



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIBIC –  
IMIP/CNPq – 2022/2023

**COINFECÇÕES BACTERIANAS EM PACIENTES COM COVID-19  
GRAVE INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE  
HOSPITAL TERCIÁRIO DO BRASIL**

Artigo apresentado como relatório final do  
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação  
Científica – CNPq/IMIP – 2022/2023

**Orientador:** Kledoaldo Oliveira de Lima

**Aluna:** Júlia Pereira Câmara

**Colaboradoras:** Amanda Palmeira Marques Santos, Ana Carolina Mattos Uchôa de Moraes

RECIFE – PE

2023<sup>1</sup>

---

## **Equipe da Pesquisa:**

### **Júlia Pereira Câmara**

Acadêmica do 8º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. (FPS).

Tel.: (81) 9.9577-0080

E-mail: juliacamara.1214@gmail.com

CPF: 111.731.804-43

### **Amanda Palmeira Marques Santos**

Acadêmica do 8º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. (FPS).

Tel.: (81) 9.9712-9162

E-mail: amanda.palmeira2011@hotmail.com

CPF: 101.302.454-02

### **Ana Carolina Mattos Uchôa de Moraes**

Acadêmica do 8º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. (FPS).

Tel.: (81) 9.8211-1089

E-mail: carolinauchoademoraes@gmail.com

CPF: 067.815.104-01

## **Orientador:**

### **Kledoaldo Oliveira de Lima**

Docente do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. (FPS)

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco

Tel.: 81 9.9976-6012

E-mail: kledoaldo@gmail.com

CPF: 023.860.504-32.

**Fontes de auxílio:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq

**Os autores declaram ausência de conflito de interesse.**

## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a taxa de coinfeção bacteriana em pacientes com coinfeção bacteriana e COVID-19 grave, prevalência bacteriana, seus perfis de resistência antimicrobiana e fatores de aumento de mortalidadenos pacientes em UTI de hospital terciário na região Nordeste do Brasil. **Métodos:** Coorte retrospectivo através de instrumento de coleta de dados, a partir dos prontuários e resultados laboratoriais de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HC/UFPE por COVID-19 grave. Na análise descritiva as variáveis foram apresentadas em tabelas e gráficos em valores de frequências absolutas e relativas ou medidas de tendência central e dispersão. **Resultados:** 101 pacientes avaliados com taxa de coinfeção bacteriana (45,54%), (n=46), dentre esses, 50% de óbito. As bactérias mais associadas à coinfeção incluíram *Staphylococcus coagulase negativo* (37,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,3%), *Acinetobacter baumannii* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (9,3%), e *Staphylococcus aureus* (9,3%). Os perfis de resistência antimicrobiana revelaram resistência moderada a alta. Análises laboratoriais sem diferenças significativas entre os pacientes, exceto para fibrinogênio, elevado nos casos com coinfeção, não houve aumento da mortalidade.**Conclusão:** Observamos elevada taxa de coinfeção, além de resistência antimicrobianaconsiderávelnos isolados avaliados. Apesar de não haver alterações laboratoriais relevantes ou aumento de taxa de mortalidade, ressaltamos a importância da vigilância das coinfeções para uma gestão eficaz dos pacientes e de recursos hospitalares.

**Palavras-chaves:** COVID-19; SARS-CoV-2; Infecção hospitalar; Resistência microbiana a medicamentos.

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the rate of bacterial co-infection in patients with severe COVID-19 and bacterial co-infection, bacterial prevalence, their antimicrobial resistance profiles, and factors contributing to increased mortality in patients in the intensive care unit of a tertiary hospital in the Northeast region of Brazil. **Methods:** Retrospective cohort study using a data collection instrument, based on the medical records and laboratory results of patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) at HC/UFPE with severe COVID-19. Descriptive analysis presented variables in tables and graphs with absolute and relative frequencies or measures of central tendency and dispersion. **Results:** 101 patients were evaluated with a rate of bacterial co-infection of 45.54%, (n=46), among whom 50% died. Bacteria most associated with co-infection included *coagulase-negative Staphylococcus* (37.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (17.3%), *Acinetobacter baumannii* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (9.3%), and *Staphylococcus aureus* (9.3%). Antimicrobial resistance profiles revealed moderate to high resistance. Laboratory analyses showed no significant differences among patients, except for elevated fibrinogen levels in co-infection cases, with no increase in mortality. **Conclusion:** We observed a high rate of co-infection along with considerable antimicrobial resistance in the isolates studied. Despite the absence of relevant laboratory alterations or an increase in mortality rate, we emphasize the importance of co-infection surveillance for effective patient management and hospital resource allocation.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Healthcare Associated Infections; Drug Resistance, Microbial.

## INTRODUÇÃO

O SARS-COV-2, agente etiológico da COVID-19, é um RNA vírus, zoonótico, da família Coronaviridae, relacionado a infecções respiratórias<sup>1,4</sup>. Os principais sinais e sintomas da COVID-19 são febre, tosse seca, cefaleia, astenia e corrimento nasal. Alguns indivíduos podem apresentar dor de garganta e diarreia<sup>2-4</sup>. Adicionalmente, parte dos doentes apresentam sintomas respiratórios mais intensos e podem evoluir para síndrome respiratória aguda grave (SRAG)<sup>5, 6, 7</sup>. Além disso, estudos têm demonstrado que Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), geralmente descritas como infecções adquiridas durante a hospitalização após 48 horas da admissão hospitalar, estão associadas à piora do prognóstico da COVID-19, em pacientes internados com a forma grave da doença, sendo as infecções bacterianas as mais comuns<sup>8-10</sup>. Essa evolução da doença para formas mais severas, em um intervalo de tempo relativamente curto, acarretou a necessidade de um número elevado de leitos hospitalares, principalmente de Unidades de Terapia Intensiva (UTI)<sup>7</sup>.

