020).

Rawson *et al.* (2020), mostraram que embora a prescrição empírica de antibióticos de amplo espectro seja uma prática frequente em ambiente hospitalar, há uma prevalência de apenas 8% de coinfeções bacterianas e fúngicas em pacientes diagnosticados com COVID-19. O uso excessivo de antibióticos de forma empírica podem causar danos subsequentes relacionados à resistência antimicrobiana além de contribuir para o desenvolvimento de infecções nosocomiais secundárias multirresistentes associadas a desfechos desfavoráveis (LANGFORD *et al.*, 2020; ROTHE *et al.*, 2020). Dessa forma, na ausência de coinfeção, a terapia antimicrobiana não apresenta benefício para pacientes diagnosticados com COVID-19.

Segundo a diretriz sobre manejo clínico da COVID-19 publicada pela OMS, não é recomendado o uso de antimicrobianos para pacientes com COVID-19 leve e o uso generalizado deve ser desencorajado pois pode acarretar taxas de resistência bacteriana mais elevadas afetando a população mundial durante e pós pandemia (OMS, 2020).

Em estudos recentes, coinfeções bacterianas foram associadas a piores desfechos clínicos e pior prognóstico da doença. O uso indiscriminado de antibióticos está relacionado ao surgimento de bactérias multirresistentes. As informações sobre utilização de antibióticos para tratamento de pacientes com COVID-19 e os microrganismos associados às coinfeções ainda são escassas, sendo necessária uma investigação mais aprofundada (FERNANDES *et al.*, 2021; SEATON *et al.*, 2020).

O presente trabalho se justifica pela necessidade de estudos que abordem o tema de coinfeção bacteriana associada a COVID-19 de forma a apoiar o tratamento antimicrobiano racional e promover uma terapia mais assertiva voltada para o sucesso terapêutico do paciente. Conhecer o perfil microbiológico da unidade de saúde é essencial para que a antibioticoterapia seja direcionada da melhor forma. Ademais, as conclusões podem servir de base para outros estudos relacionados à COVID-19.

Tendo em vista os assuntos abordados, este estudo busca descrever o perfil de utilização de antibióticos para o tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19 internados em um hospital da rede privada em Fortaleza, bem como traçar o perfil microbiológico dos pacientes coinfectados por agentes bacterianos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever o perfil de utilização de antibióticos para o tratamento de COVID-19 e apresentar as espécies bacterianas mais isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas dos pacientes internados em um hospital privado de Fortaleza, por meio de um Programa de Gestão Clínica de Antimicrobianos (*Stewardship*), sob a perspectiva de uma Operadora de Plano de Saúde.

2.2 Objetivos específicos

- Delinear o perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados pelo programa *Stewardship* que foram tratados para COVID-19 durante o período de estudo;
- Apresentar tempo médio de internação dos pacientes e duração média do tratamento com antibióticos;
- Descrever as classes de antibióticos mais prescritas para o tratamento de pacientes com COVID-19;
- Apresentar o perfil de resistência das bactérias isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A pandemia do novo coronavírus

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram relatados uma série de casos de pacientes com infecção do trato respiratório causada por um agente infeccioso não identificado. Um betacoronavírus foi então isolado por meio de sequenciamento genético em amostras de pacientes infectados (WANG *et al.*, 2021). O novo coronavírus recebeu o nome de SARS-CoV-2 sendo o causador da doença chamada de COVID-19. O vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves a casos graves com insuficiência respiratória (BRASIL, 2020).

Coronavírus são vírus zoonóticos, de RNA de fita simples, da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*. O nome “coronavírus” se origina da presença de projeções de glicoproteínas que surgem da superfície do envelope viral e conferem uma aparência de coroa às partículas virais (MISHRA; TRIPATHI, 2021). O SARS-CoV-2 possui uma forma redonda ou elíptica, é sensível aos raios ultravioleta e calor. São inativados por solventes lipídicos, incluindo o etanol, éter e clorofórmio (CASCELLA *et al.*, 2021). Os coronavírus são patógenos humanos comuns, sendo os mais patogênicos o SARS-CoV-1, o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e agora o SARS-CoV-2 (AMANAT *et al.*, 2020).

Globalmente, até julho de 2022, houve mais de 540 milhões de casos confirmados de COVID-19 e mais de 6 milhões de mortes relatados à OMS. Na América Latina, 73.303.000 infecções e 1.712.000 mortes foram registradas (REUTERS, 2022), sendo a América Latina e o Caribe considerados como os mais atingidos pela pandemia, concentrando 25% das infecções por SARS-CoV-2 recentes. No Brasil, foram notificados 33.004.555 casos e 674.102 óbitos (CORONAVÍRUS BRASIL, 2022). No Ceará, foram confirmados 1.281.940 casos de COVID-19 e 27.309 óbitos (CONASS, 2022). De acordo com o Ministério da Saúde, a letalidade da COVID-19 é de 2,8% e a incidência por 100 mil habitantes é de 8107,2. Segundo o IBGE, até novembro de 2020, 2 milhões de pessoas com sintomas gripais buscaram o serviço de saúde e dessas, 104 mil foram internadas e 16 mil precisaram ser sedadas, intubadas e colocadas em respiração artificial (IBGE, 2020).

A COVID-19 foi a terceira causa principal de mortes nos Estados Unidos depois de doenças cardíacas e câncer durante o ano de 2020 (CASCELLA *et al.*, 2021). A pandemia da COVID-19 foi reconhecida pela OMS como a maior pandemia até o momento desde o surto de Influenza A H1N1 em 1918.

3.1.1 Achados epidemiológicos

A estimativa da OMS da taxa global de letalidade da COVID-19 é de 2,2%, sendo afetada por fatores como idade e presença de comorbidades (CASCELLA *et al.*, 2021). Os dados epidemiológicos mostram que pessoas com comorbidades e idosos são mais suscetíveis a COVID-19 e mais propensos a desenvolver a forma grave da doença (NETEA *et al.*, 2020). Com base no estudo de Stokes *et al.* (2020), as condições de saúde subjacentes mais comuns eram doença cardiovascular, diabetes e doença pulmonar crônica. A necessidade de hospitalização foi seis vezes maior entre pacientes que apresentavam alguma comorbidade em comparação com aqueles que não possuíam doença de base. Uma revisão sistemática realizada por Gebhard *et al.* (2020) sugere que a doença causada pelo novo coronavírus é mais letal para homens que mulheres, apresentando uma taxa de mortalidade de 2,8% para homens contra 1,7% em mulheres.

3.1.2 Transmissão e apresentação clínica da doença

A transmissão do SARS-Cov-2 ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias ou secreção nasal quando um indivíduo infectado tosse ou espirra, dessa forma, é importante praticar a etiqueta respiratória (OPAS, 2021). A transmissão aérea relacionada a procedimentos geradores de aerossol também contribui para a disseminação do vírus. (CASCELLA *et al.*, 2021). A transmissão pode ser evitada mantendo uma distância de pelo menos 1 metro entre duas pessoas, lavagem das mãos regularmente com água e sabão ou com produtos à base de álcool, práticas como o isolamento social e o uso de máscaras (OMS, 2021).

Relatórios epidemiológicos apontam um período de incubação de 2-14 dias com pico de 3-7 dias. Durante o período de latência, o vírus se torna bastante contagioso. Os pacientes apresentam sintomas gripais como febre, tosse seca, fadiga e falta de ar. Outros sintomas incluem mialgia, dor de cabeça, confusão mental e dor no peito. Anosmia, hiposmia e ageusia também são sinais importantes da doença. Alguns pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais como diarreia e vômitos (CHEN *et al.*, 2020; MISHRA; TRIPATHI, 2021; SBCCP, 2020).

De acordo com os sintomas apresentados pelo indivíduo, a doença pode ser classificada como caso assintomático, leve, moderado, grave ou crítico. Nos casos assintomáticos, o paciente testa positivo para COVID-19, mas não apresenta sintomas. Casos leves são caracterizados por sintomas inespecíficos, como tosse, dor de garganta, anosmia (perda do olfato), ageusia (perda da capacidade de sentir sabor), febre, mialgia, fadiga e/ou cefaleia. Já nos casos moderados, os pacientes podem apresentar desde sintomas clínicos leves até presença de pneumonia com sinais de gravidade. Em casos graves, os pacientes podem desenvolver Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) culminando em falência múltipla de órgãos e óbito. Casos críticos evoluem com sepse, SDRA, insuficiência respiratória grave, disfunção de órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internação em UTIs (BRASIL, 2021).

Na maioria dos infectados, a doença se apresenta de forma leve a moderada, entretanto, o quadro clínico da COVID-19 ainda é imprevisível, variando de cursos assintomáticos a sintomas rapidamente devastadores (KAMPS *et al.*, 2020).

3.1.3 Variantes do novo coronavírus

Até o momento, existem diversas variantes do SARS-CoV-2 que diferem por pelo menos uma mutação (LE PAGE, 2021). Como outros vírus de RNA, o coronavírus está sujeito à evolução genética, resultando em variantes com características diferentes (CASCELLA *et al.*, 2021). A OMS nomeou as variantes virais como Variantes de Interesse (VOI) ou Variantes de Preocupação (VOC). São consideradas VOI se, em comparação com a variante original, o genoma possuir mutações que mudem o fenótipo do vírus. VOC são aquelas com maior

potencial de transmissibilidade ou virulência, podendo afetar o desempenho das vacinas e gravidade da doença associada (OMS, 2021). Em dezembro de 2020 foi descrita no Reino Unido a variante da linhagem B.1.1.7 (VOC 202012) e posteriormente a linhagem B.1.351(501 Y.V2) foi descrita na África do Sul. No início de 2021 foi identificada no Brasil a variante B.1.1.248 / B1.1.28 / P1 (ou 501Y.V3) (CASCELLA *et al.*, 2021).

Um estudo realizado na Inglaterra em março de 2021 conclui que a variante B.1.1.7 possui uma vantagem de transmissão em relação às outras linhagens aumentando assim os desafios relacionados ao controle da COVID-19 (VOLZ *et al.*, 2021). Davies *et al.* (2021) demonstraram que a variante B.1.1.7 está relacionada a um aumento na mortalidade quando comparado a outras variantes.

A linhagem P.1 começou a circular no Brasil no final de 2020, mais especificamente na cidade de Manaus, no Amazonas. A variante adquiriu dezessete mutações podendo ser 1,7 a 2,4 vezes mais transmissível que outras variantes (FARIA *et al.*, 2021). Pesquisadores apontam que essa nova variante pode comprometer a eficácia das terapias disponíveis e vacinas com anticorpos monoclonais por compartilhar das mesmas mutações que B.1.351, variante descrita na África do Sul (WANG *et al.*, 2021).

