

Ocorrência de prescrições empíricas e infecções causadas por bactérias multirresistentes em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva Covid-19 e não-Covid no Sudeste do Pará, na Amazônia brasileira¹
Occurrence of empirical prescriptions and infections caused by multidrug-resistant bacteria in coronavirus disease 2019 and non-coronavirus disease 2019 intensive care units in Southeast Pará in the Brazilian Amazon

Luana Lopes Nobre²
Mateus Pereira Mundoca³
Mateus Taborda Cachoeira⁴
Edlainny Araujo Ribeiro⁵

RESUMO

Objetivos: Esse estudo tem como objetivo comparar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções ou colonizações bacterianas entre os pacientes internados em UTI Covid-19 e não-Covid no Sudeste do Estado do Pará, Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo analítico retrospectivo, realizado a partir de análises de prontuários eletrônicos e laudos microbiológicos de pacientes internados em UTI devido a complicações associadas a Covid-19 e outras causas, no período de março de 2020 a dezembro 2021 em um hospital regional localizado no Estado do Pará na Amazônia brasileira. A amostra é composta por dados de prontuário de 343 pacientes, coletados após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa sob parecer nº 5281433. Na coleta foram analisados os dados presentes nos laudos de culturas bacteriológicas e antibiogramas, a fim de caracterizar o perfil clínico- epidemiológico dos pacientes. Os dados foram transferidos e tabulados em bancos de dados no Software Microsoft Excel 2019 para análise estatísticas descritivas e associativas utilizando o Software estatística Stata 17.0. **Resultados:** Do total da amostra, 59,5% dos pacientes estavam internados na UTI-Covid e 40,5% em UTI não-Covid. A maioria dos indivíduos internados em UTI-Covid e UTI não-Covid apresentavam idade entre 66 e 78 anos e 54 e 66 anos, respectivamente. O tempo de internação em UTI-Covid foi menor que 15 dias, enquanto em UTIs não Covid-19 foi de 15 a 30 dias. Cerca de 64% dos pacientes internados em UTIs Covid-19 tiveram o óbito como desfecho, enquanto 58% dos internados em UTI não Covid-19 tiveram alta. As comorbidades mais prevalentes em ambas UTIs foram as doenças do aparelho circulatório. As bactérias gram-negativas foram as mais frequentes em ambas, presentes em 63,1% das culturas analisadas. Com relação ao perfil fenotípico de resistência destaca-se a produção de Carbapenemases detectada em 43,0% das culturas analisadas. A multirresistência frente aos antimicrobianos foi mais frequente na UTI não-Covid 55,7%. Em relação a prescrição de antimicrobianos nota-se que tanto entre a UTI Covid-19, quanto entre a UTI não-Covid-19, a maioria das prescrições

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade da Amazônia Reunida- FESAR. Ano 2022

² Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: luananobre93@gmail.com

³ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: mundocamateus@gmail.com

⁴ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: mateustaborda_19@hotmail.com

⁵ Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: edlainny.ribeiro@fesar.edu.br

foram empíricas. **Conclusão:** A recorrência de infecções secundárias e colonizações bacterianas em pacientes internados em UTI- Covid e não-Covid não devem ser subestimadas. E o conhecimento acerca do perfil clínico, microbiológico e de resistência bacteriana, traz à tona a necessidade da formulação de estratégias holísticas e assertivas para controle e mitigação dessas problemáticas, contribuindo para o melhor prognóstico dos pacientes e melhoria da qualidade e segurança dos pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Infecções bacterianas secundárias. Resistência a Múltiplos Medicamentos; Medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Objectives: To compare the clinical, epidemiological, and laboratory profiles of bacterial infection or colonization among patients hospitalized in COVID-19 and non-COVID-19 intensive care units (ICUs) in Southeast Pará, Brazil. **Methods:** This was a retrospective analytical study based on the analyses of electronic medical records and microbiological reports of patients admitted to the ICU of a regional hospital located in Pará in the Brazilian Amazon due to complications associated with COVID-19 and other causes from March 2020 to December 2021. The sample consisted of data from the medical records of 343 patients collected after approval by the ethics and research committee (opinion number 5281433) was granted. The data extracted from the bacteriological and antibiogram culture reports were analyzed to characterize the clinical-epidemiological profile of the patients. The data were transferred and tabulated in Microsoft Excel 2019 to conduct a descriptive analysis, and the associated statistical analyses were performed using Stata 17.0 statistical software. **Results:** Of the total patients, 59.5% were hospitalized in the COVID-19 ICU and 40.5% were hospitalized in the non-COVID-19 ICU. Most individuals admitted to the COVID-19 ICU and non-COVID-19 ICU were aged between 66 and 78 years and between 54 and 66 years, respectively. The hospitalization duration in the COVID-19 ICU was fewer than 15 days, whereas that in the non-COVID-19 ICU was 15 to 30 days. Approximately 64% of patients admitted to COVID-19 ICU died, whereas 58% of those admitted to the non-COVID-19 ICU were discharged. The most prevalent comorbidity in both ICUs was circulatory system disease. Gram-negative bacteria were the most frequent etiological agent in both groups and were present in 63.1% of the cultures analyzed. Regarding the phenotypic profile of resistance, carbapenemase production was detected in 43.0% of the cultures analyzed. Multidrug resistance against antimicrobial drugs was more frequent in the non-COVID-19 ICU (55.7%). Most of the antimicrobial drug prescriptions for were empirical. **Conclusions:** The recurrence of secondary infections and bacterial colonization in both COVID-19 and non-COVID-19 ICU patients should not be underestimated. The clinical, microbiological, and bacterial resistance profiles elucidated in this study highlight the need to develop and implement holistic and assertive strategies to control and mitigate these problems, which will contribute to an improved prognosis for patients and improved quality and safety of patients.

Keywords: COVID-19; Secondary bacterial infections; Multidrug resistance; Evidence-based medicine; Intensive care units.