Quando associadas ao SARS-COV-2, as infecções bacterianas podem alterar significativamente a resposta imunológica do hospedeiro, além da colonização e proliferação bacteriana, causando agressão tecidual e piorando o prognóstico da COVID-19<sup>8, 9</sup>. O aumento da incidência dessas coinfeções bacterianas, durante a internação na UTI por COVID-19, tem sido associado à persistência da antibioticoterapia<sup>9</sup>. Um estudo multicentrico, observacional que incluiu pacientes adultos com RT-PCR confirmado para COVID-19 admitidos na UTI, demonstrou que 54% desenvolveram infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), sendo que em 14% (n=716), as infecções foram bacterianas, destacando-se a pneumonia associada à ventilação mecânica. A taxa relatada excede em muito os números pré-pandêmicos citadas pelos Centros Europeus de Controle de Doenças (ECDC), o qual apenas 8,3% adquiriram IRAS em UTI<sup>11</sup>.

Alguns fatores podem representar risco para coinfeção em pacientes com COVID-19, a exemplo da idade avançada, comorbidades e parâmetros laboratoriais anormais, sendo significativa a presença de marcadores inflamatórios elevados como D-dímero, Proteína C-reativa, Interleucina-6, e desidrogenase láctica<sup>12</sup>. Os diferentes desfechos da coinfeção são dependentes de interações complexas entre a replicação viral, as condições do hospedeiro e a espécie da bactéria infectante<sup>13</sup>. As bactérias mais relacionadas à coinfeção bacteriana e COVID-19 grave são: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas*

*aeruginosa* e *Haemophilus influenza*<sup>14, 15</sup>. Os patógenos mais comuns isolados de hemoculturas foram *E. faecalis* e *S. aureus* e em infecções do trato respiratório, a *P. aeruginosa*<sup>13</sup>.

Pacientes hospitalizados por COVID-19 estão vulneráveis a colonização por bactérias multirresistentes, com destaque para *S. aureus* e *S. pneumoniae*<sup>16</sup>. Estudos recentes mostraram que cerca de 70% dos pacientes de UTI com suspeita ou confirmação de COVID-19 receberam pelo menos um antibiótico para tratar ou prevenir infecções bacterianas<sup>17</sup>. A escolha do antibiótico correto é fundamental para tratar corretamente a coinfeção e para prevenir o aumento da resistência bacteriana. Assim, diversas pesquisas feitas com o intuito de analisar a resistência antimicrobiana nesses pacientes. Em relação às bactérias Gram-positivas, notou-se uma resistência elevada à amoxicilina, gentamicina e piperacilina/tazobactam e resistência moderada contra amicacina e levofloxacina. Por outro lado, a maioria desses isolados foram sensíveis à vancomicina, linezolida e tigeciclina. As Gram-negativas eram, em sua maioria, produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL), o que leva à uma elevada resistência contra penicilinas e cefalosporinas, incluindo as de largo espectro (ceftaxima e ceftazidima); além disso, houve detecção de carbapenemases, conferindo resistência aos carbapenêmicos. Resistência variável foi observada contra levofloxacina, ciprofloxacina, cefepime e clindamicina<sup>18</sup>.

Um estudo de coorte realizado no Brasil, demonstrou que dos óbitos devido a infecções secundárias ao COVID-19 severa em UTI, 39,7% foram de infecções bacterianas<sup>19</sup>. Apesar de haver fortes correlações entre a presença destas coinfeções e um desfecho desfavorável (ex. óbito), é escassa quantidade de estudos relacionados à coinfeções bacterianas na COVID-19, especialmente no Nordeste do Brasil<sup>20</sup>. Desta forma, esta pesquisa tem o objetivo de determinar as principais espécies de patógenos bacterianos, seus perfis de resistência antimicrobiana, os sítios anatômicos de infecção e realizar uma análise de sobrevivência, comparando os pacientes com coinfeção bacteriana e COVID-19 grave e aqueles sem coinfeção, em unidade de terapia intensiva de hospital terciário na região Nordeste do Brasil.

## **MÉTODOS**

### **População e local do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-EBSERH-UFPE), Região Nordeste do Brasil, que

abrangeu 101 pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva para COVID-19 (UTI-COVID), no período de junho a agosto de 2020, diagnosticados com COVID-19 severa. Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico para a infecção pelo SARS-CoV-2 por RT-PCR em tempo real, dispneia, desconforto respiratório, saturação de oxigênio < 95% ou hipotensão (BRASIL, 2020). O período de acompanhamento dos pacientes transcorreu desde a admissão na UTI-COVID até a alta desta Unidade para a enfermagem hospitalar ou o desfecho clínico como óbito. Foram avaliados os seguintes dados epidemiológicos e laboratoriais, através da pesquisa em prontuários médicos: sexo, idade, raça, tempo de internação, dosagem de hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos absolutos, linfócitos absolutos, plaquetas, International Normalized Ratio (INR), dosagem de fibrinogênio e D-dímero. Além desses, foram avaliados os resultados dos antibiogramas, de culturas com crescimento microbiano, dos quais foram analisadas a sensibilidade para antibióticos. Foi considerado apenas o último período de internação de cada paciente, afim de melhor avaliar o desfecho da doença e consequente análise de sobrevida.