3.2 Coinfecções bacterianas em pacientes diagnosticados com COVID-19

Infecções virais podem estar associadas a infecções bacterianas de forma concomitante, sendo um fator relevante em relação à morbidade e mortalidade (CRISTINA, 2021). Infecções virais podem enfraquecer a imunidade do hospedeiro, abrindo espaço para o desenvolvimento de coinfeção viral-bacteriana. Há um número crescente de relatos de infecções bacterianas adquiridas por pacientes com COVID-19 grave após internação hospitalar. Diversos tipos de infecções bacterianas e fúngicas podem acometer o paciente com COVID-19, o que está associado a piores desfechos (MIRZAEI *et al.*, 2020; O'TOOLE, 2021; UKUHOR, 2021).

Langford *et al.* (2020) realizaram uma meta-análise e demonstraram que a taxa de coinfeção bacteriana em pacientes internados com COVID-19 foi de 6,9%. Elabbadi *et al.* (2021) encontraram uma alta prevalência de coinfeção precoce em pacientes internados na

UTI de um hospital universitário na França. De 4.221 pacientes admitidos com COVID-19 em um hospital em Nova York, 472 apresentaram cultura bacteriana respiratória positiva. Esses pacientes apresentaram um quadro mais grave da doença e um tempo de internação maior quando comparados aos que não positivaram para bactérias. De 221 pacientes adultos internados em um hospital em Wuhan, na China, 25,5% apresentaram coinfeção bacteriana e necessitaram de internação em UTI e uso de ventilação mecânica. Dessa forma, a coinfeção bacteriana é considerada um fator de risco crítico em relação às taxas de mortalidade e gravidade da doença (MIRZAEI *et al.*, 2020; O'TOOLE, 2021).

Um estudo recente analisou 50.419 amostras respiratórias e revelou que o *Staphylococcus aureus* infectou pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 a uma taxa significativamente maior se comparado com pacientes que testaram negativo. Ainda não está bem esclarecido a origem e natureza específica dessas infecções bacterianas, mas algumas evidências apontam que as bactérias multirresistentes estão entre os patógenos responsáveis (MIRZAEI *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2021;).

3.2.1 Coinfecções bacterianas em pandemias virais anteriores

Durante as pandemias de influenza no século XX, a pneumonia bacteriana secundária foi relatada como causa importante de morte sendo o *Staphylococcus aureus* o agente etiológico mais comum. A maioria das mortes da pandemia de 1918-1919 pelo vírus da influenza provavelmente foi relacionada a pneumonia bacteriana secundária causada por bactérias comuns do trato respiratório superior (MORENS *et al.*, 2008 VIASUS *et al.*, 2011).

Durante a pandemia de influenza em 2009, a infecção bacteriana secundária foi identificada em um a cada quatro pacientes e foi associada a taxas mais altas de morbidade e mortalidade, sendo *Streptococcus pneumoniae* a bactéria mais comumente isolada (MACINTYRE *et al.*, 2018). Uma revisão sistemática conduzida por Klein *et al.* (2016) concluiu que as taxas de coinfeções bacterianas em pacientes infectados por vírus respiratórios variam de 2% a 65%. Entretanto, estudos sugerem que as coinfeções bacterianas são menos comuns em pacientes com COVID-19 do que em pacientes com influenza (LANSBURY *et al.*, 2020).

Um estudo de coorte realizado em 13 hospitais na Espanha durante a pandemia pelo vírus de influenza A (H1N1) avaliou os fatores associados ao desenvolvimento da forma grave da doença e concluiu que a coinfeção bacteriana secundária é um desses fatores. No geral, as bactérias mais isoladas foram *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* (VIASUS *et al.*, 2011).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) também foram associadas a coinfeções bacterianas. Durante a pandemia por Sars-Cov, em 2003, na China, até 30% dos pacientes foram diagnosticados com infecções bacterianas secundárias. Também foi relatado aumento da prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente à *metilina* (MRSA) no mesmo período. Durante o surto de Mers-Cov na Arábia Saudita, foram relatadas infecções bacterianas por MRSA, *Acinetobacter baumannii* e *Streptococcus pneumoniae* (UKUHOR, 2021; VAILLANCOURT *et al.*, 2020).

Dessa forma, a prevenção, diagnóstico, profilaxia e tratamento da coinfeção bacteriana associada a vírus respiratórios também devem ser prioridades no contexto de pandemias virais (MORENS *et al.*, 2008).

3.2.2 Perfil Microbiológico dos pacientes com coinfeção bacteriana associada a COVID-19

Um estudo realizado por Lansbury *et al.* (2020), que incluiu 3834 pacientes, mostrou que as bactérias mais comuns em coinfeções secundárias a COVID-19 foram *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*. Outro estudo retrospectivo realizado na província de Jiangsu, na China, conclui que dos 257 pacientes confirmados com o novo coronavírus, 94,2% estavam coinfectados com um ou mais patógenos, sendo *Streptococcus pneumoniae* o mais comum, seguido de *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (ZHU *et al.*, 2020). Elabadi *et al.* (2021) realizaram um estudo com pacientes críticos internados em UTI no qual o principal microrganismo identificado foi *Staphylococcus aureus*, sendo responsável por quase metade das infecções bacterianas de início precoce. No estudo de Chen *et al.* (2020), que incluiu 99 pacientes com COVID-19, os

patógenos envolvidos na coinfeção bacteriana incluíam *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Aspergillus flavus*.

Contou *et al.* (2020) avaliaram a taxa de coinfeções em 92 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 internados na UTI de um hospital francês e demonstram que 28% dos pacientes foram coinfectados por bactérias patogênicas, sendo *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina a bactéria mais isolada em culturas respiratórias. Das bactérias isoladas, 8% eram resistentes à cefalosporinas de 3ª geração e 21% resistentes à amoxicilina + clavulanato.

3.3 O uso de antibióticos para o tratamento de pacientes com COVID-19

Os antibióticos promoveram grandes mudanças na medicina mundial, especialmente no que diz respeito à expectativa de vida da população, contribuindo para a redução da morbimortalidade (MARAN *et al.*, 2020). Durante muito tempo acreditou-se que os antibióticos decretariam o fim das mortes humanas causadas por infecção (RAMOS, 2021). Entretanto, o uso indiscriminado de antibióticos por médicos e pacientes acabou culminando no aparecimento de bactérias e fungos resistentes aos medicamentos disponíveis. Atualmente, a resistência antimicrobiana (RAM) mata cerca de 700 mil pessoas por ano e estima-se que em 2050 esse número seja de 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo, causando mais mortes que o câncer (PAGNUSSAT, 2019).

Apesar da origem viral da COVID-19, muitos médicos iniciam o tratamento com antibióticos, já que tosse, febre e infiltrado radiológico são também características de pneumonia bacteriana. A incerteza em relação à pandemia é um dos fatores que contribuem para a prescrição excessiva de antibióticos (HUTTNER *et al.*, 2020).

Lansbury *et al.* (2020) mostraram em uma revisão sistemática que somente 7% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram coinfeção bacteriana confirmada em laboratório, embora mais de 90% dos pacientes tenham recebido antibióticos de forma empírica. Em outro estudo, Langford *et al.* (2020) demonstraram que apesar da baixa taxa de coinfeção bacteriana, mais de 70% dos pacientes receberam antibióticos, sendo a maioria de amplo

espectro. Roth *et al.* (2020) acompanharam 135 pacientes e observaram que apenas 14,1% dos pacientes não receberam terapia antimicrobiana durante a internação.

Um estudo envolvendo pacientes internados com COVID-19 em 38 hospitais, em Michigan, concluiu que 56,6% dos pacientes receberam terapia antibiótica empírica embora apenas 3,5% tivessem apresentado coinfeção bacteriana (VAUGHN *et al.*, 2020). Roth *et al.* (2020) mostraram que o antibiótico mais utilizado em um hospital universitário alemão para tratamento de pacientes com COVID-19 foi ampicilina + sulbactam. De acordo com Chen *et al.* (2020), de 99 pacientes internados, 25% foram tratados com um único antibiótico e 45% receberam terapia combinada. Os antibióticos mais utilizados foram cefalosporinas, quinolonas, carbapenêmicos e tigeciclina nos casos em que se isolou *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Outro trabalho realizado por Nestler *et al.* (2020) comparou o uso de antibióticos em pacientes internados em um centro médico acadêmico durante março de 2020 e abril de 2019. Os autores observaram um aumento significativo no uso de ceftriaxona e azitromicina em abril de 2020. Esse aumento está relacionado, provavelmente, ao uso de antibióticos de forma empírica para cobrir possíveis coinfeções bacterianas em pacientes diagnosticados com COVID-19.

Abelenda-Alonso *et al.* (2020) desenvolveram um estudo transversal comparando dados de antes e depois do início da pandemia. Conforme esperado, o uso mensal de antibióticos aumentou significativamente em comparação com 2019. Amoxicilina+clavulanato foi o antibiótico mais utilizado durante o primeiro pico da pandemia em março de 2020. Durante o segundo pico em abril de 2020, foi observado um aumento significativo na prescrição de antibióticos de amplo espectro.

Popp *et al.* (2021) concluíram que o uso de azitromicina não promove um risco de morte reduzido em pacientes hospitalizados com COVID-19. Para pacientes que apresentam um quadro grave e moderado da doença também não foi observado melhoria do quadro. Os autores também demonstraram que o uso de azitromicina pode aumentar moderadamente os efeitos adversos relacionados ao medicamento.

A Diretriz Brasileira para Tratamento Hospitalar de pacientes com COVID-19 de maio de 2021 recomenda não utilizar antimicrobianos em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana, uma vez que não há base para uso de rotina. A literatura mostra que, até o momento,

não há evidências suficientes para apoiar o uso empírico generalizado de antibióticos, tendo em vista a baixa proporção geral de infecções bacterianas em pacientes diagnosticados com COVID-19 (LANGFORD *et al.*, 2020).

3.4 Impacto da COVID-19 no desenvolvimento na resistência antimicrobiana (RAM)

A resistência antimicrobiana (RAM) representa um problema de saúde pública global e é reconhecida como uma das maiores ameaças à saúde humana. A RAM é a causa de infecções mais graves, internações hospitalares prolongadas e aumento da mortalidade (LLOR; BJERRUM, 2014).

Coinfecções por patógenos multirresistentes aos antimicrobianos são responsáveis por mortalidade significativa em pandemias anteriores (UKUHOR, 2021). Há um número crescente de relatos de infecções bacterianas adquiridas por pacientes com COVID-19 grave durante internação hospitalar. Diversos antibióticos têm sido empregados de forma empírica para o tratamento de infecções bacterianas secundárias a COVID-19. Um número considerável de cepas bacterianas é sabidamente resistente a diversos antibióticos e o uso excessivo desses medicamentos pode torná-los ainda menos eficazes (MIRZAEI *et al.*, 2020)

A prevalência de isolados de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) aumentou de 0,6% no dia 03 após admissão para 5,7% no dia 28 em pacientes admitidos com COVID-19 em um hospital em Nova York (O'TOOLE, 2021). Outro estudo descreveu um surto de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos em pacientes diagnosticados com COVID-19 em um hospital em Israel (GOTTESMAN *et al.*, 2021).

