



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

IGOR REINALDO FERNANDES

**Perfil de resistência bacteriana em uma unidade de terapia intensiva no Distrito
Federal: qual a influência da pandemia de COVID-19?**

BRASÍLIA

2023

IGOR REINALDO FERNANDES

Perfil de resistência bacteriana em uma unidade de terapia intensiva no Distrito Federal: qual a influência da pandemia de COVID-19?

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.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Fonseca Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosângela Maria Gomes

BRASÍLIA

2023

A Deus, que me deu coragem e sabedoria durante todo o processo.

Aos meus pais, Wilson e Anerina, que sempre me apoiaram e são os pilares da minha vida.

A minha namorada, Fernanda, que me incentivou e me deu forças para a realização deste sonho.

Ao meu orientador, Rodrigo Fonseca, pelos ensinamentos e dedicação nesta etapa tão importante da minha vida.

APRESENTAÇÃO

O curso de Farmácia da Universidade de Brasília me proporcionou muitas experiências e a grande maioria agregou muito ao meu currículo e ao meu crescimento pessoal. Com o apoio de um laboratório terceiro, consegui realizar um estágio extracurricular na área de análises clínicas, tendo, assim, um contato muito próximo com amostras biológicas, e, conseqüentemente, afluindo o meu interesse a esta área.

Ao começar a minha pesquisa por possíveis orientadores para o meu Trabalho de Conclusão de Curso. Com ajuda do meu colega de curso Felipe Melo, chegamos ao professor Rodrigo Fonseca, responsável pelo estágio supervisionado 3 (Farmácia Hospitalar), estágio que eu ainda precisava fazer. Entrei em contato com o professor e dei a minha ideia de trabalho, tentando encaixar algo com o estágio no hospital. O professor, então, informou sobre a demanda relacionada ao perfil microbiológico do hospital em que eu iria fazer o meu estágio, e que esse seria tema para que pudéssemos trabalhar em cima.

Comecei o estágio no hospital público do Distrito Federal, onde fui muito bem acolhido e vivi experiências extraordinárias. O ambiente hospitalar me chamou muita atenção, especialmente no setor de distribuição de medicamentos e na farmácia clínica da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde o farmacêutico confirmou a demanda e me auxiliou na coleta e análise dos dados relacionados ao perfil microbiológico da unidade.

Junto a rotina durante todo o meu estágio, ainda tive a oportunidade de participar de reuniões e me envolver na rotina do NCIRAS (Núcleo de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde). Nesta experiência consegui ver um pouco de como lidam com a rotina das infecções nosocomiais e, juntamente com a equipe, entender como funciona a dinâmica de análise dos resultados obtidos através dos antibiogramas, ajudando, assim, na elaboração do trabalho. Esse trabalho faz parte do escopo de atividades do Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Universidade de Brasília (LEFAR-UnB).

AGRADECIMENTOS

O período de graduação foi uma parte desafiadora e que marcou com certeza a minha vida. Este pequeno e importante período na Universidade de Brasília, me fez conhecer muitas pessoas, colegas, amigos e namorada.

Quero agradecer primeiramente ao meu grande amigo de graduação, Felipe Melo, por me incentivar, ensinar e o mais importante, me conceder a sua amizade. Em todo o percurso, passei por alguns momentos felizes e alguns difíceis, neles todos o Felipe esteve presente e nunca me deixou desistir, obrigado.

Meus sinceros agradecimentos a minha namorada, Fernanda Laundos, engenheira agrônoma formada pela UnB, que conheci durante o período de graduação. A Fernanda foi o meu porto seguro e a minha companhia preferida durante toda essa jornada, sempre me incentivando e me colocando para cima em momentos difíceis. Obrigado meu amor, você foi e continua sendo essencial na minha vida.

Aos meus pais, Wilson Fernandes e Anerina Reinaldo, meus dois pontos de apoio e segurança, sem eles nada disso seria possível. Obrigado pai, pelos ensinamentos e por sempre deixar claro para mim e para a minha irmã Amanda, estudante de enfermagem também da Universidade de Brasília, que o estudo abre portas e que você faria de tudo para que pudéssemos realizar estas partes de nossas vidas da forma mais calma e leve possível, sem pressão e sempre com muito amor e carinho. Obrigado mãe, pelos ensinamentos, pelo amor, pelo respeito e por sempre cuidar de mim, a senhora foi essencial para que eu pudesse encerrar este ciclo da minha vida da forma mais leve e tranquila possível.

Ao meu professor orientador, Rodrigo Fonseca, que aceitou o meu convite e topou fazer parte deste momento tão importante na minha vida. Obrigado pela disposição e pelos ensinamentos durante todo o processo.

À Universidade de Brasília e a todos os seus docentes e colaboradores, que proporcionam um ensino gratuito e de qualidade a todos os seus adeptos. Obrigado UnB, por todos os momentos e alegrias, um até breve.

“A única coisa tão inevitável quanto a morte é a vida. A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Spencer Chaplin Jr.

