

Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19 na unidade de terapia intensiva em hospital de referência de Barbacena - Minas Gerais

Secondary infections in patients hospitalized for COVID-19 in the intensive care unit on a reference hospital in Barbacena - Minas Gerais

Ana Carolina Resende Ribeiro¹ , Émillie Moraes Domingues¹ , Giovanna Pereira Guerson¹ ,
Isabela De Araújo Belo Passos¹ , Isabella Campista Grossi¹ , Luana Vicentino Silva¹ ,
Cristina Maria Miranda Bello¹ , Renato Santos Laboissière^{1,2} 

1 Faculdade de Medicina de Barbacena. Barbacena, Minas Gerais - Brasil
2 Faculdade de Medicina de Barbacena. Barbacena, Minas Gerais - Brasil; Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

Autor correspondente:
Renato Santos Laboissière.
E-mail: renatoslab@gmail.com

RESUMO

Introdução. A infecção pelo coronavírus (SARs-CoV-2) em alguns casos pode levar a complicações, sendo preciso o uso de ventilação mecânica (VM), intubação e/ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI), aumentando as chances de infecções secundárias. Com isso, a correta identificação do agente etiológico oportunista é indispensável para elaborar um plano de cuidados adequado. **Objetivo.** Investigar casos de infecções secundárias com cultura positiva e correlacionar com o tempo de permanência na UTI, uso de VM e uso de antibioticoprofilaxia em pacientes internados em UTI pela COVID-19 em Barbacena-MG e comparar a evolução clínica e laboratorial. **Materiais e métodos.** Estudo epidemiológico com delineamento observacional, transversal e retrospectivo, no qual foram coletados dados de 179 prontuários médicos de pacientes acima de 18 anos, com teste positivo para SARs- CoV-2, internados na UTI do hospital de referência em Barbacena-MG. **Resultados.** Dos pacientes analisados, a média geral de idade foi 62 anos, predominando o sexo masculino. O tempo médio de internação na UTI foi de dez dias e a maioria dos pacientes veio a óbito. Em relação aos pacientes que realizaram cultura, o microrganismo que predominou no lavado/aspirado brônquico foi a *Acinetobacter baumannii*, no swab nasal foi o *Staphylococcus aureus*, na hemocultura o *Staphylococcus sp* e na urocultura a *Candida sp*. **Conclusão.** Apesar do pequeno número amostral, pode-se observar uma elevada taxa de infecções secundárias, independentemente do tipo de antibiótico utilizado de forma empírica à admissão na UTI. As coinfeções representam uma ameaça ao sucesso do tratamento de doentes hospitalizados.

Palavras-chave: Unidade de terapia intensiva. Coronavírus. Infecções oportunistas.

ABSTRACT

Introduction. Coronavirus infection (SARs-CoV-2) can lead to complications, requiring the use of mechanical ventilation (MV), intubation and/or admission to an intensive care unit (ICU), increasing the chances of secondary infections. Therefore, the correct identification of the opportunistic etiological agent is essential to develop a care plan. **Objective.** To investigate cases of secondary infections with positive culture and correlate with the length of stay in the ICU, use of MV and use of antibiotic prophylaxis in patients admitted to the ICU due to COVID-19 in Barbacena-MG and compare the clinical and laboratory evolution. **Materials and methods.** Epidemiological study with an observational, cross-sectional and retrospective design. The data were collected from 179 medical records of patients over 18 years old, with a positive test for SARs-CoV-2, admitted to the ICU at the reference hospital in Barbacena-MG. **Results.** Of the patients analyzed, the overall average age was 62 years, with a predominance of males. The average length of stay in the ICU was ten days and the majority of patients died. In relation to patients who performed culture, the microorganism that predominated in the bronchial lavage/aspirate was *Acinetobacter baumannii*, in the nasal swab it was *Staphylococcus aureus*, in the blood culture it was *Staphylococcus sp* and in the urine culture it was *Candida sp*. **Conclusion.** Despite the small sample size, a high rate of secondary infections could be observed, regardless of the type of antibiotic used empirically upon admission to the ICU. Coinfections represent a threat to the successful treatment of hospitalized patients.

Keywords: Intensive care unit. Coronavirus. Opportunistic infections.

INTRODUÇÃO E LITERATURA

A infecção pelo coronavírus (SARs-CoV-2) foi identificada inicialmente em 2019 na China, e, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19, que reflete a maior ameaça à saúde pública deste século¹. No Brasil, o primeiro caso detectado foi em 26 de fevereiro de 2020² e, no estado de Minas Gerais, 216 mil pessoas foram hospitalizadas com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), relacionada com a COVID-19, até o dia 11 de outubro de 2023^{2,3}. Com o início da pandemia, o grande número de pessoas infectadas, que necessitaram de atendimento médico, provocou um congestionamento no sistema público de saúde, representando um desafio para os serviços de cuidados intensivos em todo o mundo⁴.

