



GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Luciana Santana da Silva

USO EMPÍRICO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EM PACIENTES COM COVID 19 GRAVE

Salvador

2022

Luciana Santana da Silva

**USO EMPÍRICO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EM PACIENTES COM COVID 19
GRAVE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Raquel Hermes Rosa Oliveira.

Salvador

2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Angelo Barreto e Maria Helena Santana, por todo apoio durante esse processo e pela compreensão da minha ausência em muitos momentos. Agradeço ao meu irmão, Willian Santana, por estar ao meu lado e sempre disposto a ajudar.

Agradeço a minha orientadora, Dra. Raquel Hermes, pelo direcionamento, atenção e dedicação, foi um imenso prazer ser sua orientanda.

Agradeço a minha professora de metodologia, Alcina Andrade, por toda paciência, compreensão, disposição e dedicação ao me auxiliar no desenvolvimento desse projeto, foi muito gratificante ser sua aluna.

RESUMO

Introdução: A antibioticoterapia empírica em pacientes com COVID 19 grave que não possuíam infecção bacteriana confirmada por cultura foi proposta como tratamento para a infecção por SARS-CoV-2 na primeira onda da pandemia. Seu uso, porém, pode estar associado a maior resistência bacteriana sem benefício aparente para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2. **Objetivos:** Descrever a frequência de pacientes com COVID 19 grave que foram tratados com antibióticos na admissão em unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional descritivo com coleta de dados retrospectiva envolvendo pacientes internados na UTI de um hospital terciário. A amostra incluiu pacientes diagnosticados com COVID 19 grave que foram internados na UTI em 2020. O instrumento de coleta de dados foi uma ficha preenchida com base no prontuário eletrônico. Os dados foram armazenados em um banco de dados no Excel e analisados no SPSS. O teste de Qui quadrado foi realizado para comparar variáveis qualitativas e o teste Mann Whitney para comparar medianas. O projeto foi aprovado pelo CEP do Hospital Português, sob parecer nº 4.769.404, em 11 de junho de 2021. **Resultados:** Dos 259 pacientes identificados com COVID 19 grave, 83,39% utilizaram antibióticos em até 24 horas da admissão na UTI. Dos 216 pacientes que foram tratados com antibióticos, 30,55% realizaram coleta de cultura antes de iniciar a terapia com antibióticos e 15,15% apresentaram resultado positivo. O uso de antibióticos para tratamento de pacientes com COVID 19 grave comparado com o grupo que não usou demonstrou apresentar diferença estatisticamente significativa (p – valor < 0,0001). **Conclusão:** A frequência da prescrição de antibióticos como terapia empírica para o tratamento da COVID 19 foi alta, porém, o grupo que recebeu antibióticos em até 24 horas da admissão na UTI, não se observou menor mortalidade e menor tempo de internamento em relação ao grupo que não fez uso desse medicamento.

Palavras-chave: Infecção por coronavírus. Terapia intensiva. Antibióticos.

ABSTRACT

Background: Empirical antibiotic therapy in patients with severe COVID 19 who did not have a culture-confirmed bacterial infection was proposed as a treatment for SARS-CoV-2 infection in the first wave of the pandemic. Its use, however, may be associated with greater bacterial resistance with no apparent benefit for the treatment of SARS-CoV-2 infection. **Objectives:** To describe the frequency of patients with severe COVID 19 who were treated with antibiotics on admission to the intensive care unit of a tertiary hospital. **Methods:** This is a descriptive observational study with retrospective data collection involving patients admitted to the ICU of a tertiary hospital. The sample included patients diagnosed with severe COVID 19 who were admitted to the ICU in 2020. The data collection instrument was a completed form based on the electronic medical record. Data were stored in an Excel database and analyzed in SPSS. The Chi-square test was performed to compare qualitative variables and the Mann Whitney test to compare medians. The project was approved by the CEP of Hospital Português, under opinion No. 4,769,404, on June 11, 2021. **Results:** Of the 259 patients identified with severe COVID 19, 83.39% used antibiotics within 24 hours of admission to the ICU. Of the 216 patients who were treated with antibiotics, 30.55% underwent culture collection before starting antibiotic therapy and 15.15% tested positive. The use of antibiotics for the treatment of patients with severe COVID 19 compared with the group that did not use it showed a statistically significant difference (p - value < 0,0001). **Conclusions:** The frequency of prescribing antibiotics as empirical therapy for the treatment of COVID 19 was high, however, the group that received antibiotics within 24 hours of admission to the ICU, there was no lower mortality and shorter hospital stay compared to the group who did not use this medication.

Key word: Coronavirus infection. Critical care. Anti-bacterial agents.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	8
2.1	Objetivo primário	8
2.2	Objetivos secundários	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1	Características do SARS-CoV-2 e apresentação clínica	9
3.2	Mecanismo patogênico	10
3.3	Coinfecção em pacientes com SARS-CoV-2	11
3.4	Antibioticoterapia no tratamento da COVID 19	13
4	METODOLOGIA	15
4.1	Desenho do estudo	15
4.2	Local de pesquisa	15
4.3	População do estudo	15
4.4	Amostra	15
4.5	Critérios de inclusão	15
4.6	Critérios de exclusão	16
4.7	Variáveis de interesse	16
4.8	Instrumento e coleta dos dados	16
4.9	Análise de dados	16
4.10	Considerações éticas	17
5	RESULTADOS	18
6	DISCUSSÃO	26
7	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	31
	APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS	34
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	39

1 INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, o novo coronavírus – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) - se espalhou do seu epicentro em Wuhan, China, passando a infectar milhões de pessoas em todo o mundo, até que em março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou o surto da doença como uma pandemia¹. O patógeno responsável por essa pandemia foi identificado como um novo betacoronavírus de ácido ribonucleico (RNA) envelopado, denominado como SARS-CoV-2, que está relacionado filogeneticamente com o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 1 (SARS-CoV-1)^{1,2}.

O SARS-CoV-2 é transmitido, principalmente, por meio de gotículas respiratórias durante o contato pessoal próximo³. A infecção pode ser transmitida por portadores sintomáticos e assintomáticos, e o tempo médio de exposição ao início dos sintomas é de cinco dias⁴. Os sintomas mais comuns incluem tosse seca, febre e falta de ar, sendo que a maior parte dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas leves e uma parte dos infectados pode progredir para forma grave da doença^{4, 3}. O diagnóstico de COVID 19 se dá com a confirmação da presença do vírus em um teste de reação em cadeia da polimerase de um esfregaço nasofaríngeo⁵.