RESUMO

A resistência microbiana aos antimicrobianos é um problema antigo e que acomete todo o mundo, sendo vista como uma grande ameaça e desafio para a saúde pública, aumentando riscos de mortalidade e morbidade, tempo de internação e recursos gastos pelos serviços de saúde. A pandemia por COVID-19 foi um fator crucial para o uso indiscriminado de antimicrobianos dentro dos hospitais, com ênfase nas unidades de terapia intensivas, onde os antimicrobianos são usados para tratamento empírico, especialmente considerando o desconhecimento relacionado ao contexto. O objetivo deste estudo foi mapear o perfil microbiológico e de resistência de microrganismos a antimicrobianos utilizados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital público do Distrito Federal comparando dados de antes e durante a pandemia de COVID-19. O estudo correspondeu a uma pesquisa transversal retrospectiva com laudos microbiológicos referentes aos anos de 2018 a 2021 de pacientes internados na UTI-AD. Os anos de 2018 e 2019 foram considerados como pré-pandemia e 2020 e 2021 foram considerados períodos de pandemia. O perfil de resistência foi feito para os microrganismos mais prevalentes para cada tipo de cultura durante os quatro anos analisados em relação aos antibióticos mais utilizados na prática clínica. Foram analisados 518 laudos, sendo 43,6% (N=226) de hemoculturas e 56,4% (n=292) de culturas de aspirado traqueal. Quanto aos primeiros, os microrganismos mais frequentes foram *Staphylococcus epidermidis* (N=54; 23,9%) e *Klebsiella pneumoniae* (N=45; 19,9%); quando comparadas as frequências na pré-pandemia e na pandemia, praticamente todos os principais microrganismos aumentaram sua prevalência quase todos apresentaram redução da taxa de resistência, com exceção da *Pseudomonas aeruginosa* e do *Staphylococcus epidermidis*. Em relação aos dados de aspirado traqueal, os microrganismos mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* complex/haemolyticus (N=95; 32,5%) e *Klebsiella pneumoniae* (N=64; 21,9%) que, assim como a *Serratia marcescens*, apresentaram maior frequência durante o período pré-pandemia; a taxa de resistência dos microrganismos *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* aumentou durante a pandemia. Os resultados indicaram altos níveis de resistência apresentados pelos microrganismos presentes na pesquisa. Assim, os dados permitem inferir uma potencial influência no perfil microbiológico da unidade assistencial, o que requererá ainda mais atenção da equipe multiprofissional quanto ao uso de antimicrobianos. O contexto da pandemia reforça a abordagem de que a resistência bacteriana é um risco notório à saúde pública que exige condutas e intervenções de diferentes graus visando mitigar riscos associados.

Palavras-chave: gestão de antimicrobianos, antimicrobianos, resistência microbiana a medicamentos, pacientes críticos, hospital, COVID-19.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras

- Figura 1 Frequência (%) dos microrganismos mais prevalentes nos laudos de hemocultura nos períodos de pré pandemia e pandemia ----- 15
- Figura 2 Frequência (%) dos microrganismos mais prevalentes nos laudos de aspirado traqueal nos períodos de pré-pandemia e pandemia -- 16

Tabelas

- Tabela 1 Frequência (%) dos microrganismos nos laudos de hemocultura no período de 2018 a 2021 ----- 14
- Tabela 2 Frequência (%) dos microrganismos nos laudos de aspirado traqueal no período de 2018 a 2021 ----- 15
- Tabela 3 Taxa de resistência por microorganismo nas hemoculturas em relação aos antibióticos testados nos períodos pré-pandemia e pandemia nos períodos pré-pandemia e pandemia com indicação de aumento (↑), redução (↓) ou manutenção (=) dos resultados ---- 17
- Tabela 4 Taxa de resistência por microorganismo nas culturas de aspirado traqueal em relação aos antibióticos testados nos períodos pré-pandemia e pandemia com indicação de aumento (↑), redução (↓) ou manutenção (=) dos resultado ----- 19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	-----	10
2. MÉTODOS	-----	12
3. RESULTADOS	-----	14
4. DISCUSSÃO	-----	20
5. CONCLUSÃO	-----	27
REFERÊNCIAS	-----	28

1. INTRODUÇÃO

Microrganismos resistentes se tornaram uma grande ameaça à saúde pública em todo o mundo, especialmente no contexto hospitalar. Esse contexto tem piorado dado o uso de antimicrobianos de forma inadequada sendo um dos principais fatores responsáveis pelo surgimento da resistência bacteriana em todo o mundo (SHAREW et al., 2021).

No cenário hospitalar a racionalidade do uso desses medicamentos é essencial, especialmente em se tratando de unidades de cuidado a pacientes críticos, como a Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O acompanhamento e monitoramento de laudos microbiológicos e mapeamento da resistência dos microrganismos fornece informações cruciais para a iniciação e continuidade do tratamento (MAO et al., 2019). Entretanto, nessa unidade há prescrição corriqueira de antimicrobianos empiricamente, terapia que consiste no tratamento pré-resultado da cultura específica. Geralmente esses antimicrobianos são de amplo espectro, gerando uma grande pressão seletiva a microrganismos dentro da UTI.

Esse contexto favorece a ocorrência de microrganismos resistentes levando à redução de opções de antimicrobianos para atuar contra eles, e, conseqüentemente, traduzindo maior complexidade ao tratamento. Ademais, é fundamental conhecer o perfil microbiológico das unidades assistenciais, e, de forma específica, dados de resistência e sensibilidade. O não acompanhamento dessas informações dificulta o processo de uso de antimicrobianos na UTI, gerando, assim, dificuldades para se determinar o tratamento correto para cada tipo de infecção nosocomial (YÜRÜYEN et al., 2018).

Além dos microrganismos resistentes, existem os multirresistentes (MDR), que têm uma importância muito relevante na saúde pública de todo o mundo. As infecções causadas por estes microrganismos, dentro do contexto hospitalar, acabam ocasionando o aumento de tempo de internação dos pacientes na UTI, o aumento dos custos gerados para o hospital e muitas das vezes levam a um maior índice de mortalidade relacionado às infecções nosocomiais (MEKES et al., 2020).

Toda essa abordagem deve ser feita em um contexto mais amplo de gerenciamento do uso de antimicrobianos (“Stewardship” de antimicrobianos) (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022), que se tornou desafiador ao longo da pandemia decorrente da Doença Causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus 2

Causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave) (COVID-19) (BASKARAN et al., 2021).

Até o início de setembro de 2020, 25 milhões de casos de infecção por COVID-19 já haviam sido relatados em todo o mundo. No Brasil, o primeiro caso diagnosticado foi relatado em fevereiro de 2020 (BASKARAN et al., 2021; ZHOU et al., 2020; HEROLD et al., 2020). A pandemia por COVID-19 foi um fator crucial para o uso indiscriminado de antimicrobianos dentro dos hospitais, principalmente antimicrobianos para tratamento empírico, especialmente considerando o desconhecimento relacionado ao contexto (BASKARAN et al., 2021).