Issued: November 12, 2022

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos foi considerada pela Organização Mundial da Saúde como a 5ª ameaça à saúde global (OMS, 2020). Estima-se que no mundo 700 mil mortes estão associadas às infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MDRs). Sugerindo, que infecções antes tratadas com relativa facilidade podem voltar a matar cerca de 10 milhões de pessoas até 2050 (SUTHERLAND; BARBER, 2017).

Esse panorama no âmbito da saúde global piorou com o advento da pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que trouxe prejuízos em diversas esferas da sociedade. Os serviços de saúde foram sobrecarregados, apresentando altas taxas de mortalidade e morbidade, além de problemas sociais e econômicos (NICOLA et al., 2020). Dificultando assim, o cumprimento das metas para mitigação dos índices de resistência bacteriana, o que tornou essa problemática ainda mais incerta e mais distante de uma solução holística (KNIGHT et al., 2021). Portanto, a resistência bacteriana é um problema que acompanha e perpassa a evolução humana, coexistindo durante a pandemia como umas das ameaças à saúde global (BHULLAR et al., 2012; OMS, 2020).

Uma das principais complicações associadas a doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) são as disfunções respiratórias graves nas quais o tratamento intensivo com suporte de ventilação mecânica é primordial. E nesse contexto os prejuízos clínicos descritos para o paciente com COVID-19 podem ser agravados, principalmente quando há ocorrência de coinfeção ou colonização causadas por cepas MDRs o que resulta em limitação terapêutica e pior prognóstico, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (MIMURA; OKA; SAWANO, 2021).

Desse modo, apenas aumentar o número de leitos não é suficiente para mitigar as taxas de mortalidade associadas a COVID-19 e complicações causadas por bactérias MDRs, é crucial avaliar de forma holística como a assistência é prestada (PROVENZANO et al., 2021). Além disso, cabe ressaltar que estudo realizado antes da pandemia em um hospital de média e alta complexidade no Sudeste do Estado do Pará demonstrou que dos *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* isolados entre os pacientes internados 55,6% abrigavam o gene *blaOXA-23*, intimamente associado a resistência aos carbapenêmicos, corroborando a relevância do conhecimento acerca do perfil de resistência bacteriana durante a pandemia (RIBEIRO et al., 2021).

Portanto, essa pesquisa é de grande valia, principalmente considerando os prejuízos inerentes à saúde dos pacientes internados em UTI COVID-19 e não COVID-19 resultantes das coinfeções bacterianas causadas por cepas MDRs, como a limitação terapêutica, os danos econômicos associados a sobrecarga do serviço de saúde e a escassez de evidências científicas acerca da ocorrência de resistência bacteriana durante a pandemia na região. E em

face a esses conhecimentos, será possível direcionar de forma clara e organizada as estratégias para mitigação e controle, promovendo o esclarecimento sobre o uso racional de antimicrobianos e a percepção sobre a importância do cumprimento de protocolos referentes as boas práticas assistenciais, a fim de quebrar o ciclo de disseminação de cepas MDRs de forma assertiva com base em evidências locais e contribuir com dados para literatura nacional.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi comparar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial das infecções ou colonizações bacterianas entre os pacientes internados em UTI Covid-19 e não-Covid no Sudeste do Estado do Pará, Brasil.

MÉTODOS

Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo do tipo analítico de caráter retrospectivo, realizado a partir de análises de prontuários eletrônicos e laudos microbiológicos de pacientes internados em UTI devido a complicações associadas a Covid-19 e outras causas, no período de 2020 a 2021 em um hospital regional localizado no Estado do Pará na Amazônia brasileira.

Este hospital presta serviços de média e alta complexidade a pacientes de 15 municípios do Sudeste do Estado do Pará (Brasil), esses quinze municípios pertencem ao 12º Centro Regional de Saúde (Região do Araguaia) do qual apresenta uma população estimada de 541.347 mil habitantes, densidade demográfica de 83,46 hab./km² e uma extensa área territorial de 174.174,655 Km², que corresponde a 14,0% da área territorial total do Estado (IBGE, 2021).

O hospital está situado a uma distância de 1.018 km da capital Belém (HRPA, 2021), sendo o principal centro de saúde da região. Atualmente apresenta 105 leitos, destes 09 são leitos de UTI adulto. Entre julho de 2020 e outubro de 2020 foi alcançado o número máximo de leitos de UTIs específicas para a Covid-19, com um total de 18 leitos complementares. Entre os serviços oferecidos estão os de nefrologia geral, hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, entre outros (HRPA, 2021).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética nº 54350821.0.0000.8104 e parecer de aprovação nº 5281433), seguindo a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde de 12 dezembro de 2012.

População do estudo

Foram incluídos na pesquisa dados provenientes de prontuários de pacientes internados nas UTIs Covid-19 ou não-Covid no período de março de 2020 a dezembro de

2021, que apresentaram positividade em culturas bacteriológicas, de ambos os sexos e com idade ≥ 18 anos. Excluiu-se prontuários que não apresentaram informações necessárias para a pesquisa, bem como, inexatidão das informações, incompletos ou com ausência de resultados dos antibiogramas.

Coleta dos dados

Foram realizadas em uma sala reservada, bem iluminada, e sem barulho, os prontuários e laudos microbiológicos foram organizados de maneira cronológica de março de 2020 (início da notificação de casos no hospital) a dezembro de 2021. Para contemplação holística dos objetivos, foram aplicadas algumas estratégias:

1. Determinar a frequência de resistência bacteriana aos antimicrobianos bem como, os principais mecanismos de resistência em pacientes adultos internados em UTI Covid-19 e UTI não-Covid:

Foram analisados os dados presentes nos laudos laboratoriais de culturas bacteriológicas e antibiogramas, através da análise da relação das drogas testadas e o perfil de suscetibilidade bacteriana frente a elas. Cabe ressaltar que esses exames foram realizados no laboratório do próprio hospital e que seguem devidamente o rigor recomendado e certificado pelas normas de controle de qualidade. A suscetibilidade antimicrobiana e a detecção fenotípica dos mecanismos de resistência foram interpretadas de acordo com as diretrizes do Comitê Brasileiro de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (BrCAST) para cada ano (RIBEIRO et al., 2021).