Desde o seu surgimento, o SARs-CoV-2 evoluiu com novas cepas do vírus, a partir do acúmulo de mutações genéticas que ocorrem espontaneamente durante a replicação viral⁵. Embora essas variantes pudessem dificultar o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o vírus, as pesquisas com os primeiros imunizantes foram realizadas ainda em 2020⁶ e, no Brasil, a aplicação das vacinas iniciou-se em janeiro de 2021.

Apesar da maioria dos pacientes serem assintomáticos ou apresentarem sintomas brandos, como tosse, febre e dispneia⁷, as manifestações clínicas podem variar de acordo com o *status* vacinal, a faixa etária e as comorbidades, e também de acordo com o subtipo viral⁸. Em alguns casos, o quadro clínico pode se agravar com complicações e os pacientes podem exibir a SRAG, bem como manifestações extrapulmonares, o que pode acarretar em longas estadias em unidade de terapia intensiva (UTI) ⁹.

O risco de internações em UTI, em pacientes com a infecção pelo SARs-CoV-2, é maior em idosos e naqueles portadores de alguma comorbidade¹⁰. Nesses pacientes, o uso prolongado de ventilação mecânica (VM) pode ser necessário, fato que esta associado ao aumento da chance de infecções secundárias¹¹, isso porque o uso da VM, além de favorecer a formação de biofilme, prejudica as defesas naturais do organismo, como o mecanismo de tosse e a depuração mucociliar¹².

Pesquisas realizadas em várias instituições de saúde mostraram que os patógenos mais comumente isolados nas infecções oportunistas da COVID-19 em ambientes de terapia intensiva foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus coagulase-negativa*¹³. Com relação às infecções fúngicas, os agentes mais encontrados foram *Aspergillus afauigatus* e *Candida albicans*¹⁴. Apesar de menos prevalentes, as coinfeções fúngicas podem se associar a complicações durante a internação, piorando assim o prognóstico¹³.

Sabe-se que a correta identificação do agente etiológico oportunista, no contexto da infecção pelo SARs-CoV-2, é indispensável para a elaboração de cuidados intensivos adequados

e prevenção de sequelas e óbito. Sendo assim, a comunidade científica acredita que ainda tem muito a se descobrir sobre as doenças infecciosas secundárias em pacientes que foram internados pela COVID-19.

Nesse cenário, é necessário avaliar quais são os fatores associados ao aumento das superinfecções relacionadas à COVID-19. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo primário investigar casos de infecções secundárias com cultura positiva e correlacionar com o tempo de permanência na UTI, uso de VM e uso de antibioticoprofilaxia em pacientes hospitalizados pelo coronavírus em Barbacena- MG, que é o centro de referência hospitalar em COVID-19 para a Macrorregião Centro- Sul. Além disso, como objetivo secundário, comparar a evolução clínica e laboratorial desses pacientes.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico com delineamento observacional, transversal retrospectivo, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Barbacena sob registro de número 5.572.294. Foram considerados os pacientes internados na UTI pelo coronavírus no hospital de referência em COVID-19 na cidade de Barbacena - Minas Gerais (Brasil) no período de dezembro de 2020 até dezembro de 2021.

Foram incluídos na pesquisa apenas os pacientes acima de 18 anos de idade, que realizaram RT-PCR ou teste rápido de antígeno, e cujo resultado tenha sido positivo para SARs-CoV-2, sendo excluídos os pacientes com testes negativos.

Os dados dos prontuários foram coletados somente após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa. A privacidade e a confiabilidade dos dados foram mantidas, preservando o anonimato dos pacientes, em conformidade com os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

As variáveis de interesse obtidas dos prontuários foram os dados clínicos: idade, gênero, comorbidades, origem (Barbacena ou outra região), vacinação para SARs-CoV-2, sinais e sintomas iniciais, tempo de permanência na UTI, frequência respiratória (FR), tempo de VM e de ventilação não invasiva (VNI) e antibioticoprofilaxia, além do desfecho clínico (alta, óbito ou transferência).