### **Diagnóstico laboratorial**

A realização das análises hematológicas (hemograma) ocorreu no aparelho automatizado YUMIZEN – H2500 (Horiba, Japão), enquanto que as avaliações dos analitos biológicos relacionados à coagulação (INR, fibrinogênio e D-dímero) foram realizados pelo STA COMPACT MAX<sup>3</sup> (Stago, França). Exames bioquímicos de glicose, ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), sódio, potássio, lactato desidrogenase (DHL) e proteína C-reativa (PCR) foram realizados pelo aparelho automatizado Architect c8000 Chemistry Analyzer (Abbott, Estados Unidos). A ferritina teve sua concentração plasmática avaliada pelo Architect i1000SR Immunoassay System (Abbott, Estados Unidos). A RT-PCR em tempo real seguiu o protocolo do Food and Drug Administration (FDA – Estados Unidos) recomendado no CDC 2019-novel Coronavirus Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel (<https://www.fda.gov/media/134922/download>).

### **Análises estatísticas**

Os dados epidemiológicos e laboratoriais foram apresentados utilizando estatística descritiva, demonstrando as variáveis contínuas por medianas e intervalos interquartílicos e as variáveis categóricas como frequências e porcentagens. Utilizamos o teste de Mann-Whitney para comparar as diferenças entre os grupos independentes relacionados ao óbito (sim ou

não). Esta coorte retrospectiva destinou-se a investigar a força da relação entre os fatores associados com a coinfeção bacteriana e características epidemiológicas e laboratoriais, além de analisar as espécies bacterianas isoladas e suas resistências aos antimicrobianos. Os dados coletados foram exportados para o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) em sua versão 20.0 para formar o banco de dados e, após possíveis correções, foi realizada análise estatística alinhada com os objetivos deste estudo. Inicialmente, foram calculadas as medianas para as variáveis de exames laboratoriais coletadas ao longo do tempo, no período de internamento do paciente. Estas variáveis de mediana foram utilizadas como variável final na apresentação dos resultados. A fim de caracterizar a amostra pesquisada, foi realizada uma análise descritiva dos dados, em que foram apresentadas as frequências absoluta (N) e relativa (%) com respeito às variáveis de interesse categóricas/qualitativas e, no caso de variáveis quantitativas, estas foram apresentadas sob a forma de mediana (primeiro quartil; terceiro quartil). Com o objetivo de verificar diferença entre os pacientes com e sem coinfeção bacteriana, com relação às variáveis de interesse, foi utilizado, para as variáveis qualitativas/categóricas, o teste Qui-Quadrado de independência, e no caso das variáveis quantitativas/numéricas, o teste de Mann-Whitney. Por fim, ressalta-se que todas as conclusões serão tomadas a nível de 5% de significância.

### **Considerações éticas**

O presente estudo respeitou os princípios confinados nas resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e o seguimento dos preceitos estipulados pela Declaração de Helsinque, tendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) com o parecer nº 4.579.183.

### **RESULTADOS**

Durante o período de estudo foram analisados 101 pacientes internados na UTI por COVID-19 grave e então foi analisada a ocorrência de coinfeção bacteriana e suas variáveis associadas. Entre os pacientes avaliados, obtivemos uma elevada taxa de coinfeção bacteriana (45,54%), (n=46). Não houveram diferenças em relação ao sexo em relação à presença de coinfeção bacteriana. Além disso, obtivemos uma mediana de idade de 54 anos. Em relação ao óbito, 50% dos pacientes tiveram esse desfecho e 50% tiveram remissão da doença. Já nos pacientes sem coinfeção bacteriana tivemos 45,5% de óbito e 54,5% de não óbito. (Tabela 1)



Em relação às variáveis laboratoriais analisadas nos 46 pacientes que tiveram microrganismos isolados, foi detectado uma média de hemoglobina 9.9 g/dL, leucócitos totais 11.755 células/mm<sup>3</sup>, neutrófilos absolutos 9,330 células/mm<sup>3</sup>, linfócitos absolutos 1,160 células/mm<sup>3</sup>, plaquetas 259,500/mm<sup>3</sup>, glicose 149.7 mg/dL, INR 1.1, fibrinogênio 704 mg/dL, D-dímero 2,483 ng/mL. Em contrapartida, obtivemos os seguintes resultados nos pacientes sem coinfeções: hemoglobina de 9.5 g/dL (p = 0,835), leucócitos totais de 10.815 células/mm<sup>3</sup> (p = 0,331), neutrófilos absolutos de 7.655 células/mm<sup>3</sup> (p = 0,172), linfócitos absolutos de 900 células/mm<sup>3</sup> (p = 0,185), plaquetas de 23.6000/mm<sup>3</sup> (p = 0,103), glicose de 165.3 mg/dL (p = 0,64), INR de 1.1 (p = 0,441), fibrinogênio de 592.5mg/dL (p = 0,009) e D-dímero de 2185.5 ng/dL (p = 0,463). (Tabela 2)

Analisando o perfil de prevalência das bactérias mais associada à coinfeção com o SARS-COV-2 tivemos uma resultado nas culturas de *Staphylococcus coagulase negativo* (37,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,3%) (n=12), *Acinetobacter baumannii* (16%) (n=12), *Klebsiella pneumoniae* (9,3%) (n=07), *Staphylococcus aureus* (9,3%) (n=07), *Enterobacter cloacae* (4%) (n=03), *Escherichia coli* (2,7%) (n=02), *Enterococcus faecum* (2,7%) (n=02), *Proteus mirabilis* (1,3%) (n=01). (Tabela 3)