2. Descrever a ocorrência de bactérias multirresistentes em UTI Covid-19 e UTI não-Covid:

Para isso, foram analisados os antibiogramas, mas agora considerando as classes de antimicrobianos testados para classificar as bactérias, ou seja, as cepas que apresentaram resistência a três ou mais classes de antimicrobianos foram denominadas multirresistentes (MAGIORAKOS et al., 2012).

3. Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados em UTI infectados ou colonizados por bactérias multirresistentes durante a pandemia:

Avaliou-se as variáveis sexo, moradia (rural/urbana), tempo de internação, município de origem, faixa etária, tempo para positividade de cultura, evolução e comorbidade. Além disso, das culturas bacteriológicas, as variáveis estudadas foram identificação de gênero e espécie bacteriana e sítio corpóreo de isolamento.

Foram considerados colonizados os indivíduos que apresentaram culturas bacteriológicas positivas em sítios não estéreis, como swabs de vigilância. Os indivíduos foram considerados infectados baseando-se em critérios clínicos e laboratoriais (ANVISA, 2013; ASPAS et al., 2018). Foi considerada prescrição empírica, quando o uso de antimicrobianos foi baseado nos agentes mais prováveis da infecção e características

clínicas. A terapia baseada em evidência foi definida quando a escolha do antimicrobiano foi orientada por testes microbiológicos para os microrganismos isolados do paciente, trata-se de terapia específica. (LEEKHA et al., 2011; ANVISA_b, 2013; ANVISA, 2017; OMS, 2019).

Análise estatística dos dados

Os dados obtidos na coleta foram transferidos e tabulados em bancos de dados no *Software Microsoft Excel 2019* para posterior análise. Análises estatísticas descritivas e associativas foram conduzidas. Para as análises descritivas, frequências absolutas (N) e relativas (%) foram apresentadas para cada categoria das variáveis analisadas conforme a característica das UTIs: UTI Covid-19 e UTI não-Covid-19.

Para as análises associativas, as frequências relativas das variáveis foram comparadas entre internações ocorridas em UTIs Covid-19 e não-Covid-19. Quando havia um número suficiente de observações no cruzamento entre cada categoria das variáveis de interesse e os tipos de UTI, o teste exato de *Fisher* foi conduzido para comparar os diferentes grupos. Algumas variáveis, em virtude do elevado número de categorias, não tinham observações suficientes para a condução deste teste. Nesses casos, foram gerados os intervalos de confiança de 95% para cada proporção de cada categoria e a diferença entre as proporções conforme os tipos de UTI foi avaliada a partir da sobreposição dos intervalos de confiança e estimativas entre os grupos.

Todas as análises foram conduzidas utilizando o *Software* estatística *Stata 17.0* (*StataCorp LLC, College Station, TX, USA*). Foi considerado um nível de significância de 5% para todas as análises.

RESULTADOS

Para o período de março de 2020 a dezembro de 2021, foram incluídos dados de 343 pacientes colonizados ou infectados por bactérias, destes, 59,5% (204/343) estavam internados na UTI-Covid e 40,5% (139/343) em UTI não-Covid. Para o período do estudo, realizou-se 518 culturas bacteriológicas, destas 54,1% (280/518) foram provenientes de pacientes internados na UTI-Covid e 45,9% (238/518) de pacientes internados na UTI não-Covid. Além disso, dos pacientes incluídos nesta pesquisa, 66,8% (229/343) tiveram apenas uma cultura positiva e 33,2% (114/343) apresentaram positividade em duas ou mais.

Considerando as características sociodemográficas, a maioria dos indivíduos internados em UTI-Covid apresentavam idade entre 66 e 78 anos, eram do sexo masculino e moravam em zona urbana. Os pacientes internados em UTI não-Covid apresentavam com maior frequência idades entre 54 e 66 anos, a maioria também pertencia ao sexo masculino mas com maior proporção e residiam em zona urbana. A Tabela 1 descreve as características

sociodemográficas da amostra analisada, bem como, compara a distribuição da amostra internada nos diferentes tipos de UTI (Covid-19 e não-Covid-19). Das quatro características avaliadas, apenas a cor da pele não diferiu estatisticamente conforme os tipos de UTI.

Ainda na tabela 1, é possível observar as características clínicas da amostra estudada, comparando as frequências relativas conforme o tipo de UTI. Observando que a distribuição de todas as variáveis avaliadas foi diferente entre as UTIs Covid-19 e não-Covid-19 (valores $p < 0,05$). O tempo de internação mais frequente em UTIs Covid-19 foi menor que 15 dias, enquanto em UTIs não Covid-19 foi de 15 a 30 dias. Cerca de 64% dos pacientes internados em UTIs Covid-19 tiveram o óbito como desfecho, enquanto 58% dos internados em UTI não Covid-19 tiveram alta. As comorbidades mais prevalentes nas UTIs Covid e não-Covid foram as doenças do aparelho circulatório, 47,1% e 41%, respectivamente.

