

# ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA CURSO DE MEDICINA GEOVANNA NERI GOMES

# FREQUÊNCIA DE BACTEREMIAS E CANDIDEMIAS EM CASOS FATAIS DE COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA BAHIA

#### **GEOVANNA NERI GOMES**

# FREQUÊNCIA DE BACTEREMIAS E CANDIDEMIAS EM CASOS FATAIS DE COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA BAHIA

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 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Verônica de França Diniz Rocha

Salvador

#### AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, que esteve comigo em todos os momentos, sendo meu ponto de apoio e permitiu a realização deste trabalho. Aos meus pais e meus irmãos, por sempre apoiaram os meus sonhos e não medirem esforços para realizá-los. A minha amiga Alana Coleta, por ter dividido comigo a realização desse trabalho; e a querida tia Conceição Coleta, por todo o apoio durante este período tornando a caminhada muito mais leve. A Dra. Verônica Rocha, minha orientadora, pela honra em ser sua orientadora, por toda ajuda e oportunidade em participar deste estudo. A minha professora de metodologia Alessandra Caldas, pela solicitude de sempre e por todas as correções e contribuições com meu estudo. A todos, o meu muitíssimo obrigada.

#### **RESUMO**

Introdução: A COVID-19 é a doença causada pela infecção através do vírus Sars-Cov-2 e a susceptibilidade e predisposição a adesão de novas infecções nos pacientes acometidos acontece devido a diversos fatores como a destruição dos tecidos, elevada liberação de citocinas e desregulação do sistema imune, mas também pelas características intrínsecas do indivíduo e suas comorbidades. Diante disso, a presença de coinfecções e superinfecções bacterianas e fúngicas associadas a COVID-19 contribuiu para o aumento da mortalidade e severidade dos casos. Objetivo: Descrever a frequência de bacteremias e candidemias em pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito em um hospital de referência de Salvador-Bahia. bem como caracterizar os principais microrganismos associados e o seu perfil de sensibilidade. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de corte transversal, unicêntrico e descritivo; realizado no Instituto Couto Maia com pacientes diagnosticado com COVID-19 e que vieram a óbito no período de abril/2020 a dezembro/2020. O instrumento de coleta foi ficha clínica preenchida com base nos prontuários, certidões de óbitos, hemoculturas e antibiogramas. Os dados foram armazenados em um banco de dados no Excel e analisados no SPSS. A análise das variáveis foi descrita em frequência simples e proporção, e as número a depender da normalidade de distribuição em desvio padrão e média ou mediana e intervalo interquartil. O estudo foi aprovado pelo CEP do Instituto Couto Maia sob o nº 4.853.334. Resultados: Dos 410 pacientes, 132 não realizaram a hemocultura sendo que 9 pacientes foram excluídos devido a data de coleta da hemocultura e 63 apresentaram apenas uma amostra para Staphylococcus coagulase negativa. A média de idade foi de 65,1 anos (± 17,2), e 76,2% dos pacientes eram pardos. Os agentes mais comumente isolados incluem a Klebsiella pneumoniae (26,4%%), Acinetobacter baumanii (17,6%) e Candida spp (14,7%). O padrão de resistência e sensibilidade variou quanto ao patógeno encontrado e aos antibióticos testados. **Conclusão:** As infecções da corrente sanguínea ocorreram em 16,5% dos pacientes. Os agentes mais encontrados foram a Klebsiella pneumoniae, o Acinetobacter baumanni e a Candida spp.

Palayras-chayes: COVID-19. Bacteriemia. Candidemia.