Até maio de 2021, mais de 170 milhões de casos já foram registrados em todo o mundo, somando mais de 3,5 milhões de mortes pelo novo coronavírus⁶. Em virtude dos números crescentes, houve um aumento das taxas de internações hospitalares e aumento na demanda de unidades de terapia intensiva (UTI), gerando uma pressão sem precedentes no sistema de saúde mundial³. No Brasil, até maio de 2021, mais de 15 milhões de casos já foram notificados, com mais de 450 mil mortes⁷. Nesse sentido, a pandemia da COVID-19 desafia tanto o sistema de saúde público como o privado das cinco regiões brasileiras³.

Sabidamente, infecções virais podem estar associadas a uma maior predisposição a coinfeções bacterianas, os mecanismos de coinfeção estão relacionados a sensibilização e perda da integridade das barreiras epiteliais do sistema respiratório⁸. Em contrapartida, muitos pacientes com COVID 19 grave apresentam marcadores sorológicos inflamatórios e apresentação clínica semelhante aos encontrados em

infecções bacterianas, porém, esses achados nem sempre estão associados a uma coinfeção bacteriana associada, o que pode induzir ao uso indevido de antibióticos⁹.

Dessa forma, o efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 na susceptibilidade e presença de coinfeções bacterianas ainda não está bem estabelecido, logo, faz-se necessário uma investigação sobre a antibioticoterapia empírica em pacientes hospitalizados com COVID 19 diante dos níveis crescentes de resistência bacteriana.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Descrever a frequência de pacientes com COVID 19 grave que foram tratados com antibióticos na admissão em unidade de terapia intensiva de um hospital terciário.

2.2 Objetivos secundários

- 2.2.1** Calcular a mortalidade dos pacientes com COVID 19 grave e infecção bacteriana confirmada por cultura que fizeram uso de antibióticos à admissão na UTI.
- 2.2.2** Caracterizar clinicamente os pacientes com COVID 19 grave e infecção bacteriana confirmada por cultura que fizeram uso de antibióticos à admissão na UTI.
- 2.2.3** Comparar a mortalidade dos pacientes com COVID 19 grave que fizeram uso de antibióticos para infecção bacteriana confirmada por cultura com pacientes que fizeram uso de antibiótico, mas que não apresentavam infecção bacteriana confirmada por cultura.
- 2.2.4** Estimar a frequência de culturas positivas em pacientes com COVID 19 grave em admissão em UTI.
- 2.2.5** Identificar os patógenos encontrados em culturas de pacientes com COVID 19 grave admitidos à unidade de terapia intensiva.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Características do SARS-CoV-2 e apresentação clínica

Os coronavírus fazem parte de uma grande família de vírus envelopados de RNA fita simples de sentido positivo, que podem ser encontrados em humanos, outros mamíferos e espécies de aves, sendo um desafio tanto para saúde humana como para saúde animal^{1,3}. Espécies de coronavírus circulam pela população há muitos anos causando infecções no trato respiratório que, no geral, se manifestavam com sintomas associados a resfriados leves¹⁰. No entanto, nos últimos 20 anos alguns subtipos altamente patogênicos surgiram – SARS- CoV, MERS- CoV (coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio), SARS-CoV-2 - e as infecções causadas por essas novas espécies passaram a apresentar casos que desenvolvem patologias respiratórias graves com risco de lesões pulmonares e complicações sistêmicas que podem levar o paciente à óbito².

No final de dezembro de 2019, unidades de saúde de Wuhan, na China, relataram grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida, epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens¹⁰. Quanto a sua identidade genômica, o novo betacoronavírus compartilha cerca de 79% da sua sequência genética com o SARS-CoV e cerca de 50% com o MERS-CoV, espécies de coronavírus que surgiu em 2002 e 2012, respectivamente, causando doenças respiratórias graves e em alguns casos sendo fatais¹¹. Desde a sua descoberta, os casos de infecção pelo SARS-CoV-2 começaram a aumentar exponencialmente e os pesquisadores logo descobriram que os indivíduos pré-sintomáticos, ou ainda assintomáticos, podem transmitir o vírus, o que não era comum nas infecções por SARS e MERS, apresentando um grande desafio no combate à COVID-19¹².

A forma mais comum de transmissão do SARS-CoV-2 se dá por contato direto, indireto ou próximo de gotículas expelidas (> 5 -10 micrômetros) durante a fala, tosse ou espirro de pessoas infectadas^{4,3}. Outra possível forma de transmissão é por meio de aerossóis (< 5 micrômetros), que pode acontecer em procedimentos médicos que geram essa partículas, no entanto, essa forma de transmissão ainda não foi bem demonstrada¹³.

O padrão para diagnóstico da infecção é a detecção do RNA do SARS-CoV-2 na reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) em amostras respiratórias, no entanto a sensibilidade do teste varia com o tempo de exposição, sendo uma sensibilidade de 80% três dias após o início dos sintomas¹³. Quanto a transmissão do vírus por pessoas infectadas, as evidências sugerem que o vírus pode ser expelido em gotículas cerca de um há três dias antes do início dos sintomas, com maior pico de transmissão no dia de início dos sintomas³.

A COVID 19 tem várias apresentações clínicas, podendo variar de pacientes assintomáticos ou com sintomatologia leve há pacientes com apresentação clínica grave ou óbito¹³. O vírus tem um período de incubação em média de 2-14 dias, e no geral, os pacientes manifestam os sintomas dentro de três há cinco dias³. Cerca de 81% dos pacientes infectados desenvolvem sintomas leves, e cerca de 14% e 5% apresentam estados graves e críticos, respectivamente⁴. Os sintomas iniciais mais comuns da doença são tosse, febre, fadiga, cefaleia, mialgias e diarreia, sendo a dispneia um dos sintomas mais comum em casos graves, que costuma ser acompanhada por hipoxemia¹⁴.

3.2 Mecanismo patogênico

A entrada na célula é um componente essencial na transmissibilidade do vírus, todos os CoVs codificam uma glicoproteína de superfície, proteína spike (S), que se liga ao receptor da célula hospedeira e desencadeia uma cascata de eventos propiciando a fusão entre as membranas e permitindo a entrada do vírus na célula^{5,15}. A proteína spike do SARS-CoV-2 contém um domínio de ligação ao receptor (RBD) que reconhece especificamente a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como seu receptor, logo a expressão e distribuição tecidual dos receptores de entrada influenciam o tropismo viral e a patogenicidade, com sintomas, majoritariamente, respiratórios^{16,15}. No entanto, a presença desse receptor em outros tecidos, como o cardíaco, o renal e o gastrointestinal, contribuem para a outras manifestações clínicas¹⁰.