Tabela 1. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes internados em UTIs de março de 2020 a dezembro de 2021, Pará, Brasil

Variáveis	UTI COVID-19		UTI NÃO COVID-19	
	N	%	N	%
Idade				p=0,004
18-30	13	6,4	22	15,8
30-42	33	16,2	22	15,8
42-54	48	23,5	16	11,5
54-66	44	21,6	30	21,6
66-78	47	23,0	27	19,4
≥ 78	19	9,3	22	15,8
Sexo				p=0,001
Masculino	112	54,9	101	72,7
Feminino	92	45,1	38	27,3
Moradia				p<0,001
Urbana	186	91,2	106	76,3
Rural	18	8,8	33	23,7
Cor da pele				p=0,274
Branca	4	2,0	2	1,5
Preta	4	2,0	0	0,0
Parda	196	96,1	135	98,5
Tempo de internação				p<0,001
< 15 dias	120	58,8	49	35,3
15 a 30 dias	64	31,4	55	39,6
31 a 45 dias	13	6,4	19	13,7
46 a 60 dias	7	3,4	9	6,5
61 ou mais	0	0	7	5,0
Comorbidade agrupada				p=0,034
Doenças do aparelho circulatório	96	47,1	57	41,0
Doenças do aparelho urinário	2	1,0	3	2,2
Doenças do aparelho respiratório	2	1,0	4	2,9
Doenças do Sistema nervosa	5	2,5	7	5,0
Doenças endócrinas/metabólicas	22	10,8	6	4,3
Doenças infecciosas/parasitárias	3	1,5	4	2,9

Nenhuma	74	36,3	55	39,6
Neoplasmas	0	0,0	3	2,2
Evolução			p<0,001	
Alta	71	34,8	81	58,3
Óbito	132	64,7	57	41,0
Evasão	1	0,5	0	0
Transferência Interhospitalar	0	0	1	0,7
Origem da infecção			p<0,001	
Interna	43	21,1	48	34,5
Interna MDR	59	28,9	61	43,9
Externa	44	21,6	12	8,6
Externa MDR	58	28,4	18	13,0

Continuação tabela 1. Fonte: Autoria própria. Valores p obtidos a partir de teste exato de Fisher.

No que tange o perfil de positividade, a caracterização microbiológica das culturas revelou que com exceção do tempo para positividade, as demais variáveis foram estatisticamente diferentes entre os tipos de UTI. A maioria das culturas analisadas foram provenientes de pacientes infectados 68,1% (353/518). A proporção de culturas provenientes de infecções foi maior na UTI não-Covid (56,1%; 198/353) e de colonizações na UTI-Covid (75,7%;125/165). As bactérias gram-negativas foram as mais frequentes em ambas, presentes em 63,1% das culturas analisadas (327/518) (Tabela 2).

Com relação ao perfil fenotípico de resistência destaca-se a produção de Carbapenemases detectada em 43,0% (135/314) das culturas analisadas, seguida pela detecção *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (MRSA) 39,8% (125/314). Além disso, a multirresistência frente aos antimicrobianos foi mais frequente na UTI não-Covid 55,7% (137/246) (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização microbiológica da positividade para colonizações/infecções entre pacientes internados em UTIs nos anos de 2020 a 2021, Pará, Brasil

Variáveis	UTI COVID-19		UTI NÃO COVID-19	
	N	%	N	%
Tempo de positividade			p=0,881	
<15 dias	176	85,8	118	85,5
15-30 dias	26	12,7	17	12,3
31-45 dias	3	1,5	3	2,2
Infecção/colonização			p<0,001	
Infecção	155	55,4	198	83,2
Colonização	125	44,6	40	16,8
Sítio da amostra			p<0,001	
Abcesso	0	0,0	2	0,8
Asp. abdominal	0	0,0	1	0,4
Líquido pleural	0	0,0	3	1,3
Ponta de cateter	6	2,1	7	2,9
Sangue	54	19,3	42	17,7
Secreção de Fo	0	0,0	11	4,6
Secreção de ouvido	0	0,0	1	0,4
Secreção traqueal	84	30,0	99	41,6

Secreção uretral	1	0,4	1	0,4
Urina	16	5,7	37	15,6
Swab de vigilância	119	42,5	34	14,3
Grupo bacteriano			p<0,001	
Gram-positivas	132	47,1	59	24,8
Gram-negativas	148	52,9	179	75,2
Perfil fenotípico de resistência			p=0,001	
<i>Enterococcus</i> VRE	1	0,5	0	0,0
MRSA	94	47,2	31	27,0
MSSA	2	1,0	5	4,4
ESBL	30	15,1	16	13,9
Carbapenemases	72	36,2	63	54,8
Multirresistência			p<0,001	
Sim	109	38,9	137	57,6
Não	171	61,1	101	42,4

Fonte: Autoria própria. Valores p obtidos a partir de teste exato de Fisher.

A Tabela 3 compara as prescrições conforme tipo de UTI, considerando as culturas como unidade amostral. Nota-se que tanto entre a UTI Covid-19, quanto entre a UTI não Covid-19, a maior parte das prescrições foram empíricas. Apesar disso, esse percentual foi superior na UTI Covid-19 em comparação à não Covid-19.

Tabela 3. Comparação do perfil de prescrição conforme tipo de UTI no período de 2020 a 2021, Pará, Brasil.

Prescrição	UTI COVID-19		UTI NÃO COVID-19	
	N	%	N	%
			p<0,001	
Empírica	220	83,6	140	60,3
Com evidências	43	16,4	92	39,7

Fonte: Autoria própria. Valor p obtido a partir de teste exato de Fisher

Considerando as frequências absolutas e relativas de agentes etiológicos conforme tipo de UTI, notou-se que a principal bactéria isolada na UTI-Covid foi *S. aureus* (34,3%), seguido por *A. calcoaceticus-baumannii* (20,7%). Já na UTI não-Covid as cepas mais prevalentes foram *A. calcoaceticus-baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* cada com 18,5%, seguidos por *S. aureus* com 15,1%. Estes dados estão organizados na Tabela 4, mas também foram utilizados para construir a Figura 1.