Com a pandemia da COVID-19, empresas e programas apresentaram diretrizes e abordagens visando otimizar e garantir a prescrição e o uso seguro de antimicrobianos, evitando, assim o surgimento de novos patógenos resistentes ou até mesmo multirresistentes (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022). Entretanto, o contexto pandêmico acabou resultando em um aumento de bactérias resistentes no cenário hospitalar em vários contextos (BASKARAN et al., 2021).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo comparar o perfil de resistência bacteriana em uma unidade de terapia intensiva no Distrito Federal antes e durante a pandemia de COVID-19.

2. MÉTODOS

O estudo corresponde a uma pesquisa transversal de natureza retrospectiva com laudos microbiológicos referentes aos anos de 2018 a 2021 de pacientes internados na UTI adulta (UTI-AD) de um hospital público do Distrito Federal. Os dados referentes aos anos de 2018 e 2019 foram considerados como referentes ao período de pré-pandemia e os anos de 2020 e 2021 foram considerados períodos de pandemia.

Os laudos microbiológicos foram provenientes do equipamento utilizado pelo Laboratório de Microbiologia do hospital (MicroScan WalkAway 96 Plus®) e corresponderam a laudos de cultura (hemocultura e de aspirado traqueal), bem como perfis de sensibilidade e resistência dos microrganismos a antimicrobianos. Dados de MIC por microrganismos também foram obtidos. Foram excluídos laudos que não apresentassem informações estratégicas para o alcance do objetivo do trabalho.

Após o levantamento dos dados feito pelo sistema, os laudos foram disponibilizados em forma de planilha no Excel, em formato .TXT. e convertido em .TXT./CSV para análise. Os laudos continham informações como: identificação da amostra, data da coleta, unidade assistencial de isolamento, produto, características do microrganismo e Concentração Inibitória Mínima (CIM) para cada tipo de antimicrobiano testado. O perfil de resistência foi feito para os microrganismos mais prevalentes para cada tipo de cultura durante os quatro anos analisados, sendo selecionados doze microrganismos, seis para hemocultura e seis para aspirado traqueal (os com menor prevalência foram reunidos na categoria “outros”).

Dos 33 antimicrobianos para os quais os laudos indicavam algum dado sobre resistência/sensibilidade, 19 constavam na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF) para o contexto hospitalar. Dos 19, foram selecionados para o estudo os mais utilizados para cada tipo de infecção na prática clínica da UTI do hospital em questão e com dados microbiológicos disponíveis (amicacina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, daptomicina, ertapenem, meropenem, teicoplanina, tigeciclina) e, depois, realizado o cruzamento de dados entre os resultados dos laudos e os disponíveis na plataforma BrCAST (“Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”) (BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING, 2023). Para definição de bactéria multirresistente (MDR), ela deveria apresentar resistência a três ou mais antibióticos.

Foi utilizado instrumento informatizado que permitiu a construção de um banco no Excel® para armazenamento e análise dos dados. A descrição das variáveis categóricas foi realizada por meio do cálculo das frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas foram reportadas por mediana considerando a possível influência de valores extremos.

O estudo faz parte de um projeto amplo com propósito de avaliar o uso de ATM no hospital em questão e foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/SES/DF), mantendo a confidencialidade e sigilo dos dados utilizados.

3. RESULTADOS

Inicialmente foram analisados 864 laudos de culturas provenientes da UTI-AD e, desses, 346 não foram incluídos na amostra final de análise por não apresentarem dados suficientes ou não serem de importância relevante para a pesquisa. Na amostra final (N=518) permaneceram somente dados provenientes de hemoculturas (N=226; 43,6%) e de culturas de aspirado traqueal (N=292; 56,4%).

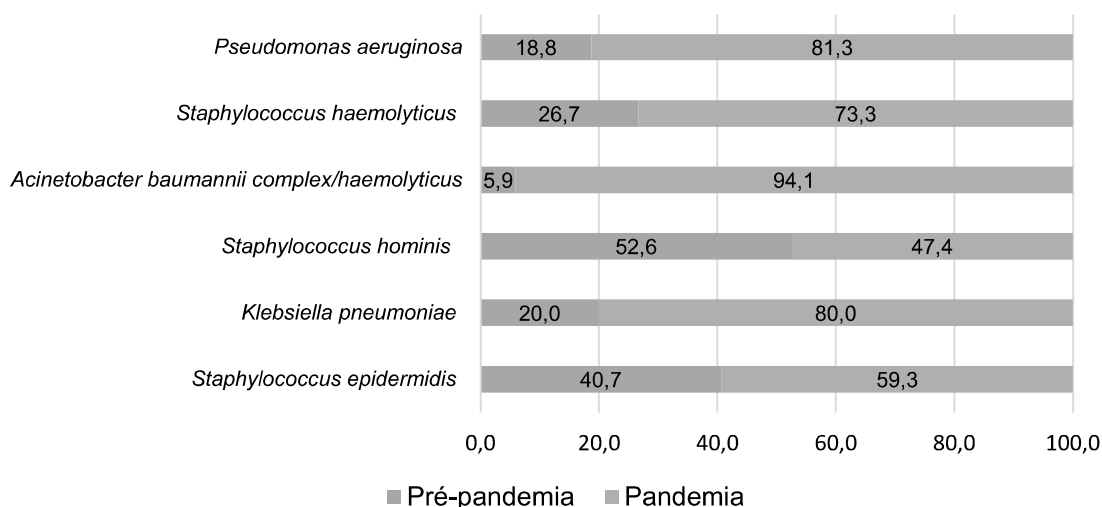
Quanto aos laudos de hemocultura, os microorganismos mais frequentes foram *Staphylococcus epidermidis* (N=54; 23,9%) e *Klebsiella pneumoniae* (N=45; 19,9%) como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1: Frequência (%) dos microorganismos nos laudos de hemocultura no período de 2018 a 2021.