Está bem estabelecido que o uso indiscriminado de antibióticos resulta em taxas aumentadas de resistência antimicrobiana e promovem um risco maior de efeitos adversos relacionados aos antibióticos. Alguns autores preveem o aumento significativo na RAM devido ao uso de antibióticos para tratar pacientes infectados pelo coronavírus (BENGOCHEA; BAMFORD, 2020; PETTIT *et al.*, 2021).

3.5 Programa de Gerenciamento do uso de Antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Program*) no contexto da pandemia do novo coronavírus

O Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Program*) consiste em um conjunto coerente de ações que promovem o uso responsável de antimicrobianos nos serviços de saúde. Assegura resultados terapêuticos otimizados e risco potencial mínimo por englobar desde o diagnóstico, prescrição, conservação, administração, monitoramento de prescrições e auditoria até a adoção de medidas intervencionistas. O programa objetiva garantir o efeito farmacoterapêutico máximo; reduzir a ocorrência de efeitos adversos; prevenir a seleção e disseminação de microrganismos resistentes, além de diminuir os custos assistenciais (ANVISA, 2017; DYAR *et al.*, 2017).

Segundo a Diretriz Nacional, o programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos deve ser composto por um time gestor interdisciplinar e um time operacional. O time gestor é responsável por definir as políticas e normativas, diretrizes gerais, monitorar continuamente, propor melhorias e realizar feedback dos resultados. Já o time operacional, fica responsável por executar, elaborar e monitorar as ações do Programa de Gerenciamento (ANVISA, 2017).

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 colocou um grande fardo nos sistemas de saúde de todo o mundo deixando outras questões de saúde (incluindo o aumento constante da resistência bacteriana) esquecidas (CONTAGION, 2021; HUTTNER *et al.*, 2020). Os programas de gerenciamento de antimicrobianos são indispensáveis no apoio ao uso de antimicrobianos de forma ideal (SPERNOVASILIS; KOFTERIDIS, 2020).

Os programas de gerenciamento podem desempenhar um papel importante nas primeiras 48-96 horas de hospitalização do paciente. Com base na avaliação dos fatores de risco e culturas microbiológicas pode-se sugerir o descalonamento de um antibiótico de amplo espectro para um de menor espectro, beneficiando clinicamente o paciente (FURUKAWA; GRABER, 2020). Intervenções podem prevenir a prescrição desnecessária de antibióticos e promover tomadas de decisões corretas sobre o início e desfecho da terapia (PETTIT *et al.*, 2021).

3.5.1 Solicitação de culturas como estratégia do programa de gerenciamento de antimicrobianos

Pacientes com COVID-19 que na admissão hospitalar apresentam suspeita de foco infeccioso são candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. Antes de iniciar o tratamento, o médico deve solicitar a coleta de culturas bacterianas. A diretriz da OMS sobre manejo clínico da COVID-19 aconselha a coleta de hemoculturas, bem como amostras respiratórias do trato superior para pacientes com doença grave ou crítica (OMS, 2020).

A solicitação de cultura respiratória deve ser um dos focos do programa *Stewardship*, no entanto, é necessário avaliar o risco de contaminação do profissional de saúde por SARS-CoV-2 no momento da obtenção da amostra respiratória (FURUKAWA; GRABER, 2020).

Devido à falta de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e condições insuficientes de biossegurança no laboratório se observa uma baixa adesão na solicitação de cultura de rotina, o que atrasa o diagnóstico de infecção secundária e o tratamento. Nos estágios iniciais da pandemia, muitos pacientes não foram submetidos a avaliação microbiológica devido à sobrecarga dos recursos médicos (O'TOOLE, 2021). A solicitação de exame microbiológico é de extrema importância para redução de complicações decorrentes de infecção e diminuição da mortalidade de pacientes com COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2020). O resultado de culturas microbiológicas aumenta a confiança dos prescritores, permitindo que o tratamento antimicrobiano seja direcionado de forma correta (LYNCH *et al.*, 2020).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e transversal com dados do mundo real.

4.2 Características do hospital

O Hospital é uma instituição privada, destinado ao atendimento dos usuários da operadora de plano de saúde (OPS), localizado em Fortaleza, Ceará.

Caracteriza-se como um hospital de grande porte, sendo referência nacional em procedimentos de alta complexidade e o hospital privado com o maior número de leitos no estado do Ceará. É certificado na categoria diamante pela Acreditação Internacional Canadense e possui uma política de qualidade e segurança do paciente que é certificada pela metodologia *QMentum* de Acreditação. Além de contar com setores de oncologia, obstetrícia, emergência, pediatria e banco de leite, tem o maior volume de transplante de medula óssea e é o único hospital privado do Ceará que realiza transplante alogênico.

Durante o pico da pandemia da COVID-19, foi instalado no estacionamento do estabelecimento de saúde um hospital de campanha que contava inicialmente com 44 leitos com posterior expansão para 90 leitos. Várias UTIs e leitos de UTI semi-intensiva foram adaptados para tratamento exclusivo de pacientes com COVID-19.

4.3 População e período de estudo

A população foi constituída por pacientes cadastrados no sistema da OPS, que estiveram internados no hospital de estudo, apresentaram teste positivo para SARS-Cov-2 e

utilizaram antibióticos no período de janeiro a junho de 2021. Foram avaliadas as culturas respiratórias e hemoculturas desses pacientes a fim de traçar o perfil microbiológico.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, hospitalizados em unidades abertas (enfermarias) e fechadas (UTIs) no período de janeiro de 2021 a junho de 2021, que positivaram para COVID-19 e fizeram uso de antibioticoterapia. Em relação às culturas positivas, foram avaliadas as culturas respiratórias e hemoculturas.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes em uso de antibiótico profilático. Esse estudo trata especificamente de antibióticos, portanto os antivirais, antiparasitários e antifúngicos foram excluídos da análise. Foram excluídas da análise as culturas negativas e sugestivas de contaminação.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados do banco de dados do sistema da OPS, o *SABIUS*, em que constam os registros de utilização dos antibióticos dos pacientes, além de dados epidemiológicos e resultados de exames microbiológicos.

4.5.1 Caracterização do banco de dados específico

A partir do banco de dados geral da OPS, foram filtradas as informações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Foi gerado um novo banco de dados dividido em planilhas que continham as informações epidemiológicas, utilização de antibióticos e dados microbiológicos.

4.6 Variáveis do estudo

4.6.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas analisadas incluem idade, sexo, comorbidades e desfecho hospitalar.

4.6.2 Variáveis clínicas

As variáveis clínicas do estudo incluem unidade de internação hospitalar, tempo de permanência hospitalar, antibioticoterapia, culturas respiratórias e hemoculturas positivas com as respectivas bactérias isoladas e perfil sugestivo de resistência bacteriana.

4.7 Análise de dados

Para a análise dos dados foi utilizado o programa Microsoft Excel® no qual foi criado um banco de dados próprio e a ele foram adicionados os dados de registros do sistema

da OPS. Foram realizadas análises descritivas dos dados utilizados, tabelas e gráficos como recursos de sistematização.

4.8 Limitações do estudo

As limitações do estudo incluem a impossibilidade de avaliação dos dados clínicos dos pacientes, possíveis erros de preenchimento do banco de dados e o fato de que os dados são de 2021, portanto podem não refletir a situação atual do país.

4.9 Aspectos éticos

Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade e sigilo das informações de acordo com as determinações feitas pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa faz parte de um projeto guarda-chuva intitulado “Programa de gestão clínica de uso de antimicrobianos (Stewardship) em uma operadora de planos de saúde” e recebeu parecer favorável, pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH) apresentando nº do CAAE: 20508519.4.0000.5684 e número do parecer 3.681.335 (Anexo A). Foi solicitado também autorização da instituição através de declaração de anuência (Anexo B).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 2326 pacientes foram incluídos no estudo.

Com relação ao perfil sociodemográfico, a idade dos pacientes internados variou de 20 a 103 anos, sendo mais frequente pacientes com idade entre 49 e 58 anos (Tabela 1) e média de idade de 55,38 anos. Desses, 40,20% (935/2326) tinham mais de 60 anos.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a idade

Faixa Etária	n	%
19-28	73	3,14
29-38	343	14,75
39-48	472	20,29
49-58	503	21,63
59-68	385	16,55
69-78	307	13,20
79-88	171	7,35
89-98	66	2,84
99 OU MAIS	6	0,26
Total	2326	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

Com relação ao sexo, 1435 (61,69%) pacientes eram do sexo masculino e 891 (38,31%) do sexo feminino (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o sexo

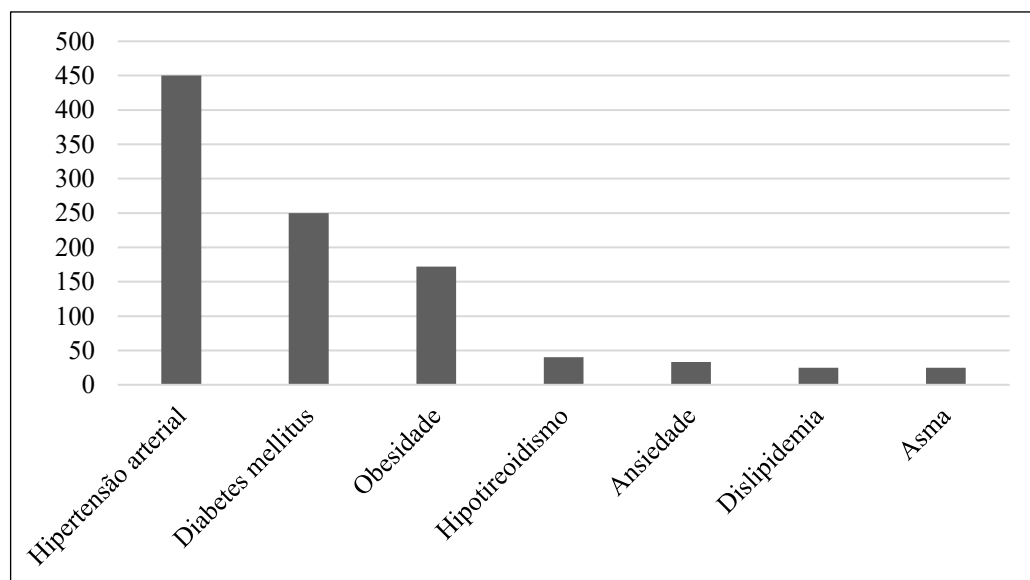
Sexo	n	%
Masculino	1435	61,69
Feminino	891	38,31
Total	2326	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

O estudo realizado por Chen *et al.* (2020) apresentou idade média dos pacientes de 55,5 anos e predomínio de pacientes do sexo masculino, semelhante ao que foi encontrado. Seaton *et al.* (2020) realizaram um levantamento de dados demográficos de pacientes internados em unidades COVID-19 e encontraram que mais da metade da população pesquisada era do sexo masculino. Ainda não se sabe o porquê da predileção pelo sexo masculino, entretanto existem algumas teorias. Uma explicação possível é de que a resposta imune das mulheres ao coronavírus parece ser mais acentuada e isso pode ser atrelado à proteção por genes expressos no cromossomo X e hormônios sexuais (GEMMATI *et al.*, 2020).