Tabela 4. Distribuição dos agentes etiológicos isolados em culturas microbiológicas de pacientes internados em UTIs durante a pandemia, Pará, Brasil

Agente etiológico	UTI COVID-19			UTI NÃO COVID-19		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
<i>A. calcoaceticus-baumannii</i>	58	20,7	16,4 - 25,9	44	18,5	14,0 - 23,9
<i>Burkholderia cepacia</i> *	3	1,1	0,3 - 3,3	5	2,1	8,7 - 5,0

<i>Citrobacter</i> sp*	2	0,7	1,8 – 2,8	2	0,8	0,2 - 3,3
<i>Enterobacter cloacae</i> *	4	1,4	0,5 - 3,8	8	3,4	1,7 - 6,6
<i>Enterococcus</i> spp	1	0,4	0,0 - 2,5	0	0,0	-
<i>Escherichia coli</i>	20	7,1	4,6 - 10,8	16	6,7	4,2 - 10,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	12	4,3	2,4 - 7,4	33	13,9	10,0 - 18,9
<i>Klebsiella</i> sp	19	6,8	4,4 - 10,4	13	5,5	3,2 - 9,2
<i>Listeria monocytogene</i>	0	0,0		1	0,4	0,0 - 2,9
<i>Proteus mirabilis</i> *	0	0,0	-	5	2,1	0,9 - 5,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	19	6,8	4,4 - 10,4	44	18,5	14,0 - 23,9
<i>Pseudomonas</i> sp	7	2,5	1,2 - 5,2	3	1,3	0,4 - 10,4
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,4	0,0 - 2,5	3	1,3	0,4 - 10,4
<i>Staphylococcus aureus</i> *	96	34,3	28,9 - 40,1	36	15,1	11,1 - 20,3
<i>S. coagulase negativa</i> *	36	12,9	9,4 - 17,3	20	8,4	5,5 - 12,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,7	0,2 - 2,8	4	1,7	0,6 - 4,4
<i>Streptococcus</i> sp*	0	0,0	-	1	0,4	0,1 - 2,9

Fonte: Autoria própria. * Valor $p < 0,05$, estimado a partir da sobreposição dos intervalos de confiança e estimativas.

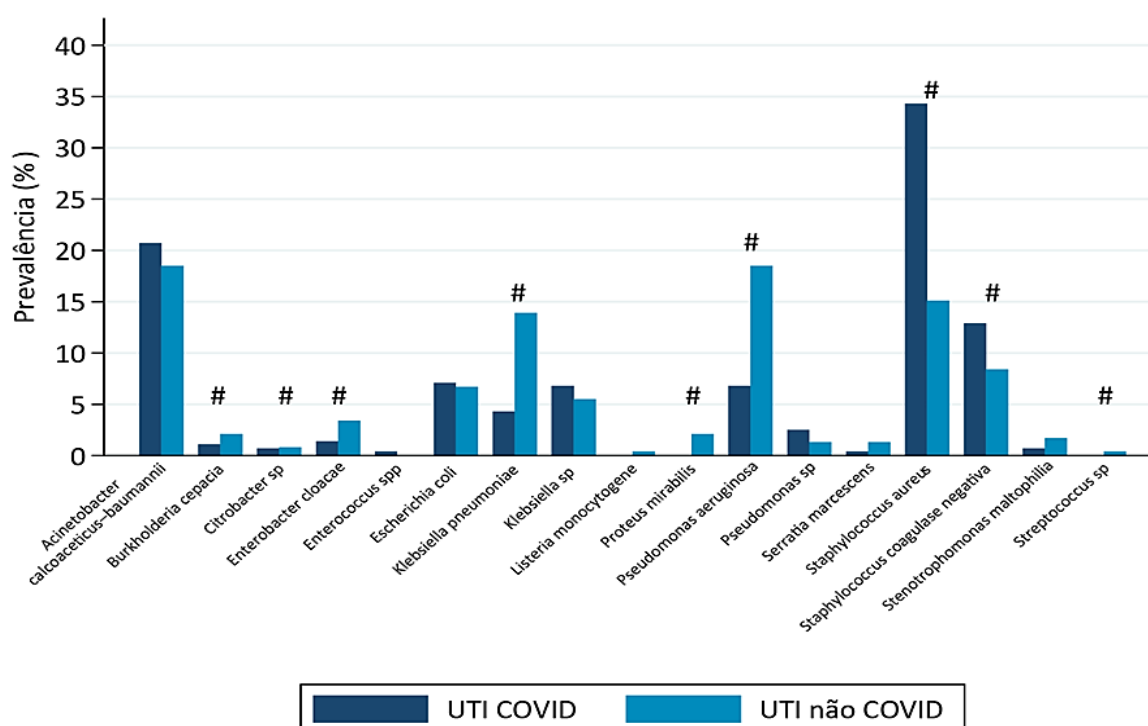


Figura 1. Prevalência de agentes etiológicos isolados entre os pacientes internados em UTIs, no período de 2020 a 2021, Pará, Brasil. Fonte: Autoria própria. As barras são comparadas a partir da sobreposição de seus intervalos de confiança. As barras que contém um "#" apresentam frequências relativas com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Na Tabela 5, ao invés de descrever toda a amostra do estudo são descritas apenas as características dos pacientes que vieram a óbito (189 pacientes). Desses, 69,8% (132/189) estavam internados na UTI-Covid e 30,2 (57/189) na UTI não-Covid. Das variáveis comparadas entre UTIs Covid-19 e não Covid-19, foram estatisticamente diferentes o tempo total de internação, o sítio da amostra, o agente etiológico, a multirresistência e a prescrição.

Entre os pacientes que evoluíram para o óbito, notou-se maior proporção de multirresistência na UTI não-covid (57,9%), que a maioria dos pacientes de ambas UTIs

apresentavam comorbidades 80,9% (127/157, em alguns casos o campo foi ignorado), as culturas com maior frequência eram provenientes de infecções 62,4% (118/189), a prescrição dos antimicrobianos foi realizada de forma empírica 77,2% (146/189) e os agentes etiológicos mais frequentes foram *S. aureus* 32,3% (61/189) e *A. calcoaceticus–baumannii* 23,3% (44/189) (Tabela 5).

