



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ELIAS E. RIBEIRO

PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: CASOS DE
COINFECÇÕES BACTERIANAS ESKAPE COM SARS-COV-2

Brasília-DF
2022

ELIAS E. RIBEIRO

**PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: CASOS DE
COINFEÇÕES BACTERIANAS ESKAPE COM SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da
Saúde, da Universidade de Brasília, como parte dos
requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel
em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Tanise Vendruscolo Dalmolin

Brasília-DF
2022

ELIAS E. RIBEIRO

**PERFIL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: CASOS DE
COINFEÇÕES BACTERIANAS ESKAPE COM SARS-COV-2**

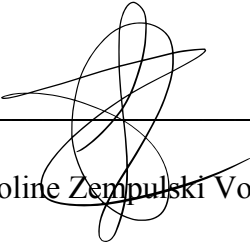
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 03 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Tanise V. Dalmolin

Tanise Vendruscolo Dalmolin (UnB)



Fabiana Caroline Zempulski Volpato (UFRGS)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Pai, ao Filho e ao Espírito Santo pela Divina Providência que me capacitou a versar a respeito deste assunto, que é de suma importância para a nossa ocasião, me conferindo Graça, capacidade e resiliência para o cumprimento de tão grande empreitada.

Agradeço às professoras Dra. Fabiana Brandão Alves Silva e Dra. Tanise Vendruscolo Dalmolin que instigaram em mim o interesse pela ciência, me fazendo ver beleza e importância prática em algo que outrora parecia-me apenas abstração e excesso de informação. Devo muito a ambas pois, por meio delas, consegui me aplicar à escrita científica, descobrindo uma habilidade e potencial que anteriormente eu sequer havia explorado.

Agradeço ao Núcleo de Vida Cristão (NVC), um grupo cristão universitário, paraeclesialístico, cujo foco é trazer força e apoio aos cristãos na Universidade de Brasília frente ao ceticismo contemporâneo. Sou imensamente grato ao Grupo de Estudos (GE-NVC) que estimulou as minhas habilidades de escrita, leitura e oratória, sendo essenciais para que eu conseguisse êxito no aprendizado da escrita científica.

Agradeço a Universidade de Brasília (UnB), por me acolher como aluno e me formar como pessoa, indo muito além do que uma mera fábrica de cérebros cheios de informação, mas um instituto de humanização, de grande importância para o desenvolvimento de uma sociedade justa, plural e acolhedora.

Agradeço à minha família, em especial a minha mãe e a minha namorada, que me apoiaram em todos os instantes dessa longa jornada de graduação, sem duvidar de mim e sempre me motivando a perseverar naquilo em que acredito. Agradeço a minha mãe, Eunice dos Santos Nery Ribeiro, pelas doces garrafas de café bem quentinho que me mantiveram acordado durante o período de produção do presente trabalho. Agradeço a minha namorada, Jéssica Mariza dos Santos Souza, pela compreensão, apoio e carinho nos momentos difíceis; por suportar os meus momentos de reclusão para execução deste trabalho, por me dar mais confiança em mim mesmo, me fazendo entender o quanto sou capaz.

Por fim, creio eu que tenha sido injusto com uma série de pessoas pois serei incapaz de me lembrar de cada ajuda, mesmo que ínfima, que me trouxeram até aqui, contribuindo para a minha formação acadêmica e, também, enquanto ser humano.

“Prometi mostrar-te que há um Ser muito mais sublime do que o nosso espírito e a nossa razão. Ei-lo: é a própria Verdade!”

Sto. Agostinho de Hipona

“A sabedoria é a coisa principal; adquiere, pois, a sabedoria; sim, com tudo o que possuis, adquiere o entendimento. Estima-a, e ela te exaltará; se abraçares, ela te honrará. Ela dará à tua cabeça uma grinalda de graça e uma coroa de glória te entregará”

Provérbios 4:7-9(ARA)

“Toda verdade é prática; a mais abstrata na aparência, a mais elevada, é também a mais prática. Toda verdade é vida, orientação e caminho para a finalidade do ser humano.”

A.D. Sertillanges

RESUMO

A crise da resistência a antibióticos é um fenômeno de extensão global caracterizado pelo surgimento de micro-organismos resistentes a antibióticos, acarretando assim na redução da eficácia da antibioticoterapia. Juntamente com esta crise, existe a problemática das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, as quais são infecções adquiridas em hospitais por pacientes em estado imunológico vulnerável, causando agravos no estado de saúde do paciente, com aumento dos dias de internação e do custo associado ao tratamento e manutenção da saúde do paciente. Dentre os principais patógenos nosocomiais causadores de IRAS, as bactérias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp.) figuram entre as mais preocupantes, segundo a OMS. Paralelamente à crise da resistência aos antibióticos, no dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou estado de emergência de saúde pública de importância internacional, devido à elevada taxa de disseminação da COVID-19, causada pelo SARS-Cov-2. Uma parcela significativa dos pacientes com COVID-19 desenvolve a forma grave da doença, carecendo até mesmo do uso de ventilação mecânica, sendo que nestas condições as IRAS, sobretudo aquelas causadas pelos patógenos de alta periculosidade, como as bactérias ESKAPE, tornam-se fatores importantes de serem analisados, com o intuito de se tomar medidas profiláticas e de gestão de doenças adquiridas em hospitais. Portanto, o objetivo do presente estudo é descrever a frequência e perfil de resistência de cepas pertencentes à sigla ESKAPE em casos de coinfeção com SARS-CoV-2, bem como associar agente etiológico e sítio de infecção.

Palavras-chave: *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacter*; COVID-19; Coinfection; ESKAPE; Antimicrobial resistance

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
1.1 Crise da resistência aos antimicrobianos.....	07
1.2 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e bactérias do grupo ESKAPE	07
1.3 COVID-19: etiologia, patogênese e epidemiologia.....	08
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
3.1 COVID-19 e coinfeções bacterianas.....	12
3.2 <i>Enterococcus faecium</i> e COVID-19.....	12
3.3 <i>Staphylococcus aureus</i> e COVID-19.....	13
3.4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> e COVID-19.....	15
3.5 <i>Acinetobacter baumannii</i> e COVID-19.....	16
3.6 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e COVID-19.....	18
3.7 <i>Enterobacter</i> sp. e COVID-19.....	19
4 CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22
APÊNDICE.....	30
Apêndice 1 - Dados brutos das análises dos artigos selecionados para pesquisa.....	30

1. INTRODUÇÃO

1.1 Crise da resistência aos antimicrobianos

A crise da resistência aos antimicrobianos é um fenômeno contemporâneo de extensão global caracterizado pelo aumento do surgimento de micro-organismos resistentes à ação dos antimicrobianos, levando assim, a um comprometimento de eficácia terapêutica dos tratamentos vigentes (Habbush et al., 2021). Três possíveis fatores explicam a atual crise, a saber: (i) aumento generalizado da prevalência de micro-organismos resistentes; (ii) aumento da conectividade global entre os países, gerando um intercâmbio de patógenos de um país para o outro e (iii) pressão seletiva gerada pelo uso inadvertido e irracional de antimicrobianos (Michael et al., 2014).

Em 2009, o Centro Europeu de Controle de Doenças estimou que a resistência aos antibióticos levou a um saldo de mortes de aproximadamente 25 mil pessoas a cada ano, ocasionando também 2,5 milhões de dias extras de hospitalização (Ferri et al., 2017). O'Neil (2016) estima que em todos os anos morrem aproximadamente 700 mil pessoas no mundo devido a cepas resistentes aos antibióticos em infecções bacterianas comuns, HIV, tuberculose e malária. Na Índia, cerca de 60 mil neonatos morrem por ano por infecções por cepas resistentes à antibióticos. No tocante ao impacto da resistência a antibióticos sobre a economia, neste mesmo estudo há relato de que anualmente ocorrem mais de 2 milhões de infecções por bactérias resistentes aos antibióticos de primeira linha, gerando assim um custo adicional ao sistema de saúde dos EUA de aproximadamente 20 milhões de dólares.

1.2 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e bactérias do grupo ESKAPE

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são um conjunto de doenças infecciosas ocasionadas por micro-organismos oportunistas que infectam pacientes em condições de vulnerabilidade imunológica, podendo acarretar complicações no quadro de saúde do paciente. Dentre as IRAS, destaca-se as infecções de corrente sanguínea associadas a cateter central, infecções de trato urinário associadas à cateter, infecções de sítio cirúrgico, pneumonia hospitalar e pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV) (Monegro, et al., 2021). Dentre o vasto conjunto de patógenos multirresistentes potencialmente causadores de IRAS, destacam-se seis espécies bacterianas de alta preocupação, conhecidas pela sigla ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp. Em 2017 estas espécies foram declaradas prioritárias pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à alta capacidade desses micro-organismos desenvolverem mecanismos de resistência frente a uma série de antimicrobianos, sendo resistentes até mesmo a antibióticos de última linha de defesa, esmerando assim, um maior cuidado da parte da comunidade científica, cujo alerta lhe traz a incumbência de desenvolver novas alternativas para terapia antimicrobiana e mitigação da disseminação da resistência aos antibióticos (Oliveira, et al., 2020).

1.3 COVID-19: etiologia, patogênese e epidemiologia

Paralelamente à crise da resistência aos antimicrobianos, no dia de 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou estado de emergência de saúde pública de importância internacional devido à elevada taxa de disseminação da COVID-19, doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 (sigla do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA positivo de fita simples (+ssRNA) pertencente a ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae* e gênero dos Betacoronavírus (Sharma, et al., 2021).

Quanto à patogênese da COVID-19, sabe-se que a mesma tem o seu início a partir do contato entre o patógeno com as vias respiratórias do hospedeiro. Estruturalmente, o SARS-CoV-2 é munido de artifícios que viabilizam a invasão às células do hospedeiro, como a proteína Spike que efetua a ligação aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 presente na superfície celular do hospedeiro. Após a ativação da proteína Spike mediada pela interação do vírus com a protease transmembrana serina 2 completa-se o processo de infecção da célula (Kumar; Khodor, 2020).

No tocante epidemiologia da doença, desde o início da pandemia de COVID-19, já foram relatados aproximadamente 500 milhões de casos confirmados da doença e 6 milhões de mortes, segundo dados da OMS (OMS, 2022). No que concerne à taxa de pacientes infectados, sabe-se que há uma quantidade considerável de pacientes que carecem de hospitalização, precisando até mesmo do uso de ventilação mecânica. Em um amplo estudo realizado por uma equipe de pesquisa brasileira relata que de 850 casos de admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 667 (32,5%) pacientes precisaram da utilização de ventilação mecânica (Marcolino et al., 2021). Outro estudo realizado na Itália relataram um total de 556 (16%) pacientes admitidos em UTI com sintomas de hipóxia, de um total de 3420 pacientes que testaram positivo para COVID-19 (Grasselli et al., 2020).