Além da ligação ao receptor, a clivagem proteolítica das proteínas S do coronavírus por proteases derivadas da célula hospedeira é essencial para permitir a fusão das membranas virais à célula do hospedeiro e, conseqüentemente, a entrada do vírus no

citossol da célula^{17,4}. A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) é uma das proteínas que permite a entrada do vírus na célula e é expressa em diversos tecidos e locais do corpo além de ser co-expressa com a ACE2 em células epiteliais nasais, pulmonares e brônquicas, particularmente em células epiteliais alveolares tipo II^{10,10,3}.

Após a entrada na célula hospedeira, o vírus libera o seu material genético e inicia o processo de replicação viral com a produção de estruturas proteicas¹². Após esse processo, as vesículas que possuem partículas virais se fundem promovendo a liberação de novos vírus na corrente sanguínea¹⁰. Acredita-se que esse processo aconteça em maior intensidade nas células epiteliais respiratórias tipo I e II, que estão localizadas no trato respiratório inferior, mas já se sabe que o SARS-CoV-2 também é capaz de infectar e se replicar em células epiteliais do trato respiratório superior¹⁷.

Acredita-se que o mecanismo patogênico do SARS-CoV-2 inclua a lesão direta de células-alvo e a disfunção do sistema imunológico, que leva a uma lesão indireta em decorrência da “tempestade de citocinas”, podendo essa estar associada à gravidade da doença^{17,14}. A infecção, replicação do vírus e as alterações inflamatórias locais contribuem para a lesão pulmonar aguda e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas 8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas 6 (IL-6), ativando o sistema imune inato e levando ao recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o local da infecção no epitélio pulmonar^{3,14}.

Em estágios posteriores da infecção, a replicação viral acelera e a integridade da barreira epitelial e endotelial ficam comprometidas, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando um influxo de citocinas e células da imunidade inata⁴. A lesão endotelial mediada por neutrófilos e monócitos leva ao extravasamento de fluidos e proteínas para os alvéolos, causando edema pulmonar e preenchimento dos espaços alveolares com formação da membrana hialina, descamação de pneumócitos e depósito de fibrina^{3,4}. O desenvolvimento subsequente da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) torna-se iminente, causando comprometimento das trocas gasosas e da complacência pulmonar³. Dependendo da gravidade da inflamação, a oxigenação ou ainda a intubação orotraqueal tornam-se medidas necessárias¹².

3.3 Coinfecção em pacientes com SARS-CoV-2

Pneumonia é definida como uma infecção aguda do parênquima pulmonar, causado por agentes infecciosos como vírus, bactérias ou fungos¹⁸. As pneumonias hospitalares são aquelas adquiridas após 48 horas da admissão hospitalar e as pneumonias adquiridas na comunidade são aquelas que se iniciam fora do ambiente hospitalar, ou que se manifestam em menos de 48 horas após admissão hospitalar⁴. As infecções das vias aéreas inferiores possuem grande impacto na saúde pública, sendo que as pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar representam a segunda principal causa de infecção hospitalar nos Estados Unidos e estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade¹⁹.

Atualmente, o efeito da doença do coronavírus no aumento da susceptibilidade a coinfeções bacterianas das vias aéreas inferiores não está claro²⁰. Sabe-se que outros patógenos virais, como o vírus da influenza e o rinovírus, demonstraram uma maior predisposição para coinfeções bacterianas e infecções secundárias, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade, necessitando de diagnóstico oportuno e terapia antibacteriana^{18,9}.

Em surtos pandêmicos anteriores, como na pandemia de influenza A (H1N1) em 2009, a coinfeção bacteriana foi relatada em cerca de 30% dos pacientes com apresentação grave da doença e em 12% dos pacientes internados em enfermarias²¹. Para influenza, sabe-se que o dano viral nas células epiteliais das vias aéreas inferiores, juntamente com a disfunção mucociliar, facilitam a ligação de bactérias patogênicas que são aspiradas da nasofaringe e conseqüentemente a infecção bacteriana se estabelece, causando danos adicionais ao parênquima pulmonar e maior ativação do sistema imune, o que leva a maior indução do processo de dano e reparo tecidual^{21,22}.

A coinfeção bacteriana e a infecção bacteriana secundária são considerados fatores de risco para pior prognóstico em pacientes com coronavírus, sendo que uma baixa taxa de coinfeção em pacientes com COVID 19 confirmada por laboratório tem sido demonstrada nos estudos mais recentes¹. No entanto, o diagnóstico de coinfeção pode ser desafiador, tanto pela apresentação clínica dos pacientes com infecção viral ser semelhante aqueles com infecções bacteriana, quanto pelo fato de que muitos pacientes recebem antibioticoterapia empírica antes dos resultados dos antibiogramas, o que pode dificultar a análise dos dados^{1,23}.

Uma revisão sistemática com meta-análise de 24 estudos relatou coinfeção em 3,5% dos pacientes e infecção secundária em 14,3% dos pacientes e apesar da baixa taxa geral de infecções bacterianas, mais de 70% dos pacientes foram tratados com antibióticos, a maioria de amplo espectro²⁴.

3.4 Antibioticoterapia no tratamento da COVID 19

Em pacientes com COVID 19 grave, acredita-se que a resposta imune do hospedeiro desempenhe papel fundamental na condução de um processo pneumônico viral agudo com dano alveolar difuso e infiltrados inflamatórios⁴. Os efeitos benéficos de corticosteroides em pacientes com lesão pulmonar hipóxica sugerem que outras drogas que suprimem ou modulam o sistema imunológico possam fornecer melhoras adicionais nos resultados clínicos²¹.

A azitromicina faz parte da classe dos macrolídeos, sendo uma droga licenciada, amplamente disponível e com segurança bem estabelecida, dessa forma, foi proposta como tratamento para COVID 19 grave, uma vez que demonstrou atividade in vitro contra alguns vírus, incluindo SARS-CoV-2²⁵. Acreditava-se que a capacidade da azitromicina de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, além de apresentar atividade imunomoduladora e inibir a atividade de neutrófilos, poderia reduzir a “tempestade de citosinas” juntamente com os danos teciduais associados a mesma^{26,25}.

Embora nenhuma organização tenha recomendado o uso da azitromicina em pacientes com coronavírus, a menos que haja uma coinfeção bacteriana confirmada, ela tem sido amplamente utilizada nos pacientes hospitalizados, particularmente em combinação com a hidroxicloroquina²⁷. Os macrolídeos foram sugeridos como terapias potenciais para pneumonias virais inflamatórias, no entanto, essa hipótese foi baseada em estudos in vitro com muito pouca evidência de benefício em ensaios clínicos randomizados, onde foi observado que as atividades imunomoduladoras da azitromicina são insuficientes para COVID 19²⁶.