Dos 2326 pacientes incluídos no estudo, 735 (31,59%) apresentavam doença de base ou comorbidade. É importante ressaltar que a porcentagem de comorbidades encontradas no estudo sofre um viés relacionado ao preenchimento dos dados no sistema. Em algumas situações as comorbidades podem não ter sido cadastrada no sistema, sendo esse uma das principais dificuldades encontradas no estudo. Hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade foram as mais comuns. As comorbidades mais frequentes estão dispostas no gráfico 1.

Gráfico 1 - Comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo



Fonte: elaborado pela autora (2022).

Pacientes portadores de doença crônica apresentam um pior prognóstico quando acometidos pelo SARS-CoV-2 quando comparado a pacientes sem doença prévia.

Comorbidades pré-existent representam um fator de risco que impactam na evolução e gravidade da COVID-19 (ARRUDA *et al.*, 2021). Um estudo realizado por Vázquez-García *et al.* (2020) encontrou uma relação estatisticamente significativa entre presença de comorbidades e óbito. Já o estudo ecológico desenvolvido por Pitilin *et al.* (2021) concluiu que pacientes do sexo feminino que apresentavam níveis elevados de comorbidades associadas a COVID-19, passavam mais tempo internadas. A incidência de óbitos por infecção pelo coronavírus na UTI de um hospital universitário em Brasília foi associada a presença de comorbidades (SANTOS *et al.*, 2021). Molla *et al.* (2021) revelaram que existe uma associação significativa entre Diabetes Mellitus (DM) e o número de antibióticos recebidos por paciente.

Em relação aos dias de internação hospitalar, a média foi de 17,37 dias de internação, mediana 11 dias e desvio padrão de 17,85 (Tabela 3). Um paciente permaneceu internado por mais de 290 dias, o que contribuiu para um desvio a direita no cálculo da média. Conforme exposto, a maioria dos pacientes permaneceu internado por um período de 8-14 dias (35,47%).

Tabela 3 - Tempo de permanência hospitalar dos pacientes incluídos no estudo

Período de Internação	n	%
2 a 7 dias	639	27,47
8 a 14 dias	825	35,47
15 a 21 dias	313	13,46
22 a 30 dias	212	9,11
31 a 89 dias	315	13,54
90 a mais dias	22	0,95
Total	2326	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

O estudo de Vieira *et al.* (2021) realizado em um hospital no Rio Grande do Sul, demonstrou uma média de 6,97 dias em relação ao tempo de hospitalização de pacientes com COVID-19, com tempo máximo de 44 dias e mínimo de 01 dia. Já o estudo descritivo desenvolvido por Santos *et al.* (2021), identificou uma média de internação de 10 dias para homens e 15 dias para mulheres. Aydemir *et al.* (2022) relataram uma média de dias de internação de 8,3 dias. Yin *et al.* (2022) encontraram um tempo médio de permanência

hospitalar de 17,8 dias e concluíram que o uso de antibióticos está associado a maior risco de estadia no hospital por mais de 15 dias. O tempo de internação hospitalar está muito relacionado ao quadro clínico do paciente e complicações respiratórias. Os achados são incompatíveis com o que foi demonstrado em estudos já publicados.

Quanto ao desfecho, 61,48% dos pacientes obtiveram alta por melhora, enquanto 21,50% foram a óbito, 12,51% dos pacientes tiveram alta por cura e 0,21% foram de alta a pedido (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o desfecho clínico

Desfecho	n	%
Alta melhorado	1430	61,48
Óbito	500	21,50
Alta curado	291	12,51
Transferência para Internação Domiciliar	96	4,13
Alta a pedido	5	0,21
Transferido para outro estabelecimento	4	0,17
Total	2326	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

O desfecho clínico de pacientes infectados por SARS-CoV-2 está relacionado à idade, quadro clínico da doença, comorbidades associadas, presença de coinfeção bacteriana, entre outras variáveis (GRASSELLI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021; VÁZQUEZ-GARCÍA *et al.*, 2020). Mais da metade dos pacientes incluídos neste estudo receberam alta por melhora.

Com relação ao uso de antibióticos, as classes mais prescritas estão descritas na Tabela 5. Cefalosporina de 3ª geração foi a classe de antibióticos mais utilizada representando 27,38% (1530/5589) do total, seguida dos beta lactâmicos em associação a inibidor de beta lactamase (18,66%) e os carbapenêmicos (11,86%). Essas representam mais da metade das classes de antibióticos mais utilizadas.

Tabela 5 - Perfil de utilização de antibióticos distribuídos por classe farmacológica

Classe farmacológica	n	%
Cefalosporinas de 3ª geração	1530	27,38
Beta lactâmicos + inib. Beta lactamase	1043	18,66
Carbapenêmicos	663	11,86
Glicopeptídeos	544	9,73
Quinolonas	472	8,45
Aminoglicosídeos	312	5,58
Polimixinas	277	4,96
Oxazolidinonas	265	4,74
Macrolídeos	243	4,35
Cefalosporinas de espectro estendido	93	1,66
Quinolona	35	0,63
Cefalosporinas de 4ª geração	28	0,50
Lincosamidas	27	0,48
Sulfonamidas / pirimidinas	27	0,48
Lipopeptídeos	15	0,27
Monobactams	5	0,09
Cefalosporinas de 5ª geração	3	0,05
Gliciliclinas	3	0,05
Penicilinas	3	0,05
Cefalosporinas de 2ª geração	1	0,02
Total	5589	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

De acordo com Yin *et al.* (2022) as classes de antibióticos mais prescritas para pacientes com COVID-19 não grave e sem infecção bacteriana foram as cefalosporinas, quinolonas e penicilinas. Esse mesmo estudo concluiu que não houve evidências de melhora do estado dos pacientes que receberam qualquer classe de antibiótico quando comparados aos que não receberam. Langford *et al.* (2020) encontraram em seu estudo que as classes de antibióticos mais prescritas foram as cefalosporinas, quinolonas, macrolídeos e beta lactâmicos. Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que a classe de antibiótico mais utilizada no período entre janeiro de 2020 e junho de 2021 foi a das cefalosporinas (ALSHAIKH *et al.*, 2022). Tais achados são consistentes com o que foi encontrado neste estudo.

O estudo de Teich *et al.* (2020) realizado em São Paulo que incluiu 72 pacientes,

concluiu que a maioria dos pacientes internados (84,7%) recebeu antibioticoterapia intravenosa. Já o estudo de Beovic *et al.* (2020) revelou o uso generalizado de antibióticos de amplo espectro em pacientes com COVID-19. O uso indiscriminado de antibióticos possui relação direta com a resistência global aos antimicrobianos, o que pode se tornar um potencial problema de saúde pública na era pós-covid (AYDEMIR *et al.*, 2022)

Das 5589 prescrições analisadas, a ceftriaxona foi o antibiótico mais prescrito representando 27,38% do total, seguida de piperacilina + tazobactam (18,27%), meropenem (11,83%) e levofloxacino (8,27%), conforme mostrado na Tabela 6. O tempo médio de tratamento com o antibiótico foi de 7,12 dias, sendo o máximo 34 dias e o mínimo 01 dia.

Tabela 6 - Perfil de utilização de antibióticos distribuídos por princípio ativo

Princípio ativo	n	%
Ceftriaxona sódica	1530	27,38
Piperacilina/tazobactam	1021	18,27
Meropenem	661	11,83
Levofloxacino	462	8,27
Teicoplanina	281	5,03
Sulfato de polimixina B	274	4,90
Linezolid	265	4,74
Cloridrato de vancomicina	263	4,71
Sulfato de amicacina	174	3,11
Azitromicina	143	2,56
Sulfato de gentamicina	138	2,47
Claritromicina	100	1,79
Ceftazidima/avibactam	70	1,25
Moxifloxacino	34	0,61
Cloridrato de cefepima	28	0,50
Fosfato de clindamicina	27	0,48
Sulfametoxazol/trimetoprima	27	0,48
Ceftarolina fosamila	26	0,47
Ampicilina/sulbactam	22	0,39
Daptomicina	15	0,27
Cloridrato de ciprofloxacino	11	0,20
Aztreonam	5	0,09
Colistimetato de sódio	3	0,05

Oxacilina sódica	3	0,05
Tigeciclina	3	0,05
Ertapenem	2	0,04
Cefuroxima sódica	1	0,02
Total	5589	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

Dos 2326 pacientes que utilizaram antibióticos, apenas 1212 (52,11%) apresentaram cultura positiva para bactéria. Alshaikh *et al.* (2022) concluíram que a prevalência de coinfeção durante a pandemia da COVID-19 é baixa, entretanto a prevalência de prescrição de antibióticos é alta. O aumento no uso de antibióticos durante a pandemia, pode gerar uma forte pressão seletiva sobre as bactérias, impactando diretamente no desenvolvimento de resistência (PAULA *et al.*, 2022). A OMS não recomenda o uso de antibióticos de forma profilática, principalmente os de amplo espectro, para o tratamento de pacientes com sintomas leve a moderados, a menos que uma infecção bacteriana seja confirmada.

A prescrição de antibióticos para tratamento de pacientes com COVID-19, principalmente nos casos graves, pode ser atrelada ao desafio de diferenciar os sintomas apresentados pelo paciente infectado por SARS-CoV-2 da pneumonia adquirida na comunidade, além da ausência de tratamentos específicos e incertezas geradas ao longo da pandemia (LAI *et al.*, 2021). Sendo assim, a falta de informações sobre a coinfeção bacteriana durante a pandemia fez com que muitas decisões relacionadas à antibioticoterapia fossem tomadas baseadas em experiências clínicas (SAID *et al.*, 2022).

O uso precoce de antibióticos foi associado a uma maior probabilidade de evolução para um quadro grave da doença, risco de reação adversa a medicamentos e prolongamento da internação (YIN *et al.*, 2022). Uma análise retrospectiva que avaliou pacientes com mais de 18 anos positivos para COVID-19 concluiu que os pacientes que usaram antibioticoterapia tiveram piores resultados e marcadores inflamatórios mais elevados (MENDES NETO *et al.*, 2020). Rosca *et al.* (2022) avaliaram a relação do uso de antibióticos e mortalidade em pacientes idosos internados para tratar COVID-19. O estudo concluiu que a mortalidade tende a ser maior no grupo de pacientes que receberam antibióticos quando comparado ao grupo que não recebeu. Por outro lado, o estudo de Paula *et al.* (2022) aponta os benefícios do uso de macrolídeos em pacientes com COVID-19, devido os efeitos imunomoduladores e antiviral.

