

Título: PERFIL MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM HOSPITAL REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL

Título Abreviado: PERFIL MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Autores: Fernanda Dantas Soares Quintas Freire^{1,2} - nandadantasfd27@gmail.com

Filipe Santiago Guimarães Freire¹ - lipegsant@icloud.com

Luana Carla Carvalho Falcão¹ - falcaoluana@hotmail.com

Cristiano Berardo Carneiro da Cunha³ – cristianoberardo@imip.org.br

Genes Felipe Rocha Cavalcanti³ – genescavalcanti@hotmail.com

Mário Henrique Bezerra da Silva³ – mhenbez@hotmail.com

Verônica Soares Monteiro³ - veronica.monteiro@imip.org.br

1 Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS

2 Programa de Iniciação Científica 2020-2021 (PIC-FPS)

3 Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

RESUMO

OBJETIVOS: Definir a prevalência de coinfeções e perfil microbiológico nos pacientes com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 de referência na assistência à COVID-19. **MÉTODOS:** Estudo descritivo, analítico, do tipo coorte retrospectivo, realizado a partir da coleta de dados em prontuários e bancos de dados. Foram analisados 146 pacientes, internados entre abril e outubro de 2020. **RESULTADOS:** Dos pacientes, 51,4% eram homens, 52,8% hipertensos e a idade média foi 58,3 anos. O tempo médio de permanência em UTI foi 13,3 dias. Óbito ocorreu em 58,9%. Houve correlação entre mortalidade e valores aumentados de PCR. Além disso, 44,8% dos pacientes tiveram hemoculturas positivas, 26,8% culturas de secreção traqueal positivas, 20,1% positividade em uroculturas e 8,2% em culturas de ponta de cateter. 43,8% dos pacientes desenvolveram Infecções Relacionadas à Assistência, destes 48,43% desenvolveram Pneumonia, 39,06% Infecção de Corrente Sanguínea e 31,25% desenvolveram Infecção de Trato Urinário. Não houve relação entre essas infecções e mortalidade dos pacientes, contudo, eles tiveram tempo de UTI significativamente maior. **CONCLUSÃO:** Apesar de não haver impacto na mortalidade desta população, a presença de coinfeção determinou um tempo significativamente maior de permanência em UTI.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2; COVID-19; coinfeção

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: To define the prevalence of coinfections and microbiological profile in patients with COVID-19 admitted to the ICUs – SARS-CoV-2 of reference in assistance to COVID-19. **METHODS:** Descriptive, analytical, retrospective cohort study, carried out from data collection in medical records and databases. A total of 146 patients, hospitalized between April and October 2020, were analyzed. **RESULTS:** 51.4% of the patients were male, 52.8% had high blood pressure and the mean age was 58.3 years. The average length of stay in the ICU was 13.3 days. Death occurred in 58.9%. There was a correlation between mortality and increased CRP values. In addition, 44.8% of patients had positive blood cultures, 26.8% positive tracheal secretion cultures, 20.1% positive urine cultures, and 8.2% positive catheter tip cultures. 43.8% of patients developed Care Related Infections. 48.43% developed Pneumonia, 39.06% Blood Stream Infection and 31.25% developed Urinary Tract Infection. There was no relationship between these infections and patient mortality, however, they had significantly longer ICU time. **CONCLUSION:** Although there was no impact on mortality in this population, the presence of co-infection determined a significantly longer length of stay in the ICU.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; coinfection

RESUMEN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS: Definir la prevalencia de las coinfecciones y el perfil microbiológico en los pacientes con COVID-19 ingresados en las UCI - SARS-CoV-2 de referencia en la atención de COVID-19. **MÉTODOS:** Estudio de cohorte descriptivo, analítico y retrospectivo, realizado a partir de la recogida de datos en historias clínicas y bases de datos. Se analizaron 146 pacientes ingresados entre abril y octubre de 2020. **RESULTADOS:** El 51,4% de los pacientes eran hombres, el 52,8% eran hipertensos y la edad media era de 58,3 años. La duración media de la estancia en la UCI fue de 13,3 días. La muerte se produjo en el 58,9%. Hubo una correlación entre la mortalidad y el aumento de los valores de PCR. Además, el 44,8% de los pacientes tenían hemocultivos positivos, el 26,8% cultivos de secreción traqueal positivos, el 20,1% positividad en cultivos de orina y el 8,2% en cultivos de punta de catéter. El 43,8% de los pacientes desarrollaron infecciones relacionadas con los cuidados, de las cuales el 48,43% desarrollaron neumonía, el 39,06% infecciones del torrente sanguíneo y el 31,25% infecciones del tracto urinario. No hubo relación entre estas infecciones y la mortalidad de los pacientes, sin embargo, tuvieron una estancia en la UCI significativamente más larga. **CONCLUSIONES:** Aunque no hubo impacto en la mortalidad en esta población, la presencia de coinfección determinó una estancia en la UCI significativamente mayor.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; coinfección

I. INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado e de RNA, identificado em janeiro de 2020, e a doença por ele causada foi intitulada, posteriormente, COVID-19. Os casos graves da COVID-19 parecem estar relacionados tanto com a capacidade do vírus de infectar outros locais do corpo e de desencadear a tempestade de citocinas, como com características do hospedeiro, como idade e comorbidades presentes. Além disso, foi identificado que infecções secundárias podem estar presentes, sobretudo em pacientes graves com comorbidades, complicando ainda mais esses casos.¹

Fungos e bactérias foram identificados, especialmente nos pacientes graves, aumentando a possibilidade de choque séptico. A presença de comorbidades também pareceu predispor essas infecções associadas, como idade avançada, obesidade, diabetes, infecção por HIV e gestação. Alguns patógenos isolados foram *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus flavus*, *Candida glabrata* e *Candida albicans*.²

Já em um grande estudo inglês englobando crianças e adultos com H1N1, a coinfeção pelo VSR ou pelo adenovírus se associou a aumento do risco de internação em ala geral, enquanto o Influenza B aumentou o risco de admissão em UTI³. Apesar disso, os dados entre diferentes países são controversos em relação a influência da coinfeção viral na morbimortalidade dos pacientes, em relação ao vírus associado de maior impacto no curso clínico da doença e em relação a coinfeção ser por 1 ou mais vírus. Alguns estudos, inclusive, não encontraram associação de coinfeções respiratórias com gravidade da doença.^{4,5}

Alguns autores propuseram a partir desses achados que deve haver cerca de três grandes grupos de interações entre vírus: interações diretas dos genes virais ou produtos dos genes; interações indiretas decorrentes de alterações do ambiente do hospedeiro; e interações imunológicas. Isso explicaria o motivo pelo qual diferentes vírus, agindo com diferentes mecanismos, potencializam ou atenuam mutuamente os efeitos um do outro.⁶

Enquanto isso, no tocante a coinfeção bacteriana, sabe-se que infecções virais respiratórias, incluindo a Influenza, predisõem à infecção pulmonar bacteriana secundária, além estar mais bem estabelecido que ela complica, pelo menos, 2,5% dos casos de Influenza em indivíduos de mais idade e naqueles com condições predisponentes. Além disso, desconsiderar a influência dessa coinfeção pode trazer viés aos resultados no perfil de gravidade esperado dos pacientes.^{7,8}

Diante de todo o exposto, considerando as divergências entre os estudos em diferentes localidades quanto aos patógenos mais associados e quanto a influência dessa coinfeção no curso clínico de uma infecção respiratória viral, é esperado que haja um padrão de microbiota específico associado a infecção por SARS-CoV-2 a depender da população estudada.

Os casos de coinfeção viral, bacteriana e fúngica nos pacientes com COVID-19 parecem complicar o curso clínico da doença e causar importante repercussão no prognóstico dos pacientes. Além disso, a presença de uma coinfeção desconhecida ou subdiagnosticada poder trazer viés aos resultados no perfil de gravidade esperado nos pacientes. No entanto, sabe-se que a gama de agentes etiológicos possíveis causadores de coinfeção é ampla e difere quanto a influência no curso da doença a depender da população estudada, e, no momento, inexistem dados desse cunho sobre a população local.

Desta forma, o objetivo principal do trabalho foi determinar a prevalência de coinfeções nos pacientes com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, bem como identificar possíveis fatores de risco e desfechos destes pacientes em unidades de terapia intensiva.

II. MÉTODOS

2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, do tipo coorte retrospectivo, realizado nas UTIs de adulto do IMIP (COVID1 a 5). A coleta dos dados foi realizada entre julho de 2020 e março de 2021. Os dados foram coletados em prontuário médico e na plataforma de gestão de leitos da Secretaria Estadual de Saúde. Além disso, utilizamos o banco de dados (planilhas e relatórios) do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar para melhor definição diagnóstica.

2.2. População do estudo

A população de estudo foi composta por pacientes internados nas UTIs de Adulto do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (COVID 1, 2, 3, 4 e 5) no período de abril a outubro de 2020, cujo diagnóstico foi dado por meio de teste positivo de reação em cadeia da polimerase através dos dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial – DATASUS 2020 - 2021.

Foram excluídos os pacientes cujos dados de prontuário não foram possíveis de resgate ou quando os dados disponíveis preencheram menos de 50% das informações necessárias para o estudo.

2.3. Coleta de dados e definições de variáveis

As seguintes variáveis foram coletadas nos prontuários médicos: sexo; idade; unidade de internamento hospitalar (UTI 1, 2, 3, 4 ou 5); comorbidades (diabetes, hipertensão sistêmica, tabagismo, insuficiência cardíaca, obesidade, doença arterial coronariana, gestação, puerpério, neoplasias, DPOC); internamento hospitalar, em UTI; dispositivos invasivos (cateter venoso central, cateter arterial invasivo, ventilação mecânica invasiva, traqueostomia) e procedimentos como sondagem vesical de demora e hemodiálise; hemoculturas, uroculturas, cultura de ponta de cateter e cultura de secreção traqueal (com seus respectivos antibiogramas realizados e tempo de positividade das culturas), escores e dados calculados (KDIGO, SAPS3 e SOFA) e dados laboratoriais (leucócitos, proteína C reativa, creatina, ureia, potássio, sódio, reserva alcalina, plaquetas, pH sanguíneo). O desfecho foi descrito pelas taxas de transferência para outra UTI, alta e mortalidade.