Foram analisados os antibiogramas e os perfis de resistência antimicrobiana de quatro das bactérias mais prevalentes, de interesse clínico em hemoculturas. *P. aeruginosa* apresentou resistência gentamicina (GEN) (38,5%), amicacina (AMI) (38,5%), ceftazidima (CAZ) (41,7%), cefepima (CPM) (38,5%), imipenem (IMI) (63,6%), meropenem (MER) (46,1%), ciprofloxacino (CIP) (33,3%). (Figura 1.a) *A. baumannii* apresentou resistência para Piperaciclina-tazobactam (PIT) (100%), Imipenem (IMI) (75%), Meropenem (MER) (83,3%), Amicacina (AMI) (16,6%) e Gentamicina (GEN)(8,4%). (Figura 1.b) *K. pneumoniae* apresentou resistência de Cefuroxima (CRX) (100%), Cefoxitina(CTX) (66,7%), Ceftazidima (CAZ) (57,1%), Ceftriaxona (CRO) (85,7%), Cefepime (CPM) (57,1%), Imipenem (IMI) (28,6%), Meropenem (MER) (28,6%), Ertapenem (ERT) (28,6%), Amicacina (AMI) (16,7%), Gentamicina (GEN) (28,6%), Ciprofloxacino (CIP) (50%), Tigeciclina (TIG) (50%).(Figura 1.c) A análise do *S. Aureus* apresentou resistência à Gentamicina (GEN) (57,1%), Sulfametoxazol-trimetropina (SMT-TMP) (28,6%), Benzilpenicilina (PEN) (85,7%), Oxacilina (OXA) (100%), Ceftarolina (CPT) (0%), Levofloxacino (LEV) (100%), Eritromicina (ERI) (100%), Clindamicina (CLI) (100%), Linezolida (LNZ) (0%), Daptamicina (DAP) (0%), Teicoplanina (TEC) (0%), Vancomicina (VAN) (0%), Tigeciclina (TIG) (0%), Rifampicina (RIF) (0%). (Figura 1.d)

## DISCUSSÃO

A análise dos dados deste estudo oferece uma visão importante da ocorrência de coinfeções bacterianas em pacientes não imunizados internados em unidades de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de COVID-19 grave durante a primeira onda da pandemia em 2020. Observou-se uma taxa de mortalidade de 47,5% neste grupo de pacientes. Notavelmente, 52% dos pacientes falecidos não apresentavam coinfeção bacteriana, sugerindo que não há correlação direta entre o aumento da mortalidade e a presença de infecções bacterianas concomitantes em pacientes com COVID-19 grave.

Entre as bactérias isoladas, as mais prevalentes, em ordem decrescente, foram *Staphylococcus coagulase negativo*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e, com igual prevalência, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. A análise dos antibiogramas revelou uma resistência microbiana de nível intermediário a alto a alguns antibióticos largamente utilizados em terapia intensiva, como carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração, destacando a necessidade de estratégias de tratamento antimicrobiano apropriadas.

Em um estudo retrospectivo realizado em UTI do Hospital UNIMED do Rio de Janeiro no qual foram incluídos 191 pacientes, mostrou que 29,8% dos pacientes internados por COVID-19 tiveram infecções bacterianas secundárias. As bactérias mais isoladas foram: *Acinetobacter baumannii* (28,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (22,7%), *Klebsiella pneumoniae* (14,4%).<sup>24</sup>O nosso grupo de pacientes, nas mesmas condições, apresentou maior porcentagem de coinfeções bacterianas (45,5%) e prevalência bacteriana com resultado similar, com diferença apenas no predomínio de *Pseudomonas aeruginosa* em oposição à *Acinetobacter baumannii*.

Outro estudo, realizado na Turquia, que comparou os perfis de resistência antibiótica e prevalência bacteriana das condições pré-pandêmicas e pandêmicas, apresentou predominância de *A. baumannii* (54.0%), *K. pneumoniae* (10.3%), *P. aeruginosa* (6.8%), *E. faecium* (8%), e *Candida spp.*(13.7%) detectados em amostras de trato respiratória UTI Covid-19.<sup>25</sup>Embora a ordem de predominância bacteriana tenha variado, houve um consenso entre os estudos realizados e o nosso em relação as principais bactérias presentes em coinfeções bacterianas nos pacientes em UTI por COVID-19, com adição do reconhecimento de uma bactéria gram-positiva em nossa análise, a *Staphylococcus aureus*.

Em uma análise adicional, uma coorte transversal no Irã, que incluiu 101 amostras respiratórias de pacientes admitidos em UTI com COVID-19, foi relatado que 85,5% dos pacientes receberam pelo menos um antibiótico durante a internação. Essa análise também destacou uma alta taxa de multirresistência antimicrobiana, especialmente entre isolados de *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, com uma mortalidade significativamente elevada, 100% entre pacientes com essas infecções intrahospitalares.<sup>26</sup> Em contraponto, o nosso estudo revelou uma taxa de mortalidade de 45,5% entre os pacientes sem coinfeção bacteriana e 50% entre os que foram acometidos por infecção bacteriana hospitalar. Ressaltamos que apesar de uma haver diferença percentual, não houve diferenças estatísticas numéricas significantes ( $p=0,649$ ) sugerindo não haver relação direta entre taxa de mortalidade e coinfeção bacteriana em COVID-19 grave.