Em relação aos exames laboratoriais, foram coletados os dados referentes ao hemograma, proteína C reativa (PCR), pressão arterial de oxigênio (pO₂) e antibiograma tendo sido analisados os exames realizados à admissão e o anterior ao desfecho, disponíveis em prontuário. Além disso, também analisamos a realização de cultura (hemocultura, urocultura, swab nasal, lavado/aspirado brônquico), o tipo de microrganismo isolado, o resultado do antibiograma (perfil de sensibilidade) e o tratamento utilizado (se houve uso de antibióticos, identificação do medicamento, datas inicial e final do tratamento). As informações dos prontuários foram transcritas

manualmente, a partir do preenchimento de protocolo, e analisadas estatisticamente a partir do banco de dados, não sendo coletadas informações pessoais dos pacientes, respeitando-se sempre o sigilo.

Os dados coletados foram transcritos para planilha eletrônica e processados em software estatístico STATA 9.2. Foram calculadas medidas de tendência central, dispersão e posição das variáveis quantitativas. A existência de relação entre as variáveis foi medida através de Teste de Wilcoxon, consideradas significativas as diferenças observadas com o valor p menor ou igual a 0,05.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 179 pacientes internados com COVID-19 na UTI do Hospital Policlínica e Maternidade de Barbacena, entre os meses de dezembro de 2020 e dezembro de 2021.

A média geral de idade dos pacientes avaliados foi de 62 anos, sendo o desvio padrão (DP) de 13,9. Como demonstrado na Tabela 1, com sexo masculino (53,5%). 143 (79%) pacientes possuíam comorbidades clínicas prévias com maior prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (55,3%). Em relação às manifestações clínicas iniciais relatadas à admissão, a dispnéia representava a principal queixa (47,4%).

Em relação ao desfecho, observou-se que a maioria dos pacientes, 165 (92,1%), veio a óbito, 13 (7,2%) foram transferidos e apenas um (0,5%) recebeu alta.

Durante a internação, um total de 146 (81,5%) indivíduos necessitou de VM e 106 (59,2%) fizeram uso de VNI. O tempo médio de uso desses equipamentos foi de 7,8 dias para VM (DP=5,6) e quatro dias para VNI (DP=3,6). O tempo médio de internação na UTI foi de dez dias (DP=8,4).

Tabela 1 - Perfil social e clínico dos pacientes internados com COVID-19 na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Policlínica e Maternidade de Barbacena- MG

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	83	46,3
Masculino	96	53,6
Procedência		
Barbacena	116	64,8
Outra região	63	35,2
Comorbidades		
HAS	99	55,3
Diabetes Mellitus	51	28,6
DPOC/Asma	28	15,8

Cardiopatia	22	12,4
Sintomas		
Dispneia	85	47,4
Tosse	79	44,1
Febre	55	30,7
Cefaleia	12	6,7
Vacinas		
Não	148	82,6
Sim	31	17,3
Desfecho		
Alta	1	0,5
Óbito	165	92,1
Transferência	13	7,2
Variáveis	Média	DP
Suporte ventilatório	(dias)	
VM	7,85	5,6
VNI	4,04	3,6
Tempo de internação	(dias)	
UTI	10	8,4

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; VNI: Ventilação Não Invasiva; VM: Ventilação Mecânica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; DP: desvio padrão.

A respeito dos parâmetros laboratoriais, foi realizada a análise presente na Tabela 2, comparando-se os resultados dos exames no momento da admissão e anterior ao desfecho. Alguns parâmetros, como hemoglobina, hematócrito, leucócitos totais e linfócitos, demonstraram mudanças estatisticamente significativas entre os dois momentos avaliados. Observou-se queda da hemoglobina, do hematócrito e dos linfócitos, enquanto o número de leucócitos totais e de neutrófilos segmentados apresentou tendência de aumento.

Tabela 2 – Comparação dos resultados de exames laboratoriais dos pacientes à admissão e anterior ao desfecho

Exames laboratoriais	Resultado à admissão (DP)	Resultado anterior ao desfecho (DP)	Valor de p
Hemoglobina (g/dL)	12,4 (2,6)	10,3 (2,7)	<0,0001 (*)
Hematócrito (%)	37,3 (7,2)	33,3 (8,5)	<0,0001 (*)
Leucócitos totais(/mm ³)	12.444,8 (7.381)	20.622,8 (19.365,2)	<0,0001 (*)
Segmentados (%)	80,7 (8,7)	82,6 (12,3)	0,0021 (*)

Linfócitos (%)	13 (8)	9,5 (9,6)	<0,0001 (*)
Plaquetas (/mm ³)	199.127,6 (94.572,7)	189.912,7 (118.021,2)	0,3199
PCR (mg/L)	72,4 (24,7)	74 (15,7)	0,1960
pO ₂ (mmHg)	75,6 (29,1)	78,5 (30,9)	0,2958

DP: desvio padrão; PCR: proteína C reativa; pO₂: pressão arterial de oxigênio; (*) valor de *p* estatisticamente significativo ≤0.05.