Microrganismo	Pré-pandemia				Pandemia				Total	
	2018		2019		2020		2021			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	25,9	8	14,8	10	18,5	22	40,7	54	23,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0,0	9	20,0	14	31,1	22	48,9	45	19,9
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	21,1	6	31,6	1	5,3	8	42,1	19	8,4
<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>	0	0,0	1	5,9	11	64,7	5	29,4	17	7,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	13,3	2	13,3	3	20,0	8	53,3	15	6,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,0	3	18,8	8	50,0	5	31,3	16	7,1
Outros	0	0,0	15	25,0	22	36,7	23	38,3	60	26,5
Total	20	8,8	44	19,5	69	30,5	93	41,2	226	100,0

Quando comparadas as frequências na pré-pandemia e na pandemia, praticamente todos os principais microorganismos aumentaram sua prevalência, com destaque ao microorganismos *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (Figura 1).

Figura 1: Frequência (%) dos microrganismos mais prevalentes nos laudos de hemocultura nos períodos de pré-pandemia e pandemia.



No geral, a taxa de porcentagem dos microrganismos mais prevalentes em culturas sanguíneas foi maior no período de pandemia do que no período pré-pandemia salvo o microrganismo *Staphylococcus hominis*, que se apresentou mais prevalente no período pré-pandemia.

Quanto aos dados de aspirado traqueal, os microrganismos mais frequentes no período foram *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* (N=95; 32,5%), *Klebsiella pneumoniae* (N=64; 21,9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (N=55; 18,8%) (Tabela 2).

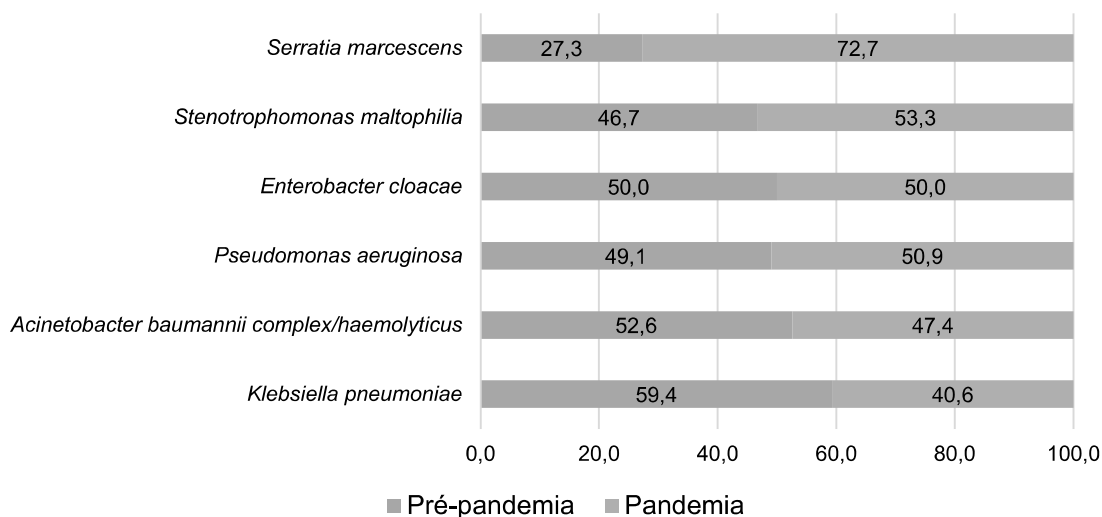
Tabela 2: Frequência (%) dos microrganismos nos laudos de aspirado traqueal no período de 2018 a 2021.

Microrganismo	Pré-pandemia				Pandemia				Total	
	2018		2019		2020		2021		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	31,3	18	28,1	19	29,7	7	10,9	64	21,9
<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>	15	15,8	35	36,8	30	31,6	15	15,8	95	32,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	21,8	15	27,3	21	38,2	7	12,7	55	18,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	40,0	1	10,0	3	30,0	2	20,0	10	3,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	6,7	6	40,0	5	33,3	3	20,0	15	5,1
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	3	27,3	6	54,5	2	18,2	11	3,8
Outros	5	11,9	9	21,4	18	42,9	10	23,8	42	14,4
Total	57	19,5	87	29,8	102	34,9	46	15,8	292	100,0

Quando comparadas as frequências na pré-pandemia e na pandemia, a *Serratia marcescens* apresentou uma frequência consideravelmente maior no período da pandemia (Figura 2). Os microrganismos *Klebsiella pneumoniae* e

Acinetobacter baumannii complex/*haemolyticus* apresentaram maior frequência durante o período pré-pandemia e o *Enterobacter cloacae* e a *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram pouca ou nenhuma diferença entre os períodos.

Figura 2: Frequência (%) dos microrganismos mais prevalentes nos laudos de aspirado traqueal nos períodos de pré-pandemia e pandemia.



Quanto aos dados de hemocultura, todos os microrganismos apresentaram resistência a três ou mais antibióticos (MDR). A taxa de resistência dos microrganismos provenientes de hemoculturas se apresentou alta tanto antes quanto durante a pandemia, principalmente os da espécie *Staphylococcus*. Entretanto, houve redução da taxa para quase todos eles, com exceção da *Pseudomonas aeruginosa*, quando analisado somente o dado de perfil de resistência, e do *Staphylococcus epidermidis*. A redução da taxa do *Staphylococcus haemolyticus* e do *Staphylococcus hominis*, entretanto, foi pequena (menor do que 5%), indicando tendência de manutenção da resistência ao longo da pandemia (Tabela 3).

Tabela 3 – Taxa de resistência por microorganismo nas hemoculturas em relação aos antibióticos testados nos períodos pré-pandemia e pandemia com indicação de aumento (↑), redução (↓) ou manutenção (=) dos resultados.