Além disso, um estudo realizado em um hospital de Porto Alegre foi analisado o perfil de resistência microbiana de 220 pacientes internados em UTI por SARS-CoV-2. Os isolados de *Acinetobacter baumannii* apresentaram uma resistência de 100% para meropenem, 97,2% para piperaciclina-tazobactam, 83,3% para amicacina e 59,7% para gentamicina. O nosso estudo apresentou resultados semelhantes, com uma resistência de: 100% a piperaciclina-tazobactam; 83,3% a meropenem; 75% a imipenem 16,6% a amicacina e 8,4% a Gentamicina. 100% apresentou nível intermediário de resistência para ampicilina-sulbactam. Enquanto isso, em contraste aos nossos resultados, foi observada uma resistência de 64,10% para ceftazidima, cefepime, cefuroxima ceftriaxona, ertapenem e meropenem, e 30,80% para gentamicina, nos isolados de *Klebsiella pneumoniae*, nenhum isolado foi resistente a amicacina. A nossa análise demonstrou uma resistência de 100% a cefuroxima, 85,7% a ceftriaxona, 66,7% a cefoxitina, 57,1% a ceftazidima e cefepime, 50% ciprofloxacino e tigerciclina, 28,6% a imipenem, meropenem, ertapenem e gentamicina, e 16,7% amicacina para os isolados de *K. pneumoniae*.

Nos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* foi evidenciado uma resistência de 38,50% para amicacina, ceftazidima, ciprofloxacina, cefepime, gentamicina e meropenem, foi relatado também que 38% dos isolados foram multirresistentes. A nossa análise verificou uma resistência de 63,6% ao imipenem, 46,1% ao meropenem, 41,7% a ceftazidima, 38,5% a gentamicina, amicacina e cefepima, e 33,3% ciprofloxacino; No caso de *S. aureus*, observaram resistência de 92,9% para eritromicina, 57,10% para clindamicina, e 7,10% para oxacilina. Nenhum isolado foi resistente para gentamicina, rifampicina e sulfametoxazol-trimetropina. Nosso estudo apresentou *Staphylococcus aureus* com 100% de resistência à

oxacilina, levofloxacino, eritromicina e clindamicina, 85,7% a benzilpenicilina, 57,1% a gentamicina e 28,6% a sulfametoxazol-trimetropina. Nenhum isolado em nossas análises apresentou resistência para linezolida, daptamicina, teicoplanina, vancomicina, cestacolina, tigeciclina ou rifampicina.<sup>27</sup>

Apesar do avanço de protocolos hospitalares no decorrer dos anos, as complicações infecciosas nos pacientes internados nos hospitais ainda configuram um problema de saúde pública no nosso país, associado a um maior tempo de permanência hospitalar, bem como consumo de medicamentos e insumos. Para tratar as coinfeções bacterianas é necessário o uso de antimicrobianos, que devido aos exames culturais levarem um tempo significativo para serem concluídos, normalmente é feita de forma empírica. Porém o uso indiscriminado desses medicamentos pode selecionar bactérias multirresistentes que acabam sendo de difícil manejo, piorando o quadro clínico do paciente.<sup>28</sup> Portanto, a análise das bactérias mais encontradas no contexto de coinfeções bacterianas e o COVID-19 grave em pacientes internados na UTI e a análise da resistência antimicrobiana, possibilita o conhecimento do perfil como forma de guiar a terapia medicamentosa e induzir o uso mais preciso desses medicamentos.

Outro ponto a ser considerado é que no nosso estudo obtivemos um aumento do fibrinogênio entre os pacientes com coinfeção bacteriana e COVID-19 ( $p=0,09$ ), porém não houve essa mesma relação entre o aumento de leucócitos totais, plaquetas, glicose e INR. Nosso estudo faz parte de uma linha de pesquisa em infecções hospitalares e traz importantes pontos como prevalência das bactérias associadas a coinfeções, resistência antimicrobiana e análises biológicas e laboratoriais em um contexto de pandemia pelo coronavírus, a qual foi associada a uma elevada taxa de infectividade e mortalidade. No ano de início dessa doença, profissionais da área da saúde se viram em uma situação de desconhecimento e fragilidade no cuidado muito pelo fato da falta de informação sobre o tema. Apesar da relevância do monitoramento dessas infecções secundárias nos internamentos hospitalares, é escassa a quantidade de estudos sobre o assunto, especialmente na região nordeste do Brasil.

É fundamental reconhecer as limitações deste estudo, incluindo o tamanho da amostra e a natureza retrospectiva da análise. Além disso, considerando a evolução constante da pandemia e as variações geográficas, novas pesquisas são necessárias para melhor compreender as coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19 grave e suas implicações clínica.

## CONCLUSÃO

Concluimos que durante a primeira onda de infecção por COVID-19 no Brasil a UTI avaliada apresentou alta taxa de coinfeções bacterianas concomitantes à infecção grave pelo vírus. Observamos prevalência do grupo dos *Estafilococos coagulase negativos*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, com exceção do primeiro grupo citado, analisamos seus perfis de resistência antimicrobiana que revelaram resistência de níveis moderados a altos. Este estudo reforça a importância da análise das espécies bacterianas predominantes nos isolados e seus perfis de resistência antimicrobiana, permitindo evitar o uso indiscriminado de antibióticos que leva à seleção de cepas bacterianas multirresistentes. É notável que apesar da presença de coinfeção não observamos alterações laboratoriais clinicamente relevantes ou elevação da mortalidade relacionadas à presença de coinfeção bacteriana com a SARS-CoV-2. No entanto, as coinfeções ainda representam um desafio, tanto para os pacientes que estão sujeitos à maior permanência hospitalar e exposição ao uso de antibióticos, quanto para o sistema de saúde que precisa sustentar o consequente aumento de custos e uso de recursos médicos. Portanto, do declínio dos casos e da mortalidade por COVID-19 após a vacinação em massa, é fundamental ressaltar a importância da vigilância das coinfeções bacterianas para uma gestão mais eficaz dos pacientes em estado grave.