Nesse sentido, observa-se uma correlação entre COVID-19 e IRAS, uma vez que existe considerável número de pacientes internados em UTI, sendo este um ambiente propício para aquisição de infecções, sobretudo em casos de uso de ventilação mecânica (Ramos et al., 2021). Dentro do problema das IRAS, existe também a questão da resistência aos antibióticos, que pode agravar o estado do paciente internado, podendo até mesmo levar a óbitos, sobretudo quando ocasionados por patógenos multirresistentes pertencentes à sigla ESKAPE.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi descrever a frequência e perfil de resistência de cepas pertencentes à sigla ESKAPE em casos de coinfeção com SARS-CoV-2, bem como associar agente etiológico e sítio de infecção.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura baseada no modelo PRISMA. Para coleta dos dados utilizou-se a base de dados de artigos científicos PubMed, empregando os seguintes descritores no mecanismo de busca avançada: *Enterococcus faecium*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacter*; COVID-19; Coinfection; ESKAPE; Antimicrobial resistance. O tempo de pesquisa foi definido entre o dia de início da pandemia (30 de janeiro de 2020) e o dia em que foram coletados os artigos na base de dados (05 de abril de 2022).

Como critério de inclusão foram selecionados artigos de revisão ou estudos observacionais que descrevessem a prevalência da coinfeção de cepas resistentes das espécies bacterianas pertencentes à sigla ESKAPE em casos de COVID-19. Foram excluídos do estudo artigos duplicados e que não se relacionavam com a pergunta da pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca na base de dados foram recuperadas 216 publicações. Após leitura do título e resumo foram selecionados 98 artigos para leitura do texto na íntegra. Foram considerados elegíveis para a pesquisa 53 artigos, conforme fluxograma da Figura 1.

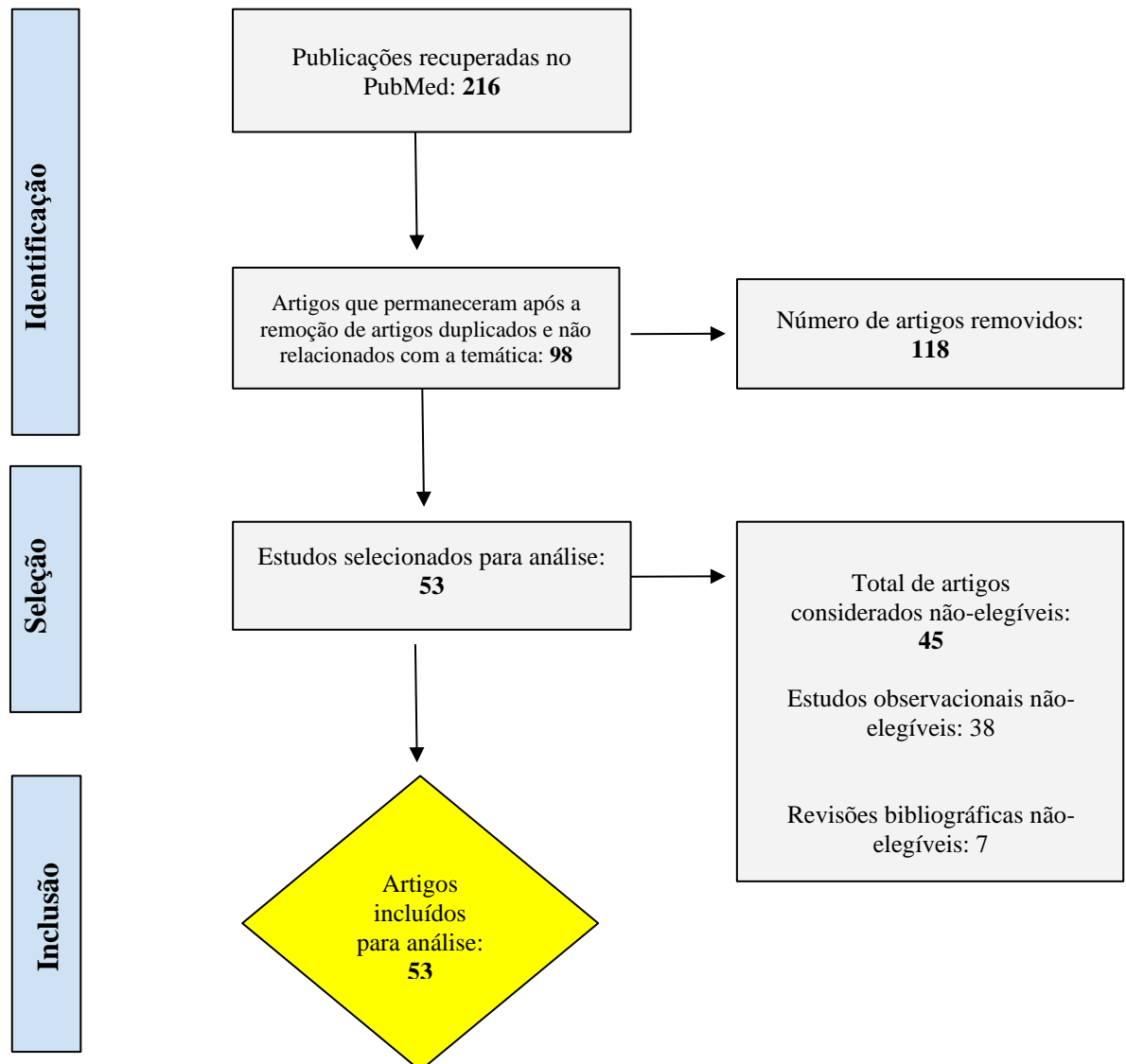


Figura 1. Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos na pesquisa baseado no método PRISMA.

Quanto à abrangência geográfica dos estudos observacionais, foram incluídos artigos dos seguintes países: Reino do Bahrein, Alemanha, Grécia, China, Espanha, Índia, Turquia, Itália, Estados Unidos, Irã, Inglaterra, Egito, Emirados Árabes Unidos, Brunei Darussalam, Paquistão, Coréia do Sul, Romênia, Arábia Saudita, Brasil e França.

3.1 COVID-19 x Coinfecções bacterianas

A coinfeção é o estado de infecção simultânea entre dois patógenos, normalmente ocasionado por patógenos nosocomiais oportunistas que infectam pacientes imunossuprimidos, causando IRAS. No tocante às coinfecções bacterianas com o SARS-CoV-2, vários estudos têm associado alguns aspectos demográficos e laboratoriais como fatores predisponentes para contraí-las. Alguns estudos mostram que a maior parte dos pacientes com COVID-19 que apresentaram coinfecções bacterianas eram homens entre 50 a 70 anos de idade, apresentando comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus, doenças crônicas do coração, rins, fígado, pulmão e câncer. Além das comorbidades, há ainda outros fatores importantes, como o tabagismo e uso de imunossupressores (Garcia-Vidal et al., 2020; Protonotariou et al., 2021). No que diz respeito às características laboratoriais, sabe-se que pacientes com COVID-19 em estado crítico, o nível de linfócitos é mais baixo que em paciente leves e moderados. Além disso, outros marcadores laboratoriais, como níveis elevados de proteína C reativa (PCR), D-dímero, ferritina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) também foram considerados como marcadores de gravidade da doença (Ramadan et al., 2020).

Com o surgimento da pandemia de COVID-19, houve o aumento do número de pacientes hospitalizados, carecendo até mesmo de ventilação mecânica e intubação. Desta forma, o risco de coinfecções de patógenos bacterianos multirresistentes com SARS-Cov-2 aumentou.

3.2 *Enterococcus faecium* e COVID-19

Para análise do perfil de resistência de *Enterococcus faecium* em casos de coinfeção com SARS-Cov-2, foram utilizados 10 estudos observacionais e 1 metanálise. Os estudos têm relatado uma presença significativa de cepas de *E. faecium* resistentes a múltiplos antibióticos, dentre eles vancomicina (8), aminoglicosídeos (3), ampicilina (2), penicilina G (1), ciprofloxacino (1), levofloxacino (1) e eritromicina (1) (Li et al., 2020; Saeed et al., 2021), conforme Figura 2.

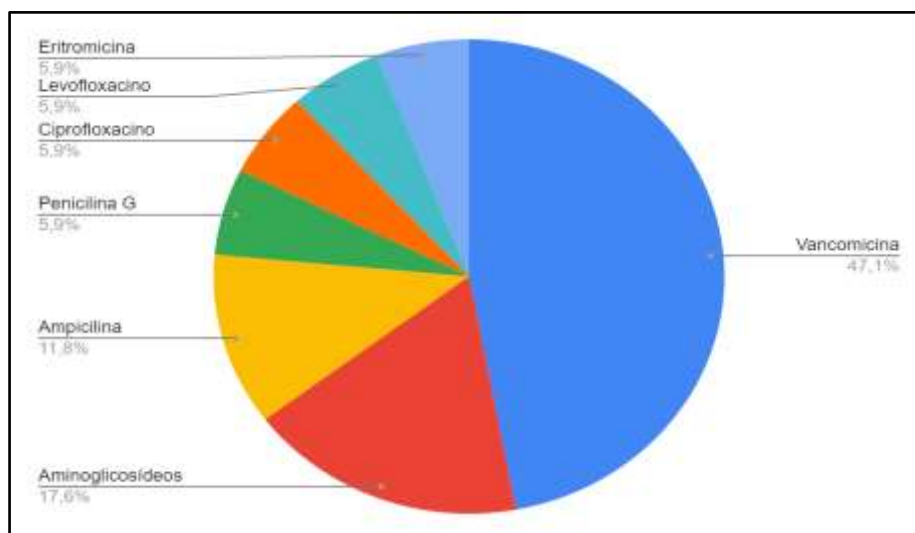


Figura 2. Perfil de resistência de isolados de *E. faecium* em pacientes com COVID-19.

Além disso, Rothe e colaboradores encontraram duas cepas expressando o gene *VanB*, o qual confere resistência à vancomicina (Rothe et al., 2020). A maior parte dos estudos relataram a presença do *E. faecium* resistentes à vancomicina, sendo um dado preocupante, uma vez que a vancomicina é um antibiótico de amplo espectro. Além disso, pode ocasionar modificações na microbiota do trato gastrointestinal, selecionando cepas comensais oportunistas de *E. faecium* multirresistentes, podendo elevar o risco de bacteremia causada por este patógeno. Isso pode gerar sérias complicações, sobretudo, para pacientes imunossuprimidos, com aumento do tempo de hospitalização e, consecutivamente, o custo do tratamento (Miller et al., 2020).

No tocante tipo de amostra relatadas nos estudos as principais foram sangue (7), urina (4), amostras respiratórias (escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, líquido pleural, etc) (2). Estes achados relacionam-se com sítio de infecção de *E. faecium*, que têm sido majoritariamente encontrados em bacteremias (sangue) e infecções do trato urinário (Falcone et al., 2020; Karatas et al., 2021; Rothe et al., 2020; Westblade et al., 2021).

3.3 *Staphylococcus aureus* e COVID-19

No tocante frequência de relatos de cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* em coinfeções com SARS-Cov-2, foram encontrados 25 estudos, sendo destes, 24 observacionais e 1 metanálise. Foram relatados um perfil resistente a múltiplos antibióticos, como: Meticilina (21), Gentamicina (06), Ciprofloxacino (06), Clindamicina (05), Cefoxitina (04), Eritromicina (04), Penicilina (03), Trimetoprima/Sulfametoxazol (03), Tetraciclina (03), Cotrimoxazol (02),

Amicacina (02), Levofloxacino (02), Oxacilina (01), Linezolida (01), Amoxicilina (01), Amoxicilina/Clavulanato (01), Piperacilina/Tazobactam (01), Cefotaxima (01), Ceftriaxona (01), Ceftazidima (01), Cefepime (01), Tobramicina (01), Ácido fusídico (01), Imipenem (01), Nitrofurantoína (01), Vancomicina (01), Cefazolina (01) e Meropenem (01), conforme Figura 3.