A T M	MICROORGANISMOS E TAXA DE RESISTÊNCIA												
	<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus epidermidis</i>		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		<i>Staphylococcus hominis</i>		
	Pré	Pandemia	Pré	Pandemia	Pré	Pandemia	Pré	Pandemia	Pré	Pandemia	Pré	Pandemia	
R	>CIM	R	>CIM	R	>CIM	R	>CIM	R	>CIM	R	>CIM	R	>CIM
A	100	62,5	22,2	SR	33,3	SR	66,6	SR	53,8	SR	SR	SR	SR
M	0,0	37,5	88,8	SR	58,3	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
I	100	81,2	88,8	SR	77,7	SR	100	SR	76,9	SR	SR	SR	SR
A	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
P	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
S	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
C	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
P	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
M	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
C	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
I	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
P	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
L	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
I	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
D	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
A	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
P	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
E	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
R	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
T	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
M	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
P	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
M	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
T	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
E	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
C	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
T	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
I	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
G	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	90,9	SR	96,8	SR	100	SR
M	100	78,1	77,7	SR	58,3	SR	66,6	79,5	69,2	87,5	100	95,5	94,4
E	100	81,2	77,7	SR	58,3	SR	66,6	79,5	69,2	87,5	100	95,5	94,4
D	100	81,2	77,7	SR	58,3	SR	66,6	79,5	69,2	87,5	100	95,5	94,4

*: sem comparador; -: sem pontos de corte (teste de sensibilidade com este antimicrobiano não é recomendado); >CIM: CIM maior que padronizado no BrCAST; AMI: amicacina; APS: ampicilina + subactam; ATM: antimicrobiano; CIM: Concentração Inibitória Mínima; CLI: clindamicina; CIP: ciprofloxacino; CPM:cefepima; DAP: daptomicina; EI: evidência insuficiente para que a espécie em questão seja considerada um bom alvo para terapia com o antimicrobiano; ERT: eritapenem; MED: mediana; MPM: meropenem; N: valor absoluto; R: dados de resistência bacteriana; SR: Sem Resultado; TEC: teicoplanina; TIG: tigeciclina; TXR: taxa de resistência em relação ao total de microrganismos.

Os laudos de cultura de aspirado traqueal indicaram somente a *Stenotrophomonas maltophilia* como não resistente a três ou mais antibióticos, todos os demais microrganismos apresentaram-se como MDR.

A taxa de resistência dos microrganismos *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* e *Acinetobacter baumannii* complex/haemolyticus apresentaram redução durante a pandemia enquanto que *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, tiveram um aumento dessa taxa (Tabela 4).

Tabela 4 – Taxa de resistência por microorganismo nas culturas de aspirado traqueal em relação aos antibióticos testados nos períodos pré-pandemia e pandemia com indicação de aumento (↑), redução (↓) ou manutenção (=) dos resultados.

A T M	MICROORGANISMOS E TAXA DE RESISTÊNCIA																	
	<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>			<i>Enterobacter cloacae</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Serratia marcescens</i>			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	R	>CIM	Pandemia	R	>CIM	Pandemia	R	>CIM	Pandemia	R	>CIM	Pandemia	R	>CIM	Pandemia	R	>CIM	Pandemia
A	88,0	88,0	75,5 ↓	100	80,0	0,0 ↓	0,0 ↓	38,4 ↑	SR	SR	39,2 ↑	29,6	29,6	39,2 ↑	0,0	SR	25,0 ↑	SR
M	44,0	EI	17,7 ↓	60,0	60,0	60,0 =	76,9 ↓	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	100	SR	37,5 ↓	SR
I	100	-	68,8 ↓	100	100	60,0 ↓	84,6 ↑	SR	SR	SR	SR	48,1	48,1	57,1 ↑	66,6	SR	62,5 ↓	SR
A	98,0	98	66,6 ↓	100	100	60,0 ↓	73,0 ↑	SR	SR	SR	SR	37,0	37,0	46,4 ↑	0,0	SR	25,0 ↑	SR
P	50,0	-	46,6 ↓	100	SR	40,0 ↓	73,0 *	SR	SR	SR	SR	29,6	29,6	32,1 ↑	66,6	SR	62,5 ↓	SR
S	SR	-	SR	60,0	60,0	40,0 ↓	26,9 ↑	SR	SR	SR	-	-	-	SR	SR	SR	12,5 *	SR
C	SR	=	SR	100	100	100 =	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR
P	SR	SR	SR	0,0	SR	40,0 ↑	7,6 ↑	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	33,3	SR	0,0 ↓	SR
M	82,0	EI	88,8 ↑	100	100	20,0 ↓	88,4 ↓	SR	SR	SR	SR	SR	SR	SR	33,3	SR	25,0 ↓	SR
T	85,0	98,0	67,7 ↓	100	100	40,0 ↓	73,0 ↑	SR	SR	SR	SR	33,3	33,3	42,8 ↑	33,3	SR	25,0 ↓	SR
E																		
D																		

*: sem comparador; -: sem pontos de corte (teste de sensibilidade com este antimicrobiano não é recomendado); >CIM: CIM maior que padronizado no BRCAST; AMI: amicacina; APS: ampicilina + subactam; ATM: antimicrobiano; CAZ: ceftazidima; CIM: Concentração Inibitória Mínima; CIP: ciprofloxacino; CPM: cefepima; EI: evidência insuficiente para que a espécie em questão seja considerada um bom alvo para terapia com o antimicrobiano; ERT: eropenem; MED: mediana; MPM: meropenem; N: valor absoluto; R: dados de resistência bacteriana; SR: Sem Resultado; TEC: teicoplanina; TIC: tigeciclina; TXR: taxa de resistência em relação ao total de microorganismos.

4. DISCUSSÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos segue em uma crescente e é um problema de saúde pública, tornando-se um desafio terapêutico iminente nos diversos níveis assistenciais, em especial no contexto hospitalar (ROSADO-ROSADO et al., 2021). Os principais fatores que impulsionam o surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana dentro dos hospitais são o uso inadequado dos medicamentos e o seu alto nível de prescrição para pacientes internados (SHAREW et al., 2021).

As UTIs são locais com uma grande aplicabilidade de tratamento empírico com antimicrobianos de amplo espectro, o que acaba influenciando a seleção de patógenos resistentes entre as bactérias patogênicas. Além disso, dentro de um hospital, a UTI é considerada um epicentro de resistência a antimicrobianos levando à obrigatoriedade de acompanhamento e monitoramento de dados relacionados através de programas internos, ressaltando a importância de dados mais específicos como a CIM de cada microrganismo por antimicrobiano testado (MEKES et al., 2019). Assim, dados epidemiológicos referentes a taxas de resistência devem ser monitorados periodicamente para racionalizar minimamente condutas empíricas, principalmente em se tratando de pacientes críticos como os da UTI (YÜRÜYEN et al., 2018).