## REFERÊNCIAS

1. Brito SB, Braga IO, Cunha CC, et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*. 2020; 8(2): 54-63.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine International Health*. 2020; 25(3): 278-280.
3. Lima CM. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*. 2020; 53(2): 5-6.
4. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*: 2020; 288(2): 192-206
5. Yang J, Zheng YA, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2020; 94:91-5.
6. Iser PM, Sliva I, Raymundo VT, et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020; 29.
7. Noronha KV, Guedes GR, Turra CM, et al. Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020; 36(6).
8. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus research*. 2020; 285: 198005.
9. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB life*. 2020; 72: 2097-2111.
10. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 646.
11. Conway MA, Kohler K, De Corte T, et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit Care*. 2022 Aug; 26(1): 249.
12. Greco R, Panetta V, Della Rocca MT, et al. Profile of Co-Infection Prevalence and Antibiotics Use among COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2022 Oct; 11(11):1250

13. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO molecular medicine*. 2020; 12(7): e12560.
14. Miqueletto JA, Santos A, Castellano GC, et al. Perfil bacteriano, resistência antimicrobiana e infecções secundárias em pacientes com Covid-19: revisão integrativa. *Archives of Health Sciences*. 2022; 30(1).
15. Marua AM, Shethwala ND, Bhatt P, Shah A. Evaluation of Bacterial Co-Infections and Antibiotic Resistance in Positive COVID-19 Patients. *Maedica (Bucur)*. 2022 Jun; 17(2): 350-356.
16. Ramadan HK, Mahmoud MA, Aburahma MZ, et al. Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 3409-3422.
17. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27:83-8.
18. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16.
19. Costa RL, Lamas CD, Simoulidis LF, et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2022; 64
20. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40(3): 495–502.
21. D'Arrigo G, Leonardis D, Abd ElHafeez S, et al. Methods to Analyse Time-to-Event Data: The Kaplan-Meier Survival Curve. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021; 2021: 2290120.
22. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, et al. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2010; 143 (3): 331-6.
23. Apnikar LA, Patil S, Nyse J. Interpreting Kaplan Meier's survival curve in COVID-19 patients: a systematic review. *Int J Community Med Public Health*. 2021; 8: 424-33.
24. Costa RL da, Lamas C da C, Simvoulidis LFN, Espanha CA, Moreira LPM, Bonancim RAB, et al.. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-

- 19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2022;64:e6.
25. Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. 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. *Microb Pathog*. 2022;164:105409. doi:10.1016/j.micpath.2022.105409
  26. Mobarak-Qamsari M, Jenaghi B, Sahebi L, et al. Evaluation of *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus* respiratory tract superinfections among patients with COVID-19 at a tertiary-care hospital in Tehran, Iran. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):314. Published 2023 Sep 2. doi:10.1186/s40001-023-01303-3
  27. Friedrich JF, Cunha RSR, Wallauer CM, et al. Perfil das infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva. *RDS, Série Ciências da Saúde*. 2022. 23, p. 47-63.
  28. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250-254. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.087



## TABELAS

**Tabela 1.** Análise comparativa de desfecho de óbito ou não óbito em pacientes internados em unidade de terapia intensiva por COVID-19 grave, acometidos ou não por coinfeção bacteriana

Variáveis	Total (N = 101)		Co-infecção bacteriana				Valor de p**
	N	%	Sim (n=46) n	%	Não (n = 55) n	%	
<b>Óbito (n=...)</b>							
<b>Sim</b>	48	47,5%	23	50%	25	45,5%	0,649***
<b>Não</b>	53	52,5%	23	50%	30	54,5%	
<b>Sexo (n=...)</b>							
<b>Masculino</b>	48	47,5%	23	50%	25	45,5%	0,649***
<b>Feminino</b>	53	52,5%	23	50%	30	54,5%	

\*\* Teste de Mann-Whitney

\*\*\*Teste Qui-Quadrado de independência

**Tabela 2.** Análise comparativa de idade e variáveis laboratoriais dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva por COVID-19 grave acometidos ou não por coinfeção bacteriana

Variáveis	Total (N = 101)	Co-infecção bacteriana		Valor de p**
		Sim (n=46)	Não (n= 55)	
<b>Idade*</b>	56.5 (44.0; 66.8)	54.0 (41.0; 62.5)	60 (45.0;69.0)	0,118
<b>Hemoglobina*</b>	9.6 (8.5; 11.8)	9.9 (8.5; 11.8)	9.5 (8.5; 11.8)	0,835
<b>Leucócitos totais*</b>	11310.0 (7735.0; 14987.5)	11755.0 (8720.0; 15278.8)	10815.0 (7140.0; 14940.0)	0,331
<b>Neutrófilos absolutos*</b>	8110.0 (5750.0; 11282.5)	9330.0 (6307.5; 11632.5)	7655.0 (4990.0; 11100.0)	0,172
<b>Linfócitos absolutos*</b>	1000.0 (640.0; 1487.5)	1160.0 (695.0; 1500.0)	900.0 (600.0; 1400.0)	0,185
<b>Plaquetas*</b>	249500 (150250; 340000)	259500 (204250; 347125)	236000 (141000; 311000)	0,103
<b>Glicose*</b>	150.8 (97.1; 216.3)	149.7 (118.4; 216.3)	165.3 (88.0; 215.8)	0,64
<b>INR*</b>	1.1 (1.1; 1.2)	1.1 (1.1; 1.2)	1.1 (1.1; 1.3)	0,441
<b>Fibrinogênio*</b>	663.0 (536.8; 751.0)	704.0 (556.4; 783.3)	592.5 (514.0; 705.0)	<b>0,009</b>
<b>D-dímero*</b>	2390.0 (1730.0; 3610.0)	2483.0 (1805.0; 3400.0)	2185.5 (940.0; 6260.0)	0,463

\* Variáveis apresentadas sob a forma de mediana (Q1;Q3)