#### **ABSTRACT**

Introduction: COVID-19 is the disease caused by infection with the Sars-Cov-2 virus and the susceptibility and predisposition to new infections in affected patients is due to several factors such as tissue destruction, high release of cytokines and immune system dysregulation, but also by the intrinsic characteristics of the individual and his comorbidities. Given this, the presence of bacterial and fungal co-infections and superinfections associated with COVID-19 helped to increase mortality and severity of cases. **Objective:** To describe the frequency of bacteremia and candidemia in patients with COVID-19 who died in a reference hospital in Salvador-Bahia, as well as to characterize the main associated microorganisms and their sensitivity profile. **Methods:** This is a retrospective observational cross-sectional, unicenter, descriptive study; performed at the Couto Maia Institute with patients diagnosed with COVID-19 and who died between April/2020 and December/2020. The collection instrument was clinical records filled out based on medical records, death certificates, blood cultures and antibiograms. The data were stored in a database in Excel and analyzed in SPSS. The analysis of variables was described in simple frequency and proportion, and the numbers depending on the normality of distribution in standard deviation and mean or median and interquartile range. The study was approved by CEP of Couto Maia Institute under the no 4.853.334. **Results:** Of the 410 patients, 132 did not perform blood cultures with 9 patients being excluded due to the date of blood culture collection and 63 had only one sample for negative Staphylococcus coagulase. The mean age was 65.1 years (± 17.2), and 76.2% of the patients were brown. The most commonly isolated agents included Klebsiella pneumoniae (26.4%%), Acinetobacter baumannii (17.6%) and Candida spp (14.7%). The pattern of resistance and sensitivity varied with respect to the pathogen found and the antibiotics tested. Conclusion: Bloodstream infections occurred in 16.5% of patients. The most commonly found agents were Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanni and Candida spp.

Keywords: COVID-19. Bacteremia. Candidemia.

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	8
1.1 PRIMÁRIO	8
1.2 SECUNDÁRIO	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
4 METODOLOGIA	12
1.3 DESENHO DO ESTUDO	12
1.4 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	12
1.5 COLETA DE DADOS	12
1.6 VARIÁVEIS DE INTERESSE	
1.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
1.8 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	13
1.9 METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS	
1.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	14
5 RESULTADOS	15
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE 1 – FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS	30
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO	35

# 1 INTRODUÇÃO

Desde o surgimento do primeiro caso identificado do novo coronavírus na província de Wuhan, na China, a COVID-19 tem se tornado uma questão de saúde pública mundial, tendo sido declarado pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.¹ Passando-se mais de dois anos de pandemia, o mundo acumula mais de 515 milhões de casos e 6,24 milhões de mortes; ao passo que o Brasil enfrenta um acumulado de mais de 30,5 milhões de casos com letalidade de 2,2%. <sup>2,3</sup>

A COVID-19 é a doença causada pela infecção através do vírus Sars-Cov-2 e pode apresentar-se tanto de forma assintomática quanto – em indivíduos sintomáticos – cursar com febre, tosse seca, mialgia e fadiga, e com menor frequência com diarreia, cefaleia, hemoptise e tosse produtiva.<sup>4,5</sup> Além disso, em pacientes com idade avançada, níveis de d-dímero maiores que 1 μg/mL e pontuação no critério SOFA ("Sequential Organ Failure Assessment") para diagnóstico de sepse bem como a presença de hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais crônicas apresentam indícios de um pior prognóstico para esta patologia. <sup>6–8</sup>

A susceptibilidade e predisposição a adesão de novas infecções nos indivíduos contaminados acontece devido a diversos fatores como a destruição dos tecidos, elevada liberação de citocinas e desregulação do sistema imune, mas também pelas características intrínsecas do paciente e suas comorbidades.<sup>8–10</sup> Diante disso, a presença de coinfecções e superinfecções bacterianas e fúngicas associadas a COVID-19 contribuiu para o aumento da mortalidade e severidade dos casos, estando presente em cerca de 50% dos óbitos de infectados admitidos em Unidade de Terapia Intensiva.<sup>8</sup> Nos casos de bacteremia, ou seja, na presença da bactéria circulando na corrente sanguínea, os agentes mais comumente isolados incluem *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. e *Candida* spp.<sup>11,12</sup>

O aumento da resistência fúngica e bacteriana no período pandêmico devido ao uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro para o tratamento de pacientes com

infecção respiratória associada ao coronavírus tornou-se uma grande preocupação atual. 12,13 Com base nesse cenário, o presente estudo visa identificar a frequência de bacteremias e candidemias associadas aos pacientes que vieram a óbito por COVID-19 em um hospital de referência no estado da Bahia. Nesse sentido, propõe-se um estudo observacional a fim de caracterizar os principais microrganismos associados a estas patologias como também descrever o perfil de sensibilidade dos patógenos identificados nas hemoculturas. Tais informações locais novas servirão para orientar os profissionais de saúde quanto a escolha do tratamento utilizado a fim de garantir uma melhor assistência à saúde dos pacientes, buscando assim, evitar o uso indiscriminado de antibióticos e surgimento de novas bactérias multirresistentes.