Uma revisão sistemática que avaliou a prescrição de antibióticos durante a pandemia da COVID-19 concluiu que as cefalosporinas seguidas de azitromicina e

moxifloxacino foram os antibióticos orais mais prescritos, enquanto piperacilina/tazobactam foi o antibiótico parenteral mais prevalente (AL-HADIDI *et al.*, 2021). Molla *et al.* (2021) desenvolveram um estudo de centro único para investigar a prescrição de antibióticos em enfermarias dedicadas ao COVID-19. Dos 193 pacientes investigados, 100% estavam recebendo pelo menos um antibiótico. Os dois mais prescritos foram ceftriaxona (53,8%) e meropenem (40,9%). Um estudo de coorte observacional retrospectivo demonstrou que entre os pacientes que utilizaram antimicrobianos durante a internação, a azitromicina foi o antibiótico mais prescrito (DESAI *et al.*, 2022).

Juca Neto *et al.* (2022) encontraram que os antibióticos mais prescritos, no período de pandemia em 2021, em um hospital privado no Brasil foram piperacilina/tazobactam, ceftriaxona e meropenem. Hamidi *et al.* (2021) compararam o período pré-pandêmico (janeiro – fevereiro 2020) e pandêmico (março – abril 2020) a fim de investigar a mudança no padrão de prescrição de antibióticos. Os autores encontraram que durante o período pandêmico o consumo de piperacilina/tazobactam, teicoplanina, meropenem e fluorquinolonas foi significativamente maior. Outra revisão sistemática demonstrou que a ceftriaxona, seguida da azitromicina, foram os antibióticos mais prescritos durante o manejo de pacientes com COVID-19 internados em UTI (ABU-RUB *et al.*, 2021). Os resultados encontrados neste trabalho apresentam-se compatíveis com os estudos publicados anteriormente.

A ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração parenteral com uma meia-vida longa que permite um esquema de administração uma vez ao dia. Tem boa atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas aeróbicas e algumas anaeróbicas. No geral, os eventos adversos são de gravidade leve a moderada (LAMB *et al.*, 2002; RICHARDS *et al.*, 1984). Estudos demonstraram a alta taxa de prescrição de cefalosporinas de terceira geração, mais especificamente a ceftriaxona, durante a pandemia da COVID-19 (MOLLA *et al.*, 2021; NESTLER *et al.*, 2020; YIN *et al.*, 2022). É possível que a alta frequência de prescrição de ceftriaxona esteja atrelado a cobertura pulmonar para infecções pneumocócicas, infecção por bactéria gram-negativa e bactérias atípicas.

Piperacilina/tazobactam é um potente antibiótico inibidor de beta-lactamase, comumente prescrito em UTI. Jeon *et al.* (2022) demonstraram que a utilização de piperacilina/tazobactam aumentou durante a pandemia da COVID-19. No estudo de Beovic *et al.* (2020), piperacilina/tazobactam foi relatado como o antibiótico mais comumente prescrito em unidades COVID no geral. Shbaklo *et al.* (2022) descreveram um aumento significativo das prescrições de piperacilina/tazobactam no período de fevereiro de 2020 a março de 2021. A alta taxa de prescrição de antibióticos de amplo espectro, como é o caso da piperacilina/tazobactam,

durante a pandemia é preocupante. O potencial desenvolvimento de resistência a esse agente antibacteriano pode limitar o tratamento de outras condições infecciosas no futuro.

O meropenem pertence a classe dos carbapenêmicos, que são moléculas antibacterianas de amplo espectro. O meropenem é eficaz contra bactérias gram-negativas, sendo o carbapenêmico de escolha para tratar infecções complicadas devido sua baixa toxicidade (STEFFENS *et al.*, 2021). Foi um dos antibióticos mais prescritos para tratar pacientes com COVID-19 ao redor do mundo (HAMIDI *et al.*, 2021; JUCA NETO *et al.*, 2022; MOLLA *et al.*, 2021; SALMON-ROUSSEAU *et al.*, 2020). O estudo de Liu *et al.* (2021), concluiu que para pacientes sem evidência de infecção bacteriana associada ao SARS-CoV-2, o meropenem não deve ser a primeira escolha para tratamento empírico. Os autores descobriram que o meropenem estava relacionado a um aumento da mortalidade e incidência de lesão aguda de órgãos. Infecções causadas por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos representam uma ameaça global. O uso desses antibióticos durante a pandemia só reforçou a seleção de microrganismos multirresistentes.

A azitromicina não ficou entre os antibióticos mais prescritos durante o período deste estudo, o que diverge de trabalhos já publicados (ABU-RUB *et al.*, 2021; AL-HADIDI *et al.*, 2021; DAMBROSO-ALTAFINI *et al.*, 2022). Foi relatada uma alta taxa de prescrição de azitromicina durante a primeira onda da pandemia, na tentativa de inibir a replicação viral e diminuir a gravidade dos casos da COVID-19. Devido sua atividade imunomoduladora e antiviral, a azitromicina foi a terapia proposta para tratar pneumonia associada ao SARS-CoV-2, entretanto ainda não há evidências clínicas bem estabelecidas (CACHONI *et al.*, 2022; FREIRES *et al.*, 2022).

Antibióticos de amplo espectro como a linezolida e vancomicina representaram cerca de 4,70% das prescrições. Estes podem aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias pela ativação de receptores Toll-like, sendo associados ao choque séptico induzidos por antibiótico em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. A fisiopatologia ainda não está muito clara, mas parece ser possível que a administração de antibióticos com propriedades inflamatórias na ausência de infecção bacteriana pode desencadear uma liberação desregulada de citocinas (HANTOUSHZADEH; NOROOZNEZHAD, 2020; PAULA *et al.*, 2022).

Acerca do local de prescrição, observou-se que os antibióticos foram mais utilizados nas UTI's em relação às enfermarias (ENF) e UCE's (Unidade de Cuidados Especiais) conforme mostrado na tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição da prescrição de antibióticos por unidade de internação

Local de Prescrição	n	%
UTI	2982	53,35
ENF	2541	45,46
UCE	66	1,19
Total	5589	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

Era esperado que a prescrição de antibióticos fosse maior nas UTI's tendo em vista a complexidade dos pacientes nessas unidades além da prevalência de bactérias multirresistentes. Normalmente os pacientes em cuidados intensivos são submetidos a procedimentos invasivos que estabelecem uma comunicação direta entre o organismo e o ambiente externo favorecendo o risco de infecções secundárias (FERNANDES *et al.*, 2021). Oliveira *et al.* (2021) associaram o uso de ventilação mecânica em pacientes diagnosticados com COVID-19 ao surgimento de pneumonia associada à ventilação, impactando no tempo de internação e gravidade da doença.

Mustafa *et al.* (2021) realizaram um estudo observacional sobre o uso de antibióticos em pacientes internados em UTI e encontraram que 100% dos pacientes incluídos no estudo receberam antibióticos. Papst *et al.* (2022) também descreveram que a porcentagem de pacientes que receberam antibióticos nas UTIs foi maior quando comparado às enfermarias. Uma revisão sistemática demonstrou que mais da metade dos pacientes internados em UTI COVID receberam antibióticos. Em sua maioria, os antibióticos foram prescritos empiricamente ou como profilaxia para prevenir infecção bacteriana secundária (Abu-Rub *et al.*, 2021).

Entre janeiro e junho de 2021, 402 (37,22%) amostras respiratórias (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, escarro, secreção de traqueostomia, líquido pleural e aspirado do seio nasal) e 678 (62,78%) hemoculturas foram positivas. Os antibiogramas foram realizados de forma automatizada seguindo os protocolos do BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) e CSLI (Clinical & Laboratory Standards Institute). Com relação ao tipo de bactéria, observou-se que as gram-negativas foram mais isoladas (53,24% [575/1080]) em relação às gram-positivas (46,76% [505/1080]). Após análise, verificou-se que *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus haemolyticus* foram as bactérias mais prevalentes (Tabela 8).

Tabela 8 - Bactérias isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas dos pacientes incluídos no estudo

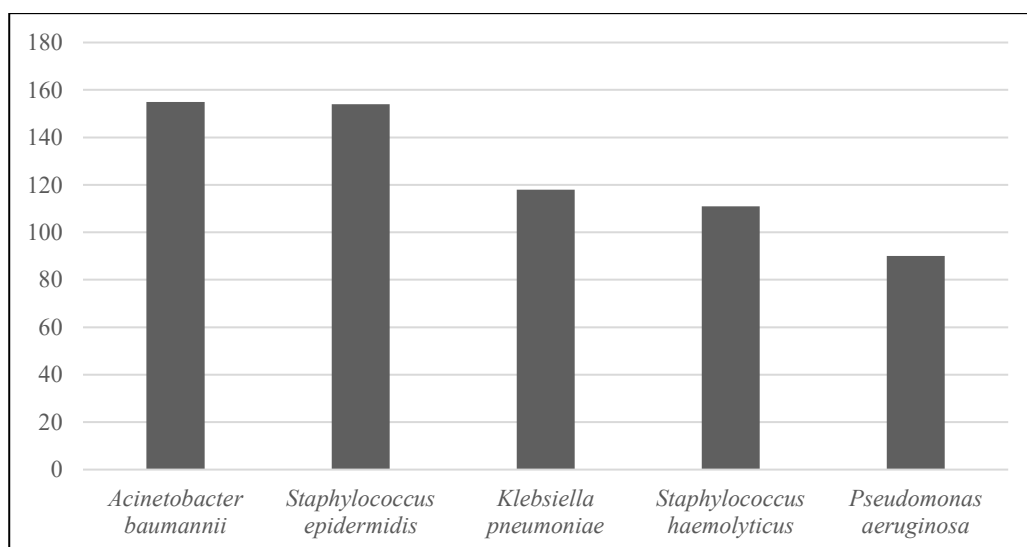
Microorganismo	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	188	17,41
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	188	17,41
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	141	13,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	134	12,41
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	130	12,04
<i>Staphylococcus hominis</i>	94	8,70
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	62	5,74
<i>Staphylococcus cohnii</i>	23	2,13
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	2,04
<i>Staphylococcus capitis</i>	20	1,85
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	12	1,11
<i>Burkholderia cepacia</i>	10	0,93
<i>Serratia marcescens</i>	10	0,93
<i>Enterococcus faecium</i>	5	0,46
<i>Klebsiella ozaenae</i>	5	0,46
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	0,46
<i>Staphylococcus lentus</i>	4	0,37
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	0,37
<i>Staphylococcus cohnii ssp urealyticus</i>	3	0,28
<i>Pseudomonas putida</i>	2	0,19
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	0,19
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	0,19
<i>Delftia acidovorans</i>	2	0,19
<i>Staphylococcus cohnii ssp urealyticus</i>	1	0,09
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	0,09
<i>Citrobacter Freundii</i>	1	0,09
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	0,09
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,09
<i>Klebsiella pneumoniae ssp ozaenae</i>	1	0,09

<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0,09
<i>Morganella morganii</i>	1	0,09
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,09
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0,09
<i>Staphylococcus auricularis</i>	1	0,09
<i>Staphylococcus kloosii</i>	1	0,09
Total	1080	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

Das 1080 culturas positivas, 870 (80,56%) eram de pacientes internados em UTI. As espécies bacterianas mais isoladas na UTI foram *Acinetobacter baumannii* (155/870), *Staphylococcus epidermidis* (154/870), *Klebsiella pneumoniae* (118/870), *Staphylococcus haemolyticus* (111/870) e *Pseudomonas aeruginosa* (90/870) conforme mostra o gráfico 2.