\*\* Teste de Mann-Whitney

**Tabela 3.** Análise de prevalência das bactérias isoladas em pacientes internados em UTI por COVID-19 grave com coinfeção bacteriana

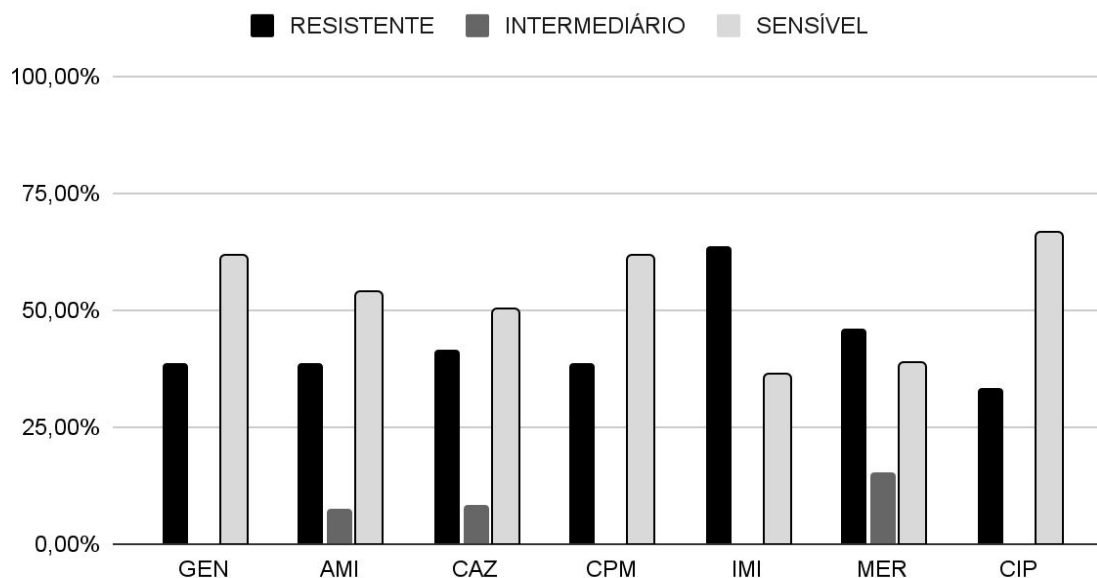
<b>Bactérias isoladas</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cocos gram-positivos</b>	
<i>Enterococcus faecium</i>	02 (2,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	07 (9,3%)
<i>Estafilococos coagulase negativos</i>	28(37,3%)
<b>Bacilos gram-negativos</b>	
<b>Enterobactérias</b>	
<i>Escherichia coli</i>	02 (2,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	03(4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	07 (9,3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	01 (1,3%)
<b>Não-fermentadoras</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (16%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (17,3%)

## ILUSTRAÇÕES

**Figura 1.** Perfil de resistência antimicrobiana das bactérias isoladas em pacientes internados em UTI por COVID-19 grave com coinfeção bacteriana

a. Perfil de resistência antimicrobiana dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*

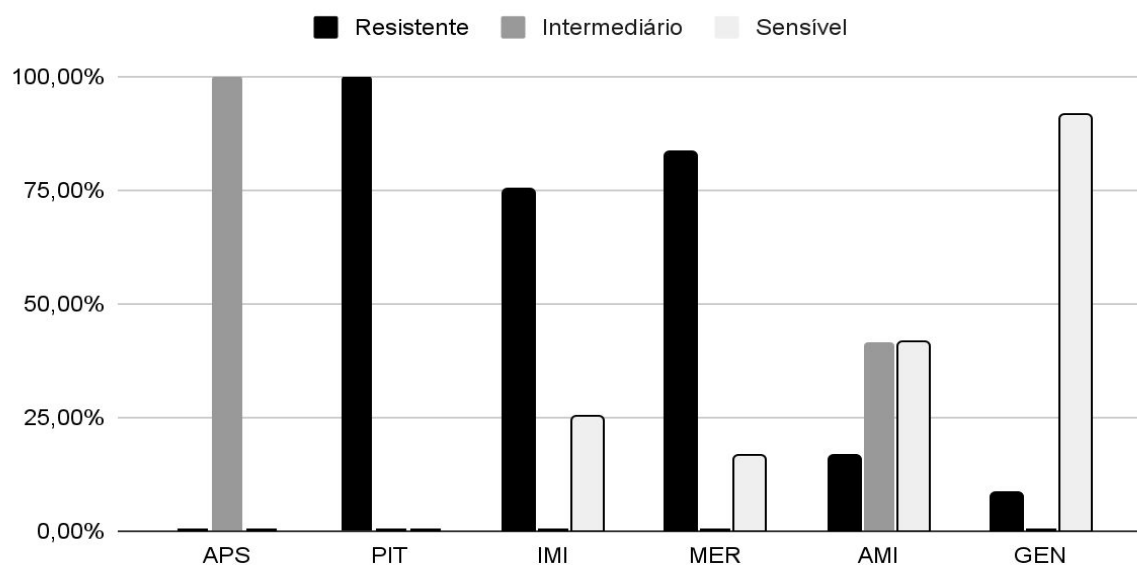
### PSEUDOMONAS AERUGINOSA



GEN: Gentamicina, AMI: Amicacina, CAZ: Ceftazidima, IMI: Imipenem, MER: Meropenem, CIP: Ciprofloxacino

b. Perfil de resistência antimicrobiana dos isolados de *Acinetobacter baumannii*