Os macrolídeos são comumente utilizados para o tratamento de infecções do trato respiratório inferior devido à sua atividade contra bactérias gram-positivas e patógenos atípicos, além da sua excelente penetração no tecido²⁶. Mais de 75% dos pacientes que foram internados com COVID-19 no hospital do Reino Unido receberam

a prescrição de antibióticos e esse uso generalizado pode estar relacionado a preocupação com coinfeções bacterianas em detrimento da atividade imunomoduladora que estaria visando o tratamento da infecção viral²⁵. Logo, essa ausência de benefício clínico do uso de macrolídeos pode ser reflexo da baixa taxa de coinfeção e infecção bacteriana secundária ao SARS-CoV-2^{25,26}.

A preocupação com a presença de coinfeção levou ao aumento injustificado nas prescrições de antibioticoterapia empírica para pacientes hospitalizados com COVID 19, apesar de recomendações recentes refutarem esse uso empírico, uma vez que a propagação da resistência antimicrobiana possa ser uma consequência adversa indireta da pandemia²⁵.

Em vários relatórios de estudos clínicos, a maioria dos pacientes hospitalizados com COVID 19 foram tratados com antibióticos de amplo espectro²⁰. Como os pacientes com coronavírus frequentemente precisam de hospitalização prolongada e suporte ventilatório, o uso desnecessário de antibióticos pode aumentar o risco de pneumonia adquirida no hospital causada por patógenos multirresistentes²⁶. Em nível populacional, esse uso incontrolado pode levar a um aumento nas taxas de resistência antimicrobiana^{28,26}.

4 METODOLOGIA

Esse projeto é parte de um projeto maior intitulado “Perfil epidemiológico de pacientes com COVID 19 grave de um hospital terciário” coordenado pela pesquisadora Raquel Hermes Rosa Oliveira.

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo com coleta de dados retrospectiva.

4.2 Local de pesquisa

A pesquisa foi realizada em um hospital terciário localizado em Salvador, Bahia; sendo este um hospital com mais de 300 leitos que, durante o ano de 2020, chegou a disponibilizar 38 leitos de UTI para atendimento aos pacientes com COVID-19.

A instituição atua há 160 anos e possui a missão de realizar a atenção integral à saúde, através de assistência médico-hospitalar de alta complexidade e de ações de ensino e pesquisa.

4.3 População do estudo

Foram estudados pacientes maiores de 18 anos admitidos nas unidades de terapia intensiva do hospital terciário com diagnóstico de COVID 19 confirmado por exame RT-PCR.

4.4 Amostra

Trata-se de uma amostra de conveniência estimada em cerca de 300 pacientes, que foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

4.5 Critérios de inclusão

Pacientes com idade acima de 18 anos, com COVID-19 confirmada por exame RT-PCR admitidos nas unidades de tratamento intensivo no período entre 01 de março de 2020 a 31 de dezembro de 2020, que fizeram uso de antibioticoterapia em admissão na UTI.

4.6 Critérios de exclusão

Pacientes que permaneceram por menos de 24h na UTI.

4.7 Variáveis de interesse

Dados sociodemográficos: Idade (anos); sexo (feminino, masculino); raça/cor (preto, pardo, branco, indígena, amarelo).

Dados à admissão na UTI: Data de início dos sintomas (dias); comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão, doença cardíaca, malignidade, outra); exames laboratoriais nas primeiras 24 horas após admissão na UTI: leucócitos (/mm³), linfócitos (/mm³), creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), D-dímero (mg/dL), proteína C reativa (mg/dL); escore de gravidade SAPS 3 (número); culturas coletadas à admissão (sim, não); em culturas positivas, tipo de cultura e patógeno encontrado (hemocultura, secreção orotraqueal, escarro); uso de antibiótico à admissão na UTI (sim, não); em uso de antibiótico, descrever qual foi utilizado (azitromicina, ceftriaxona, claritromicina, quinolona, – moxifloxacina, ciprofloxacina -, cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, outro).

Dados da evolução: necessidade de ventilação mecânica invasiva (sim, não); tempo de internação em UTI (dias), data de alta da UTI e do hospital ou data do óbito.

4.8 Instrumento e coleta dos dados

Os dados foram coletados dos prontuários eletrônicos e registrados em uma ficha previamente elaborada (Apêndice A) pelos autores do presente estudo.

A fonte dos dados foi o prontuário eletrônico dos pacientes (sistema Tasy) que foi acessado com a devida autorização do hospital terciário após aprovação pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP). As informações foram extraídas sem identificação nominal dos pacientes, armazenadas num banco de dados para análise exclusivamente com fins científicos, a qual foi realizada apenas pelos pesquisadores envolvidos.

4.9 Análise de dados

Os dados foram armazenados em um banco de dados no software Excel versão 21.03. A análise estatística dos dados coletados foi realizada por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0.

Foi realizado o teste Shapiro Wilk para avaliar o pressuposto de normalidade das variáveis quantitativas. Para as variáveis com distribuição paramétrica foi utilizada a média e o desvio padrão e para as não paramétricas foi utilizada a mediana e o intervalo interquantil. Foi realizado o teste Qui Quadrado para comparação de categorias de variáveis qualitativas. O teste Mann Whitney para comparar medianas de variáveis com distribuição não paramétrica. A significância estatística foi previamente definida por valor $p < 0,05$.

4.10 Considerações éticas

Conforme propõe a resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12- Item III - *As pesquisas, em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos, deverão observar as seguintes exigências: a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas; b) estar fundamentada em fatos científicos, experimentação prévia e ou pressupostos adequados à área específica da pesquisa.*

Sendo assim, o projeto desse estudo foi submetido para análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Português, sendo aprovado sob o parecer consubstanciado nº 4.769.404 de 11 de junho de 2021 (Anexo A). Os dados foram coletados de forma anônima, garantindo a confidencialidade dos participantes. As informações obtidas foram utilizadas apenas para fins acadêmicos e científicos.

O presente estudo não prevê aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) uma vez que a coleta de dados se deu de fonte secundária com consentimento da instituição.

5 RESULTADOS

A amostra desse estudo foi composta por 259 pacientes, atendidos na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário com diagnóstico de COVID 19 confirmado por exame RT-PCR.

Variáveis clínicas e sociodemográficas

A maioria da amostra (54,44%) era do sexo masculino, a média de idade dos pacientes foi de 69,64 anos. (Tabela 1)

A variável raça/cor, apresentou 75,67% dos pacientes autodeclarados pardos. Dentre os níveis de escolaridade, foi predominante indivíduos com ensino médio completo (58,30%). (Tabela 1)

Tabela 1 – Características sociodemográficas da amostra de pacientes com COVID – 19 (n=259), acompanhados na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. Salvador, Bahia, 2020.