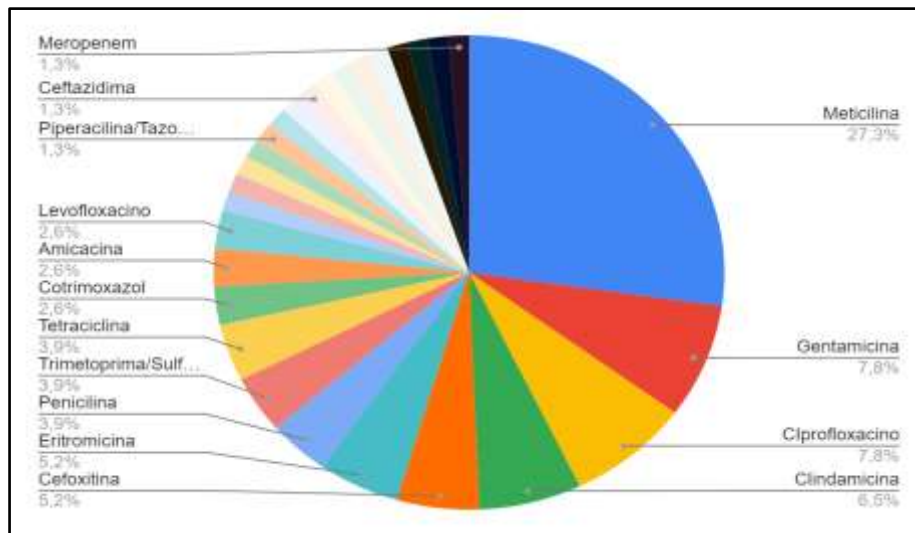


Figura 3. Perfil de resistência de isolados de *S. aureus* em pacientes com COVID-19.

Surpreendentemente, observou-se que aproximadamente 30% dos estudos analisados para casos de coinfeção com *S. aureus* relataram o isolamento de cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes a metilina). Este fato é de elevada preocupação, uma vez que *S. aureus* é uma espécie bacteriana amplamente presente na microbiota normal em humanos e animais, podendo gerar infecções, tanto adquiridas em comunidade quanto em hospital, estando também relacionadas a maior taxa de mortalidade e IRAS (Lakhundi et al., 2018).

No que concerne às amostras coletadas e suas possíveis associações com o sítio de infecção, vários estudos observacionais têm relatado o isolamento de *S. aureus* a partir de amostras de sangue (10), urina (03) e amostras respiratórias (17). Sabe-se que *S. aureus* é uma das espécies bacterianas mais isoladas em casos de pneumonia grave causada pela COVID-19, sendo que esse dado corrobora com o número de relatos de isolados deste patógeno em amostras respiratórias (Elabbadi et al., 2021). Um estudo realizado na Índia buscou analisar o perfil das coinfeções bacterianas em crianças com COVID-19 e surpreendentemente, isolados de MRSA foram os mais frequentemente isolados em amostras respiratórias, de sangue e de

líquido ceforraquidiano (LCR), estando associado também a pneumonia, meningite, encefalite, entre outros (Raychaudhuri et al., 2021).

3.4 *Klebsiella pneumoniae* e COVID-19

Para análise da frequência de relatos de resistência de *Klebsiella pneumoniae*, foram analisados 28 estudos, sendo 27 observacionais e 1 metanálise. *K. pneumoniae* apresentou um perfil multirresistente, apresentando resistência frente aos Carbapenêmicos (23), Cefalosporinas de 1ª geração [Cefalotina e Cefazolina] (6), Cefalosporinas de 2ª geração [Cefoxitina e Cefuroxima] (9), Cefalosporinas de 3ª geração [Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefoperazona, Ceftazidima, Cefixima e Ceftizoxima] (28), Cefalosporina de 4ª geração [Cefepima] (7), Piperacilina/Tazobactam (13), Gentamicina (13), Amicacina (12), Ciprofloxacino (12), Trimetoprima/Sulfametoxazol (10), Fosfomicina (02), Colistina (5), Ampicilina (8), Amoxicilina (6), Levofloxacino (7), Aztreonam (4), Nitrofurantoína (4), Tobramicina (3), Tigeciclina (3), Cloranfenicol (2), Tetraciclina (2), Minociclina (1), Eritromicina (1), Clindamicina (1), Trimoxazol (1) e Ácido nalidíxico (1), conforme Figura 4.

Percebe-se que há elevada taxa de resistência às cefalosporinas e aos carbapenêmicos, sendo possível, também, observar uma quantidade considerável de relatos de resistência à colistina, um potente antibiótico de última escolha para tratamento de doenças causadas por patógenos multirresistentes.

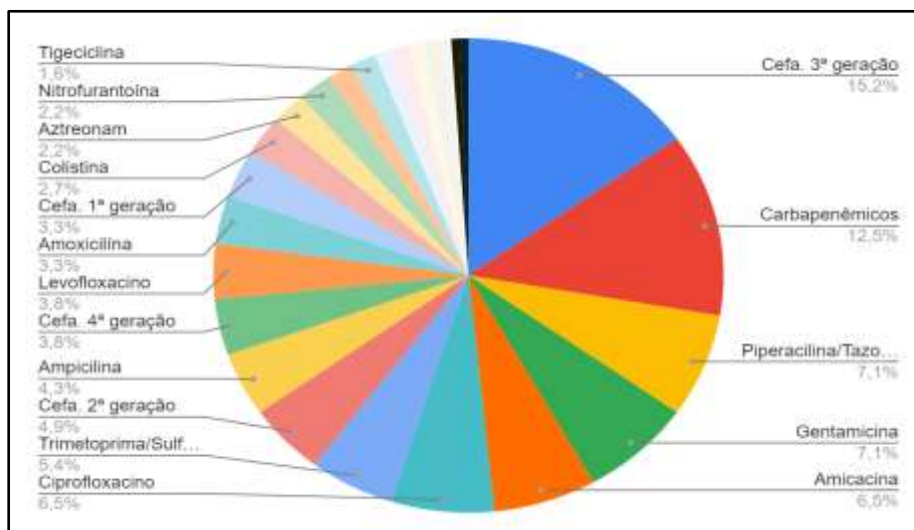


Figura 4. Perfil de resistência de isolados de *K. pneumoniae* em pacientes com COVID-19.

Em um amplo estudo de revisão sistemática destacam-se como fatores de risco associados a infecções por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos o maior tempo de internação, internação em UTI, ventilação mecânica, dentre outros (Liu et al., 2018). No que diz respeito à resistência as cefalosporinas, este perfil está geralmente associado a cepas produtoras de ESBL (beta-lactamases de espectro estendido), onde o aumento da sua disseminação acarreta na diminuição do arsenal terapêutico frente a infecções por *K. pneumoniae*, restando assim, o uso de carbapenêmicos, os quais também têm aumentado a resistência (Chong et al., 2018).

Em análises de expressão gênica foram encontrados genes que codificam enzimas que hidrolisam parte da estrutura química de alguns antibióticos, reduzindo assim a sua eficácia. Os perfis de resistência ESBL e de carbapenemases como KPC, NDM-1 e OXA-48 foram amplamente encontrados em diversos estudos (Arcari et al., 2021; Codjoe; Donkor, 2017; Falcone et al., 2020; Kariyawasam et al., 2022; Segala et al., 2021).

No que diz respeito às amostras as quais os isolados foram recuperados podemos citar como principais as de sangue (22), amostras respiratórias (20) e urina (08). Também foram relatadas cepas de *K. pneumoniae* isoladas de amostras atípicas como swab retal (03) e swab de ferida (01). Em um estudo realizado na Itália, observou-se que isolados de *K. pneumoniae* estiveram amplamente associados a bacteremias, pneumonia associada à ventilação mecânica, pneumonia adquirida em hospital, infecções do trato urinário e infecção bacteriana aguda de estruturas moles (Falcone, et al., 2020). Estes achados corroboram com os tipos de amostras supracitados.

3.5 *Acinetobacter baumannii* e COVID-19

Foram utilizados 21 artigos, sendo 20 observacionais e 1 metanálise. De um modo geral, foi relatado um perfil multirresistente de *Acinetobacter baumannii*, sendo os antimicrobianos: Cefalosporinas de 3ª geração (17), Carbapenêmicos (17), Amicacina (11), Ciprofloxacino (11), Gentamicina (10), Piperacilina (09), Levofloxacino (07), Cefalosporinas de 4ª geração (06), Trimetoprima/Sulfametoxazol (06), Ampicilina (06), Cefalosporinas de 2ª geração (05) Amoxicilina (04), Nitrofurantoína (04), Aztreonam (03), Colistina (02), Cotrimoxazol (02), Cefalosporinas de 1ª geração (02), Tigeciclina (02), Tobramicina (01), Clindamicina (01), Eritromicina (01), Tetraciclina (01) e Ácido Nalidíxico (01), conforme Figura 5.

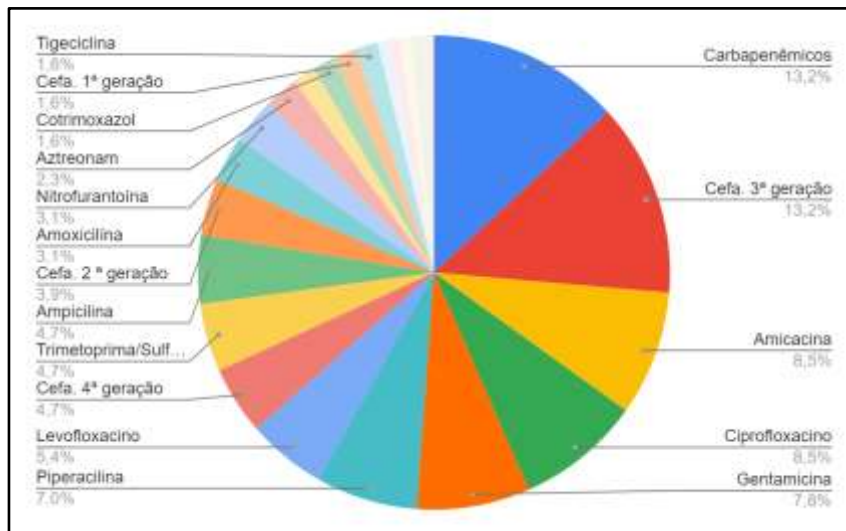


Figura 5. Perfil de resistência de isolados de *A. baumannii* em pacientes com COVID-19

Muitos estudos têm relatado um perfil de *A. baumannii* completamente resistente, sendo sensível apenas à colistina (Kariyawasam et al., 2022; Nebreda-Mayoral et al., 2020; Sharifipour et al., 2020). Após análise dos dados dos estudos foi possível observar uma grande taxa de resistência frente aos carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração.