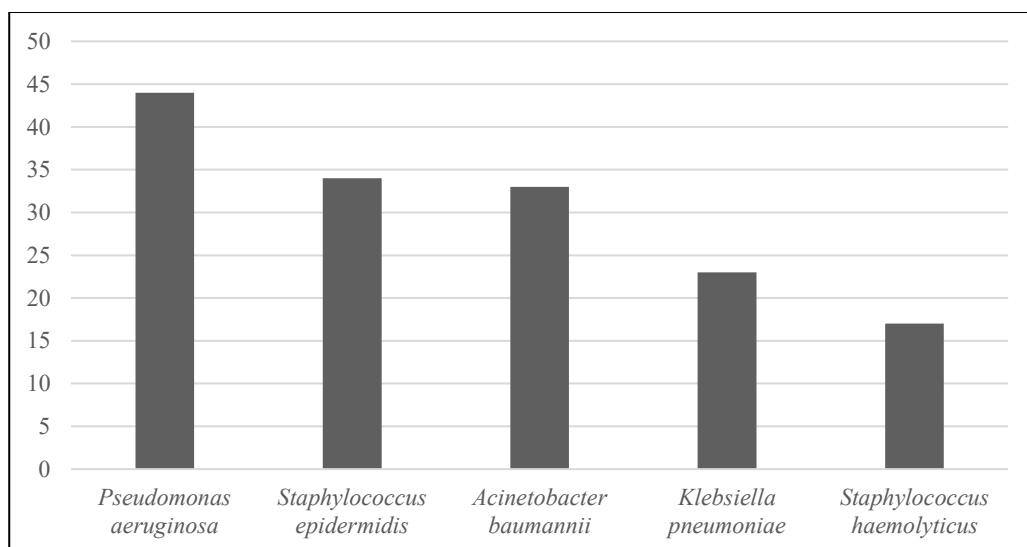
Gráfico 2 - Espécies bacterianas mais isoladas em amostras de pacientes internados em UTI durante o período do estudo



Fonte: elaborado pela autora (2022).

Com relação às culturas positivas de pacientes internados em enfermarias, houve prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* (44/210), *Staphylococcus epidermidis* (34/210), *Acinetobacter baumannii* (33/210), *Klebsiella pneumoniae* (23/210) e *Staphylococcus haemolyticus* (17/210) conforme o gráfico 3.

Gráfico 3 - Espécies bacterianas mais isoladas em amostras de pacientes internados em enfermaria durante o período do estudo



Fonte: elaborado pela autora (2022).

O estudo de Bazaid *et al.* (2022) demonstrou que *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* foram as bactérias mais prevalentes em amostras de escarro e sangue de pacientes internados em UTI. Já os pacientes internados em enfermarias, apresentaram infecções majoritariamente por *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Papst *et al.* (2022) também encontraram *Acinetobacter baumannii* como o patógeno mais isolado em UTI.

Em pandemias virais anteriores a coinfeção bacteriana foi associada a piores desfechos e pior prognóstico. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* foram as bactérias mais relatadas em coinfeções durante pandemias de influenza desde o final de 1800 (MORRIS *et al.*, 2017). Viasus *et al.* (2011) demonstraram que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* foram os microrganismos mais isolados em pacientes H1N1 positivos durante a pandemia de 2009.

Na pandemia da COVID-19, a porcentagem de coinfeções bacterianas, embora variável, pode chegar a 50% em pacientes não sobreviventes (LAI *et al.*, 2020). Aydemir *et al.* (2022) evidenciaram uma taxa de infecção do trato respiratório e corrente sanguínea de 21% durante a internação de 514 pacientes SARS-CoV-2 positivos. Alshaikh *et al.* (2022) encontraram que a fonte mais comum de coinfeção bacteriana foi respiratória, seguida de infecção de corrente sanguínea.

O estudo de Nasir *et al.* (2021) realizado em um centro de atendimento terciário demonstrou que as bactérias gram-negativas foram as mais comumente isoladas em pacientes SARS-CoV-2 positivo. O microrganismo mais isolado em culturas de sangue foi o *Acinetobacter baumannii* seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. Oliveira *et al.* (2021) realizaram um estudo de coorte retrospectivo em Campina Grande/PB e encontraram *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* como os microrganismos mais isolados em culturas de aspirado traqueal. Bahçe *et al.* (2022) pesquisaram os agentes bacterianos mais isolados em aspirado traqueal de pacientes internados em UTI e encontraram que *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* foram os mais prevalentes. Um estudo desenvolvido no Nordeste brasileiro concluiu que durante o período de pandemia os meses com maior isolamento de *Acinetobacter baumannii*, em hemoculturas e materiais de vias aéreas, foi de março a junho de 2021 (JUCA NETO *et al.*, 2022). Tais achados corroboram com o que foi encontrado no presente estudo.

Acinetobacter baumannii é um bacilo ou cocobacilo aeróbio gram-negativo associado a infecções hospitalares no mundo todo. É um patógeno oportunista, que causa infecção principalmente em pacientes imunocomprometidos e críticos. Representa uma ameaça para os pacientes hospitalizados pois sobrevive em superfícies durante muito tempo. Dentre as infecções, a pneumonia associada à ventilação mecânica e infecção de corrente sanguínea são as que apresentam maiores taxas de mortalidade (LEE *et al.*, 2017; JUCA NETO *et al.*, 2022). Um estudo realizado no Irã, demonstrou que 90% dos pacientes com COVID-19 internados em UTI estavam infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente aos antibióticos avaliados (SHARIFIPOUR *et al.*, 2020). Outro estudo, desenvolvido no sul do Brasil, relatou um surto de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e fluorquinolonas. A coinfeção por *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* foi associada a aumento das taxas de mortalidade em pacientes SARS-CoV-2 positivos (SAID *et al.*, 2022). Poucas são as opções de tratamento nos casos de infecções por *Acinetobacter* e o surgimento de resistência tornaram as decisões terapêuticas ainda mais complexas.

Staphylococcus epidermidis é um coco gram-positivo, comum na pele e mucosas humanas. Está relacionado principalmente a infecções sanguíneas hospitalares. Pacientes que possuem algum tipo de dispositivo médico são mais suscetíveis a essa bactéria. (Oliveira *et al.*, 2022). *S. epidermidis* foi isolado em 188 amostras de pacientes internados. Em contraste com o que foi encontrado neste estudo, *S. epidermidis* não é um microrganismo comumente relatado em coinfeções bacterianas.

Com relação ao perfil de resistência, 487 (45,10% [487/1080]) amostras foram sugestivas para algum tipo de gene de resistência. Das 487 culturas respiratórias e hemoculturas, 316 (64,89%) cepas isoladas eram ERC (Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos), 169 (34,70%) eram produtoras de ESBL (Beta-lactamase de Espectro Estendido), 01 (0,21%) VRE (Enterococcus Resistente à Vancomicina) e 01 (0,21%) MRSA (*Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina).

Tabela 9 - Mecanismo de resistência das bactérias isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas

Mecanismo de Resistência	n	%
ERC	316	64,89
ESBL	169	34,70
VRE	01	0,21
MRSA	01	0,21
Total	487	100

Fonte: elaborado pela autora (2022).

Um estudo observacional retrospectivo desenvolvido no Nordeste/Brasil, concluiu que a pandemia pela COVID-19 teve relação direta com aumento da resistência às bactérias gram-negativas, especificamente no perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos e polimixina (DESIDERIO *et al.*, 2022). Já Zuglian *et al.* (2022) observaram aumento na prevalência de *Pseudomonas* resistente aos carbapenêmicos e piperacilina/tazobactam em UTIs de um hospital terciário. O estudo de Bahçe *et al.* (2022) comparou o perfil de resistência de pacientes internados em UTI pré e pós-pandemia e concluiu que houve aumento nas taxas de resistência a antibióticos em cepas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* no contexto pós-pandemia.

Das cepas isoladas que eram sugestivas para algum mecanismo de resistência, as ERCs foram as mais prevalentes. As bactérias produtoras de carbapenemase se tornaram uma grande ameaça à saúde pública em todo o mundo, contribuindo significativamente para os óbitos relacionados à resistência bacteriana aos antimicrobianos. A prevalência de infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos aumentou consideravelmente no período de pandemia. Um estudo retrospectivo realizado em um hospital universitário constatou que a incidência de ERC passou de 6,7% em 2019 para 50% em abril de 2020 (LAI *et al.*, 2021). Um

hospital universitário localizado no Paraná, relatou um aumento gradual de mais de 400% nas taxas de isolamento de KPC (*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase), o que pode ser explicado pelo uso desenfreado de antibióticos durante a pandemia (DAMBROSO-ALTAFIN *et al.*, 2022; DUMITRU *et al.*, 2021). Um estudo observacional que incluiu pacientes com COVID-19 internados em 12 hospitais na Itália, demonstrou que coinfeções causadas por KPC foram associadas a um alto risco de mortalidade (FALCONE *et al.*, 2022).

O estudo epidemiológico realizado por Shbaklo *et al.* (2022) em um hospital universitário, observou um aumento significativo nas infecções por ESBL comparando o período COVID com o período anterior, passando de 9% para 11,5% respectivamente. Uma revisão sistemática demonstrou que as bactérias produtoras de ESBL são as mais relatadas quando se fala em pneumonia bacteriana em pacientes com COVID-19 (VELÁSQUEZ-GARCIA *et al.*, 2022). Dias *et al.* (2022) compararam o perfil de resistência bacteriana antes e depois da pandemia em um hospital no Rio de Janeiro e observaram um aumento nas taxas de infecções de corrente sanguínea causadas por bactérias gram-negativas produtoras de ESBL.

Apenas uma amostra foi positiva para VRE e uma para MRSA. Em contraste, Polly *et al.* (2022) relataram um aumento significativo de infecções por MRSA durante a pandemia da COVID-19 em pacientes internados em um hospital público de São Paulo. No geral, MRSA foi descrito como um dos agentes causadores de infecção pulmonar em pacientes com COVID-19 mais frequentes (BASSETTI *et al.*, 2022). Segundo Baker *et al.* (2021), as infecções de corrente sanguínea causadas por MRSA também aumentaram à medida que a carga de COVID-19 aumentou.

Toc *et al.* (2022) relataram que durante a pandemia de COVID-19, isolados de VRE foram prevalentes em pacientes internados em UTI. Jeon *et al.* (2022) também observaram um aumento significativo (26,7%) de isolados VRE em amostras clínicas em período pandêmico.