2.4. Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por valores absolutos e relativos e as quantitativas por média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. Para a análise de

associação entre variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário. Com relação às variáveis quantitativas, o objetivo foi verificar se as médias eram semelhantes para as diferentes categorias das variáveis qualitativas. Dessa forma, utilizamos o teste t-Student quando o objetivo foi comparar duas médias e a metodologia de Análise de Variância - ANOVA quando comparamos mais de duas médias, no caso de variáveis com distribuição normal. Para as variáveis onde a hipótese de normalidade foi rejeitada foi utilizado os testes não paramétricos de Mann-Whitney para a comparação entre dois grupos independentes e o teste de Kruskal-Wallis para três ou mais grupos.

2.5. Aspectos éticos

A presente pesquisa atende à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi iniciada após a aprovação e recebeu autorização do comitê de ética em pesquisa do referido hospital, essa podendo ser visualizada através da Plataforma Brasil. Tem como número de CAAE 33706720.2.0000.5201.

2.5.1. Conflito de interesses

Não há patrocínio ou apoio por parte de nenhuma instituição. Além disso, não há interesse econômico atrelado ao estudo. Dessa forma, não há conflitos de interesses.

III. RESULTADOS

A amostra constituiu-se de 146 pacientes diagnosticados com COVID-19 dentre os pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI- SARS-CoV-2) do IMIP entre maio e outubro de 2020. Em nossa amostra setenta e cinco pacientes (51,4%) eram homens, com idade média de 58,3 (DP=15,9) variando de 20 a 92 anos. O tempo médio de permanência na UTI, em dias, foi de 13,3 (DP = 12,2), variando de 1 a 80 dias. Dentre esses 146 pacientes, 14 (9,6%) foram transferidos para outra unidade de terapia intensiva, 46 (31,5%) receberam alta e 86 (58,9%) vieram a óbito.

Considerando o perfil de comorbidades e fatores de risco desses pacientes, 123 com informações completas, destacam-se em ordem decrescente de incidência: Hipertensão Arterial Sistêmica (52,8%), Diabetes Mellitus (35,8%), Lesão Renal Crônica (16,3%), Insuficiência Cardíaca (13,8%), Tabagismo (13,8%) e Obesidade (13%). Além disso, dez

mulheres estavam em período gestacional ou em puerpério, o que representa 14,08% da amostra entre as mulheres estudadas.

Laboratorialmente, estudamos valores de PCR e de leucometria para correlacionar com perfis de gravidade e desfechos. Foi evidenciado que, à admissão nas UTIs, 49 pacientes (43,4%) apresentaram valores de Proteína C Reativa (PCR), maiores ou iguais à 160mg/L. Na amostra colhida 48 horas após a admissão, 45 (42,5%) dos pacientes persistiam com a PCR maior que 160mg/dl.

Ao correlacionar os valores de PCR com mortalidade hospitalar, foi observado que 75,5% dos pacientes com valores de PCR em 24 horas acima de 160mg/dL foram a óbito, enquanto que dentre o grupo de pacientes com valor de PCR menor ou igual a 160mg/dL, a mortalidade foi 57,7%. Dessa forma, houve correlação significativa entre mortalidade e maiores valores de PCR (p-valor = 0,001). Em relação a leucócitos, não correlacionamos com desfechos ou mortalidade em UTI.

Analizamos também o perfil microbiológico dos pacientes internados no período do estudo. Entre estes, foram identificadas 134 culturas positivas em diferentes sítios: corrente sanguínea, secreção traqueal, urina e ponta de cateter. Apesar de positividade de culturas, nem todos os pacientes preenchiam critérios para infecção relacionado a assistência. Considerando a frequência de sítios com positividade de culturas, em ordem decrescente, a corrente sanguínea destacou-se. Em nossa casuística 60 pacientes tiveram hemoculturas positivas (44,77%); 36 (26,8%) obtiveram cultura de secreção traqueal positiva, 27 (20,14%) tiveram positividade em uroculturas e em 11 pacientes (8,2%) houve positividade da cultura de ponta de cateter.

Particularizando hemoculturas, que nos chama atenção pela alta positividade de culturas, destacamos o seguinte perfil de agentes etiológicos:

Tabela 1. Microorganismos isolados em amostras de hemoculturas dos pacientes analisados com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 do IMIP.