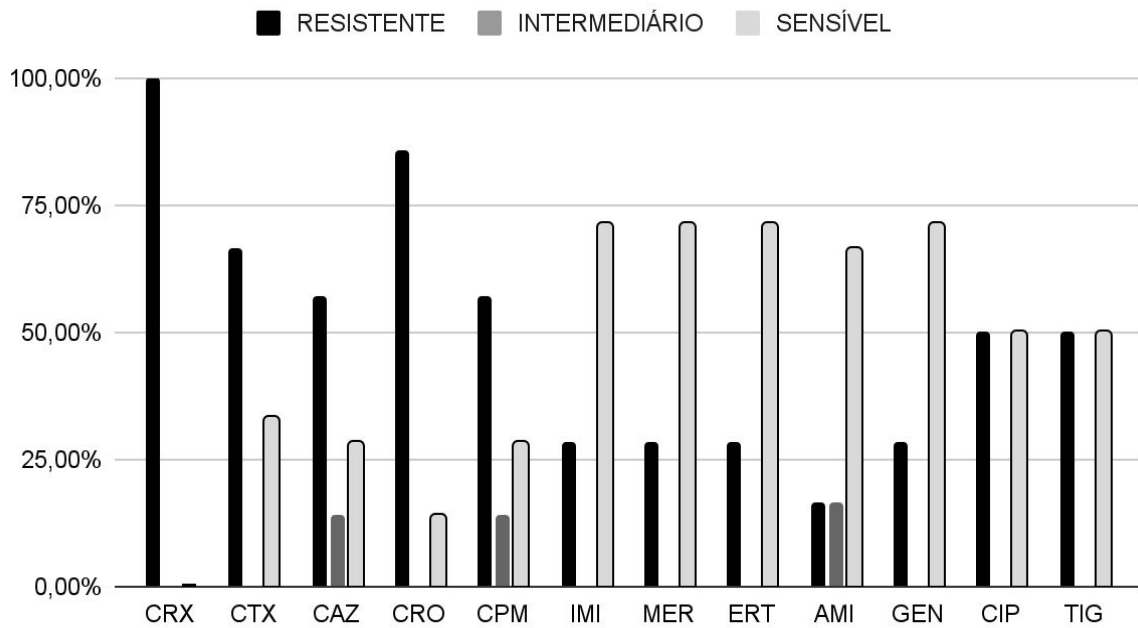
### ACINETOBACTER BAUMANNII



APS: Ampicilina/sulbactam, PIT: Piperacilina/Tazobactam, IMI: Imipenem, MER: Meropenem, AMI: Amicacina, GEN: Gentamicina

c. Perfil de resistência antimicrobiana dos isolados de *Klebsiella pneumoniae*

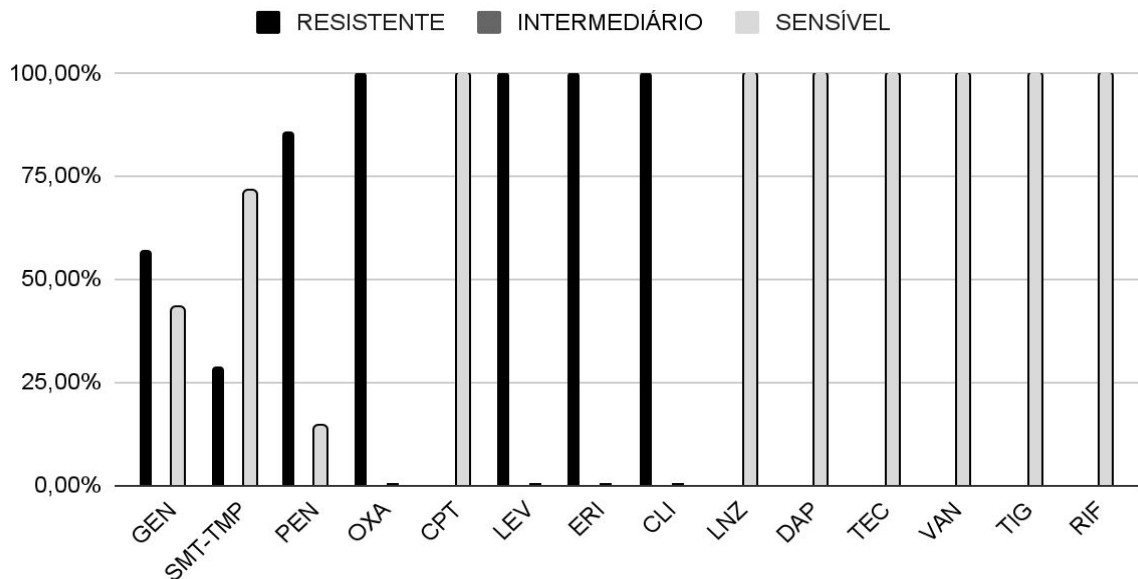
### KLEBISIELLA PNEUMONIAE



CRX: Cefuroxima, CTX: Cefoxitina, CAZ: Ceftazidina, CRO: Ceftriaxone, CPM: Cefepime, IMI: Imipenem, MER: Meropenem, ERT: Ertapenem, AMI: Amicacina, GEN: Gentamicina, CIP: Ciprofloxacina, TIG: Tigeciclina

d. Perfil de resistência antimicrobiana dos isolados de *Staphylococcus aureus*

### STAPHYLOCOCCUS AUREUS



GEN: Gentamicina, SMT-TMP: Sulfametoxazol-trimetropim, PEN: Benzilpenicilina, OXA: Oxacilina, CPT: Ceftarolina, LEV: Levofloxacino, ERI: Eritromicina, CLI: Clindamicina, LNZ: Linezolid, DAP: Daptomicina, TEC: Teicoplanina, VAN: Vancomicina, TIG: Tigerciclina, RIF: Rifampicina