Na Tabela 3, observa-se o resultado das culturas positivas coletadas na UTI, a partir da coleta do lavado/aspirado brônquico, swab nasal, sangue e urina, além dos microrganismos mais prevalentes identificados em cada uma e o perfil de sensibilidade, destacando-se os antibióticos que apresentaram maiores índices de resistência.

Dos 179 pacientes, 49,7% apresentaram ao menos uma cultura positiva, dentre os materiais coletados. Em relação ao lavado/aspirado brônquico, 32 pacientes apresentaram resultado positivo, ocorrendo predomínio de *Acinetobacter baumannii* e maior resistência à Polimixina B. O segundo microrganismo mais

encontrado foi o *Staphylococcus sp*, havendo maior resistência à Clindamicina e Vancomicina.

Na coleta do swab nasal três pacientes apresentaram cultura positiva, sendo isolado em todas *Staphylococcus aureus* resistente principalmente à Gentamicina, Vancomicina e à associação Sulfametoxazol + Trimetoprima.

A coleta de sangue para realização de hemocultura foi realizada em 46 indivíduos, sendo que 22 foram positivas, com predominância de *Staphylococcus sp* e maior resistência desse patógeno à Gentamicina e Vancomicina. O *Staphylococcus aureus* foi o segundo agente mais frequentemente isolado, apresentando perfil de sensibilidade semelhante, com maior resistência à Gentamicina e Vancomicina.

Em relação à coleta de urina, das 32 pessoas que realizaram a urocultura, somente seis foram positivas, sendo o microrganismo mais predominante a *Candida sp*, havendo também isolamento de *Enterococcus sp*, o qual demonstrou resistência principalmente à Vancomicina, e *Escherichia coli*, sendo resistente à Amicacina e Imepem.

Foi observado que, entre os diferentes materiais que foram submetidos à cultura, o microrganismo mais frequentemente isolado foi *Staphylococcus sp* seguido de *Acinetobacter baumannii*, e o antibiótico ao qual os microrganismos apresentaram mais resistência foi a Gentamicina. Outros microrganismos também foram isolados, representando 44,4% dos casos de culturas positivas.

Tabela 3 – Microrganismos mais prevalentes isolados pela cultura e perfil de sensibilidade a antimicrobianos pelo antiniograma

Material	Total de culturas realizadas (%)	Número de culturas positivas (%)	Microrganismos isolados (N)	Perfil de sensibilidade (número de casos resistentes a cada antibiótico)
Lavado / aspirado brônquico	65 (36,3)	32 (49,2)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (13) <i>Staphylococcus sp</i> (5) <i>Klebsiella sp</i> (4) <i>Acinetobacter sp</i> (2) <i>Candida sp</i> (1) <i>Citrobacter sp</i> (1) <i>Enterobacter sp</i> (1) <i>Escherichia coli</i> (1) <i>Proteus mirabilis</i> (1) <i>Pseudomonas sp</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> (1) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	Polimixina B (14) Amicacina (13) Ciprofloxacino (7) Ceftazidima (6) Gentamicina (6) Clindamicina (4) Cefepime (3) Ceftriaxona (2) Oxacilina (2) Penicilina (2) Amoxicilina + Clavulanato (1) Imipenem (1)
Swab nasal	11 (6,1)	3 (27,2)	<i>Staphylococcus aureus</i> (3)	Gentamicina (3) Vancomicina (3) Sulfametazol+ Trimetoprim (3) Ciprofloxacina (2) Penicilina (2) Oxacilina (2) Amicacina (1) Amoxicilina + Clavulanato (1) Ampicilina (1) Cefalotima (1) Cefepime (1) Ceftadizima (1) Ceftriaxona (1) Clindamicina (1) Eritromicina (1)

Sangue	46 (25,6)	22 (48,8)	<i>Staphylococcus sp, coagulase negativa</i> (15) <i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Enterobacter sp</i> (2) <i>Acinetobacter baumannii</i> (2)	Gentamicina (18) Vancomicina (11) Ciprofloxacino (4) Clindamicina (4) Sulfametazol+ Trimetoprim (3) Polimixina B (2) Cefepime (1) Ceftazidima (1) Ceftriaxona (1)
Urina	32 (17,8)	6 (18,7)	<i>Candida sp</i> (4) <i>Enterococcus sp</i> (1) <i>Escherichia coli</i> (1)	Amicacina (1) Imipenem (1) Vancomicina (1)

Em relação à antibioticoprofilaxia usada na admissão por UTI pelos pacientes que realizaram cultura, 24 receberam tratamento com terapia combinada com Ceftriaxona e Azitromicina e 65 receberam outros antibióticos isoladamente como Tazocin, Azitromicina, Ceftriaxona, Polimixina B, Cefepima, Vancomicina, Levofloxacino e Meropenem. A Tabela 4 evidencia a comparação entre esses dois grupos, considerando a presença ou ausência de infecção a partir da realização de cultura, não sendo detectada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,5$).