Microorganismos	N = 72 (100%)
GRAM POSITIVAS (47)	47 (65,28%)

Coagulases Negativos (38)	
Staphylococcus haemolyticus	13 (18,05%)
Staphylococcus epidermidis	12 (16,67%)
Staphylococcus hominis	5 (6,94%)
Bacillus sp	4 (5,55%)
Staphylococcus warneri	2 (2,77%)
Staphylococcus sp	1 (1,38%)
Micrococcus	1 (1,38%)
Enterococcus	5 (6,94%)
Staphylococcus aureus*	4 (5,55%)
GRAM NEGATIVOS (23)	23 (31,94%)
Acinetobacter baumannii	7 (9,72%)
Klebisella spp	6 (8,33%)
Pseudomonas	6 (8,33%)
Escherichia coli	3 (4,17%)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (1,38%)
FUNGOS	2 (2,78%)
Candida tropicalis	1 (1,38%)
Candida parapsilosis	1 (1,38%)

Para estabelecer o número de pacientes internados por COVID-19 com coinfeção consideramos os critérios diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência a Saúde (IRAS) da ANVISA⁹. Foram identificados 64 pacientes (43,8%) que preencheram esses critérios durante o curso do internamento.

Dentre os 64 pacientes, 31 (48,43%) desenvolveram Pneumonia, 25 (39,06%) desenvolveram Infecção de Corrente Sanguínea (ICS), e 20 (31,25%) desenvolveram Infecção de Trato Urinário. Dentro desse grupo, 11 pacientes adquiriram mais de uma IRA ao longo do tempo de internamento em UTI, com ocorrência de 1 tripla coinfeção e 10 duplas coinfeções. Não foi possível esclarecer se tais coinfeções foram em momentos semelhantes ou distintos.

Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS)

Amostra = 64 pacientes

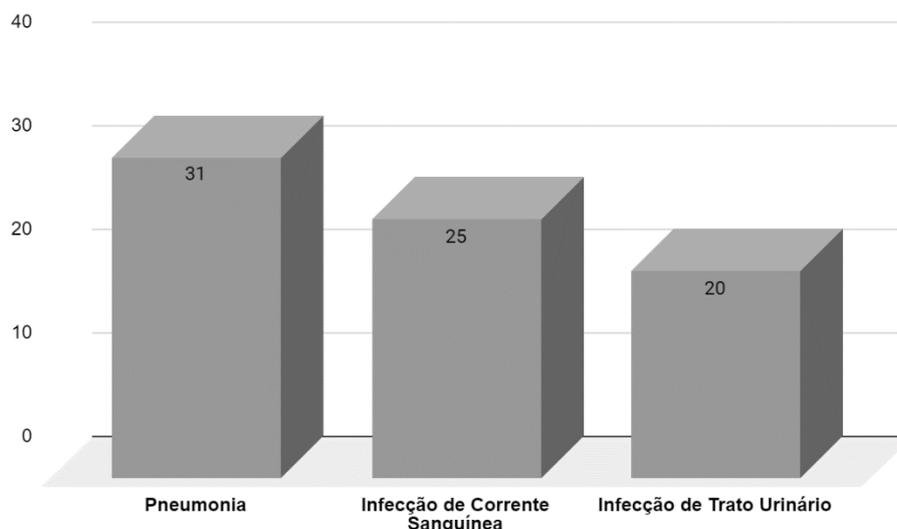


Figura 1. Distribuição de frequência das IRAS diagnosticadas nos pacientes analisados com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 do IMIP.

A taxa de invasividade em pacientes internados com COVID foi coletada, uma vez que tem relação direta com o maior risco de desenvolvimento de IRAS na grande maioria dos centros. Evidenciado 70,31% de uso de cateter central, 57,81% de uso de ventilação mecânica, 42,18% de SVD, 34,37% de uso de cateter de hemodiálise e 26,56% de PAI. Em relação ao tempo de uso desses dispositivos, o tempo médio de duração da ventilação mecânica foi de 11,7 dias, o de cateter venoso central ficou em torno de 10,6 dias e o uso de sondagem vesical de demora foi de 6,8 dias. Não correlacionamos estes dados com a maior ou menor incidência de IRAs.

Quando considerados o sexo, a idade e comorbidades como possíveis fatores de risco associados à Infecção Relacionada à Assistência em pacientes internados por COVID-19, nenhuma variável independente testada apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência delas (variável dependente).

Tabela 2. Resultado da análise de Fatores de Risco para IRAS – análise bivariada

Variáveis Independentes	N	IRAS	OR (IC95%)	p-valor
SEXO				0,770
Masculino	75	32 (42,7%)	1,0	