O perfil de resistência bacteriana e seus padrões têm variado com os anos e posição geográfica de cada hospital, justificando diagnósticos locais relacionados ao perfil de resistência microbiana (UNEMO; GOLPARIAN; EYRE, 2019). A crescente redução de efetividade dos antimicrobianos disponíveis para o combate de microrganismos resistentes e o surgimento de bactérias multirresistentes corroboram essa preocupação global (MAO et al., 2019).

Microrganismos que são resistentes a três ou mais antimicrobianos foram considerados como MDR nessa pesquisa, e, seguindo esse parâmetro, quase todos eles se apresentaram como multirresistentes tanto antes quanto durante a pandemia. Estes microrganismos causam infecções difíceis de serem tratadas, por este motivo podem causar sintomas mais prolongados de infecção, causando complicações adicionais no paciente, prolongando a permanência do mesmo no hospital e em alguns casos levando a morte (HAWKEY et al., 2018).

No geral, as infecções nosocomiais com patógenos multirresistentes são prevalentes em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (MEKONNEN et al., 2021), como observado no presente estudo.

Nas últimas décadas as infecções bacterianas multirresistentes têm sido pauta importante em todo o mundo, principalmente por elevar os custos de saúde e aumentar a mortalidade de pacientes internados. A avaliação feita pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) chegou à conclusão de que a resistência bacteriana está entre as razões mais importantes que ameaçam a saúde humana em todo o mundo (MEKES et al., 2020). A taxa de infecção nosocomial relacionada a microrganismos resistentes é de duas a três vezes maior nos países em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos, com taxas aumentando cada vez mais com o passar dos anos (MEKONNEN et al., 2021; MEKES et al., 2020).

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência bacteriana pode ser considerada uma pandemia invisível. As taxas de mortalidade associadas a infecções causadas por bactérias MDR vem aumentando e, como resultado, dez milhões de mortes poderão ser associadas a infecções bacterianas por ano em até 2050 (GASPAR et al., 2021).

Esse cenário justifica a ampla demanda sobre racionalização e gerenciamento do uso de antimicrobianos (“Stewardship” de antimicrobianos) cujas atividades se tornaram ainda mais complexas no contexto pandêmico vivenciado nos últimos anos recorrente da infecção pelo novo coronavírus (FREIRES; RODRIGUES JUNIOR, 2022).

Até o dia 3 de setembro de 2020, em todo o mundo já haviam sido relatados mais de 25 milhões de casos de infecção por COVID-19. Esta infecção era confirmada caso o resultado do teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) SARS-CoV-2 desse positivo (BASKARAN et al., 2021; ZHOU et al., 2020; HEROLD et al., 2020). Foram notificados casos moderados e graves, geralmente pacientes com comorbidades, que, devido à resposta inflamatória, frequentemente necessitavam de procedimentos considerados invasivos, como, por exemplo, ventilação mecânica e acesso venoso central (GASPAR et al., 2021).

O não conhecimento sobre a infecção causada pelo SARS-CoV-2 foi um

fator crucial para a disseminação do uso generalizado de antimicrobianos empíricos no tratamento de pacientes internados nesse cenário (BASKARAN et al., 2021). A terapia combinada de antimicrobianos já era frequentemente usada em hospitais, e, com isso, a resistência combinada a vários grupos de antimicrobianos já era uma preocupação, inclusive com alta relação ao alto índice de mortalidade relacionado a sepse (BENGOECHEA; BAMFORD, 2020).

No geral, a maioria dos pacientes com COVID-19 usou antimicrobianos, alguns inclusive com justificativa clínica em decorrência de infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS). Pacientes com o vírus da COVID-19 e internados na UTI, eram geralmente intubados e, conseqüentemente, corriam risco de uma possível infecção associada ao uso do ventilador mecânico (LIVERMORE, 2021). Entretanto, como evidenciado no estudo feito por Livermore (2021), foi estimado que boa parte dos pacientes dos pacientes internados na UTI com COVID-19 receberam antimicrobianos sem haver diagnóstico infeccioso bacteriano confirmado, sugerindo irracionalidade no seu uso.

Deve-se considerar que as infecções virais tendem a influenciar no aumento de infecções bacterianas, como observado durante a epidemia de influenza H1N1 (influenza). Além disso, durante a pandemia de COVID-19, os serviços de saúde estavam em sua totalidade sobrecarregados, às vezes até com falta de suprimentos, influenciando negativamente na qualidade e segurança assistencial, ou seja, os dados precisam ser analisados de acordo com o contexto pandêmico, alguns resultados podem não refletir a realidade do contexto por falta de dados fornecidos, ou até mesmo por falta de registros durante o período citado (MAO et al., 2019).

Ademais, o período de pandemia levou muitos pacientes com infecções respiratórias as unidades de terapia intensiva, levando a uma alta demanda e um uso exacerbado dos insumos e materiais, conseqüentemente a falta deles, os dados obtidos no presente estudo podem ter sido afetados pela falta destes itens (GASPAR et al. 2021).

O aumento da frequência de certos microrganismos nas culturas analisadas neste estudo corrobora essa abordagem, já que o contexto pandêmico expôs os pacientes internados a novas possibilidades de infecções

adquiridas no ambiente hospitalar (MAO et al., 2019).

Em concordância com outros estudos (MAO et al., 2019; BASKARAN et al., 2019), o presente estudo teve como principal causa de infecções nosocomiais as bactérias gram negativas, apesar das amostras de hemocultura terem sinalizado maior frequência de bactérias gram positivas. Altas taxas de resistência aos microrganismos testados foram registradas, assim como altas taxas de microrganismos multirresistentes. Entretanto, apesar de ter havido aumento na frequência de alguns microrganismos, não necessariamente o aumento da taxa de resistência acompanhou esse aumento da prevalência durante a pandemia.