A. baumannii é uma espécie bacteriana Gram-negativa muito comum em ambientes hospitalares, com alta capacidade adaptativa, sendo capaz até mesmo de resistir ao estresse ocasionados por desinfecções constantes em ambientes hospitalares, tornando-a um enorme fator de risco para pacientes hospitalizados. Esta bactéria vem apresentando corriqueiramente um fenótipo produtor de beta-lactamase de amplo espectro e de resistência aos carbapenêmicos que pode ocorrer através de alterações nas proteínas de ligação à penicilina, diminuição da permeabilidade da membrana externa, superexpressão de bombas de efluxo e produção de carbapenemases (Nguyen; Joshi, 2021).

Referente às amostras de recuperação deste patógeno, observou-se principalmente sangue (13), amostras respiratórias (14), urina (07), swab de ferida (01). Estudo realizado na Grécia relatou que *A. baumannii* foi o patógeno mais frequentemente isolado em infecções da corrente sanguínea (bacteremia) de pacientes com COVID-19 hospitalizados e internados em UTI (Protonotariou et al., 2021). Outro estudo realizado no Irã, com pacientes admitidos no hospital e na UTI com COVID-19, buscou relatar o perfil das coinfeções bacterianas do trato respiratório e observou que 90% dos pacientes foram infectados por cepas multirresistentes de *A. baumannii*, estando associadas a elevada mortalidade. Este patógeno também está associado a uma série de casos de PAV, corroborando com o elevado número de amostras respiratórias

as quais foram isoladas *A. baumannii* (Lima et al., 2020; Rangel et al., 2021; Sharifipour et al., 2020; Westblade et al., 2021).

3.6 *Pseudomonas aeruginosa* e COVID-19

O perfil de resistência de *Pseudomonas aeruginosa* foi analisado em 23 estudos, sendo 22 observacionais e 1 metanálise. *P. aeruginosa* apresentou um perfil multirresistente, sendo resistente aos seguintes antibióticos: Cefalosporinas de 3ª geração (19), Cefalosporinas de 2ª geração (05), Cefalosporinas de 1ª geração (03), Carbapenêmicos (18), Ciprofloxacino (09), Piperacilina/Tazobactam (09), Cefalosporinas de 4ª geração (08), Amicacina (07), Gentamicina (07), Levofloxacino (04), Ampicilina (04), Colistina (03), Trimetoprima/Sulfametoxazol (03), Aztreonam (02), Amoxicilina (02), Nitrofurantoína (02), Tigeciclina (02), Tobramicina (02), Eritromicina (01), Clindamicina (01), Ticarcilina/Clavulanato (01) e Ácido Nalidíxico (01), conforme Figura 6.

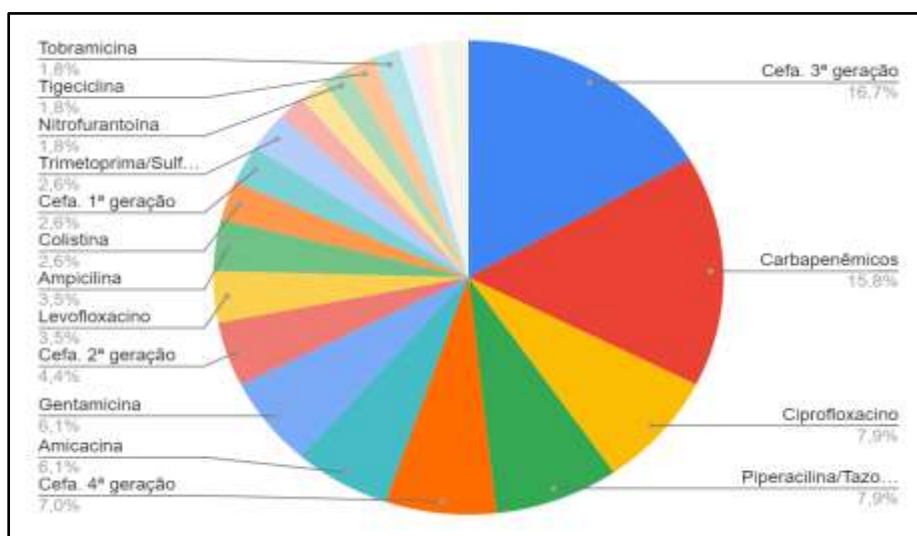


Figura 6. Perfil de resistência de isolados de *P. aeruginosa* em pacientes com COVID-19

Dentre os estudos analisados, vários relataram um perfil multirresistente, sobretudo, à cefalosporinas, carbapenêmicos e β -lactâmicos em geral (Falcone et al., 2020; Garcia-Vidal et al., 2021; Hughes et al., 2020; Kariyawasam et al., 2022; Saeed et al., 2021; Sang et al., 2021). Um grupo de pesquisa brasileiro buscou caracterizar os mecanismos de resistência aos carbapenêmicos em isolados de *P. aeruginosa*, encontrando três mecanismos de resistência: superexpressão de bombas de efluxo, expressão de genes AmpC de resistência aos β -lactâmicos e mutações oprD de perda de porinas, diminuindo assim a permeabilidade da membrana (Cacci et al., 2016).

Quanto às amostras nas quais foram encontradas cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*, foram relatadas de sangue (12), amostras respiratórias (17), urina (09) e swab de ferida (03). Alguns

estudos têm relatado a presença de cepas de *P. aeruginosa*, em bacteremias, infecções pulmonares, PAV e ITU (Garcia-Vidal, et al., 2021; Lansbury, et al., 2020; Li, et al., 2020; Protonotariou, et al., 2021)

3.7 *Enterobacter* sp. e COVID-19

Um total de 11 estudos foram encontrados relatando o perfil de resistência de *Enterobacter* sp., sendo 10 observacionais e 1 meta-análise. Dentre estes estudos, majoritariamente, se têm relatado um perfil de resistência a múltiplos antibióticos, sendo eles: Carbapenêmicos (5), Ceftazidima (03), Ceftriaxona (02), Cefepima (02), Piperacilina (02), Gentamicina (02), Ciprofloxacino (02), Amicacina (02), Colistina (02), Amoxicilina (1), Cefoxitina (1), Eritromicina (1), Clindamicina (1), Cefotaxima (1), Ceftazoxima (01), Levofloxacino (01), Tobramicina (01), Aztreonam (01) e Tigeciclina (01), conforme Figura 7.

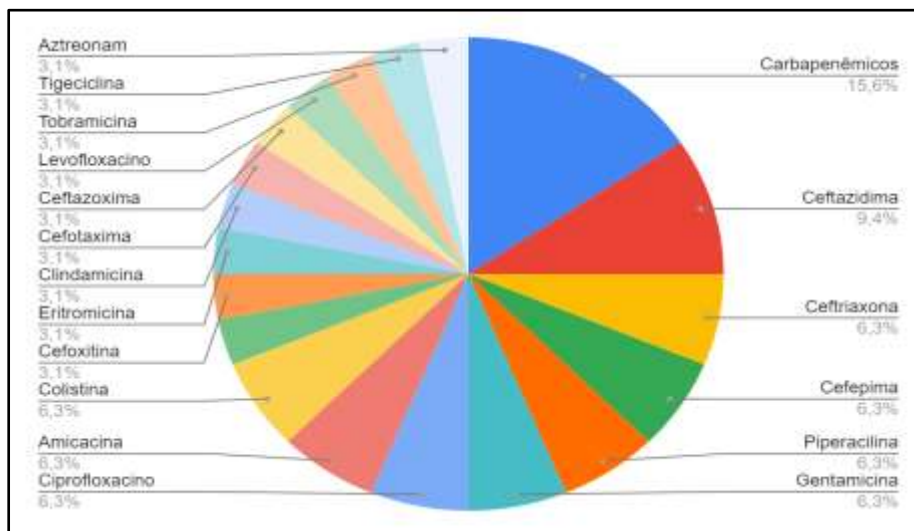


Figura 7. Perfil de resistência de isolados de *Enterobacter* sp. em pacientes com COVID-19

Vários estudos têm relatado um perfil multirresistente, sobretudo, frente aos carbapenêmicos, cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e β -lactâmicos em geral (Baskaran et al., 2021; Jacoby, 2009; Kariyawasam et al., 2022; Liu et al., 2021; Miltgen et al., 2021; Protonotariou et al., 2021; Saeed et al., 2021).

Uma vez que *Enterobacter* sp. é um gênero de bactérias comensais oportunistas de plantas e humanos, eleva-se o risco de infecções ocasionadas, tanto por alimentos contaminados de origem vegetal, quanto em hospitais, podendo ocasionar contaminações em preparações parenterais e em outros utensílios hospitalares, e gerar infecções graves e persistentes devido ao seu nível de resistência a múltiplos antibióticos (Regli et al., 2019).

Quanto às amostras que as cepas foram isoladas, relatou-se sangue (05), amostras respiratórias (08), urina (01) e fezes (01). Protonotariou e colaboradores (2021) relatam a presença de duas cepas de *Enterobacter* sp. multirresistentes em bacteremias. Em um outro estudo, foi relatado a presença de *Enterobacter cloacae*, produtora de NDM, causando infecção pulmonar em pacientes internados, submetidos a intubação (Nori et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

Diante da revisão da literatura, podemos observar um extenso perfil de resistência a antibióticos em todas as espécies bacterianas da sigla ESKAPE. Cabe destacar o elevado número de relatos de *E. faecium* resistente a vancomicina, *S. aureus* resistentes a meticilina, *A. baumannii* resistente a amicacina e fluoroquinolonas, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* sp. resistentes aos carbapenêmicos. De um modo geral, todos os patógenos analisados estavam relacionados com infecções de corrente sanguínea, infecção do trato urinário e infecções pulmonares.

Existem vários fatores predisponentes para aquisição de coinfeções bacterianas, sendo relacionados tanto com características demográficas quanto laboratoriais, servindo assim de marcadores de gravidade da doença. É de suma importância a compreensão prévia, tanto destes preditores de gravidade da doença quanto dos possíveis patógenos presentes em ambientes hospitalares, bem como os seus perfis de resistência, a fim de que se tome medidas profiláticas para se evitar coinfeções e também para se promover o uso racional de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- Abdollahi, A., Aliramezani, A., Salehi, M., Norouzi Shadehi, M., Ghourchian, S., & Douraghi, M. (2021). Co-infection of ST2IP carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with SARS-CoV-2 in the patients admitted to a Tehran tertiary referral hospital. *BMC infectious diseases*, *21*(1), 927. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06642-2>
- Ahmed, N., Khan, M., Saleem, W., Karobari, M. I., Mohamed, R. N., Heboyan, A., Rabaan, A. A., Mutair, A. A., Alhumaid, S., Alsadiq, S. A., Bueid, A. S., Santali, E. Y., & Alestad, J. H. (2022). Evaluation of Bi-Lateral Co-Infections and Antibiotic Resistance Rates among COVID-19 Patients. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 276. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020276>
- Alataby, H., Atemnkeng, F., Bains, S. S., Kenne, F. M., Diaz, K., & Nfonoyim, J. (2020). A COVID-19 Case Complicated by *Candida dubliniensis* and *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Journal of medical cases*, *11*(12), 403–406. <https://doi.org/10.14740/jmc3588>
- Arcari, G., Raponi, G., Sacco, F., Bibbolino, G., Di Lella, F. M., Alessandri, F., Coletti, M., Trancassini, M., Deales, A., Pugliese, F., Antonelli, G., & Carattoli, A. (2021). *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *International journal of antimicrobial agents*, *57*(1), 106245. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106245>
- Aydemir, O., Aydemir, Y., Şahin, E. Ö., Şahin, F., Koroglu, M., & Erdem, A. F. (2022). Secondary bacterial infections in patients with coronavirus disease 2019-associated pneumonia. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, *68*(2), 142–146. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210745>
- Bashir, A., Abdullah, M. S., Momin, N. R., Chong, P. L., Asli, R., Ivan, B. M., & Chong, V. H. (2021). Prevalence of primary bacterial co-infections among patients with COVID-19 in Brunei Darussalam. *Western Pacific surveillance and response journal : WPSAR*, *12*(3), 65–70. <https://doi.org/10.5365/wpsar.2021.12.3.856>
- Baskaran, V., Lawrence, H., Lansbury, L. E., Webb, K., Safavi, S., Zainuddin, N. I., Huq, T., Eggleston, C., Ellis, J., Thakker, C., Charles, B., Boyd, S., Williams, T., Phillips, C., Redmore, E., Platt, S., Hamilton, E., Barr, A., Venyo, L., Wilson, P., ... Lim, W. S. (2021). Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *Journal of medical microbiology*, *70*(4), 001350. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001350>
- Cacci, L. C., Chuster, S. G., Martins, N., Carmo, P. R., Girão, V. B., Nouér, S. A., Freitas, W. V., Matos, J. A., Magalhães, A. C., Ferreira, A. L., Picão, R. C., & Moreira, B. M. (2016). Mechanisms of carbapenem resistance in endemic *Pseudomonas aeruginosa* isolates after an SPM-1 metallo- β -lactamase producing strain subsided in an intensive care unit of a teaching hospital in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, *111*(9), 551–558. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160116>
- Chong, Y., Shimoda, S., & Shimono, N. (2018). Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and*