Variável	Amostra
	(N= 259)
Sexo	
<i>Masculino</i>	141 (54,44%)
<i>Feminino</i>	118 (45,56%)
Idade (em anos)	69,64 (± 14,65)*
<i>Masculino</i>	69,00 (± 15,55)*
<i>Feminino</i>	65,50 (± 4,94)*
Escolaridade	
<i>Fundamental</i>	28 (10,81%)
<i>Médio</i>	151 (58,30%)
<i>Superior</i>	59 (22,77%)
<i>Ignorado</i>	21 (8,10%)
Raça/cor	
<i>Amarelo</i>	2 (0,8%)
<i>Branco</i>	29 (11,19%)
<i>Negro</i>	32 (12,35%)
<i>Pardo</i>	196 (75,67%)
<i>Indígena</i>	0

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.

*Média (± DP)

Das principais comorbidades clínicas encontradas nos pacientes com COVID 19 grave, a hipertensão arterial sistêmica foi encontrada em 72,97% dos pacientes e a diabetes mellitus estava presente em 43,24%, (Tabela 2). Dos 259 pacientes, apenas 13 (5,01%) não possuíam nenhuma comorbidade.

Tabela 2 – Características da amostra de pacientes com COVID -19 (n=259), acompanhados na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário, segundo a presença de comorbidades. Salvador, Bahia, 2020.

Comorbidades	Amostra (N= 259)
Hipertensão	189 (72,97%)
Diabetes mellitus	112 (43,24%)
Doença renal crônica	50 (19,30%)
Doença renal crônica dialítica	14(5,40%)
Neoplasia maligna	21 (8,10%)
Asma	10 (3,86%)
Cardiopatias	66 (25,48%)
DPOC	17 (6,56%)
Doença cerebrovascular prévia	35 (13,51%)
Obesidade	78 (30,11%)
Outras	107(40,15%)

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.
N= número de pacientes

Caracterização clínica da amostra

Quanto a caracterização clínica da amostra, foi utilizado o SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score). Esse score estabelece um índice preditivo de mortalidade nos pacientes que são admitidos em UTI com base em 20 variáveis, constituídas por avaliação do score fisiológico agudo e avaliação do estado prévio. (Tabela 3)

Tabela 3 – Características clínicas da amostra de pacientes com COVID 19 grave (N = 259) quanto aos exames laboratoriais nas primeiras 24h após admissão na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário e escore de SAPS 3. Salvador, Bahia, 2020.

Variáveis	N=259
Leucócitos (/mm ³)	9670 (6680,0 – 13410,0)*
Linfócitos (/mm ³)	765 (480,8 – 1195,0)*
Creatinina (mg/dL)	1 (0,8 – 2,0)*
Ureia (mg/dL)	54 (36 – 92)*
D-dímero (mg/dL)	1441 (823,75 – 2795,00)*
Proteína C reativa (mg/dL)	194,45 (69,13 – 280,70)*
Escore de gravidade SAPS 3	52 (44 – 61)*

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.

*Mediana – I e III Intervalo Interquartil

N = número de pacientes

Perfil terapêutico dos pacientes que fizeram uso de antibióticos na terapia para COVID 19

Dos 259 pacientes avaliados, 216 fizeram uso de antibiótico terapia em até 24 horas da admissão na UTI. A maioria dos pacientes fez uso da azitromicina (82,12%), seguido pela ceftriaxona (73,74%). Essa terapia foi usada de forma associada em 131 pacientes. (Tabela 4)

Tabela 4 – Antibióticos iniciados até 24 horas após admissão na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário (N=216). Salvador, Bahia, 2020.

Azitromicina	173 (81,99%)
Ceftriaxona	160 (75,82%)
Claritromicina	19 (9,00%)
Quinolonas	3 (1,42%)
Ceftazidima	2 (0,94%)
Cefepime	3 (1,42%)
Piperacilina/tazobactan	34 (16,11%)

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.

Características do internamento

A média do tempo de internamento da amostra (n=259) na unidade de terapia intensiva foi de 18,41 (\pm 37,26) dias, sendo que 68,72% dos pacientes estiveram internados por menos de 18 dias na UTI. Do total da amostra 41,95% dos pacientes foram a óbito. Entre as variáveis descritas, encontrou-se diferença significativa quanto a mortalidade entre os pacientes que utilizaram antibióticos e os que não usaram esse medicamento no tratamento (p – valor < 0,05). Já em relação ao tempo de internamento hospitalar ou em UTI, não foi observado diferença significativa entre os dois grupos (p – valor > 0,05). (Tabela 5)

Tabela 5 – Tempo de internamento e mortalidade dos pacientes com COVID 19 grave (n=259), acompanhados na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. Salvador, Bahia, 2020.

Variáveis	Paciente que fizeram uso de antibióticos	Paciente que não fizeram uso de antibióticos	Valor de p
	(N= 216)	(N= 43)	
Tempo de internamento em UTI (dias)	10 (4 - 21)*	7 (3 - 13)*	0,41
Tempo de internamento hospitalar (dias)	17 (10 - 27)*	21 (8 - 36)*	0,31
Mortalidade	95 (43,98%)	14 (32,55%)	0,0001**

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.

N= número de pacientes

*Mediana – I e III Intervalo Interquartil

** Estatisticamente significativa

Perfil do uso de antibióticos

Dos 259 pacientes 83,39% fizeram uso de antibióticos para tratamento da COVID 19, desses, 30,55% fizeram coleta de cultura bacteriana antes de iniciar o uso dos antibióticos, sendo que 85,29% das culturas apresentaram resultado negativo. Dos pacientes que fizeram terapia com antibióticos 56,01% tiveram alta, já os pacientes que não fizeram uso de antibiótico para tratamento da COVID 19, 67,44% tiveram alta. (Tabela 6)

Tabela 6 – Perfil do uso de antibióticos em pacientes com COVID 19 grave (n=259), em até 24h da admissão na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. Salvador, Bahia, 2020.