Algumas estratégias para otimizar o uso dos antimicrobianos podem ser adotadas, como, por exemplo, o uso da terapia combinada de antimicrobianos, desde que orientada por dados microbiológicos disponibilizados em tempo hábil, contexto esse não frequente no contexto pandêmico e, em especial, em alguns cenários de assistência pública à saúde (MEKONNEN et al., 2021). Reforça-se ainda a abordagem necessária de que há especificações locais de cada hospital, paciente e equipe assistencial envolvida.

No geral, a taxa de porcentagem dos microrganismos mais prevalentes em culturas sanguíneas, salvo o microrganismo *Staphylococcus hominis*, foi maior no período de pandemia do que no período pré-pandemia, o que corrobora com outros estudos em contextos semelhantes (MAO et al., 2019).

Chamou atenção a frequência do microrganismo *Klebsiella pneumoniae* nas hemoculturas. Ele é responsável por diversas infecções nosocomiais de corrente sanguínea (YANG et al., 2021) frequentemente relacionadas a práticas assistenciais inadequadas. Em se tratando de perfil de resistência, no presente estudo, a *Klebsiella pneumoniae*, tanto em culturas de sangue como em culturas de aspirado traqueal, mostrou-se resistente aos carbapenêmicos testados, traduzindo uma grande preocupação em termos epidemiológicos e clínicos. Nos achados de Yang et al. (2021), por exemplo, a *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (CRKP) mostrou-se potencialmente fatal e uma ameaça urgente à saúde pública. Além disso, a resistência aos carbapenêmicos, em geral, pode ser associada ao aumento do tempo de internação dos pacientes na UTI e consequentemente ao aumento da mortalidade nos hospitais.

Um dado importante em relação aos laudos de aspirado traqueal em

termos de prevalência foi relacionado a algumas amostras de culturas apresentarem resultado positivo para o microrganismo *Stenotrophomonas maltophilia*, que, apesar de não ser categorizado como MDR neste estudo, indica forte alerta de IRAS (DIAS et al., 2019).

Ainda no que se refere a dados de aspirado traqueal, pesquisa realizada por Livermore (2021) indicou que, durante a pandemia, infecções envolvendo Enterobactérias e *Staphylococcus aureus* foram predominantes. Outros estudos apontaram que a bactéria mais comum identificada nas culturas de aspirado traqueal de pacientes internados em cenários temporais semelhantes ao do estudo em tela foi o *Staphylococcus aureus* (BASKARAN et al., 2021; KREITMANN et al., 2020; NORI et al., 2020). Em contrapartida, no presente estudo o microrganismo mais frequente nas culturas foi o *Acinetobacter baumannii*, principalmente em produtos de aspirado traqueal, como referido. Ressalta-se que esse microrganismo tem uma característica oportunista importante em IRAS, e, apesar de ter apresentado potencial redução de resistência durante a pandemia, é capaz de adquirir resistência com facilidade.

Foi preocupante, do ponto de vista clínico-epidemiológico, a frequência e taxa de resistência do *Acinetobacter baumannii*, um patógeno que pode causar infecções nosocomiais, principalmente em pacientes imunodeprimidos, como os pacientes críticos. Os locais destas infecções causadas por ele variam desde corrente sanguínea até o trato urinário (SHI et al., 2021; IOVLEVA et al., 2022). No estudo de Xiaohong Shi et al. (2021), foi descrito que o *Acinetobacter baumannii*, tanto em culturas de aspirado traqueal como em hemoculturas, teve alta taxa de resistência à ceftazidima e ao ciprofloxacino, dados estes corroborados pelo presente estudo.

No que se refere ao *Acinetobacter baumannii*, apesar de haver sinalização de redução da taxa de resistência em dados de cultura sanguínea e de aspirado durante a pandemia, deve-se levar em consideração o número total de amostras analisadas nos períodos e que essa taxa já era alta antes da pandemia. Esses resultados foram semelhantes ao obtido por Genteluci et al. (2020) e Mekonnen et al. (2021), em que o mesmo microrganismo também se mostrou frequente e com alto grau de resistência.

As infecções causadas por bactérias multirresistentes são um grande

desafio para a continuidade do tratamento dos pacientes, evoluindo para resultados clínicos ruins. Além do *Acinetobacter baumannii*, a *Pseudomonas aeruginosa* também é um microrganismo previsto na lista da OMS como patógeno extremamente perigoso (MEKONNEN et al., 2021). Em relação a esse último microrganismo, no presente estudo, a frequência foi alta e parecida quando comparados os períodos de antes e durante a pandemia, além de ter apresentado aumento da taxa de resistência mediana durante a pandemia em aspirados traqueais.

O estudo descrito por Gilberto Gambero Gaspar et al. (2021), relata que, durante a pandemia, isolados de *Klebsiella pneumoniae* em culturas de aspirado traqueal apresentaram um aumento considerável de resistência, passando de uma taxa de 5% para 50%. A taxa de resistência deste microrganismo no presente estudo aumentou em culturas de aspirado traqueal, apesar de que, independentemente do produto analisado, a taxa de resistência já se apresentava alta antes da pandemia.

As informações obtidas no estudo permitem inferir uma potencial influência da pandemia no perfil microbiológico institucional, devendo ser considerado o cenário de sistemas sobrecarregados e dificuldades financeiras apresentadas pelos sistemas de saúde durante a pandemia. Ficou claro que o uso e disseminação dos antimicrobianos de forma incorreta acabou levando a um comportamento de resistência apresentado pelos microrganismos em relação aos antimicrobianos testados. Isso remonta a obrigatoriedade de racionalização do uso de antimicrobianos no cenário pós-pandêmico, especialmente considerando que já antes da pandemia a taxa de resistência da maioria das bactérias já era alta (MAO et al., 2019; BASKARAN et al., 2019).