A disseminação de bactérias multirresistentes durante a era COVID foi facilitada pelo aumento no consumo de antibióticos. As mudanças no perfil de utilização de antibióticos poderão ser responsáveis por mudanças diretas na RAM. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, desempenha um papel fundamental no monitoramento de terapias antimicrobianas, por meio de programas de gerenciamento, que são essenciais para garantir opções terapêuticas no futuro.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou descrever os antibióticos mais prescritos para tratar pacientes positivos para COVID-19, bem como as espécies mais isoladas em culturas respiratórias e hemoculturas.

A maioria dos pacientes acompanhados pelo Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos durante o período de estudo eram homens, com idade entre 49 e 58 anos e média de idade de 55,38 anos. Em relação ao tempo de permanência hospitalar, a maioria dos pacientes permaneceram internados por 8-14 dias. Alta por melhora foi o principal desfecho e 21,50% dos pacientes foram a óbito. As comorbidades mais frequentes apresentadas pelos pacientes foram hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade.

A maioria das prescrições de antibióticos eram para tratar pacientes internados em UTI. Cefalosporina de 3ª geração foi a classe de antibiótico mais prescrita, mais especificamente a ceftriaxona. Piperacilina/tazobactam, meropenem e levofloxacino também foram prescritos com frequência. O tempo médio de tratamento com antibiótico foi de 7,12 dias.

Dos pacientes que receberam antibioticoterapia, 52,11% apresentaram cultura positiva para bactérias. As bactérias mais isoladas foram *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Quando separado por unidade de internação, *A. baumannii* foi a bactéria mais isolada em UTI e *P. aeruginosa* nas enfermarias. Com relação ao perfil de resistência, verificou-se uma maior prevalência de ERCs e bactérias produtoras de ESBL.

A pandemia da COVID-19 foi acompanhada por um aumento no consumo de antibióticos. A prescrição indiscriminada de antibioticoterapia pode gerar um importante impacto na disseminação de RAM. Promover o uso racional de antibióticos de forma a apoiar uma terapia mais assertiva é essencial. Os Programas de Gerenciamento do uso de Antimicrobianos são fundamentais nesse sentido.

REFERÊNCIAS

- ABELENDA-ALONSO, G. *et al.* Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 11, p. 1371–1372, 30 jul. 2020.
- ABU-RUB, Lubna I. *et al.* Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. **Antibiotics (Basel)**, [S.I.], v. 10, n. 8, p. 935, 2 ago. 2021.
- AL-HADIDI, S. H. *et al.* The Spectrum of Antibiotic Prescribing During COVID-19 Pandemic: A Systematic Literature Review. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 12, p. 1705–1725, 1 dez. 2021.
- ALSHAIKH, Faisal Salman *et al.* Prevalence of Bacterial Coinfection and Patterns of Antibiotics Prescribing in Patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Pharmacy Practice**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 1-21, 4 mar. 2022. Cold Spring Harbor Laboratory.
- AMANAT, F. *et al.* SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. **Immunity**, v. 52, n. 4, p. 583–589, abr. 2020.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Brasília, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>>. Acesso em: 14 jul. 2021.
- ARRUDA, D. É. G. *et al.* Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. **Comunicação em Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 31, n. 03, p. 79–88, 2021. Disponível em: <<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/748>>. Acesso em: 3 maio. 2022.
- AYDEMIR, O. *et al.* Secondary bacterial infections in patients with coronavirus disease 2019-associated pneumonia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68, n. 2, p. 142–146, fev. 2022.
- BAHÇE, Yasemin Genç *et al.* Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 164, p. 105409, mar. 2022.
- BAKER, M. A. *et al.* The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 10, p. 1748–1754, 9 ago. 2021.

- BASSETTI, M. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in coronavirus disease 2019: how common? **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 35, n. 2, p. 149–162, 3 fev. 2022.
- BAZAID, A. S. *et al.* Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance Profiles among Hospitalised COVID-19 Patients. **Microorganisms**, v. 10, n. 3, p. 495, 23 fev. 2022.
- BENGOCHEA, J. A.; BAMFORD, C. G. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR : the deadly trio in COVID -19? **EMBO Molecular Medicine**, v. 12, n. 7, 15 jun. 2020.
- BEOVIC, B. *et al.* Antibiotic use in patients with COVID-19: a “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3386–3390, 7 ago. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Sintomas Coronavírus**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas#:~:text=Embora%20a%20maioria%20das%20pessoas,respirat%C3%B3ria%2C%20sepsis%20e%20choque%20s%C3%A9ptico%2C>>. Acesso em: 10/04/2022
- BRASIL. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **OMS anuncia nomenclaturas simples e fáceis de pronunciar para variantes de interesse e de preocupação do SARS-CoV-2**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/1-6-2021-oms-anuncia-nomenclaturas-simples-e-faceis-pronunciar-para-variantes-interesse-e>>. Acesso em: 12 jul. 2021.f
- BRASÍLIA (Estado). SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19**. Brasília, 2021.
- CACHONI, A. C. *et al.* Perfil de Segurança e Eficácia Clínica da Azitromicina no Tratamento da COVID-19: Revisão da Literatura. **Archives Of Health Investigation**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 332–336, 2022.
- CASCELLA, Marco *et al.* **Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 11 jul. 2021.
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, fev. 2020.
- CONASS- Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **PAINEL CONASS COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Acesso em: 13/07/2022.
- CONTAGION. **Antimicrobial Stewardship During the Time of COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.contagionlive.com/view/antimicrobial-stewardship-during-the-time-of-covid-19>. Acesso em: 09 jun. 2021.
- CONTOU, D. *et al.* Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. **Annals of Intensive Care**, v. 10, n. 1, 7 set. 2020.

CORONAVÍRUS BRASIL. COVID-19 Paineis Coronavírus. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/paineis/>> Acesso em: 13/07/2022

CRISTINA, I. **Coinfecções em pacientes diagnosticados com Covid-19** - PEBMED. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/coinfeccoes-em-pacientes-diagnosticados-com-covid-19/>>. Acesso em: 19 maio. 2021.

DAMBROSO-ALTAFIN, Daniela. *et al.* Overuse of empirical antibiotics in a Covid-19 intensive care unit led to the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a teaching hospital. **Journal Of Global Antimicrobial Resistance**. Itália, p. 10-15. 14 jan. 2022.

DAVIES, N. G. *et al.* Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. **Nature**, v. 593, n. 7858, p. 270–274, 15 mar. 2021.

DESAI, Karishma *et al.* Antibiotic prescribing trends in the US during the first 11 months of the COVID-19 pandemic. **Research In Social And Administrative Pharmacy**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 2711-2912, maio 2022.

DESIDERIO, Miguel de Melo *et al.* O Impacto da Pandemia por Covid-19 na Resistência Antimicrobiana para os Gram Negativos em Ambiente Hospitalar. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 141-142, jan. 2022.

DIAS, Mayra Lopes Secundo *et al.* Análise Comparativa da Resistência Bacteriana de Microrganismos Causadores de Bacteremia em Pacientes Críticos nos Períodos Pre-Pandemia e Covid-19 em um Hospital Terciário Privado de Rio De Janeiro. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, p. 102227, jan. 2022.

DUMITRU, I. *et al.* Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 561, 11 maio 2021.

DYAR, O. J. *et al.* What is antimicrobial stewardship? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 11, p. 793–798, nov. 2017.

ELABBADI, A. *et al.* Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. **Infection**, v. 49, n. 3, p. 559–562, 3 jan. 2021.

FALCONE, M. *et al.* Superinfections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre observational study from Italy (CREVID Study). **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 4, n. 3, 3 maio 2022.

FARIA, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 815–821, 14 abr. 2021.

FERNANDES, Tiago Picolo *et al.* Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 34, p. e8687, 24 ago. 2021.

FREIRES, Marinete Sousa *et al.* Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 2525-3409, 7 jan. 2022.

FURUKAWA, D.; GRABER, C. J. Antimicrobial Stewardship in a Pandemic: Picking Up the Pieces. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 10, p. e542–e544, 28 ago. 2020.

GEBHARD, C. *et al.* Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. **Biology of Sex Differences**, v. 11, n. 1, 25 maio 2020.

GEMMATI, D. *et al.* COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. 3474, 14 maio 2020.

GOTTESMAN, T. *et al.* An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. **Infection Prevention in Practice**, v. 3, n. 1, p. 100113, mar. 2021.

GRASSELLI, G. *et al.* Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. **Chest**, v. 160, n. 2, p. 454–465, ago. 2021.

HAMIDI, Aziz Ahmad *et al.* Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: a single-center study. **Journal Of Surgery And Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 124-127, 1 fev. 2021.

HANTOUSHZADEH, Sedigheh; NOROOZNEZHAD, Amir Hossein. Possible Cause of Inflammatory Storm and Septic Shock in Patients Diagnosed with (COVID-19). **Archives of Medical Research**, [s. l.], v. 51, ed. 4, p. 347-348, 4 abr. 2020.

HUTTNER, B. D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 808–810, jul. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Saúde - PNAD COVID19** | IBGE. Disponível em: <<https://covid19.ibge.gov.br/pnad-covid/saude.php>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

JEON, K. *et al.* Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. **Antibiotics**, v. 11, n. 4, p. 535, 18 abr. 2022.

JUCA NETO, Jose de Ribamar Barroso *et al.* Enfrentamento de Surto por Superbactérias em meio ao Aumento da Covid-19 em 2021. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 108-109, jan. 2022.

KAMPS, Bernd Sebastian *et al.* **COVID Reference**. 4. ed. [S.D.]: Steinhäuser Verlag, 2020. 80 p. Tradução: Joana Catarina Ferreira da Silva. Disponível em: <https://covidreference.com/pt>. Acesso em: 12 jul. 2022.

KLEIN, E. Y. *et al.* The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 10, n. 5, p. 394–403, 24 jun. 2016.

LAI, C.-C. *et al.* Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 4, p. 505–512, ago. 2020.

LAI, C.-C. *et al.* Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 4, p. 106324, abr. 2021.

LAMB, H. M. *et al.* Ceftriaxone. **Drugs**, v. 62, n. 7, p. 1041–1089, 2002.

LANGFORD, B. J. *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1622–1629, dez. 2020.

LANSBURY, L. *et al.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266–275, ago. 2020.

LE PAGE, M. What are the new coronavirus variants? **New Scientist**, v. 249, n. 3318, p. 9, jan. 2021.

LEE, C.-R. *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 13 mar. 2017.

LIU, C. *et al.* Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. **International Immunopharmacology**, v. 90, p. 107157, jan. 2021.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 6, p. 229–241, 16 out. 2014.

LYNCH, C. *et al.* Antimicrobial stewardship: a COVID casualty? **Journal of Hospital Infection**, v. 106, n. 3, p. 401–403, nov. 2020.

MACINTYRE, C. R. *et al.* The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1) pdm09. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, dez. 2018.

MARAN, R. S. *et al.* Programa para otimização do uso de antimicrobianos (PROA): experiência de um hospital de médio porte. **Journal Of Infection Control**. Brasil, p. 01-05. mar. 2020.

MENDES NETO, Álvaro Gonçalves *et al.* Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, ed. 3, p. 1489-1495, 18 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sintomas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>>. Acesso em: 18 maio. 2021.