evolutionary genetics in infectious diseases, 61, 185–188.
<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.005>

Codjoe, F. S., & Donkor, E. S. (2017). Carbapenem Resistance: A Review. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>

Contou, D., Claudinon, A., Pajot, O., Micaëlo, M., Longuet Flandre, P., Dubert, M., Cally, R., Logre, E., Fraissé, M., Mentec, H., & Plantefève, G. (2020). Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of intensive care*, 10(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>

Costa, R., Lamas, C., Simvoulidis, L., Espanha, C. A., Moreira, L., Bonancim, R., Weber, J., Ramos, M., Silva, E., & Oliveira, L. P. (2022). 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 Sao Paulo*, 64, e6. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264006>

Cultrera, R., Barozzi, A., Libanore, M., Marangoni, E., Pora, R., Quarta, B., Spadaro, S., Ragazzi, R., Marra, A., Segala, D., & Volta, C. A. (2021). Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *International journal of environmental research and public health*, 18(8), 4358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084358>

Davin-Regli, A., Lavigne, J. P., & Pagès, J. M. (2019). Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clinical microbiology reviews*, 32(4), e00002-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-19>

De Oliveira, D., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>

Dumitru, I. M., Dumitrascu, M., Vlad, N. D., Cernat, R. C., Ilie-Serban, C., Hangan, A., Slujitoru, R. E., Gherghina, A., Mitroi-Maxim, C., Curtali, L., Carp, D. S., Dumitrescu, A., Mitan, R., Lesanu, R., & Rugina, S. (2021). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Associated with COVID-19. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(5), 561. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050561>

Elabbadi, A., Turpin, M., Gerotziakas, G. T., Teulier, M., Voiriot, G., & Fartoukh, M. (2021). Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*, 49(3), 559–562. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>

Empaire, G. D., Guzman Siritt, M. E., Rosenthal, V. D., Pérez, F., Ruiz, Y., Díaz, C., Di Silvestre, G., Salinas, E., & Orozco, N. (2017). Multicenter prospective study on device-associated infection rates and bacterial resistance in intensive care units of Venezuela: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *International health*, 9(1), 44–49. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihw049>

ENGLAND. Jim O'Neil. Wellcome Trust (org.). **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. London: Government Of The United Kingdom, 2016. 84 p. Disponível em: <https://apo.org.au/node/63983>. Acesso em: 31 mar. 2022.

Ferri, M., Ranucci, E., Romagnoli, P., & Giaccone, V. (2017). Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2857–2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>

Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., Marco, F., ... COVID-19 Researchers Group (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>

Gomez-Simmonds, A., Annavaajhala, M. K., McConville, T. H., Dietz, D. E., Shoucri, S. M., Laracy, J. C., Rozenberg, F. D., Nelson, B., Greendyke, W. G., Furuya, E. Y., Whittier, S., & Uhlemann, A. C. (2021). Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(2), 380–384. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa466>

Grasselli, G., Pesenti, A., & Cecconi, M. (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*, 323(16), 1545–1546. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>

Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. [Updated 2021 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 141-154, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(10), 1395–1399. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>

Jacoby G. A. (2009). AmpC beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 161–182. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>

Jeong, S., Lee, N., Park, Y., Kim, J., Jeon, K., Park, M. J., & Song, W. (2022). Prevalence and Clinical Impact of Coinfection in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Korea. *Viruses*, 14(2), 446. <https://doi.org/10.3390/v14020446>

Kampmeier, S., Tönnies, H., Correa-Martinez, C. L., Mellmann, A., & Schwierzeck, V. (2020). A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00820-8>

- Karataş, M., Yaşar-Duman, M., Tünger, A., Çilli, F., Aydemir, Ş., & Özenci, V. (2021). Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00454-7>
- Kariyawasam, R. M., Julien, D. A., Jelinski, D. C., Larose, S. L., Rennert-May, E., Conly, J. M., Dingle, T. C., Chen, J. Z., Tyrrell, G. J., Ronksley, P. E., & Barkema, H. W. (2022). Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrobial resistance and infection control*, 11(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01085-z>
- Kubin, C. J., McConville, T. H., Dietz, D., Zucker, J., May, M., Nelson, B., Istorico, E., Bartram, L., Small-Saunders, J., Sobieszczyk, M. E., Gomez-Simmonds, A., & Uhlemann, A. C. (2021). Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open forum infectious diseases*, 8(6), ofab201. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab201>
- KUMAR, Manoj; KHODOR, Souhaila Al. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal Of Translational Medicine*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-10, 15 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>.
- Lai, C. C., Chen, S. Y., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2021). Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *International journal of antimicrobial agents*, 57(4), 106324. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Li, J., Wang, J., Yang, Y., Cai, P., Cao, J., Cai, X., & Zhang, Y. (2020). Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*, 9(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Lima, W. G., Brito, J., & da Cruz Nizer, W. S. (2020). Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Medical hypotheses*, 144, 110139. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110139>
- Liu, H. H., Yaron, D., Piraino, A. S., & Kapelusznik, L. (2021). Bacterial and fungal growth in sputum cultures from 165 COVID-19 pneumonia patients requiring intubation: evidence for antimicrobial resistance development and analysis of risk factors. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00472-5>

Liu, P., Li, X., Luo, M., Xu, X., Su, K., Chen, S., Qing, Y., Li, Y., & Qiu, J. (2018). Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microbial drug resistance* (Larchmont, N.Y.), 24(2), 190–198. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0061>

Mahmoudi H. (2020). Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*, 15, Doc35. <https://doi.org/10.3205/dgkh000370>

Marcolino, M. S., Ziegelmann, P. K., Souza-Silva, M., Nascimento, I., Oliveira, L. M., Monteiro, L. S., Sales, T., Ruschel, K. B., Martins, K., Etges, A., Molina, I., Polanczyk, C. A., & Brazilian COVID-19 Registry Investigators (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 107, 300–310. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.019>

McNeil, J. C., Flores, A. R., Kaplan, S. L., & Hulten, K. G. (2021). The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group a Streptococcus, Streptococcus Pneumoniae and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 40(8), e313–e316. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003195>

Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers in public health*, 2, 145. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>

Miller, W. R., Murray, B. E., Rice, L. B., & Arias, C. A. (2020). Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infectious disease clinics of North America*, 34(4), 751–771. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.004>

Miltgen, G., Garrigos, T., Cholley, P., Deleume, M., Allou, N., Allyn, J., Wilkinson, D. A., Lugagne, N., Belmonte, O., Bertrand, X., Hocquet, D., & Mavingui, P. (2021). Nosocomial cluster of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in an intensive care unit dedicated COVID-19. *Antimicrobial resistance and infection control*, 10(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01022-6>

Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital Acquired Infections. [Updated 2021 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/?report=classic>

Montrucchio, G., Corcione, S., Sales, G., Curtoni, A., De Rosa, F. G., & Brazzi, L. (2020). Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *Journal of global antimicrobial resistance*, 23, 398–400. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>

Moradi, N., Kazemi, N., Ghaemi, M., & Mirzaei, B. (2021). Frequency and antimicrobial resistance pattern of bacterial isolates from patients with COVID-19 in two hospitals of Zanjan. *Iranian journal of microbiology*, 13(6), 769–778. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i6.8078>

Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A. (2020). Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital

in the Community of Castilla y León, Spain. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, S0213-005X(20)30404-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

Nguyen, M., & Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of applied microbiology*, 131(6), 2715–2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>

Nori, P., Szymczak, W., Puius, Y., Sharma, A., Cowman, K., Gialanella, P., Fleischner, Z., Corpuz, M., Torres-Isasiga, J., Bartash, R., Felsen, U., Chen, V., & Guo, Y. (2020). Emerging Co-Pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacterales Infections in New York City COVID-19 Patients. *International journal of antimicrobial agents*, 56(6), 106179. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106179>

Porretta, A. D., Baggiani, A., Arzilli, G., Casigliani, V., Mariotti, T., Mariottini, F., Scardina, G., Sironi, D., Totaro, M., Barnini, S., & Privitera, G. P. (2020). Increased Risk of Acquisition of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales (NDM-CRE) among a Cohort of COVID-19 Patients in a Teaching Hospital in Tuscany, Italy. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(8), 635. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080635>

Pourajam, S., Kalantari, E., Talebzadeh, H., Mellali, H., Sami, R., Soltaninejad, F., Amra, B., Sajadi, M., Alenaseri, M., Kalantari, F., & Solgi, H. (2022). Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 784130. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.784130>

Protonotariou, E., Mantzana, P., Meletis, G., Tychala, A., Kassomenaki, A., Vasilaki, O., Kagkalou, G., Gkeka, I., Archonti, M., Kati, S., Metallidis, S., & Skoura, L. (2021). Microbiological characteristics of bacteremias among COVID-19 hospitalized patients in a tertiary referral hospital in Northern Greece during the second epidemic wave. *FEMS microbes*, 2, xtab021. <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtab021>

Ramadan, H. K., Mahmoud, M. A., Aburahma, M. Z., Elkhawaga, A. A., El-Mokhtar, M. A., Sayed, I. M., Hosni, A., Hassany, S. M., & Medhat, M. A. (2020). Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infection and drug resistance*, 13, 3409–3422. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272605>

Ramos, R., de la Villa, S., García-Ramos, S., Padilla, B., García-Olivares, P., Piñero, P., Garrido, A., Hortal, J., Muñoz, P., Caamaño, E., Benito, P., Cedeño, J., Garutti, I., & Marañón Critical COVID-19 Infection Group (2021). COVID-19 associated infections in the ICU setting: A retrospective analysis in a tertiary-care hospital. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 10.1016/j.eimc.2021.10.014. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.10.014>