Tabela 5. Características da subamostra de pacientes internados em UTIs que evoluíram para óbito no período de 2020 a 2021, Pará, Brasil

Variáveis	UTI COVID-19		UTI NÃO COVID-19	
	N	%	N	%
Idade				p=0,247
18-30	7	5,3	5	8,8
30-42	14	10,6	3	5,3
43-54	27	20,5	8	14,0
55-66	34	25,8	16	28,1
67-78	33	25,0	11	19,3
≥ 79	17	12,9	14	24,6
Tempo total de internação				p=0,007
<15 dias	77	58,3	22	38,6
15 a 30 dias	47	35,6	24	42,1
31 a 45 dias	5	3,8	4	7,0
46 a 60 dias	3	2,3	4	7,0
61 ou mais	0	0,0	3	5,3
Presença de comorbidade				p=0,569
Não	20	19,1	10	19,2
Sim	85	80,9	42	80,8
Sítio da amostra				p=0,002
Abcesso	0	0,0	1	1,8
Líquido pleural	0	0,0	1	1,8
Ponta de cateter	1	0,8	0	0,0
Sangue	25	18,9	5	8,8
Secreção de Fo	0	0,0	1	1,8
Secreção traqueal	46	34,9	25	43,9
Secreção uretral	1	0,8	0	0,0
Urina	4	3,0	8	14,0
Swab de vigilância	55	41,7	16	28,1
Classificação				p=0,053
Infecção	77	58,3	41	71,9
Colonização	55	41,7	16	28,1
Agente etiológico				p=0,004
<i>A. calcoaceticus–baumannii</i>	33	25,0	11	19,3
<i>Citrobacter</i> sp	0	0,0	1	1,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,8	3	5,3
<i>Enterococcus</i> spp	1	0,8	0	0,0
<i>Escherichia coli</i>	6	4,6	6	10,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3,8	5	8,8

<i>Klebsiella</i> sp	9	6,8	5	8,8
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0	3	5,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	7,6	5	8,8
<i>Pseudomonas</i> sp	5	3,8	0	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	1	1,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	36,4	13	22,8
<i>S. coagulase negativa</i>	14	10,6	3	5,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,0	1	1,8
Perfil fenotípico de resistência			p=0,767	
<i>Enterococcus</i> VRE	1	1,0	0	0,0
MRSA	14	13,9	13	37,1
MSSA	1	1,0	0	0,0
ESBL	14	13,9	6	17,1
Carbapenemases	38	37,6	16	45,7
Multirresistência			p=0,025	
Não	80	60,6	24	42,1
Sim	52	39,4	33	57,9
Prescrição			p=0,040	
Empírica	107	84,9	39	70,9
Com evidências	19	15,1	16	29,1

Continuação tabela 4. Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

É notável que a ocorrência de infecções secundárias ou colonizações entre pacientes internados em UTIs é um problema grave e persistente de saúde pública. Como fora demonstrado em um estudo no qual a mortalidade atribuída a pacientes internados em UTI diagnosticados com algum tipo de infecção por *Acinetobacter* sp. foi de 50% e entre os pacientes colonizados foi de 13,6%, com mortalidade total de 30% (HUANG et al, 2018). Corroborando este fato, nesta pesquisa a maioria dos pacientes internados em ambas UTIs estavam infectados e grande proporção em UTI não-Covid (HUANG et al, 2018).

Enfatizando que a problemática associada a ocorrência de Infecções Relacionadas à Assistência (IRAS) à Saúde perpassa e tende a perdurar antes, durante e depois da pandemia. Isso pode ser confirmado ao analisar evidências científicas locais das ocorrências de IRAS, colonizações e contaminações de leitos, anteriores e no período da pandemia de COVID-19 (RIBEIRO et al., 2021; RIBEIRO et al., 2021).

Além disso, a partir da análise dos dados sociodemográficos, clínicos e disponíveis na literatura é possível inferir que as infecções ou colonizações, ocorrem principalmente em pacientes com doença de base severa e pior prognóstico, que são submetidos a procedimentos invasivos como ventilação mecânica, com idades avançadas, em uso de antibióticos de amplo espectro e internados em UTI (HOANG et al, 2018; FALCONI et al., 2020). Logo, o alto número de colonizações detectadas neste estudo em pacientes internados na UTI-Covid pode ser considerado fator predisponente para ocorrência de IRAS, como já demonstrado na

literatura (HOANG et al., 2018; FALCONI et al., 2020; BLOT et al., 2022).

Nesse sentido, é preciso salientar o impacto das IRAS nessa problemática pois, ocorrem quando há falhas na execução dos protocolos assistências através de contaminações cruzadas, aumentando a disseminação de bactérias MDRs e do próprio SARS-CoV-2, causando surtos difíceis de serem controlados e com prejuízos imensuráveis, como aumento da mortalidade e morbidade. E isso durante a pandemia pode ter sido impulsionado pela sobrecarga dos profissionais de saúde (NICOLA et al., 2020; MIMURA; OKA; SAWANO, 2021).

Corroborando esse fato, surto nosocomial causado pela disseminação do SARS-CoV-2 apresentou taxas de mortalidade em torno de 60% (MIMURA; OKA; SAWANO, 2021; ABBAS et al., 2021). Outra pesquisa realizada no Rio de Janeiro revelou que a detecção de bactérias multirresistentes foi considerada um fator de risco para óbito ($p= 0,04$) sendo correlacionada com aproximadamente 40% das mortes. Além disso, a mortalidade associada a ventilação mecânica foi elevada (60%) (PROVENZANO et al., 2021).