#### 2 OBJETIVOS

#### 1.1 Primário

Descrever a frequência de bacteremias e candidemias em pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito em um hospital de referência de Salvador-Bahia.

#### 1.2 Secundário

Caracterizar a frequência dos principais microrganismos associados a bacteremia e candidemia nos pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito;

Descrever o perfil de sensibilidade dos microrganismos identificados nas hemoculturas.

#### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A COVID-19 é a infecção causada pelo novo coronavírus SARS-Cov-2, pertencente à família Coronaviridae e que cursa sintomas predominantemente respiratórios. É considerada uma zoonose, ou seja, é transmitida entre animais vertebrados e os seres humanos de forma que sua origem ainda está sendo investigada. Entretanto, com base no sequenciamento genético do vírus, acredita-se que o animal que originou a doença tenha sido um morcego do gênero *Rhinolophus*, proveniente de um mercado de animais silvestres na província de Wuhan, na China. <sup>14</sup>

O Sars-Cov-2 é um vírus de RNA de fita simples, esféricos e encapsulado, que são envoltos por uma camada de proteínas, destas, a proteína spike localizada nas espículas virais, mostrou ser aquela que determina o tropismo do vírus e a fusão da membrana viral com as células do hospedeiro, sendo então alvo do sistema imunológico. <sup>15,16</sup> A patogênese do Sars-Cov-2 está relacionada a uma resposta inflamatória severa as vias respiratórias e uma parte dos infectados apresenta a síndrome respiratória aguda grave, caracterizada por dispneia e baixa saturação de oxigênio, propiciando a ocorrência de infecções secundárias e lesões em diversos órgãos. <sup>17</sup>

Em relação ao perfil clínico dos pacientes que evoluíram a óbito, uma meta-análise realizada em maio de 2020 mostrou que a idade média entre eles foi de 69,9 anos, sendo a maioria composta por homens. Os principais sintomas clínicos apresentados incluem febre, dispneia, tosse, fadiga, expectoração, mialgia, diarreia e anorexia; e entre as comorbidades presentes, as que contam com maior incidência são a hipertensão, doença cardiovascular crônica, diabetes e doença cerebrovascular cônica. A7,18 Além disso, 5-10% dos casos apresentam rápida progressão e falência respiratória em um curto intervalo de tempo, sendo que eventos mais sérios, como admissão a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), intubação e morte foram mais frequentes em pacientes com comorbidades associadas.

A presença de infecções secundárias e indicadores de inflamação no sangue mostram-se como preditores de desfecho fatal em casos de COVID-19 uma vez que, a susceptibilidade a novas contaminações pode ser impulsionada pela desregulação

do sistema imune e a ativação da "tempestade de citocinas" provocada pelo vírus. <sup>13,15,19</sup> Tais coinfecções são improváveis em paciente com a forma suave da doença ou que não necessitam de internação hospitalar, no entanto, naqueles que foram admitidos em UTI, os índices de infecções na corrente sanguínea podem chegar a 50%. <sup>11</sup>

O termo bacteremia refere-se a presença de microorganismos vivos na corrente sanguínea. Essa contaminação pode ocorrer de forma espontânea, através de infecções teciduais, mediante ao uso de cateteres ou depois da realização de outros procedimentos invasivos. Ademais, pode ser transitória e não causar sequelas, intermitente (quando acontece em intervalos variáveis de tempo com o mesmo patógeno), contínua ou de escape que é aquela que ocorre mesmo quando o paciente já está em tratamento apropriado; o diagnóstico é através de culturas por meio de uma amostra do local da infecção, neste caso, do sangue do paciente, possibilitando a especificação do microorganismo envolvido e o seu perfil de sensibilidade frente aos antibióticos. <sup>20</sup> A frequência de bacteremia em pacientes admitidos em UTI com COVID-19 é cerca de 4 vezes maior entre aqueles que não foram infectados sendo que o risco aumenta após o sétimo dia de internamento como demonstrado por Buetti.