Tabela 4 – Número de pacientes que evoluíram com infecção secundária de acordo com o antimicrobiano usado na admissão.

Antibioticoprofilaxia	Número Absoluto	%
Ceftriaxona/Azitromicina		
Presença de infecção secundária	14	58,3
Ausência de infecção secundária	10	41,6
Outros tipos de antibioticoprofilaxia		
Presença de infecção secundária	33	50,7
Ausência de infecção secundária	32	49,2

A respeito das infecções secundárias foi também realizada a análise demonstrada no Gráfico 1, observando-se o tempo de permanência na UTI, o tempo de VM e o tempo de antibioticoprofilaxia entre dois grupos: pacientes com presença de infecção secundária, confirmada por cultura, e pacientes com cultura negativa. Levando em consideração essas variáveis, o grupo que tinha infecção secundária (com cultura positiva) permaneceu mais tempo na UTI, em VM e em antibioticoprofilaxia, sendo estatisticamente significativa a diferença de tempo com o grupo dos pacientes em que a cultura foi negativa.

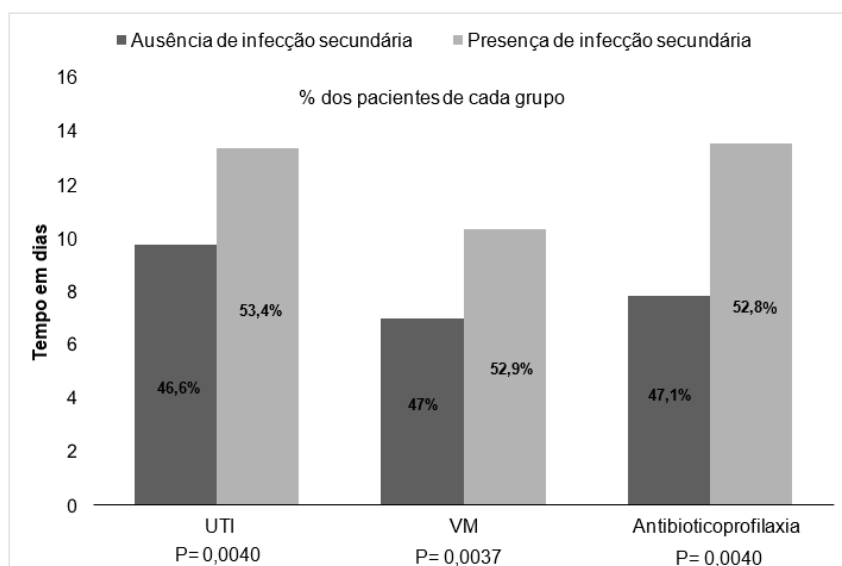


Gráfico 1 - Tempo de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Ventilação Mecânica (VM) e antibioticoprofilaxia em relação à presença ou não de infecção

DISCUSSÃO

De acordo com os dados obtidos na coleta, podemos perceber um predomínio do sexo masculino em relação ao feminino, a média de idade dos pacientes observada foi de 62 anos, o que está de acordo com o que foi encontrado em estudos a respeito da COVID-19 no mundo¹⁵, porém houve uma grande variação no presente estudo, levando em consideração que o paciente mais jovem tinha 23 anos e o mais velho 98 anos. Em relação às comorbidades dos pacientes internados na UTI do hospital de referência em COVID-19 em Barbacena, houve semelhança às encontradas nos Estados Unidos por Mustafa e colaboradores, sendo a mais prevalente a HAS, seguida de DM. De acordo com nosso estudo, a maioria dos pacientes queixaram-se dos sintomas mais relatados na literatura, sendo dispnéia o primeiro sintoma, seguido de tosse e febre^{7,16}.