Variáveis Independentes	N	IRAS	OR (IC95%)	p-valor
Feminino	71	32 (45,1%)	1,10 (0,57 – 2,12)	0,440
IDADE				
< 60 anos	76	31 (40,8%)	1,0	0,990
≥ 60 anos	70	33 (47,1%)	1,29 (0,67 – 2,49)	
DM				0,383
Não	79	36 (45,6%)	1,0	
Sim	44	20 (45,5%)	0,99 (0,47 – 2,09)	0,698
HAS				
Não	58	24 (41,4%)	1,0	0,509
Sim	65	32 (49,2%)	1,37 (0,67 – 2,81)	
TABAGISMO				0,878
Não	106	49 (46,2%)	1,0	
Sim	17	7 (41,2%)	0,81 (0,29 – 2,30)	0,777
IC				
Não	106	47 (44,3%)	1,0	0,959
Sim	17	9 (52,9%)	1,41 (0,51 – 3,94)	
OBESIDADE				>0,999
Não	107	49 (45,8%)	1,0	
Sim	16	7 (43,8%)	0,92 (0,32 – 2,65)	>0,999
DPOC				
Não	116	52 (44,8%)	1,0	>0,999
Sim	7	4 (57,1%)	1,64 (0,35 – 7,66)	
DAC				>0,999
Não	111	51 (45,9%)	1,0	
Sim	12	5 (41,7%)	0,84 (0,25 – 2,81)	>0,999
LRC				
Não	103	47 (45,6%)	1,0	>0,999
Sim	20	9 (45,0%)	0,97 (0,37 – 2,55)	
AVC				>0,999
Não	112	51 (45,5%)	1,0	
Sim	9	4 (44,4%)	0,96 (0,24 – 3,75)	>0,999
GESTANTE				
PUÉRPERA				>0,999
Não	114	52 (45,6%)	1,0	
Sim	10	4 (40,0%)	0,79 (0,21 – 2,97)	

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%

Em nossa casuística, foi observado que os pacientes com IRAS apresentaram um tempo de permanência na UTI estatisticamente superior ao grupo sem esse tipo de infecção associada à assistência. A mediana do tempo de permanência em UTI foi de 13,5 dias para aqueles que desenvolveram IRAS e de 7 dias para os que não desenvolveram IRAS (p-valor 0,005).

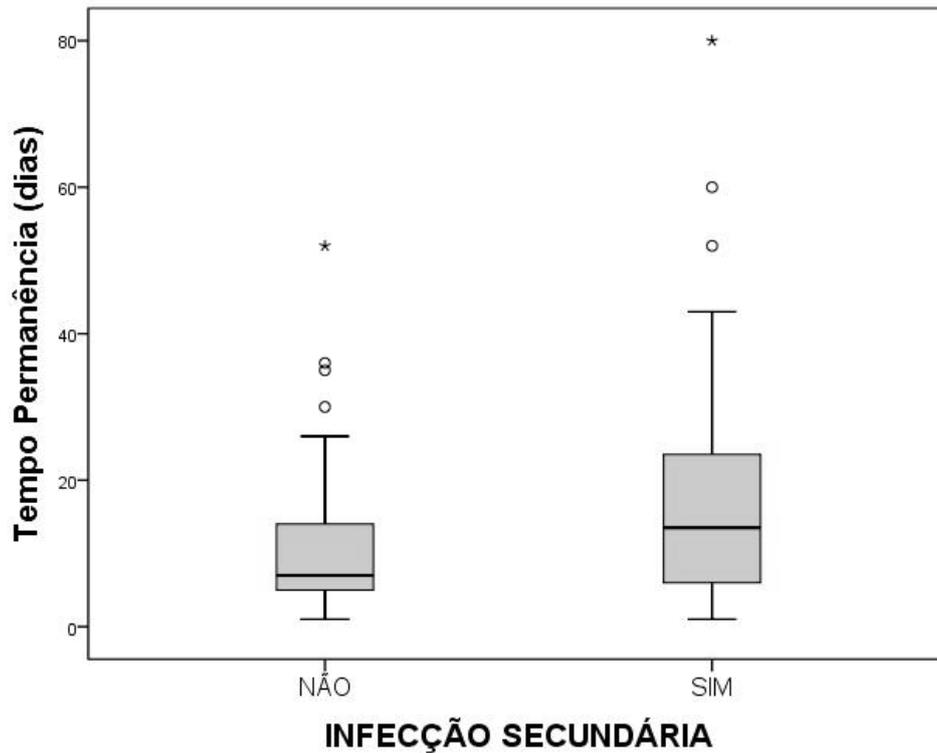


Figura 2. Relação entre o tempo de permanência em UTI e a ocorrência de IRAS entre os pacientes analisados com COVID-19 internados nas UTIs – SARS-CoV-2 do IMIP.

Dividimos os grupos com e sem infecção relacionado a assistência para análise de mortalidade. A mortalidade no grupo com coinfeccção foi de 60,9% (39 pacientes) e no grupo que não desenvolveu nenhuma coinfeccção foi de 57,3% (47 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,659$).

Tabela 3. Comparação da mortalidade em UTI segundo IRAS.

		Óbito		Total
		Não	Sim	
Coinfeccção	Não	35 (42,7%)	47 (57,3%)	82 (100%)
	Sim	25 (39,1%)	39 (60,9%)	64 (100%)
Total		60 (41,1%)	86 (58,9%)	146 (100%)

p-valor = 0,659

IV. DISCUSSÃO

As infecções relacionadas a assistência impactam de forma significativa a sobrevivência de pacientes internados em UTI, independente da patologia de base. Na pandemia de COVID-19 este fato não deveria ser diferente. É em desafio constante a identificação do processo infeccioso e o direcionamento de correta terapia antimicrobiana nesta população, onde infecção e inflamação caminham juntas num perfil de gravidade extremo. O estudo aqui apresentado analisou pacientes internados em UTIs exclusivamente COVID em um dos maiores hospitais vinculado ao sistema público de saúde do Norte e Nordeste, e centro de referência no manejo de pacientes com SARS-CoV-2. Conhecer a microbiota regional e características clínicas dos pacientes é fundamental para atuação precoce nesta população.