Variáveis	Pacientes que utilizaram antibiótico	Pacientes que não utilizaram antibiótico
	N=216 (83,39%)	N=43 (16,59%)
Culturas coletadas quando iniciou antibiótico	66 (30,55%)	5 (11,62%)
Hemocultura	66	5
<i>Positiva</i>	9 (13,63%)	1 (20,00%)
<i>Negativa</i>	57 (86,36%)	4 (80,00%)
Cultura de secreção orotraquel	8	1
<i>Positiva</i>	1 (12,50%)	0
<i>Negativa</i>	7 (87,50%)	1 (100%)
Desfecho		
<i>Óbito</i>	95 (43,98%)	14 (32,55%)

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.
N= número de pacientes

Perfil de patógenos encontrados nos pacientes que realizaram cultura

Dos 259 pacientes que estavam internados na UTI, 71 (27,41%) realizaram coleta de cultura bacteriana ao iniciar o antibiótico. Desses, apenas 11 (4,24%) apresentaram cultura positiva, sendo o patógeno mais encontrado o *Staphylococcus Coagulase Negativa*, presente em 8 pacientes que possuíam cultura positiva (Tabela 7).

Tabela 7 – Patógenos encontrados em culturas de pacientes com COVID 19 grave (N=259), que realizaram cultura até 24 horas da admissão em unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. Salvador, 2020.

Patógenos	Hemocultura	Cultura de secreção traqueal
<i>Staphylococcus Coagulase Negativa</i>	8	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1

Fonte: prontuário eletrônico sistema Tasy.

A *Staphylococcus Coagulase Negativa* é uma bactéria presente na pele e a sua presença nos resultados das culturas, possivelmente, representa uma contaminação da amostra coletada. Essa contaminação, apesar de não ser frequente, pode estar associada ao momento da primeira onda da pandemia, na qual houve mudanças nas medidas de segurança individual e cargas horárias exaustivas, que podem ter interferido na coleta do material para análise.

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo demonstrou-se que a média de idade foi elevada nos pacientes com COVID 19 que apresentaram a forma grave da doença, resultado esperado, uma vez que, como foi demonstrado por Ranzani *et al.*⁸, a idade avançada está entre um dos principais fatores associados ao desenvolvimento das formas graves. Dentre as comorbidades clínicas prévias, a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade apresentaram frequência elevada na amostra avaliada. É conhecido que tais comorbidades compõem o quadro de características clínicas associadas a maiores complicações no curso da infecção por SARS-CoV-2, como foi apresentado nos estudos de Desiderio *et al.* e Guan *et al.*^{29,2}

Quanto a antibioticoterapia empírica, observou-se uma elevada proporção de pacientes que foram tratados com antibióticos em até 24 horas da admissão na unidade de terapia intensiva (83,39%). Esse uso precoce pode ser um indicativo de que os antibióticos foram utilizados para o tratamento da COVID – 19, uma doença viral, visto que a investigação e a confirmação de coinfeções bacterianas nessa amostra foi baixa. No momento da realização desse estudo, as publicações sobre COVID 19 ainda eram escassas, contudo, apesar das limitações nas evidências, alguns estudos observaram uma baixa proporção de pacientes internados com SARS-CoV-2 e coinfeção bacteriana comprovada por cultura como foi citado por Lansbury *et al.* e por Sieswerda *et al.*^{1, 30}

O uso de antibióticos, principalmente a azitromicina, foi proposto como tratamento de pacientes com COVID - 19 baseado nas suas propriedades imunomoduladoras e nos resultados satisfatórios contra o zikavírus, rinovírus e SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*, ainda que esses resultados não tenham sido confirmados *in vivo*³¹. No presente estudo, foram observados o uso de sete tipos de antibióticos (azitromicina, ceftriaxona, claritromicina, cefepime, ceftazidima, quinolonas, piperaciclina + tazobactam) de quatro classes diferentes (macrolídeos, cefalosporina de 3ª e 4ª geração e beta-lactâmicos). A azitromicina foi o antibiótico mais utilizados nessa amostra (81,99%), corroborando com os estudos sobre uso de antibióticos para pacientes com COVID 19.²⁵

Além da azitromicina, a ceftriaxona foi um antibiótico prescrito para grande parte da amostra, sendo que 75,86% dos pacientes fizeram uso desse medicamento. Nessa amostra, observou-se que 61,57% dos pacientes fizeram uso combinado da azitromicina e ceftriaxona (macrolídeo + cefalosporina de 3º geração), sendo essa combinação o tratamento indicado para pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em pacientes na UTI de acordo com a Diretriz Brasileira de PAC de 2018.³² Devido às limitações das evidências no momento do presente estudo quando se acreditava que a infecção por SARS-CoV-2 poderia predispor a uma maior chance de coinfeção bacteriana o que havia sido observado em outras pandemias virais. Além disso, a apresentação clínica dos pacientes com COVID 19 possui algumas semelhanças com pacientes internados por infecção bacteriana do trato respiratório inferior.^{21,22} Dessa maneira, provavelmente, sobretudo na primeira onda da doença, houve uma maior tendência a prescrição de antibioticoterapia empírica cobrindo os principais antígenos causadores da PAC, devido a dificuldade de distinguir a pneumonia viral e bacteriana.

Nessa amostra, o grupo de pacientes que fizeram uso de antibióticos, não apresentou menor tempo de internação ou mortalidade inferior quando comparado ao grupo que não fez uso de antibióticos, o que também foi observado nos estudos PRINCIPLE, RECOVERY e COALITION II.^{33, 25, 27} Acredita-se que a atividade imune do hospedeiro tem papel relevante na apresentação clínica e na forma de progressão da doença, devido a liberação de citocinas e interleucinas pró-inflamatórias que ativam a imunidade inata. Nesse estudo, o uso de antibióticos para tratamento de pacientes com COVID 19 grave com base na sua atividade imunomoduladora demonstrou diferença estatisticamente significativa quanto a mortalidade entre os grupos observados ($p - \text{valor} < 0,0001$), o que faz considerar que essas propriedades não são suficientes na terapia contra o SARS-CoV-2, assim como foi observado nos estudos supracitados.^{4,25}

É importante ressaltar que os pacientes da amostra desse estudo apresentavam idade avançada e a maior parte destes possuíam comorbidades clínicas que agravavam o quadro infeccioso. Sendo assim, devido a essas características da amostra, é possível inferir que a prescrição de antibioticoterapia empírica pode estar relacionada as características clínicas da população, além disso, a base de evidências no momento da primeira onda era limitada, o que dificultava a escolha de uma estratégia terapêutica para os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e com suspeita de

coinfecção. No entanto, embora não tenham sido comprovados danos individuais aos pacientes que receberam essa terapia, existe a preocupação do dano social relacionado a seleção de bactérias multirresistentes que pode estar associado ao uso indiscriminado dos antibióticos sem infecção bacteriana confirmada por cultura. Sendo assim, é recomendado que a obtenção de culturas seja mais frequente nesses pacientes.