No Brasil, as vacinas começaram a ser disponibilizadas para a população, seguindo grupos com fatores de risco e por faixa etária, em janeiro de 2021⁶. Este estudo foi realizado no período de dezembro de 2020 a dezembro de 2021, sendo que a maioria dos pacientes não tinha o *status* vacinal relatado em prontuário. Dos que possuíam registro vacinal, a maioria recebeu apenas uma dose do imunizante, sendo a mais aplicada a CoronaVac®. Entretanto, a falta dos dados vacinais em prontuário dificultou a análise da sua influência no desfecho obtido nessa parcela de pacientes analisados.

A respeito do desfecho clínico, a maioria dos pacientes analisados veio a óbito, havendo apenas uma alta e treze transferências. Comparando esse resultado com aqueles obtidos em outros estudos^{17,18}, Barbacena seguiu o padrão do que era esperado para pacientes hospitalizados em UTI e que, frequentemente, apresentavam comorbidades associadas, o que pode ter influenciado um pior prognóstico.

A variação nos parâmetros laboratoriais em que se verificou significativa estatística também seguiu o padrão mundial observado em pacientes internados por COVID-19¹⁹. A queda nos valores de hemoglobina e hematócrito, detectada na maioria dos pacientes, poderia indicar a evolução para uma forma mais grave da doença e progressão para anemia, enquanto a leucocitose com neutrofilia seria esperada em uma possível coinfeção bacteriana ou fúngica. A queda dos linfócitos já era esperada, devido ao grave distúrbio do sistema imunológico, comum à patologia do SARs-CoV-2, no qual o vírus afeta células dendríticas do organismo humano, levando à liberação de muitas citocinas e induzindo a apoptose das células T, podendo justificar a linfopenia²⁰.

Em relação ao número total de pacientes analisados nesse trabalho, 49,7% apresentaram ao menos uma cultura positiva, dentre lavado/aspirado brônquico, *swab* nasal, hemocultura e urocultura. O microrganismo mais comumente isolado nesses materiais foi o *Staphylococcus sp*, seguido do *Acinetobacter baumannii*, resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Friedrich e colaboradores, realizado na UTI de um hospital da região metropolitana de Porto Alegre – RS²¹. Outros microrganismos

também foram isolados, representando 44,4% dos casos de culturas positivas. Em comparação com os dados obtidos por Li e colaboradores em Wuhan- China²², observamos que, apesar da *Acinetobacter baumannii* ter sido mais frequentemente isolada nesse estudo, o padrão de prevalência dos outros patógenos isolados se manteve.

Ao se analisar o perfil de sensibilidade antimicrobiana, observamos que os microrganismos apresentaram uma maior resistência à Gentamicina. Tal resultado diverge do encontrado na literatura, pois, no estudo realizado em Santa Maria demonstrou-se 100% de resistência para Cefazidima, Cefepime e Meropenem, e apenas 59,7% para Gentamicina²¹. Essa diferença pode ser explicada pela variação da flora bacteriana encontrada em cada ambiente hospitalar. Além disso, observamos que um mesmo microrganismo foi resistente a mais de um tipo de droga antimicrobiana.

Segundo o protocolo GLASS, que é o Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos, de 2022, entre os anos de 2017 a 2020, a resistência antimicrobiana cresceu em 15% e, em 2019, cerca de quatro milhões de mortes ao redor do mundo podem ser atribuídas a essa questão. Essa organização recomenda que não seja utilizada antibioticoprofilaxia de forma empírica para pacientes hospitalizados com COVID-19 que não apresentem evidência de infecção bacteriana e reforça a necessidade de melhorar a prevenção do uso indevido/excessivo de antimicrobianos²³. No final de 2020 e durante o ano de 2021, período analisado pelo nosso estudo, a pandemia de coronavírus ainda estava em franco progresso. Por conta da instabilidade da época frente ao desconhecido e da rápida evolução do quadro clínico dos pacientes com COVID-19, os profissionais envolvidos na assistência foram induzidos a fazer uso de antibióticos de longo alcance²⁴ mesmo na falta de evidência de infecção bacteriana.

No momento da admissão, a antibioticoprofilaxia combinada mais utilizada foi Ceftriaxona e Azitromicina. Ao se analisar somente aqueles que realizaram cultura e fizeram uso dessa combinação, 58,3% adquiriram posteriormente infecção secundária. De forma semelhante, daqueles que fizeram uso de outros tipos de antibioticoprofilaxia, 50,7% apresentaram coinfeção. Com isso, ao se fazer a comparação estatística desses dados, foi possível concluir que não houve diferença em relação à presença ou não de infecção, independentemente do antibiótico utilizado. Dessa forma, Barbacena seguiu um resultado semelhante ao estudo realizado na Espanha por Ramos e colaboradores, que constatou que, independentemente do uso de antibioticoprofilaxia no momento da admissão, o desenvolvimento de superinfecções não foi afetado, estando presente em 44,6% dos pacientes analisados no estudo¹⁴.