Em nossa amostra a maioria dos pacientes era do sexo masculino (51,8%), dados condizentes com alguns estudos retrospectivos.^{2,10} Em nossa casuística a prevalência referente ao sexo masculino não foi tão expressiva quanto na literatura internacional (variação de 78,5 a 82%).¹⁰ Desde março de 2020, há um estudo contínuo realizado em hospitais membros do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), que analisa pacientes internados em UTIs brasileiras, sendo 70% delas públicas, com análise de aproximadamente 3.034 pacientes até março desse ano. Nesse estudo a porcentagem de homens é mais similar a nossa casuística (60,5%).¹¹

No tocante as comorbidades e fatores de risco desses pacientes, em nossa amostra se destacam a hipertensão arterial sistêmica (52,5%) e o diabetes (35,2%), dados condizentes com a pesquisa em UTIs brasileiras e com outras literaturas nacionais e internacionais^{2,10-12} que apontam essas duas condições crônicas como as mais prevalentes entre os pacientes internados pela COVID-19.

A média de idade de nossos pacientes é de 58,3 anos, dados condizentes com outros estudos retrospectivos que apontam para uma variação de idade de 55,5 a 64 anos.^{2,10,11} A média de tempo de permanência em nossas UTIs foi de 12,8 dias, em consonância com o estudo coordenado pelo PROADI-SUS em mais de 50 UTIs brasileiras que indica média de 11,6 dias¹¹ e também condizente com o registro nacional de terapia intensiva, produzido pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, que aponta uma média de 13,2 dias de internamento em UTIs COVID do SUS.¹³

No tocante à taxa de mortalidade nas nossas UTIs, esta alcançou a marca de 58,2%, dado significativamente acima do observado em estudos europeus que variaram de 22% a 28%.^{10,14,15} Essa divergência pode ser explicada pela possível diferença de gravidade que os pacientes foram admitidos em nossas UTIs, aos diferentes níveis de acesso à saúde, além da diferente oferta e demanda de pacientes por tecnologia em serviços de saúde observado entre esses locais. Essas comparações também são limitadas por diferentes práticas de admissão em UTI e duração do acompanhamento entre os estudos.

Por outro lado, ao considerarmos a literatura nacional, temos que a taxa de mortalidade em UTIs COVID em redes hospitalares públicas e privadas, é de respectivamente 51,8% e 29,5%.¹⁵ Dessa forma, quando comparamos os resultados de nosso estudo com os de pesquisas feitas em condições semelhantes de oferta, demanda e acesso a assistência à saúde e quanto aos protocolos de admissão, além de uma população epidemiologicamente mais similar, observa-se que os dados são totalmente concordantes.

Quanto ao perfil laboratorial desses pacientes, o marcador inflamatório PCR tem se mostrado uma variável independente relacionada com gravidade e mortalidade em diversas condições, sobretudo quando avaliada de maneira seriada. Estudos consistentes de seu valor nos contextos de pneumonias nosocomiais e sepse já foram consagrados, correlação que também vem se mostrando positiva na COVID-19. Vários artigos propuseram possíveis correlações entre altos níveis de PCR e potencial gravidade da COVID-19, em concordância ao que ocorreu em nossas UTIs.¹⁵⁻¹⁷

Em nossa casuística, ao comparar pacientes com PCR > 160 e ≤ 160 no exame coletado em até 24 horas pós admissão, foi observado uma proporção de óbitos foi significativamente maior no primeiro grupo em relação ao segundo. Isso condiz com o que afirma Than et al que observou que esse a proteína C reativa aumentou significativamente no estágio inicial de infecção grave por COVID-19, assim, seria um preditor de progressão para formas graves da doença quando encontrada precocemente.¹⁷

O número de leucócitos também é apontado na literatura como um fator que influencia no desfecho do paciente^{16,17}, devendo aqui ser levado em consideração a média de leucócitos a admissão (cerca de 13.000 células por paciente) e a mortalidade nas nossas UTIs (58,2%). Não fizemos a análise comparativa de desfechos em relação ao número total de leucócitos, não permitindo predizer prognóstico associado a esta variável.

Quanto a taxa de uso de procedimentos invasivos em nossas UTIs, o uso de VMI (58,9%) é semelhante à média estimada em UTIs públicas brasileiras de 64,2%. Já em relação a necessidade de hemodiálise, no entanto, nossa amostra demonstrou mais que o dobro da média nas UTIs públicas do país, o que presumimos ser reflexo das comorbidades e do perfil mórbido de pacientes atendidos em nosso centro.¹⁴

No tocante ao perfil microbiológico dos pacientes em nossa casuística, 44,7% deles tiveram hemocultura positiva, com expressivo destaque para as bactérias Gram Positivas, sobretudo estafilococos coagulase-negativa (CoNS). Isso condiz com os dados da literatura acerca do padrão de bactérias mais esperado em ICS no ambiente hospitalar, em pacientes sem a doença pelo novo coronavírus. Além disso, no contexto do COVID-19, as CoNS são apontadas como responsáveis por bacteremia em 43,7% dos casos de IRAS nesses pacientes e os principais germes encontrados em ICS em alguns estudos.^{12,18,19}