Esta pesquisa apresentou algumas limitações, principalmente relacionadas à amostra. Ressalta-se que havia indisponibilidade de vários dados, mesmo naqueles laudos que foram inseridos na amostra final para continuidade do estudo. Esse fator, para além de limitação, reforça a necessidade de ajustes de rotina intra-hospitalar, tendo em vista que são dados essenciais para condutas relacionadas ao gerenciamento do uso de antimicrobianos. Além disso, algumas hipóteses podem ser levantadas em relação a obtenção dos dados analisados, como por exemplo a falta de

reagentes utilizados no laboratório de microbiologia do hospital em questão durante o período de pandemia e problemas relacionado a recursos humanos, como a falta de mão de obra para se realizar e identificar de forma correta os dados levantados.

Apesar disso, reforça-se a importância desse estudo considerando a necessidade de investimento em pesquisas que relacionam o impacto da COVID-19 e os microrganismos presentes nos hospitais, assim como a sua resistência a antimicrobianos. Essa necessidade já era clara antes da pandemia e se tornou essencial atualmente no cenário vivenciado. Ademais, é importante que essa abordagem seja sistematizada e traduzida em políticas de saúde que traduzam efetivamente um bom gerenciamento do uso desses medicamentos, tanto do ponto de vista de otimização terapêutica quanto de segurança assistencial (MEKES et al., 2020; BASKARAN et al., 2019; SHAREW et al., 2021).

5. CONCLUSÃO

Observando os resultados obtidos neste estudo, concluiu-se que houve aumento de prevalência e surgimento de mais microrganismos MDR no período de pandemia (2020 - 2021) quando comparado ao período pré-pandemia (2018 - 2019) nos resultados de culturas de aspirado traqueal e culturas de sangue em pacientes críticos do hospital em estudo. Os resultados reforçam a preocupação quanto à racionalidade do uso de antimicrobianos no contexto hospitalar em questão, que já era grande antes da pandemia. Para tal, é essencial o monitoramento continuado do perfil microbiológico dos agentes etiológicos das infecções.

A CIM individual de cada microrganismo relacionado ao antimicrobiano estudado, na sua totalidade teve como resultado um número maior do que a CIM apresentado no BrCAST, indicando os altos níveis de resistência apresentados pelos microrganismos evidenciados na pesquisa. Assim, os dados permitem inferir uma potencial influência no perfil microbiológico da unidade assistencial, o que requererá ainda mais atenção da equipe multiprofissional quanto ao uso de antimicrobianos.

A pandemia ocasionada pela COVID-19 resultou em superlotação de hospitais, principalmente UTI, local onde a literatura já aponta alto risco de IRAS causadas por bactérias MDR. Esse contexto reforça a abordagem de que a resistência bacteriana é um risco notório à saúde pública que exige condutas e intervenções de diferentes graus visando mitigar riscos associados.

REFERÊNCIAS

- BASKARAN, V. et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. **Journal of medical microbiology**, v. 70, 4 2021.
- BENGOECHEA, J. A.; BAMFORD, C. G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? **EMBO molecular medicine**, v. 12, p. e12560 –, 5 2020.
- BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. BrCAST. (2023). Acesso em 10/12/2022. Disponível em: <https://brcast.org.br/>.
- DIAS, Vanessa Cordeiro et al. Prevalência e resistência a antibióticos de *Stenotrophomonas maltophilia* em amostras clínicas: estudo epidemiológico de 10 anos. **Hu Revista**, v. 45, n. 4, p. 402-407, 2019.
- FREIRES, M. S.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. v. 11, n. 1, p. e31611125035 –, 1 2022.
- GASPAR, G. G. et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e00902021 –, 7 2021.
- HAWKEY, P. M. et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. v. 73, n. suppl_3, p. iii2 – iii78, 3 2018.
- HEROLD, T. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 146, p. 128 – 136.e4, 5 2020.
- IOVLEVA, A. et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. Hospitals: Diversification of Circulating Lineages and Antimicrobial Resistance. v. 13, n. 2, 4 2022.
- KREITMANN, L. et al. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. **Intensive care medicine**, v. 46, p. 1787 – 1789, 7 2020.
- LIVERMORE, D. M. Antibiotic resistance during and beyond COVID-19. **JAC-antimicrobial resistance**, v. 3, p. i5 – i16, 7 2021.

- MAO, T. et al. Patterns of Drug-Resistant Bacteria in a General Hospital, China, 2011–2016. v. 68, n. 2, p. 225 – 232, 1 2019.
- MEKES, A. E. et al. The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of University Hospital Center in Marrakesh-Morocco. **Journal of infection and public health**, v. 13, p. 637 – 643, 9 2019.
- MEKES, A. E. et al. The clinical and epidemiological risk factors of infections due to multi-drug resistant bacteria in an adult intensive care unit of University Hospital Center in Marrakesh-Morocco. v. 13, n. 4, p. 637 – 643, 4 2020.
- MEKONNEN, H. et al. Antimicrobial resistance profiles and associated factors of Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa nosocomial infection among patients admitted at Dessie comprehensive specialized Hospital, North-East Ethiopia. A cross-sectional study. v. 16, n. 11, p. e0257272 –, 11 2021.
- NORI, P. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 42, p. 84 – 88, 7 2020.
- ROSADO-ROSADO, D. A. et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in a third level pediatric hospital in Mexico City. **Journal of infection in developing countries**, v. 15, p. 573 – 578, 5 2021.
- SHAREW, B. et al. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. v. 20, n. 1, p. 26 –, 12 2021.
- SHI, X. et al. Molecular characterization and antibiotic resistance of Acinetobacter baumannii in cerebrospinal fluid and blood. v. 16, n. 2, p. e0247418 –, 2 2021.
- UNEMO, M.; GOLPARIAN, D.; EYRE, D. W. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae and Treatment of Gonorrhoea. In: UNEMO, M.; GOLPARIAN, D.; EYRE, D. W. (Ed.). [S.l.: s.n.], 2019. p. 37 – 58.
- YANG, Y. et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant and virulent plasmids in *Klebsiella pneumoniae* from patients with bloodstream infections in China. v. 10, n. 1, p. 700 – 709, 1 2021.
- YÜRÜYEN, C. et al. Surveillance of Resistance in the Intensive Care Units Using a Cumulative Antibiogram. v. 52, n. 4, p. 329 – 339, 10 2018.
- ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with

COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, p. 1054 – 1062, 3 2020.