Outro ponto a ser levantado é o fato de que a Ceftriaxona foi pouco citada dentre o perfil de sensibilidade dos antibióticos, sendo apenas dois microrganismos resistentes a ela, e além disso, ela estava entre a escolha de terapia combinada com Azitromicina que muito dos pacientes receberam no momento inicial da internação. Dessa

forma, entram em desacordo os dados, uma vez que o esperado seria que o antibiótico com um bom espectro de sensibilidade fosse capaz de controlar o número de infecções ao ser usado de maneira preventiva.

Entretanto, sabemos que o uso de antibioticoprofilaxia empírica é amplamente discutível e deve ser abordado com cautela, dado ao fato de que os antibióticos afetam de maneira direta a barreira natural de proteção feita pela microbiota de cada sítio do organismo, e, ao fazer uso de determinada terapia, provocamos alterações significativas nessa, fenômeno chamado disbiose, o que pode favorecer, inclusive, o aparecimento de infecções fúngicas²⁵.

No estudo realizado por Ruiz-Santana e colaboradores¹², foi encontrada presença significativa de culturas fúngicas positivas, o que entra em desacordo com o nosso estudo, em que se observou apenas uma cultura fúngica positiva para *Candida sp* no lavado/aspirado brônquico. Tal situação pode estar relacionada à falta de solicitação de meios de cultura para identificação desses patógenos, possivelmente subdiagnosticado a presença de infecções fúngicas nos pacientes e, consequentemente, podendo afetar o desfecho observado.

Este estudo mostrou que os pacientes que apresentaram infecções secundárias permaneceram por mais tempo na UTI em relação à aqueles que apresentaram cultura negativa (9,7 dias *versus* 8,4 dias), o mesmo foi observado levando-se em conta o tempo de ventilação mecânica (10,3 dias *versus* 6,9 dias) e de antibioticoprofilaxia (13,5 dias *versus* 7,8 dias). Resultados semelhantes foram obtidos em estudos realizados no Rio de Janeiro e em Porto Alegre^{24,26}. Sabe-se que procedimentos invasivos, tal como a VM, influenciam diretamente na susceptibilidade do paciente em desenvolver infecções oportunistas e com isso, necessitar de um tempo prolongado de internação na UTI e em antibioticoprofilaxia²⁷, tornando-se a principal hipótese para justificar essa associação.

O objetivo principal do estudo foi investigar casos de infecções secundárias em pacientes internados em UTI pela COVID-19 em Barbacena e, durante a análise dos prontuários, ocorreram algumas limitações. Em primeiro lugar, podemos destacar a amostra pequena de pacientes que realizaram cultura, o que pode ser explicado, em parte que, uma vez que alguns foram a óbito antes mesmo de ocorrer a coleta do material ou, ainda, anteriormente à liberação do resultado, ficando indisponível para consulta em prontuário. O objetivo secundário foi analisar os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, porém foi observada uma escassez de dados relatados em prontuários, que por vezes, apresentavam registros incompletos. É importante salientar que os profissionais diretamente envolvidos na assistência ao paciente com COVID-19, especialmente no ano de 2021 quando houve um número crescente de casos no Brasil, encontravam-se provavelmente assoberbados e esgotados, podendo ter sido encontrado maiores dificuldades para preenchimento completo e detalhado do atendimento desses pacientes nos prontuários.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações apontadas, é possível concluir que este estudo fornece o perfil epidemiológico dos pacientes que ficaram internados no período de dezembro de 2020 até dezembro de 2021 na UTI do hospital de referência em Barbacena-MG. Ainda que o número amostral tenha sido pequeno, foi possível observar uma elevada taxa de infecções secundárias, uso de antibióticos de forma empírica e óbitos. As coinfeções representam uma ameaça no sucesso do tratamento de doentes hospitalizados, seja por COVID-19 ou por outra condição.

Neste estudo, observou-se que, embora todos os pacientes no momento da admissão tenham feito uso de antibióticos, tal conduta não alterou o desfecho. Além disso, antibióticos de largo espectro também foram utilizados de forma empírica, mesmo em casos de negatividade da cultura. Isso pode ter representado um grande perigo para a proliferação de superbactérias e, consequentemente, pode ter contribuído para um desfecho desfavorável.