Quanto a frequência na coleta de culturas, observou-se que apenas 27,41% dos pacientes realizaram hemoculturas e/ou culturas de secreção traqueal. Em relação aos resultados, no presente estudo, observou-se que 4,24% dos pacientes apresentaram resultado positivo, no entanto, o principal patógeno encontrado foi a *Staphylococcus Coagulase Negativa*. Esse patógeno está comumente presente na pele humana e, normalmente, o crescimento dessa bactéria na cultura pode indicar uma contaminação da amostra, o que contrapõe os resultados relatados na literatura, nos quais, geralmente, foram observados a coinfecção por bactérias causadoras de PAC. O estudo de Louise Lansbury, que relatou 7% de coinfecção em pacientes hospitalizados apresentou crescimentos de *Mycoplasma Pneumoniae* e no estudo de Elske Sieswerda, que relatou uma frequência de 3,5 % o principal patógeno encontrado foi o *Streptococcus pneumoniae*.^{1, 30}

Além disso, nas demais culturas em que foi observado o crescimento bacteriano, em apenas uma cresceu um patógeno que normalmente está associado a infecções do trato respiratório inferior, que foi a *Pseudomonas aeruginosa*. O estudo de Sieswerda *et al*, relatou a coinfecção dessa bactéria em pacientes com bronquiectasias³⁰. Já o outro patógeno encontrado, foi o *Proteus mirabilis*, esse patógeno, no geral, está associado a infecções do trato urinário, sendo que nesse caso, devido a idade avançada e presença de muitas comorbidades, há a possibilidade de disseminação hematogênica. Ademais, observou-se um maior número de hemoculturas em relação a cultura de secreção traqueal, isso pode estar relacionado ao fato de a maior parte dos pacientes não estavam em uso de ventilação mecânica ao serem admitidos na UTI.

Diante disso, esse estudo não foi capaz de identificar os principais patógenos associados a coinfecção bacteriana dos pacientes com COVID 19 grave internados na UTI que receberam antibióticos em até 24 horas da admissão na unidade. O

presente estudo apresenta limitações importantes, por se tratar de um estudo que selecionou pacientes retrospectivamente baseado em dados secundários, além do pequeno tamanho amostral e a impossibilidade de estabelecer relação de causalidade devido ao fato de ser eminentemente descritivo, necessitando, portanto, de maior tempo de investigação que permitisse ampliar a amostra de pacientes e assim produzir resultados mais robustos.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se que 83,39% dos pacientes com COVID 19 grave, fizeram uso de antibióticos em até 24 horas da admissão na unidade de terapia intensiva, desses 4,62% apresentaram cultura positiva. Conclui-se que o grupo de pacientes que fez uso de antibióticos sem coinfeção bacteriana confirmado por cultura não apresentou menor mortalidade ou menor tempo de internamento, corroborando com as evidências apresentadas na literatura acerca desse tema.

Não foi possível identificar os principais patógenos nas culturas, devido ao alto índice de contaminação das amostras e a baixa frequência de coleta de material para análise. É importante que novos estudos sejam realizados a fim de verificar se ainda se prescreve antibióticos após a segunda onda da infecção pelo SARS-CoV-2, momento em que as evidências na literatura já eram mais robustas.

REFERÊNCIAS

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020;81(2):266–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
4. Kriz C, Imam N, Zaidi S. COVID-19 A Living Textbook. First Med Glob Clin Partners. 2020;
5. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–60.
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://covid19.who.int/>
7. Coronavírus Brasil [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
8. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;2600(20):1–12.
9. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(3):1489–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26441>
10. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
12. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
13. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance 28 January 2020. *Who* [Internet]. 2020;(January):10. Available from:

WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5%0ACC BY-NC-SA 3.0 IGO%0AWHO/2019-nCoV/clinical/2020.5%0ACC BY-NC-SA 3.0 IGO%0Ahttps://apps.who.int/iris/handle/10665/330893e

14. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1).
15. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature [Internet].* 2020;581(7807):221–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
16. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature [Internet].* 2020;581(7807):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
17. Brito SBP, Braga IO, Moraes MM, Cunha CC, Leão SC, Takenami I. Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. *J Bras Patol e Med Lab.* 2020;1–10.
18. Fonseca CMDCS e. Pneumonias Em Adultos, Adquiridas Na Comunidade E No Hospital. *Med (Ribeirao Preto Online).* 1998;31(2):216.
19. Society AT. *Cons_Pn_98_Ambhosp.* 2002;1–14. Available from: <papers2://publication/uuid/A81FA813-C7D3-4FF2-B144-DC260ADDBE51>
20. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Junior HA de O, et al. ANTIBIOTICOTERAPIA PARA COVID-19 SEM EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO BACTERIANA. Revisão sistemática rápida. 2020;
21. Chandrasekaran B, Fernandes S. Bacterial coinfection and secondary infection in patient with Covid-19 : *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4)(January):8.
22. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–8.
23. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
24. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):61–6.
25. Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, Abbott A, Abdelaziz A, Abdelbadiie S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.*

- 2021;397(10274):605–12.
26. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397(10279):1063–74.
 27. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959–67.
 28. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041–52.
 29. Desiderio VL, Fabio V, Carnio EC, Godoy S de, Silva HB, Marchi-Alves LM. Variáveis associadas ao desfecho clínico de pacientes hospitalizados por COVID-19. *Rev Med*. 2021;100(5):431–41.
 30. Sieswerda E, de Boer MG, Bonten MM, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 e an evidence based guideline. 2021;
 31. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(2):147–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
 32. Corrêa RDA, Costa AN, Lundgren F. Diretriz Brasileira de PAC 2018. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018;44(5):405–24. Available from: http://jornaldepneumologia.com.br/imagebank/pdf/2018_44_5_16_portugues.pdf
 33. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Mar;397(10279):1063–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362100461X>

APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS**Ficha padrão para coleta de dados****Número do paciente:****Atendimento:****Unidade:** () UTI Geral () UPC () UTI Clínica COVID**Características Sociodemográficas:**

1. Idade: _____
2. Escolaridade: () Fundamental () Médio () Superior () Não consta
3. Sexo:
 - a) () Masculino
 - b) () Feminino
4. Etnia
 - a) () Branco
 - b) () Negro
 - c) () Pardo
 - d) () Asiático
 - e) Indígena
5. Vínculo na admissão
 - a) () SUS
 - b) () Convênio
 - c) () Particular
 - d) () Beneficência

Características da admissão:

1. Data de admissão hospitalar: __ / __ / _____
2. Data de início dos sintomas: __ / __ / _____
3. Data de admissão na UTI: __ / __ / _____
4. Comorbidades prévias:
 - a) Hipertensão
 - b) () Diabetes Mellitus
 - c) () Doença cardíaca
 - d) () Doença cerebrovascular prévia
 - e) () Neoplasia maligna
 - f) () Asma
 - g) () Cardiopatias
 - h) () DPOC
 - i) () Doença Renal Crônica
 - j) () Obesidade
 - k) () Outra
5. Tabagismo:
 - a) () Sim