Randall, M., Minahan, T., Mesisca, M., & Gnass, S. (2020). Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in incarcerated patients with severe COVID-19 infection. *American journal of infection control*, 48(12), 1568–1569. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.005>

Rangel, K., Chagas, T., & De-Simone, S. G. (2021). *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1006. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006>

Raychaudhuri, D., Sarkar, M., Roy, A., Roy, D., Datta, K., Sengupta, T., Hazra, A., & Mondal, R. (2021). COVID-19 and Co-infection in Children: The Indian Perspectives. *Journal of tropical pediatrics*, 67(4), fmab073. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab073>

Rothe, K., Feihl, S., Schneider, J., Wallnöfer, F., Wurst, M., Lukas, M., Treiber, M., Lahmer, T., Heim, M., Dommasch, M., Waschulzik, B., Zink, A., Querbach, C., Busch, D. H., Schmid, R. M., Schneider, G., & Spinner, C. D. (2021). Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(4), 859–869. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04063-8>

Ruiz-Bastián, M., Falces-Romero, I., Ramos-Ramos, J. C., de Pablos, M., García-Rodríguez, J., & SARS-CoV-2 Working Group (2021). Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 101(3), 115477. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477>

Saeed, N. K., Al-Khawaja, S., Alsalman, J., Almusawi, S., Albalooshi, N. A., & Al-Biltagi, M. (2021). Bacterial co-infection in patients with SARS-CoV-2 in the Kingdom of Bahrain. *World journal of virology*, 10(4), 168–181. <https://doi.org/10.5501/wjv.v10.i4.168>

Said, K. B., Alsolami, A., Khalifa, A. M., Khalil, N. A., Moursi, S., Osman, A., Fahad, D., Rakha, E., Rashidi, M., Moussa, S., Bashir, A. I., Alfouzan, F., Hammam, S., Taha, T. E., Al-Hazimi, A., Al Jadani, A., & On Behalf Of The Ha'il Com Research Unit Group (2021). A Multi-Point Surveillance for Antimicrobial Resistance Profiles among Clinical Isolates of Gram-Negative Bacteria Recovered from Major Ha'il Hospitals, Saudi Arabia. *Microorganisms*, 9(10), 2024. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102024>

Saini, V., Jain, C., Singh, N. P., Alsulimani, A., Gupta, C., Dar, S. A., Haque, S., & Das, S. (2021). Paradigm Shift in Antimicrobial Resistance Pattern of Bacterial Isolates during the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(8), 954. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080954>

Sang, L., Xi, Y., Lin, Z., Pan, Y., Song, B., Li, C. A., Zheng, X., Zhong, M., Jiang, L., Pan, C., Zhang, W., Lv, Z., Xia, J., Chen, N., Wu, W., Xu, Y., Chen, S., Liu, D., Liang, W., Liu, X., ... Li, Y. (2021). Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study. *Annals of palliative medicine*, 10(8), 8557–8570. <https://doi.org/10.21037/apm-21-833>

Segala, F. V., Bavaro, D. F., Di Gennaro, F., Salvati, F., Marotta, C., Saracino, A., Murri, R., & Fantoni, M. (2021). Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses*, 13(11), 2110. <https://doi.org/10.3390/v13112110>

Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., Al Suwaidi, H., Almansoori, M., Alqaydi, F., Afaneh, Z., Mohamed, A., Qureshi, S., Ali, A., Alkhajeh, A., & Alsheikh-Ali, A. (2021). Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from

the United Arab Emirates. *Infection and drug resistance*, 14, 2289–2296. <https://doi.org/10.2147/IDR.S314029>

Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M., Khodadadi, J., Fotouhi-Ardakani, R., Koohpaei, A., Doosti, Z., & Ej Golzari, S. (2020). Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC infectious diseases*, 20(1), 646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>

SHARMA, Anshika; FAROUK, Isra Ahmad; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13020202>.

Sharma, B., Sreenivasan, P., Biswal, M., Mahajan, V., Suri, V., Singh Sehgal, I., Ray, P., Dutt Puri, G., Bhalla, A., Narayana Yaddanapudi, L., Koushal, V., & Angrup, A. (2021). Bacterial coinfections and secondary infections in COVID-19 patients from a tertiary care hospital of northern India: Time to adhere to culture-based practices. *Qatar medical journal*, 2021(3), 62. <https://doi.org/10.5339/qmj.2021.62>

SOFI, Mohd Sharjeel; HAMID, Aadil; BHAT, Sami Ullah. SARS-CoV-2: a critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *Biosafety And Health*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 217-225, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.11.002>.

Westblade, L. F., Simon, M. S., & Satlin, M. J. (2021). Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends in microbiology*, 29(10), 930–941. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>

World Health Organization. (z.d.). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Data de acesso: 23 de abril de 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>

APÊNDICE

Apêndice 1 - Dados brutos das análises dos artigos selecionados para pesquisa

<i>Enterococcus faecium</i>							
	Período do estudo	País	Tipo de estudo	Tipo de Amostra	Número de isolados/ tamanho da amostra	Antibióticos	Referência
1	Fev-Out/2020	Reino do Bahrein	Observacional	Não informado	4(24)	Vancomicina Aminoglicosídeos	(Saeed, et al., 2021)
2	Abril/2020	Alemanha	Observacional	Sangue Líquido pleural	3(5)	Vancomicina	(Kampmeier, et al., 2020)
3	Set-Dez/2020	Grécia	Observacional	Sangue	12(31)	Vancomicina	(Protonotariou, et al., 2021)
4	Jan-Mar/2020	China	Observacional	Sangue Urina	6(6)	Penicilina G Ampicilina Eritromicina Levofloxacino Ciprofloxacino Gentamicina	(Li, et al., 2020)
5	Mar-Mai/2020	Espanha	Observacional	Amostras respiratórias	23(26)	Resistentes a múltiplas drogas	(Mayoral, et al., 2020)
6	Mai-Out/2020	Índia	Observacional	Sangue	3(5)	Vancomicina	(Sharma, et al., 2021)
7	Dez/ 2019- Jun/2020	Turquia	Observacional	Urina	2(8)	Vancomicina	(Karatas, et al., 2021)
8	Fev-Abr/2020	Alemanha	Observacional	Sangue	2	Vancomicina	(Rothe, et al., 2021)
9	Mar-Abr/2020	Itália	Observacional	Não informado	4(6)	Resistentes a múltiplas drogas	(Falcone, et al., 2020)
10	Mar-Mai/20	EUA	Observacional	Sangue Urina	16(47)	Vancomicina	(Kubin, et al., 2021)
11	Nov/2019- Jun/2021	Não se aplica	Revisão	Não se aplica	6 (33)	Vancomicina Aminoglicosídeos Ampicilina	(Kariyawasam, et al., 2022)
<i>Staphylococcus aureus</i>							

	Período do estudo	Tipo de estudo	País	Tipo de Amostra	Número de isolados/ tamanho da amostra	Antibióticos	Referência
1	Fev-Out/2020	Observacional	Reino do Bahrein	Não informado	8(15)	Meticilina	(Saeed, et al., 2021)
2	Fev-Abr/2020	Observacional	Itália	Broncoaspirado lavado broncoalveolar	5(5)	Meticilina	(Cultrera, et al., 2021)
3	Set-Dez/2020	Observacional	Grécia	Sangue	2(3)	Meticilina Cefoxitina	(Protonotariou, et al., 2021)
4	Fev-Abr/2020	Observacional	Espanha	Não informado	2(6)	Meticilina	(Garcia-Vidal, et al., 2021)
5	Fev-Mai/2020	Observacional	França	Escarro Aspirado endotraqueal lavado broncoalveolar	2(11)	Meticilina	(Elabbadi, et al., 2021)
6	Jan-Mar/2020	Observacional	China	Sangue Escarro Aspirado endotraqueal	3(3)	Penicilina G Oxacilina Eritromicina Clindamicina Ciprofloxacino Gentamicina	(Li, et al., 2020)
7	Jun-Dez/2020	Observacional	Índia	Sangue Aspirado endotraqueal Lavado broncoalveolar	4(5) 1(5)	Meticilina	(Raychaudhuri, et al., 2021)
8	Não informado	Observacional	Irã	Aspirado endotraqueal	1(2)	Penicilina Cefoxitina Azitromicina Eritromicina Gentamicina Cotrimoxazol Linezolida Ciprofloxacino	(Sharifour, et al., 2020)

9	Mai/2020	Observacional	Inglaterra	Líquido pleural	1(4)	Meticilina	(Baskaran, et al., 2021)
10	Mai-Jun/2020	Observacional	Egito	Escarro Aspirado endotraqueal	5(5)	Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulânico Cefoxitina Gentamicina Eritromicina Amicacina Clindamicina Piperacilina/Tazobactam Ciprofloxacino Levofloxacino Trimetoprima/sulfametoxazol Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepime	(Ramadan, et al., 2020)
11	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Escarro	15(47)	Meticilina	(Liu, et al., 2021)
12	Não informado	Relato de casos	EUA	Sangue	3	Meticilina	(Randall, et al., 2020)
13	Fev-Jul/2020	Observacional	Emirados Árabes Unidos	Escarro Aspirado endotraqueal Lavado broncoalveolar	41(50)	Meticilina	(Senok, et al., 2021)
14	Mar/2020-Fev/2021	Observacional	Brunei Darussalam	Escarro	2(4)	Meticilina	(Bashir, et al., 2021)
15	Jan-Abr/2020	Observacional	China	Escarro Aspirado endotraqueal	6(6)	Meticilina	(Sang, et al., 2021)

16	Out-Dez/2021	Observacional	Paquistão	Sangue Urina Escarro Aspirado traqueal Lavagem broncoalveolar Swab nasal	5(34)	Meticilina Tetraciclina Gentamicina Ciprofloxacino Levofloxacino Clindamicina Eritromicina Tobramicina Cotrimoxazol Ácido Fusídico	(Ahmed, et al., 2022)
17	Mar-Abr/2020	Observacional	Espanha	Aspirado brônquico Lavado broncoalveolar Aspirado traqueal	8(18)	Meticilina	(Ruiz-Bastián, et al., 2021)
18	Fev-Out/2020	Observacional	Irã	Aspirado endotraqueal Sangue	6(15)	Meticilina Cefoxitina Gentamicina Tetraciclina Ciprofloxacino Clindamicina Trimetoprima/sulfametoxazol	(Mahmoudi, 2020)
19	Mar-Jun/2020	Observacional	Turquia	Sangue Urina Amostras respiratórias	2(11)	Meticilina	(Karatas, et al., 2021)
20	Fev/2019-Fev/2020	Observacional	Irã	Sangue Urina Amostras respiratórias	8	Amicacina Gentamicina Imipenem Nitrofurantoína Trimetoprima/sulfametoxazol Ciprofloxacino Penicilina Tetraciclina Vancomicina Cefazolina Clindamicina	(Moradi, et al., 2021)

						Meropenem	
21	Ago/2020- Out/2021	Observacional	Coréia	Não informado	1(3)	Meticilina	(Jeong, et al., 2022)
22	Mar-Abr/2020	Observacional	Itália	Sangue	4(5)	Meticilina	(Falcone, et al., 2020)
23	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Sangue Amostras respiratórias	6(40) 29(81)	Meticilina	(Kubi,n et al., 2021)
24	2019-2020	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	132	Meticilina	(Kariyawasam, et al., 2022)
25	Jan-Abr/2020	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	1	Meticilina	(Lansbury, et al., 2020)