Quanto a etiologia observou-se que as cepas mais prevalentes foram bactérias pertencentes ao grupo denominado “ESKAPE” que são bactérias oportunistas com alto grau de patogenicidade e assim, consideradas prioritárias para formulação de novos medicamentos e estratégias para controle (OLIVEIRA et al., 2020). Nesse contexto, devido à alta pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos e desinfetantes as UTIs são fontes importantes para origem e transmissão dos patógenos MDRs, sendo primordial compreender o perfil epidemiológico e de suscetibilidade das colonizações e infecções causadas por estas cepas (DÍAZ et al., 2021).

Dessa forma, os resultados das análises fenotípicas associadas a resistência bacteriana relatados nesta pesquisa merecem atenção, evidenciam maior prevalência da produção de Carbapenemases e detecção de MRSA, podendo explicar o alto nível de multirresistência bacteriana encontrado. Isso pode ser explicado pela capacidade das bactérias gram-negativas produzirem enzimas que hidrolisam os compostos antimicrobianos como as Carbapenemases, codificadas por plasmídeos com alta taxa de transmissão. Essas enzimas tendem a inativar os carbapenêmicos antes que eles provoquem seu efeito terapêutico (BONOMO et al., 2018).

Assim, é crucial destacar que esses medicamentos são uma das últimas opções terapêuticas para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas resistentes a medicamentos e a disseminação de bactérias resistentes a eles é motivo de preocupação crescente (NORDMANN; POIREL, 2019). Não obstante, as infecções por MRSA também representam uma ameaça à saúde global por apresentar um desenvolvimento contínuo à resistência aos antibióticos dificultando o tratamento clínico (GUO et al., 2020).

Além disso, os mecanismos de resistência do MRSA são complexos envolvendo principalmente três aspectos: alteração na permeabilidade da membrana celular, sistema de

efluxo e produção excessiva de enzimas β -lactamases. (VESTERGAARD; FREES; INGMER, 2019). Pode ser considerado um patógeno particularmente mortal por apresentar um grande reservatório de fatores de virulência e moléculas de evasão imunológica associadas a resistência antimicrobiana, resultando em pior prognóstico (GUO et al., 2020).

Nesse contexto, a presença de colonizações ou infecções podem ser associadas a desfechos ruins em pacientes internados em UTI, incluindo aumento da mortalidade. Russo e colaboradores (2021) demonstraram que a colonização por *A. baumannii* foi muito maior em pacientes internados na UTI Covid (63%) em relação aos pacientes presentes na UTI não-Covid (8%), o que corrobora os achados desta pesquisa. Além disso, foi relatado uma taxa de mortalidade de até 64,7% de pacientes com *A. baumannii* internados em UTI-Covid (MONTRUCCHIO et al., 2022).

Outro estudo realizado em São Paulo demonstrou que a infecção por MRSA aumentou durante a pandemia em relação ao cenário pré-pandemia (POLLY et al., 2022). Corroborando com essa informação, foi identificado em uma pesquisa taxas de bacteremia causadas por MRSA aproximadamente 5 vezes maiores em pacientes com Covid-19 em relação aos pacientes sem Covid-19 (ASLAM et al., 2022; HABIB et al., 2022).

Isso reforça que nível elevado de prescrições empíricas pode contribuir para maior pressão seletiva e advento de surtos causados por cepas multirresistentes. Como fora demonstrado em uma meta-análise, em que a maioria dos pacientes com Covid-19 receberam antibióticos (71,9%) apesar das taxas de coinfeção bacteriana (3,5%) e infecções secundárias (14,3%) não justificarem tal medida, por serem muito menores. Podendo refletir diretamente na maior ocorrência de IRAS em hospitais e pior prognóstico (SOUZA et al., 2016; LANGFORD et al., 2020).

Corroborando os dados encontrados nesta pesquisa em que a maioria dos pacientes que morreram receberam prescrições empíricas de antimicrobianos. E além dos prejuízos clínicos as prescrições de antimicrobianos para pacientes colonizados ou com IRAS elevam os gastos hospitalares, incluindo gastos com farmácia, exames laboratoriais e tempo de permanência (ZHEN et al., 2021). Até 2050 estima-se uma perda de capital global causada pela resistência aos antibióticos em aproximadamente US\$ 300 bilhões a US\$ 1 trilhão (BURKI, 2018). Nesse sentido, foi relatado em um estudo uma perda econômica *per capita* atribuída a IRAS de 2.047,07 dólares, principalmente por custos farmacêuticos (US\$ 1.044,39) (LI et al., 2022).

Portanto, avaliando principalmente as evidências científicas descritas a nível local acerca da ocorrência recorrente de infecções e colonizações causadas por bactérias multirresistentes, é crucial que medidas estratégicas que visem a prevenção, a melhoria da qualidade da assistência à saúde e segurança do pacientes sejam implementadas (RIBEIRO et al., 2021; RIBEIRO et al., 2021). Aplicando-se as boas práticas para controle e mitigação

dessas problemáticas já validadas. Assim, podem ser citadas precauções de contato, culturas de vigilância ativas, monitoramento, auditoria e *feedback* de medidas, higiene das mãos, limpeza ambiental e gerenciamento do uso de antimicrobianos (CDC, 2018;).

As limitações desse estudos ocorreram devido à sua natureza retrospectiva, no qual não se pode excluir o viés de seleção ou confusão residual. Além disso, esse trabalho não é um estudo multicêntrico, restringindo-se a um único hospital, podendo apresentar perfil microbiológico e de antibioticoterapia específico do local.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências apresentadas é possível determinar que as infecções foram mais frequentes em pacientes internados em UTI não-Covid e as colonizações em pacientes com complicações da Covid-19. As bactérias pertencentes ao grupo ESKAPE foram as mais prevalentes, com destaque para *S. aureus* e *A. baumannii*. Ressaltando, que foi possível evidenciar a ocorrência semelhante e frequente de multirresistência bacteriana, bem como, detecção fenotípica de Carbapenemases e cepas MRSA. Além disso, a terapia empírica foi altamente frequente entre os pacientes que evoluíram para o óbito.