Um estudo realizado em condições semelhantes ao nosso, em UTIs COVID de um hospital universitário terciário de Madrid, delinea os Coagulase-negativos como os microorganismos mais prevalentes nas ICS relacionadas a cateter (ICSRC), enquanto subespécies de *Enterococcus* predominam na ICS primária em mais de 60% dos casos, sendo seguido pelos *Staphylococcus* coagulase-negativos, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus*.¹² Em nosso estudo, não foi estabelecida divisão entre ICS primária e secundária ao uso de cateteres, mas a expressiva frequência de bactérias coagulases negativas em relação aos outros microorganismos parece demonstrar um predomínio das ICSRC em nossa casuística.

Para o trato respiratório as bactérias mais comumente encontradas foram Gram Negativas, com tênues diferenças de frequência, e predomínio de *P. aeruginosa* e *Klebsiella* spp na maioria dos estudos.^{12,18,20,21}

Quanto a microbiologia do trato urinário desses pacientes internados por COVID-19, em nossa casuística as espécies de *Candida* dominaram mais de 50% das uroculturas, havendo uma parcela de colonização que deve ser considerada. Em seguida, o predomínio foi de *Klebsiella* spp, *E. coli* e outros *Enterococos*, concordante com dados de literatura^{12,18,21}. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, não foi possível estabelecer, por falta de dados em prontuário, um dos critérios de ITU relacionado a SVD que depende da clínica do paciente. Desta forma, foi considerado infecção urinária, aqueles pacientes com agente etiológico identificado e decisão de tratamento da mesma pela equipe assistente

da UTI. Não podemos afastar tratamentos não apropriados, o que alteraria os dados do presente estudo.

Ainda existem poucos dados na literatura sobre a microbiologia da coinfeção bacteriana em COVID-19, e sobretudo, existe uma falta de uniformidade nesses dados o que pode atuar como viés de seleção sobre os resultados, além de variabilidade de critérios utilizados para definição de coinfeção por diversos autores.

Apesar disso, consistentemente com nossos achados, a maioria dos estudos aponta que as coinfeções mais incidentes em pacientes com COVID-19 foram as de trato respiratório, ICS e ITU, nessa ordem, inclusive com estudos delineando valores próximos ao de nossa amostra, com ocorrência de 32,3-33% de pneumonias (incluindo associada a ventilação mecânica), 24,6-31% de ICS e 8-21,5% de ITU.^{18,20}

Em nossas UTIs, 43,8% dos pacientes desenvolveram algum tipo de infecção no curso do internamento, valor acima da média quando considera-se estudos em pacientes com COVID-19 em variados níveis de assistência.^{20,21} Estudos internacionais realizados em contextos de unidades de terapia intensiva indicam o desenvolvimento de coinfeção em cerca de 27% a 42,8%, dados semelhantes ao encontrado em nosso estudo.^{10,22}

Ao comparar a pandemia atual à causada pelo vírus Influenza H1N1, era bem estabelecido que as infecções bacterianas complicavam o curso da pneumonia viral, aumentando a chance de admissão em UTI, o tempo de internamento nesses centros, o uso de VMI e a mortalidade. Inclusive, foi esse temor que respaldou a antibioticoterapia precoce em pacientes gravemente enfermos por COVID-19 nos primeiros protocolos estabelecidos em diversos centros a nível mundial.^{7,8,22,23}

É bem estabelecido que a incidência de IRAS é influenciada por diversos fatores, como a gravidade da patologia de base, comorbidades, grau de comprometimento do sistema imunológico, uso de procedimentos invasivos, tempo de internamento, uso inapropriado de antibióticos²⁴. No entanto, em relação ao desenvolvimento de IRAS durante o curso de internamento por COVID-19 especificamente, a literatura é escassa em apontar comorbidades que predisõem a IRAS, com resultados variáveis acerca da relação entre elas. Em nosso estudo também não houve significância estatística entre o perfil de comorbidade dos pacientes e o desenvolvimento de infecção relacionada à assistência.

Quanto à relação entre taxa de invasividade e incidência de coinfeção em nossa coorte, também não houve significância estatística, ao contrário do que apontam alguns

estudos na literatura.^{12,25} É válido salientar que existem outros fatores além do uso propriamente dito de dispositivos invasivos que podem atuar como confundidores nesses estudos. Além disso, o achado em nosso estudo parece demonstrar que a formulação de bundles de prevenção de IRAS em nosso centro e, sobretudo, a adequação de procedimentos e vigilância, foram efetivos em relação ao controle da infecção hospitalar relacionado a assistência.