Klebsiella pneumoniae

	Período do estudo	Tipo de estudo	País	Tipo de Amostra	Número de isolados/ tamanho da amostra	Antibióticos	referência
1	Fev-Out/2020	Observacional	Reino do Bahrein	Não informado	38(39)	Carbapenêmic s Produtoras de ESBL	(Saeed, et al., 2021)
2	Set-Dez/2020	Observacional	Grécia	Sangue	43(45)	Ceftazidima Piperacilina- Tazobactam Imipenem Meropenem Amicacina	(Protonotariou, et al., 2021)

						Gentamicina Fosfomicina Colistina Trimetoprima- Sulfametoxazol	
3	Jan-Mar/2020	Observacional	China	Sangue Amostras respiratórias	49	Ampicilina Ampicilina Sulbactam Piperacilina Piperacilina Tazobactam Amoxicilina Clavulanato Cefazolina Cefuroxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona/ Sulbactam Cefepime Aztreonam Cefoxitina Meropenem Imipenem Amicacina Gentamicina Tobramicina Levofloxacino Ciprofloxacino Trimetoprima/S ulfametoxazol- Minociclina Tigeciclina ESBL	(Li, et al., 2020)
4	Mai/2020	Observacional	Inglater ra	Sangue Lavado broncoalveo lar Aspirado traqueal Escarro	10(16)	Amoxicilina/Cl avulanato Cefuroxima Piperacilina/Ta zobactam Meropenem Trimoxazole Trimetoprima Cloranfenicol	(Baskaran, et al., 2021)

5	Mai-Jun/2020	Observacional	Egito	Escarro Aspirado endotraquea l	12	Amoxicilina Amoxicilina/Clavulanato Cefoxitina Gentamicina Eritromicina Amicacina Clindamicina Piperacilina/Tazobactam Ciprofloxacino Levofloxacino Trimetoprima/Sulfametoxazol Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepima Meropenem Imipenem	(Ramadan, et al., 2020)
6	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Escarro Sangue	2(5)	Tetraciclina	(Liu, et al., 2021)
7	Fev-Jun/2020	Observacional	Emirados Árabes Unidos	Sangue Aspirado endotraquea l Escarro	39	Produtoras de ESBL	(Senok, et al., 2021)
8	Out-Dez/2021	Observacional	Paquistão	Sangue Urina Amostras respiratórias	100(101)	Ampicilina Ampicilina/clavulanato Amicacina Ceftriaxona Cefuroxima Cefixime Cloranfenicol Ciprofloxacino Trimoxazole Gentamicina Imipenem Meropenem Piperacilina-Tazobactam Tetraciclina Cefepime Nitrofurantóina	(Ahmed, et al., 2022)
9	2019-2020	Observacional	Índia	Sangue Urina	25(31)	Gentamicina Amicacina	(Saini, et al., 2021)

						Cefotaxima Ciprofloxacino Imipenem Cotrimoxazol Piperacilina- Tazobactam	
10	Fev-Out/2020	Observacional	Irã	Sangue Aspirado endotraquea l	11	Piperacilina Ceftizoxime Ciprofloxacino Trimetoprima/S ulfametoxazol Cefazolina Cefepima Ceftazidima Imipenem Gentamicina Tobramicina	(Mahmoundi, 2020)
11	Mar-Mai/2020	Observacional	Itália	Sangue Swab retal	1(7)	Produtoras de ESBL	(Montrucchio, et al., 2020)
12	Mar-Mai/2020	Observacional	Itália	Swab retal Sangue Lavado broncoalveo lar	14/41	KPC OXA-48	(Arcari, et al., 2021)
13	Não informado	Relato de caso	EUA	Sangue	1	Ampicilina Ampicilina/Sul bactam Aztreonam Cefazolina Cefepima Ceftazidima Ceftriaxona Gentamicina Levofloxacino Meropenem Piperacilina/Ta zobactam Tobramicina Trimetoprima/S ulfametoxazol	(Alatby, et al., 2020)
14	Não informado	Relato de casos	Romêni a	Escarro Sangue Urina	9	Ampicilina Amoxicilina/Cl avulanato Piperacilina/Ta zobactam Cefotaxima	(Dumitru, et al.,

						Ceftazidima Cefepime Ertapenem Imipenem Meropenem Amicacina Gentamicina Ciprofloxacino Fosfomicina Trimetoprima/S ulfametoxazol	2021)
15	Jan-Abr/2020	Observacional	China	Sangue Escarro Aspirado do trato respiratório inferior	256(271)	Carbapenêmic s	(Sang, et al., 2021)
16	2020-2021	Observacional	Arábia Saudita	Sangue Escarro	56(108)	Amicacina Amoxicilina/Cl avulanato Ampicilina Aztreonam Cefepime Cefoxitina Ceftazidima Cefuroxima Ceftriaxona Cefalotina Ciprofloxacino Ertapenem Gentamicina Imipenem Levofloxacino Meropenem Nitrofurantoína Piperacilina/Ta zobactam Tigeciclina Trimetoprima/S ulfametoxazol	(Bazaid, et al., 2022)
17	Mai-Out/2020	Observacional	Índia	Sangue Escarro Aspirados traqueais	26	Amicacina Ceftazidima Cefepima Piperacilina/Ta zobactam	(Sharma, et al., 2021)

						Imipenem Meropenem Cefoperazona/Sulbactam Colistina Ciprofloxacino	
18	Mar-Set/2020	Observacional	Irã	Sangue Escarro Aspirado endotraqueal Lavado broncoalveolar	47	Ceftazidima Ceftriaxona Cefepime Ampicilina/Sulbactam Piperacillina/Tazobactam Meropenem Amicacina Gentamicina Ciprofloxacino Levofloxacino Colistina	(Pourajam, et al., 2022)
19	Mar-Abr/2020	Observacional	EUA	Sangue Urina Amostras respiratórias	16(27)	Carbapenêmicoss	(Gomez-Simmonds, et al., 2020)
20	Set-Dez/2020	Observacional	Arábia Saudita	Urina Sangue Escarro Swab de ferida	178	Ampicilina Cefalotina Nitrofurantoína Cefuroxima Ceftriaxona Cefepime Amoxicilina/clavulanato Ceftazidima Aztreonam Ciprofloxacino Trimetoprima/Sulfametoxazol Cefoxitina Ertapenem Imipenem Levofloxacino Tazobactam Meropenem Gentamicina Tigeciclina Colistina Amicacina	(Said, et al., 2021)

21	Mar-Mai/2020	Observacional	Brasil	Aspirado traqueal Sangue	8(14)	Resistente a carbapenêmicos Produtoras de ESBL Multirresistente	(Costa, et al., 2022)
22	2019-2021	Observacional	Turquia	Aspirado traqueal Sangue Urina	24(45)	Trimetoprima/Sulfametoxazol Amicacina Gentamicina Cefepima Imipenem Meropenem Ceftazidima Ciprofloxacino Levofloxacino Ertapenem	(Aydemir, et al., 2022)
23	Mar-Jun/2020	Observacional	Turquia	Urina Sangue Amostras respiratórias	15	Produtoras de ESBL <i>Enterobacteriaceae</i> resistente a carbapenêmicos	(Karatas, et al., 2021)
24	2019-2020	Observacional	Irã	Sangue Urina Amostras respiratórias	81	Amicacina Gentamicina Imipenem Nitrofurantoína/ Sulfametoxazol Ciprofloxacino Cefepime Ceftriaxona Cefixima Cefazolina Ceftazidima Meropenem Ácido nalidíxico Ampicilina Colistina	(Moradi, et al., 2021)
25	Mar-Abr/2020	Observacional	Itália	Não informado	25(34)	Produtoras de ESBL Klebsiella resistente a carbapenêmicos Gene NMD-1	(Falcone, et al., 2020)

26	2020-2021	Observacional	Coréia	Escarro Esfregaço nasal Aspirado traqueal	3(4)	Produtoras de ESBL	(Jeong, et al., 2022)
27	Mar-Mai/2020	Observacional	Itália	Swab retal	5	Carbapenêmic ^s	(Porretta, et al., 2020)
28	2019-2021	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	169	KPC- produtora de carbapenemases OXA-48 ESBL NDM-1 Resistência a carbapenêmic ^s Resistência a múltiplas drogas KPC-2 KPC-3	(Kariyawasam, et al., 2022)

Acinetobacter baumannii

	Período do estudo	Tipo de estudo	País	Tipo de Amostra	número de isolados/ tamanho da amostra	Antibióticos	referência
1	Jul-Out/2020	Observacional	Reino do Bahrein	Não informado	36(100)	Resistente a múltiplos antibióticos	(Saeed, et al., 2021)
2	Set-Dez/2020	Observacional	Grécia	Sangue	51	Imipenem Meropenem Amicacina Gentamicina Colistina Trimetoprima/Sulfametoxazol	(Protonotariou, et al., 2021)
3	Jan-Mar/2020	Observacional	China	Amostras respiratórias Sangue Urina	57	Ampicilina/Sulbactam Piperacilina Piperacilina/Tazobactam Amoxicilina/Clavulanato	(Li, et al., 2020)

						Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona/S ulbactam Cefepime Aztreonam Meropenem Imipenem Amicacina Gentamicina Tobramicina Levofloxacino Ciprofloxacino Trimetoprima/S ulfametoxazol	
4	Não informado	Observacional	Irã	Aspirado endotraqueal	17	Resistentes a todos antibióticos testados, exceto, colistina	(Sharifipour, et al., 2020)
5	Mai-Jun/2020	Observacional	Egito	Escarro Aspirado endotraqueal	7	Amoxicilina Amoxicilina/Clavulanato Cefoxitina Gentamicina Eritromicina Amicacina Clindamicina Piperacilina/Tazobactam Ciprofloxacino Levofloxacino	(Ramadan, et al., 2020)
6	Out-Dez/2021	Observacional	Paquistão	Não informado	55	Amicacina Ceftazidima Ciprofloxacino Levofloxacino Cotrimoxazol	(Ahmed, et al., 2022)
7	2019-2020	Observacional	Índia	Sangue Urina	21	Gentamicina Amicacina Cefotaxima Ciprofloxacino Imipenem Cotrimoxazol Piperacilina/Tazobactam Nitrofurantoína Tetraciclina	(Saini, et al., 2021)
8	Mar-Mai/2020	Observacional	Espanha	Não	22	Resistentes a	

			a	informado		múltiplos antibióticos, exceto à colistina.	(Nebreda-Mayoral, et al., 2020)
9	Jan-Abr/2020	Observacional	China	Escarro Aspirado do Trato respiratório inferior Sangue	237(241)	Resistente a múltiplos antibióticos	(Sang, et al., 2021)
10	2020-2021	Observacional	Arábia Saudita	Sangue Escarro	42	Ampicilina Cefalotina Nitrofurantoína Cefuroxima Ceftriaxona Cefepime Amoxicilina/clavulanato Ceftazidima Aztreonam Ciprofloxacino Trimetoprima/Sulfametoxazol Cefoxitina Ertapenem Imipenem Levofloxacino Piperacilina/Tazobactam Meropenem Gentamicina Tigeciclina	(Bazaid, et al., 2022)
11	Mai-Out/2020	Observacional	Índia	Sangue Amostras respiratórias	51	Amicacina Ceftazidima Cefepime Piperacilina-Tazobactam Imipenem Meropenem Cefoperazona-Sulbactam Colistina Ciprofloxacino	(Sharma, et al., 2021)
12	Mar-Set/2020	Observacional	Irã	Sangue Escarro Aspirado endotraqueal	35	Ceftazidima Ceftriaxona Cefepime Ampicilina/Sulbactam	(Pourajam, et al., 2022)