Por fim, conclui-se a necessidade de existir um protocolo organizado a respeito da realização de culturas, coleta adequada do material, preenchimento do prontuário, análise laboratorial e utilização de antibióticos, evitando-se o desgaste do sistema de saúde em situações de calamidade, como foi a pandemia da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020 [Internet]. [Acesso em 2023 Mar 05]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil confirma primeiro caso do novo coronavírus; 2020 [Internet]. [Acesso 2023 Fev 12] Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Informe epidemiológico COVID-19: 11 de outubro de 2023 [Internet]; 2023. [Acesso em 2023 Out 11] Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2022/10/11-10-COVID-19_-BOLETIM20231011.pdf
4. Greco M, Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, *et al.* Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first Covid-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med.* 2022; 48:1130–1131. Corrigido e republicado do: Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med.* 2022; 48(1):690–705.
5. Lee C, Woo W, Kim A, Yon D, Lee S, Koyanagi A, *et al.* Clinical manifestations of Covid-19 breakthrough infections: a systematic review and meta- analysis. *J Med Virol.* 2022; 94(9): 4234–45.
6. Fundação Oswaldo Cruz. Vacinação contra a Covid-19 no

- Brasil completa um ano. Manguinhos. Fundação Oswaldo Cruz [Internet]; 2022. [Acesso e, 2023 Out 11] Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/vacinacao-contra-covid-19-no-brasil-completa-um-ano>
7. Li P, Liu Y, Cheng Z, Yu X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother*. 2022; 154 (1):1-15
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(6): 315-32.
9. Clancy C, Nguyen M. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: What can we expect? *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2736-43.
10. Bhat KA, Madi D, Bhat S, Mary T, Shenoy Mulki S, Kotian H. Profile of secondary bacterial and fungal infections in hospitalized COVID-19 patients in a tertiary care centre. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 5705-14.
11. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran M, Parmar S, Khokhar F, *et al*. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021; 25(1): 25.
12. Ruiz-Santana S, Mora-Quintero ML, Saavedra P, Montiel-González R, Sánchez-Ramírez C, Pérez-Acosta G, *et al*. COVID-19 secondary infections in ICU patients and prevention control measures: a preliminary prospective multicenter study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1016.
13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, GarciaPouton 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; 27(1): 83-8.
14. Ramos R, de la Villa S, García-Ramos S, Padilla B, García-Olivares P, Piñero P, *et al*. COVID-19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary-care hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023; 41(5): 278-283.
15. Mustafa L, Tolaj I, Baftiu N, Fejza H. Use of antibiotics in COVID-19 ICU patients. *J Infect Dev Ctries*. 2021; 15(4): 501-5.
16. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, *et al*. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-59.
17. Ramos F, Atallah F, Souza M, Ferreira E, Machado F, Freitas F. Determinantes de mortalidade em pacientes com COVID-19 em estado crítico durante a primeira onda da doença: estudo multicêntrico no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022 jun 7; 48(5): e20220083.
18. Aneso G. COVID-19: Epidemiology, Clinical features, and prognosis of the critically ill adult. 6 set 2023 [set 2023]. Em: UptoDate [Internet]. [Acesso em 2023 Set 06] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-clinical-features-and-prognosis-of-the-critically-ill-adult?search=ANESO,%20George%20L.,%20COVID-19:%20Epidemiology,%20Clinical%20features,%20and%20prognosis%20of%20the%20critically%20ill%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default#H307136816
19. Café J, Moura N, Pierote G, Silva N, Bacelar J, Lacerda M, *et al*. Profile of laboratory tests of patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU) with severe forms of COVID-19. *RSD*. 2022;11(16):e253111638199.
20. He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, *et al*. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: a multi-center study. *PLoS One*. 2021; 16(4):e0249668.
21. Friedrich J, Cunha RSR, Wallauer CM, Steffen ACH. Perfil das infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva. *Disciplinarum Scientia*. 2022; 23(1): 47-63.
22. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, *et al*. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9(1):153.
23. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Who.int. World Health Organization [Internet]; 2022. [Acesso em Out 11] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
24. Costa RL, Lamas CC, 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 São Paulo*. 2022;64:e6.
25. Ancona G, Alagna L, Alteri C, Palomba E, Tonizzo A, Pastena A, *et al*. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID. *Front Immunol*. 2023; 14(1): 1080043.
26. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, Gräf DD, Zorzo IW, Maccari JG, *et al*. Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país. *Rev Bras Ter Intensiva*. 32(4); 487-492.
27. Taysi MR, Yildirim F, Simsek M, Dural HI, Sencan I. Secondary infections in critical patients with COVID-19 associated ARDS in the ICU: Frequency, microbiologic characteristics and risk factors. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2023 jan 18; 33(2):181-187.