No entanto, em relação ao desenvolvimento de coinfeções e mortalidade em pacientes com SARS-CoV-2 os dados são controversos na literatura. Alguns autores defendem que a mortalidade é maior nesses pacientes e outros não observaram associação direta.^{12,19,23} Em nossa coorte, o desenvolvimento de IRAS não influenciou de forma direta a mortalidade, no entanto, esses pacientes tiveram tempo de permanência em UTI estatisticamente maior. O maior tempo de permanência em UTI influencia piores desfechos clínicos e aumento dos custos em terapia intensiva, o que é de extrema relevância não somente para os serviços públicos, mas também para os setores privados de atenção a saúde.^{18,19}

V. CONCLUSÃO

A presença de infecção relacionada a assistência é fator determinante nas unidades de terapia intensiva COVID-19. Apesar de não haver impacto na mortalidade desta população, houve tempo significativamente maior de permanência em UTI. O adequado conhecimento do perfil microbiológico local é fundamental, assim como a definição acurada dos critérios diagnósticos para IRA para que possamos minimizar o impacto entidade no desfecho dos pacientes com COVID-19.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020 Mar; Vol 16(10):1753–66. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb; Vol 395(10223):507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

3. Goka E, Vallely P, Mutton K, Klapper P. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 Nov; Vol 7(6):1079–87. <https://doi.org/10.1111/irv.12020>
4. García-García ML, Calvo C, Pérez-Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Sep; Vol 41(9):863-71. <https://doi.org/10.1002/ppul.20456>
5. Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virol J*. 2009 Sep; Vol 6:155. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-155>
6. DaPalma T, Doonan BP, Trager NM, Kasman LM. A systematic approach to virus-virus interactions. *Virus Res*. 2010 Apr; Vol 149(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.01.002>
7. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis*. 2012 Mar; Vol 16(5) :e321–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.003>
8. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, Richter SS, Torner JC, Gray GC. Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May; Vol 32(5): 460–6. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828683ce>
9. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde - Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde; 2ª Ed. Brasília, 2017.
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr; Vol 323(16):1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
11. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde; Projeto do PROADI-SUS traça perfil de paciente internado com covid-19 em UTIs do SUS; SISSaúde: Gabriel Gusmão; 09/03/2021. Disponível em:

<http://www.sissaude.com.br/sis/inicial.php?case=2&idnot=35017> [último acesso em 18/09/2021]

12. Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M. et al. Infecções hospitalares associadas ao COVID-19 em unidade de terapia intensiva: características clínicas e evolução. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jan; Vol 40, 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
13. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). UTIs brasileiras. Registro Nacional de Terapia Intensiva [internet]. Disponível em <http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>. [último acesso em 09/09/21]
14. L. Plaçais, Q. Richier, COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l’adulte, la femme enceinte et l’enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de Médecine Interne.* 2020 Mai; Vol 41(5): 308–318, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>.
15. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al Características e preditores de morte entre 4.035 pacientes hospitalizados consecutivamente com COVID-19 na Espanha; *J Clin Microbiol Infec.* 2020 Ago; Vol 26 (11): 1525–36. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>
16. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology.* 2020 Jun; Vol 127: 1386-6532. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
17. Than C, Huang Y, Shi F, et al. A proteína C reativa se correlaciona com os achados da tomografia computadorizada e prediz COVID-19 grave precocemente . *J Med Virol.*2020 Jul; Vol 92 (7): 856–62. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
18. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M et al; Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study; *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan; Vol 27(1): 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>

19. Grasselli, G., Cattaneo, E. & Florio, G. Infecções secundárias em pacientes criticamente enfermos com COVID-19. *Crit Care*. 2021 Ago; Vol 25; 317. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03672-9>
20. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N et al (2020) Coinfecção bacteriana e fúngica em indivíduos com coronavírus: uma revisão rápida para apoiar a prescrição de antimicrobianos COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov; Vol 71(9): 2459–2468 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
21. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al (2020) Co-infecção bacteriana e infecção secundária em pacientes com COVID-19: uma revisão rápida viva e meta-análise. *Clin Microbiol Infect* 0 (0). 2020 Dez; Vol 26(12): 1662-1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
22. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T (2020) Melhorando a administração de antibióticos em COVID-19: a coinfecção bacteriana é menos comum do que com a gripe. *J Infect*. 2020 Set; Vol 81(3): e55-e57 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.056>
23. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, Meije Y, Ortega L, Clemente M, et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar; Vol 7 (3); ofaa066. <https://doi.org/10.1093/ofide/ofaa066>
24. SERAFIM, Clarita Terra Rodrigues; DELL'ACQUA, Magda Cristina Queiroz; CARTO, Meire Cristina Novelli; SPIN, Wilza Carla; NUNES, Hélio Rubens de Carvalho. Gravidade e carga de trabalho relacionadas a eventos adversos em UTI. *Revista Brasileira de Enfermagem – REBEn*. 2017 Fev; Vol 70(5): 993-9. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0427>
25. J Bhatt P, Shiau S, Brunetti L, Xie Y, Solanki K, Khalid S, et al. Fatores de risco e resultados de pacientes hospitalizados com doença grave de coronavírus 2019 (COVID-19) e infecções secundárias da corrente sanguínea: um estudo multicêntrico caso-controle; *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jun; Vol 72: e995-e1003. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1748>