Dessa forma, a recorrência de infecções secundárias e colonizações bacterianas em pacientes internados em UTI- Covid e não-Covid não devem ser subestimadas. E o conhecimento acerca do perfil clínico, microbiológico e de resistência bacteriana, traz à tona a necessidade da formulação de estratégias holísticas e assertivas para controle e mitigação dessas problemáticas, contribuindo para o melhor prognóstico dos pacientes e melhoria da qualidade e segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Barber S, Sutherland N. DEBATE PACK O'Neill Review into Antibiotic Resistance [Internet]. 2017. Available from: <https://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/CDP-2017-0074/CDP-2017-0074.pdf>
3. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *International Journal of Surgery*. 2020;78(78):185–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>.
4. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, Olaru ID, Gallandat K, Leclerc QJ, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *eLife*. 2021;10(1):1–27. <https://doi.org/10.7554/eLife.64139>.
5. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*. 2012;7(4):1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034953>.
6. World Health Organization. 10 global health issues to track in 2021 [Internet]. www.who.int. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021#:~:text=Speed%20up%20access%20to%20COVID>
7. Mimura K, Oka H, Sawano M. A perspective on hospital-acquired (nosocomial) infection control of COVID-19: usefulness of spatial separation between wards and airborne isolation unit. *Journal of Breath Research*. 2021;15(4):042001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac1721>.
8. Provenzano BC, Bartholo T, Ribeiro-Alves M, Santos APGD, Mafort TT, Castro MCS de, et al. The impact of healthcare-associated infections on COVID-19 mortality: a cohort study from a Brazilian public hospital. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 2021;67(7):997–1002. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210433>.
9. Ribeiro EA, Gales AC, Oliveira APS de, Coelho DD, Oliveira RA de, Pfrimer IAH, et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in the Brazilian Amazon region. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021;54(1):1–5. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0087-2020>.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pará | Cidades e Estados | IBGE [Internet]. www.ibge.gov.br. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pa/>
11. Hospital Regional Público do Araguaia. Hospital Regional Público do Araguaia [Internet]. HRP. 2021. Available from: <https://www.hrpa.org.br/>
12. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. BR Cast [Internet]. BrCAST. 2021. Available from: <http://brcast.org.br/documentos/>
13. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an

international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection : the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde [Internet]. 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/criterios_diagnosticos_infeccoes_assistencia_saude.pdf

15. Martín-Aspas A, Guerrero-Sánchez FM, García-Colchero F, Rodríguez-Roca S, Girón-González J-A. Differential characteristics of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: risk factors, clinical picture, and mortality. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11(1):861–72. <https://doi.org/10.2147/idr.s163944>.

16. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(2):156–67. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>.

17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. GVIMS/GGTES/ANVISA [Internet]. 2017. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4?version=1.0>

18. World Health Organization. Antimicrobials stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries a who practical toolkit antimicrobial stewardship [Internet]. 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf>

19. Huang H, Chen B, Liu G, Ran J, Lian X, Huang X, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2932-5>.

20. Ribeiro EA, Carneiro TL, Andrade AL, Alves JAG. Ocorrência de contaminações por bactérias multirresistentes em leitos hospitalares na Amazônia durante a pandemia de COVID-19. *Saúde (Santa Maria)*. 2021;47(1):1–14. <https://doi.org/10.5902/2236583463270>.

21. Hoang S, Georget A, Asselineau J, Venier A-G, Leroyer C, Rogues AM, et al. Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193300>.

22. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;76(4):1078–84. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>.

23. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt C-E, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2022;70(1):103227. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103227>.

24. Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(3):1–13. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>.
25. Cureño-Díaz MA, Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, Ibáñez-Cervantes G, Rojo-Gutiérrez MI, Moncayo-Coello CV, et al. Impact of the modification of a cleaning and disinfection method of mechanical ventilators of COVID-19 patients and ventilator-associated pneumonia: One year of experience. *American Journal of Infection Control*. 2021;49(12):1474–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.012>.
26. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66(8):1290–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix893>.
27. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):S521–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>.
28. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10(1):1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>.
29. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*. 2019;7(2):1–23. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0057-2018>.
30. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection*. 2021;50(1):83–92. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>.
31. Montrucchio G, Corcione S, Lupia T, Shbaklo N, Olivieri C, Poggioli M, et al. The Burden of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU COVID-19 Patients: A Regional Experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(17):5208. <https://doi.org/10.3390/jcm11175208>.
32. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*. 2022;50(1):32–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>.
33. Aslam S, Asrat H, Liang R, Qiu W, Sunny S, Maro A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Trends and distinguishing characteristics among patients in a healthcare system in New York City. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;1–3. <https://doi.org/10.1017/ice.2022.238>.
34. Habib G, Mahmood K, Gul H, Tariq M, Ain QU, Hayat A, et al. Pathophysiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Superinfection in COVID-19 Patients. *Pathophysiology*. 2022;29(3):405–13. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030032>.
35. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(12):1622–9.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.

36. Souza SCS, Silva DF da, Belei RA, Carrilho CMD de M. Fatores associados à mortalidade de pacientes com enterobactéria resistente aos carbapenêmicos. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2 de abril de 2016 [citado 23 de outubro de 2022];49(2):109-15. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/118394>
37. Zhen X, Stålsby Lundborg C, Sun X, Zhu N, Gu S, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2021;10(5):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00872-w>.
38. Burki TK. Superbugs: An Arms Race Against Bacteria. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(9):668. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30271-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30271-6).
39. Li P, Li Y, Zhang Y, Bao J, Yuan R, Lan H, et al. Economic burden attributable to healthcare-associated infections in tertiary public hospitals of Central China: a multi-centre case-control study. *Epidemiology and Infection*. 2022;150(1):1–4. <https://doi.org/10.1017/s0950268822001340>.
40. CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/>