- b) () Não
 c) () Não informado
6. Etilismo:
 a) () Sim
 b) () Não
 c) () Não informado
7. Data da TC tórax (mais próxima da admissão): ___ / ___ / _____
8. Porcentagem de comprometimento pulmonar conforme laudo da TC:
 () Menos 25% () 25-50% () 50-75% () acima 75%
9. Uso de droga vasoativa à adm:
 a) () Sim
 b) () Não
10. Escore de gravidade SAPS 3: _____ Mortalidade em % _____

Achados laboratoriais nas primeiras 24h após admissão (valor mais alterado):

1. Leucócitos: _____
2. Linfócitos: _____
3. Plaquetas: _____
4. Proteína C reativa (mg/L):
5. D-dímero (mg/L) admissão:
6. TGP:
7. TGO:
8. Uréia (mg/dl):
9. Creatinina (mg/dl):
10. Relação pO₂/FIO₂ (pior valor das primeiras 24h):
11. Culturas coletadas à admissão:
 a) () Sim
 b) () Não
12. Resultado da cultura coletada à admissão:
 a) () Positiva
 b) () Negativa
13. Em culturas positivas, tipo de cultura e patógeno encontrado:
 a) Hemocultura: _____
 b) ST: _____
14. Uso de antibiótico à admissão na UTI:
 a) () Sim
 Quais: () Azitromicina () Ceftriaxona () Claritromicina
 () Moxifloxacina () Ciprofloxacina () Cefepime () Ceftazidima ()
 Piperacilina/Tazobactam () Outro _____
 b) () Não

Dados da evolução

1. Necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI):

- a) Sim
- b) Não

2. Data de intubação: __ / __ / ____

3. Falha de extubação: Sim Não

4. Necessidade de traqueostomia:

- a) Sim
- b) Não

5. Data extubação ou desconexão do VM: __ / __ / ____

6. Desfecho Alta da UTI ou óbito

a) Data: __ / __ / ____

7. Desfecho Alta do hospital ou óbito

a) Data: __ / __ / ____

8. Ocorrência de AVE confirmado:

- a) Sim
- b) Não

9. Tipo de AVE:

- a) isquêmico
- b) hemorrágico

10. Se AVE hemorrágico:

- a) intraparenquimatoso
- b) subaracnóide

11. Diagnóstico de AVE

- a) TC
- b) RM
- c) Data: _____

12. Necessidade de manobra de pronação em pacientes ventilados mecanicamente:

- a) Sim
- b) Não

13. Número de manobras prona: ____

14. relação PaO₂/FiO₂ antes da 1a pronação: ____

15. relação PaO₂/FiO₂ depois da 1a pronação: ____

16. Tempo de pronação (h):

17. relação PaO₂/FiO₂ antes da 2a pronação:

18. relação PaO₂/FiO₂ depois da 2a pronação:

19. Complicações da pronação:

- Hipotensão transitória;
- Dessaturação transitória
- Obstrução de tubo endotraqueal
- Extubação acidental
- Vômito
- Instabilidade hemodinâmica
- Perda de acesso venoso central
- Úlceras de pressão
- Edema facial ou peitoral
- Parada cardíaca
- Outro: _____

20. Uso de droga vasoativa:

- a) Sim
- b) Não
- c) Noradrenalina Dobutamina Dopamina

21. Ocorrência de TVP confirmada:

- a) Sim
- b) Não
- c) Data: _____ Doppler Outro: _____

22. Ocorrência de TEP confirmado:

- a) Sim
- b) Não
- c) Data: _____ Angio-TC Outro: _____

23. Uso de medicações específicas para Covid desde à admissão hospitalar:

- Hidroxicloroquina
- Ivermectina
- Tocilizumabe
- Corticóide Dexametasona Metilprednisolona Prednisona
- Colchicina
- Nitazoxanida

() Outro: _____

24. Maior valor de Creatinina nas primeiras 3 semanas de internamento:

25. Hemodiálise:

a) () Sim

b) () Não

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM COVID19 GRAVE DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO

Pesquisador: RAQUEL HERMES ROSA OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45891221.8.0000.5029

Instituição Proponente: REAL SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEF 16 DE SETEMBRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.769.404

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: Após surgir na cidade Chinesa de Wuhan em dezembro de 2019, o coronavírus se espalhou por todo mundo, sendo registrados casos em todos os continentes, exceto na Antártica. A clínica da COVID-19, doença causada pelo vírus, varia de casos assintomáticos, quadros com sintomatologia leve, moderada, grave e críticos, podendo levar a óbito. À medida em que o número de casos aumentou, surgiram descrições de características clínicas graves extrapulmonares, como comprometimento da coagulação renal, cerebral, e ainda descompensação de comorbidades crônicas. **OBJETIVO:** Traçar o perfil clínico dos pacientes com COVID-19 grave internados nas unidades de tratamento intensivo de um hospital terciário de Salvador, Bahia em 2020. Descrever a mortalidade apresentada e complicações da população além de identificar variáveis associadas a mortalidade. **MÉTODO:** Será realizada a coleta de dados dos prontuários eletrônicos de pacientes maiores de 18 anos com COVID-19 confirmada por RT-PCR, admitidos na UTI do Hospital Português, em Salvador, Bahia, no período de março a dezembro de 2020. Serão excluídos aqueles com permanência inferior a 24 horas na unidade. Será feita análise descritiva posteriormente e, para associação de características clínicas ou complicações e mortalidade será utilizado o teste T ou Qui-quadrado conforme adequado. Será considerado significativo um valor de $p < 0,05$. Os Coronavírus (CoVs) fazem parte da família de vírus envelopados constituídos por fita simples de RNA. Eles infectam humanos, mamíferos e espécies aviárias. Em vista disso,

HOSPITAL PORTUGUÊS/REAL
SOCIEDADE PORTUGUESA DE
BENEFICÊNCIA 16 DE
SETEMBRO



Continuação do Parecer: 4.769.404

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Instituicao_Proponente.pdf	09/04/2021 21:26:51	RAQUEL HERMES ROSA OLIVEIRA	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacao_concessao_de_dados.pdf	09/04/2021 21:14:41	RAQUEL HERMES ROSA OLIVEIRA	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia.pdf	09/04/2021 21:09:38	RAQUEL HERMES ROSA OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 11 de Junho de 2021

Assinado por:
Reinaldo Martinelli
(Coordenador(a))