MIRZAEI, R. *et al.* Bacterial co-infections with SARS-CoV -2. **IUBMB Life**, v. 72, n. 10, p. 2097–2111, 8 ago. 2020.

MISHRA, S. K.; TRIPATHI, T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? **Acta Tropica**, v. 214, p. 105778, fev. 2021.

MOLLA, MD. M. A. *et al.* Antibiotic Prescribing Patterns at COVID-19 Dedicated Wards in Bangladesh: Findings from a Single Center Study. **Infection Prevention in Practice**, v. 3, n. 2, p. 100134, jun. 2021.

MORENS, DAVID M. *et al.* Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 7, p. 962–970, out. 2008.

MORRIS, D. E. *et al.* Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 23 jun. 2017.

MOURA, C. C. **Gestão Clínica de Antimicrobianos Para O Tratamento De Pneumonia Em Um Hospital Privado De Fortaleza: Características E Impacto Econômico**. 2019. 74 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

MUSTAFA, Lirim. *et al.* Use of antibiotics in COVID-19 ICU patients. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, [S.L.], v. 15, n. 04, p. 501-505, 30 abr. 2021.

NASIR, N.; REHMAN, F.; OMAIR, S. F. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 7, p. 4564–4569, 15 abr. 2021.

NESTLER, M. J. *et al.* Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1–3, 23 jul. 2020.

NETEA, M. G. *et al.* Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. **Cell**, v. 181, n. 5, p. 969–977, maio 2020.

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical Microbiology and Infection**, jun. 2021.

OLIVEIRA SÁ, P. K. *et al.* Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica em Pacientes com Covid-19: Avaliação das Culturas de Aspirados Traqueais. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 101089, jan. 2021.

OLIVEIRA, F. *et al.* Involvement of the Iron-Regulated Loci *hts* and *fhuC* in Biofilm Formation and Survival of *Staphylococcus epidermidis* within the Host. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, 23 fev. 2022.

OPAS ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (Brasil). **Folha informativa sobre COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 18 maio 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Manejo Clínico da COVID-19**: Orientação provisória. p. 64. 27 de maio de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID-19)**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 13 jul. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Rastreamento de variantes de SARS-CoV-2**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 13 jul. 2022.

PAGNUSSAT, Lidianie Riva. **Avaliação de Programa de Gerenciamento de uso de antimicrobianos**. 2019. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Educação Física, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2019.

PAPST, L. *et al.* Antimicrobial Use in Hospitalised Patients with COVID-19: An International Multicentre Point-Prevalence Study. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 176, 28 jan. 2022.

PAULA, H. S. C. *et al.* An overview on the current available treatment for COVID-19 and the impact of antibiotic administration during the pandemic. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, 2022.

PETTIT, N. N. *et al.* Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2 jun. 2021.

PITILIN, E. DE B. *et al.* COVID in women in Brazil: length of stay and outcomes of first hospitalizations. **Rev Rene**, v. 22, p. e61049, 19 abr. 2021.

POLLY, M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 50, n. 1, p. 32–38, jan. 2022.

POPP, M. *et al.* Antibiotics for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 10, 22 out. 2021.

QUEIROZ, Zilda. **Hospital de campanha de Fortaleza destinado a pacientes com Covid-19 começa a ser desmontado**. 2020. Disponível em: <<https://diariodonordeste.verdesmares.com.br/dias-melhores/hospital-de-campanha-de-fortaleza-destinado-a-pacientes-com-covid-19-comeca-a-ser-desmontado-1.2960491>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

RAMOS, Maria. **"É um milagre!"**. 2021. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/historia/e-um-milagre/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

RAWSON, T. M. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 71, p. 2459-2468, 2 maio 2020. Oxford University Press (OUP).

RICHARDS, D. M. *et al.* Ceftriaxone A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacological Properties and Therapeutic Use. **Drugs**, v. 27, n. 6, p. 469–527, jun. 1984.

ROSCA, A. *et al.* Mortality risk and antibiotic use for COVID-19 in hospitalized patients over 80. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112481, fev. 2022.

ROTHER, K. *et al.* Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 4, p. 859–869, 2 nov. 2020.

SAID, K. B. *et al.* COVID-19 Clinical Profiles and Fatality Rates in Hospitalized Patients Reveal Case Aggravation and Selective Co-Infection by Limited Gram-Negative Bacteria. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 9, p. 5270, 26 abr. 2022.

SALMON-ROUSSEAU, A. *et al.* Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 50, n. 4, p. 316–322, jun. 2020.

SANTOS, P. S. A. *et al.* Perfil epidemiológico da mortalidade de pacientes internados por Covid-19 na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Brazilian Journal Of Development**, Curitiba, v. 7, n. 5, p. 45981-45992, maio 2021.

SEATON, R. A. *et al.* Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *Journal of Infection*, v. 81, n. 6, p. 952–960, dez. 2020.

SHARIFIPOUR, E. *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 1 set. 2020.

SHBAKLO, N. *et al.* An Observational Study of MDR Hospital-Acquired Infections and Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic: A Call for Antimicrobial Stewardship Programs. **Antibiotics**, v. 11, n. 5, p. 695, 20 maio 2022.

SILVA, D. L. *et al.* Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. **Journal of Hospital Infection**, v. 113, p. 145–154, jul. 2021.

SINGH, V. *et al.* SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 617–620, abr. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO (Brasil). **ANOSMIA, HIPOSMIA e AGEUSIA: sintomas na infecção por covid-19. Sintomas na infecção por COVID-19.** 2021. Disponível em: <<http://sbccp.org.br/anosmia-hiposmia-e-ageusia-sintomas-na-infeccao-por-covid-19/>>. Acesso em: 15 jul. 2021.

SPERNOVASILIS, N. A.; KOFTERIDIS, D. P. COVID-19 and antimicrobial stewardship: What is the interplay? **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 3, p. 378–379, 15 maio 2020.

STEFFENS, N. A. *et al.* Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 610–621, 3 fev. 2021.

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 24, p. 759–765, 19 jun. 2020.

TEICH, V. D. *et al.* Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

THE LANCET. COVID-19 in Latin America—emergency and opportunity. **The Lancet**, [S.L.], v. 398, n. 10295, p. 93, 10 jul. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01551-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01551-8).

TOC, D. A. *et al.* Descriptive Analysis of Circulating Antimicrobial Resistance Genes in Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) during the COVID-19 Pandemic. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1122, 12 maio 2022.

UKUHOR, H. O. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 1, p. 53–60, jan. 2021.

UNIMED FORTALEZA (Fortaleza). **Hospital Regional Unimed completa 20 anos de atividades e inicia projeto de revitalização, ampliando capacidade de atendimento**. 2019. Disponível em: <https://www.unimedfortaleza.com.br/hospital-regional-unimed-revitalizacao>. Acesso em: 23 jun. 2021.

UNIMED FORTALEZA (Fortaleza). **Unimed reforça estruturas para atender à demanda relacionada à COVID-19**. Disponível em: <https://www.unimed.coop.br/home/imprensa/noticias-sistema-unimed/unimed-reforca-estruturas-para-atender-a-demanda-relacionada-a-covid-19>. Acesso em: 28 jun. 2021.

VAILLANCOURT, M.; JORTH, P. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. **mBio**, v. 11, n. 4, 25 ago. 2020.

VAUGHN, V. M. *et al.* Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 10, p. e533–e541, 21 ago. 2020.

VÁZQUEZ-GARCÍA, D. *et al.* Características epidemiológicas de los pacientes fallecidos en los servicios de urgencias hospitalarios del sistema aragonés de salud y su relación con el índice de comorbilidad. **Emergências**, v. 32, n.1, p. 162-168, 2020.

VELÁSQUEZ-GARCIA, L. *et al.* Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review. **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1226, 24 maio 2022.

VIASUS, D. *et al.* Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 5, p. 738–746, maio 2011.

VIEIRA, V. *et al.* ASSISTÊNCIA HOSPITALAR AOS PACIENTES COM COVID-19: SUPORTE E O TEMPO DE INTERNAÇÃO. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 13, n. 3, 2021.

VOLZ, E. *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. **Nature**, v. 593, n. 7858, p. 266–269, 25 mar. 2021.

WANG, P. *et al.* Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. **Cell Host & Microbe**, v. 29, n. 5, p. 747-751.e4, maio 2021.

YIN, X. *et al.* Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 59, n. 1, p. 106462, jan. 2022.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

ZHOU, P. *et al.* Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 9, p. 1124–1125, 22 abr. 2020.

ZHU, X. *et al.* Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Research**, v. 285, p. 198005, ago. 2020.

ZUGLIAN, G. *et al.* The changing pattern of bacterial and fungal respiratory isolates in patients with and without COVID-19 admitted to intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, 23 fev. 2022.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PROGRAMA DE GESTÃO CLÍNICA DO USO DE ANTIMICROBIANOS (STEWARDSHIP) EM UMA OPERADORA DE PLANOS DE SAÚDE

Pesquisador: JESSICA FERREIRA ROMERO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20508519.4.0000.5684

Instituição Proponente: UNIMED DE FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA

Patrocinador Principal: UNIMED DE FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.375.622

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1858004_E1.pdf) e projeto Detalhado (Projeto_2021.pdf).

EMENDA 01 - "Solicitação do aumento do período da coleta de dados dos anos de 2010 até 2024 e exclusão de uma colaboradora do estudo."

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são um dos principais instrumentos utilizados no tratamento das doenças, e podem proporcionar o prolongamento da expectativa de vida das pessoas bem como promover benefícios de ordem econômica e social. Fazem parte desse universo os antimicrobianos, que são agentes farmacológicos com características próprias e únicas, e pertencendo ao grupo de medicamentos mais prescritos pelos profissionais da saúde (MONREAL, 2009). Os antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de microrganismos, que de acordo com sua ação podem ser classificados como bacteriostáticos (quando inibem o crescimento de bactérias) ou bactericidas (quando causam a morte de bactérias) (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). A introdução de qualquer agente antimicrobiano na prática

Endereço: Rua Socorro Gomes, 190, 1º andar

Bairro: Guajeru

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3195-2766

CEP: 60.843-070

E-mail: cep@isgh.org.br

ANEXO B – DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO

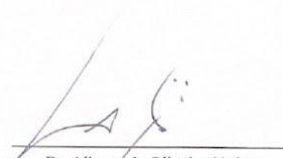


Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
Departamento de Farmácia

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO

Declaro conhecer o protocolo de pesquisa intitulado “**AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIMICROBIANOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO DURANTE A PANDEMIA POR COVID-19 EM UM HOSPITAL DO SISTEMA SUPLEMENTAR DE SAÚDE DE FORTALEZA**” desenvolvido pelo estudante *Luana Silva dos Santos* sob orientação da *Professora Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano* do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, estando ciente de seus objetivos e da metodologia que será desenvolvida.

Fortaleza, 29 de Outubro de 2021.



Dr. Alberto de Oliveira Júnior,
Diretor da Diretoria de Provedimentos em
Saúde da Unimed Fortaleza