				Lavado broncoalveolar		Piperacilina/tazobactam Meropenem Amicacina Gentamicina Ciprofloxacino Levofloxacino	
13	Set-Dez/2020	Observacional	Arábia Saudita	Escarro Sangue Swab de ferida Urina	82	Amoxicilina/ácido clavulânico Ampicilina Aztreonam Cefepima Cefoxitina Ceftazidima Ceftriaxona Cefalotina Trimetoprima/sulfametoxazol Piperacilina/Tazobactam Cefuroxima Nitrofurantoína Ciprofloxacino Imipenem Levofloxacino Meropenem Tigeciclina Gentamicina Amicacina	(Said, et al., 2021)
14	2019-2021	Observacional	Turquia	Aspirado traqueal Sangue Urina	22	Meropenem Imipenem Ciprofloxacino Levofloxacino Piperacilina Tazobactam Ceftazidima Cefepime Amicacina Trimetoprima/Sulfametoxazol Gentamicina	(Aydemir, et al., 2022)
15	Mar-Mai/2020	Observacional	Brasil	Sangue Urina Amostras respiratórias	27(28)	Multirresistente	(Costa, et al., 2022)

16	2019-2020	Observacional	Irã	Sangue Urina Amostras respiratórias	82	Amicacina Gentamicina Imipenem Nitrofurantoína Trimetoprima/S ulfametoxazol Ciprofloxacino Cefepime Ceftriaxona Cefixima Cefazolina Ceftazidima Meropenem Ácido nalidíxico Ampicilina	(Moradi, et al., 2021)
17	Mar-Mai/2020	Observacional	Irã	Sangue Aspirado traqueal	18	Ceftriaxona Amicacina Gentamicina Ampicilina?Sul bactam Piperacilina/Taz obactam Ciprofloxacino	(Abdollahi, et al., 2021)
18	2020-2021	Observacional	Coréia	Escarro Esfregaço nasal Aspirado traqueal	95(10)	Resistente a carbapenêmicos	(Jeong, et al., 2021)
19	Mar-Abr/2020	Observacional	Itália	Não informado	3	Resistente a múltiplos antibióticos	(Falcone, et al., 2021)
20	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Sangue Urina Amostras respiratórias	5	Resistente a carbapenêmicos	(Kubin, et al., 2021)
21	2019-2021	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	148(218)	Resistência generalizada, exceto, a colistina	(Kariyawasam, et al., 2022)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
	Período do estudo	Tipo de estudo	País	Tipo de Amostra	Número de isolados/ tamanho da amostra	Antibióticos	Referência
1	Fev-Out/2020	Observacional	Reino do Bahrein	Não informado	10(38)	Pseudomonas resistente a carbapenêmicos Multirresistente	(Saeed, et al., 2021)
2	Set-Dez/2020	Observacional	Grécia	Sangue	9	Ceftazidima Piperacilina/Tazobactam Imipenem Meropenem Amicacina Gentamicina Colistina	(Protonotariou, et al., 2021)
3	Fev-Abr/2020	Observacional	Espanha	Sangue Urina Amostras respiratórias	3(8)	Pseudomonas aeruginosa multirresistente	(Garcia-Vidal, et al., 2021)
4	Fev-Abr/2020	Observacional	Reino Unido	Sangue Amostras respiratórias	9(25)	Pseudomonas resistentes a B-lactâmicos	(Hughes, et al., 2020)
5	Jan-Mar/2020	Observacional	China	Amostras respiratórias	7	Piperacilina Piperacilina/Tazobactam Ceftazidima Cefepime Aztreonam Meropenem Imipenem Levofloxacino Ciprofloxacino	(Li, et al., 2020)
6	Mai-Jun/2020	Observacional	Egito	Amostras respiratórias	4	Amoxicilina Amoxicilina/Clavulanato Cefoxitina Gentamicina Eritromicina Amicacina Clindamicina Piperacilina/Tazobactam Ciprofloxacino	(Ramadan, et al., 2020)

						Levofloxacino Tigeciclina Trimetoprima/Sulfametoxazol Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepime Meropenem Imipenem	
7	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Escarro Aspirado Traqueal Lavado broncoalveolar Líquido pleural	7	Aztreonam Ceftazidima Piperacilina/Tazobactam Imipenem Ticarcilina/clavulanato	(Liu, et al., 2021)
8	Fez-Jul/2020	Observacional	Emirados Árabes Unidos	Sangue Urina Amostras respiratórias Swab de ferida	48	Carbapenêmicoss	(Senok, et al., 2021)
9	Out-Dez/2021	Observacional	Paquistão	Sangue Urina Amostras respiratórias Swab de ferida	61	Amicacina Ciprofloxacino Gentamicina Imipenem Meropenem Piperacilina/Tazobactam Tobramicina Cefepime	(Ahmed, et al., 2022)
10	Mar-Dez/2020	Observacional	Não informado	Sangue Urina	10	Gentamicina Amicacina Ciprofloxacino Imipenem Piperacilina/Tazobactam Ceftazidima	(Saini, et al., 2021)
11	Mar-Abr/2020	Observacional	Espanha	Aspirado brônquico Lavado broncoalveolar Aspirado traqueal	2(17)	Resistente a carbapenêmicoss	(Ruiz-Bástian, et al., 2021)

12	Fev-Out/2020	Observacional	Irã	Aspirado endotraqueal Sangue	4	Piperacilina Ceftizoxima Ciprofloxacino Cefepima Ceftazidima Gentamicina Tobramicina	(Mahmoudi, 2020)
13	Jan-Abril/2020	Observacional	China	Escarro Trato respiratório inferior	49(53)	Resistentes a múltiplos antibióticos	(Sang, et al., 2021)
14	2020-2021	Observacional	Arábia Saudita	Urina Escarro	7	Ampicilina Cefoxitina Cefuroxima Ceftriaxona Cefalotina Ertapenem	(Bazaid, et al., 2022)
15	Mai-Out/2020	Observacional	Índia	Sangue Escarro Aspirado traqueal	16	Amicacina Ceftazidima Cefepime Piperacilina/Tazobactam Imipenem Meropenem Cefoperazona/Sulbactam Colistina Ciprofloxacino	(Sharma, et al., 2021)
16	Mar-Set/2020	Observacional	Irã	Aspirado Traqueal	1	Ceftazidima Ceftriaxona Cefepime Ampicilina/Sulbactam Ciprofloxacino Levofloxacino	(Pourajam, et al., 2022)
17	Set-Dez/2020	Observacional	Arábia Saudita	Urina Sangue Escarro Swab de ferida Outros	84	Ampicilina Tigeciclina Nitrofurantoína Cefalotina Amoxicilina/Clavulanato Cefuroxima Cefoxitina Ceftriaxona Ertapenem Trimetoprima/Sulfametoxazol	(Said, et al., 2021)

18	2019-2021	Observacional	Turquia	-Aspirado traqueal -Sangue -Urina	14	Levofloxacino Ciprofloxacino Meropenem Ceftazidima Imipenem Cefepime Gentamicina Amicacina Colistina	(Aydemar, et al., 2022)
19	2019-2020	Observacional	Irã	Amostras respiratórias Sangue Urina	22	Amicacina Gentamicina Imipenem Nitrofurantoína Trimetoprima/Sulfametoxazol Ciprofloxacino Cefepime Ceftriaxona Cefixima Cefazolina Ceftazidima Meropenem Ácido Nalidíxico Ampicilina	(Moradi, et al., 2021)
20	Ago-Out/2021	Observacional	Coreia	Não informado	4	Resistente a carbapenêmicos	(Jeong, et al., 2022)
21	Mar-Abr/2020	Observacional	Itália	Não informado	1(12)	Resistente a múltiplos antibióticos	(Falcone, et al., 2020)
22	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Sangue Urina Amostras respiratórias	10	Resistente a carbapenêmicos	(Kubin, et al., 2021)
23	2019-2021	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	203	Piperacilina/Tazobactam Carbapenêmicos Cefalosporinas	(Kariyawasam, et al., 2022)

Enterobacter sp.

	Período do estudo	Tipo de estudo	País	Tipo de Amostra	Número de isolados/	Antibióticos	Referência
--	-------------------	----------------	------	-----------------	---------------------	--------------	------------

					tamanho da amostra		
1	Fev-Out/2020	Observacional	Reino do Bahrein	Sangue Fezes Amostras respiratórias	2(2)	Resistente a carbapenêmicos	(Saeed, et al., 2021)
2	Set-Dez/2020	Observacional	Grécia	Sangue	2(2)	Resistente a múltiplos antibióticos	(Protonotariou, et al., 2021)
3	Mai/2020	Observacional	Inglaterra	Aspirado traqueal Escarro	1(1)	Resistente a múltiplos antibióticos Presença do gene AmpC	(Baskaran, et al., 2021)
4	Mai-Jun/2020	Observacional	Egito	Amostras respiratórias	2	Amoxicilina Amoxicilina/Clavulanato Cefoxitina Eritromicina Clindamicina Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepima Meropenem Imipenem	(Ramadan, et al., 2020)
5	Mar-Mai/2020	Observacional	EUA	Escarro	2	Cefalosporina de terceira geração Aztreonam Piperacilina/Tazobactam	(Liu, et al., 2021)
6	Fev-Jul/2020	Observacional	Emirados Árabes Unidos	Sangue Urina Amostras respiratórias	8(8)	Produtores de <i>AmpC</i>	(Senok, et al., 2021)
7	Fev-Out/2020	Observacional	Irã	Sangue Aspirado endotraqueal	5	Piperacilina Ceftazoxima Ciprofloxacino Trimetoprima/Sulfametoxazol Cefazolina Cefepima Ceftazidima Gentamicina Tobramicina	(Mahmoudi, 2020)
8	Mar-Set/2020	Observacional	Irã	Aspirado	1	Ceftriaxona	

				traqueal		Ampicilina/Sulbactam Meropenem Amicacina Gentamicina Ciprofloxacino Levofloxacino Colistina	(Pourajam, et al., 2022)
9	Mar-Abr/2020	Observacional	EUA	Sangue Amostras respiratórias	5	Aztreonam Ceftazidima-Avibactam Meropenem Meropenem-vaborbactam	(Nori, et al., 2020)
10	2020	Observacional	França	Não informado	7	Produtoras de NDM-1 <i>Ec</i> B-Lactâmicos Fluoroquinolonas Trimetoprima/Sulfametoxazol Amicacina Colistina Tigeciclina	(Miltgen, et al., 2021)
11	2019-2021	Revisão	Não se aplica	Não se aplica	84	Carbapenêmic s Produtora de ESBL Produtora de AmpC Produtora de NDM-1 Resistente a múltiplos antibióticos	(Kariyawasam, et al., 2022)