Ademais, um estudo realizado no Brasil mostrou que a COVID-19 está associada a um maior aumento na incidência de infecções por bactérias multirresistentes como a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e as enterobactérias resistentes a carbapenêmicos dentro e fora das unidades de terapia intensiva, aumentando o alerta para o risco de surto desses patógenos. <sup>22</sup>

Um estudo retrospectivo realizado na Itália no ano de 2020 mostrou que 49% dos pacientes admitidos na UTI e com infecção pelo novo coronavírus apresentaram bacteremia, e 25% destes adquiriram a infecção após a estadia na unidade de terapia intensiva. Os agentes etiológicos mais comuns foram *Enterococcus spp.* e *Pseudomonas spp.*, de maneira que entre os *Enterococcus* 20% eram resistentes a vancomicina e entre as *Pseudomonas spp.*, 40% mostraram-se resistentes a piperacilina/tazobactam e 10% a carbapenêmicos. <sup>11</sup>

Outro estudo realizado em Nova Iorque aponta para a frequência de *Staphylococcus aureus*, seguido de *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus spp* em pacientes hospitalizados e com PCR positivo para covid-19; com a maioria das infecções provenientes de cateter e trato respiratório. Além disso, 71% dos pacientes deste estudo receberam pelo menos uma dose de antibióticos durante o período de internamento, sendo que 21 deles apresentaram infecção por bactérias multirresistentes. <sup>23</sup>

No que se refere ao tratamento das bacteremias, antibióticos empíricos são administrados após a realização da hemocultura. No entanto, o uso indiscriminados desses medicamentos promove uma maior resistência bacteriana, contribuindo para o surgimento de bactérias super-resistentes. Ademais, a Organização Mundial de Saúde recomenda o tratamento empírico com antibióticos somente para os pacientes com COVID-19 em sua forma severa, utilizando como critérios o diagnóstico clínico, epidemiologia local e fatores do indivíduo para escolha do antibiótico, surgindo então a importância de conhecer quais os patógenos mais comuns no ambiente de infecção.

#### 4 METODOLOGIA

#### 1.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de corte transversal, unicêntrico e descritivo.

#### 1.4 Local e Período do estudo

O estudo foi realizado no Instituto Couto Maia (ICOM) com pacientes diagnosticados com COVID-19 e que vieram a óbito no período de abril/2020 a dezembro/2020. O ICOM é o maior e mais moderno hospital especializado em doenças infectocontagiosas do Brasil, sendo referência para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) de toda a Bahia.

Os pacientes foram atendidos através do SUS, sendo de diferentes perfis socioeconômicos, clínicos e epidemiológicos, e residentes tanto em Salvador quanto em diferentes municípios do Estado da Bahia. O tamanho amostral foi estimado em 476 pacientes, conforme boletim epidemiológico do Instituto. <sup>25</sup>

#### 1.5 Coleta de Dados

Os dados foram coletados por meio da análise de prontuários, certidões de óbito, hemoculturas e antibiogramas de pacientes diagnosticados com COVID-19 que evoluíram a óbito registrados em uma ficha previamente elaborada pela estudante (Apêndice 1) e armazenados no programa Excel. Foram selecionados todos os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão.

#### 1.6 Variáveis de Interesse

As variáveis analisadas foram: idade (anos), sexo (feminino/masculino), raça/cor (preto/pardo/branco/amarelo/indígena), data do óbito (dia/mês/ano), data de coleta da hemocultura (dia/mês/ano), *Acinetobacter baumani* (sim/não), *Klebsiella pneumoniae* (sim/não), *Candida spp* (sim/não), *Pseudomonas aeruginosa* (sim/não),

Staphylococcus haemolitycus (sim/não), Staphylococcus epidermidis (sim/não), Proteus spp. (sim/não), Providencia spp. (sim/não), Enterococcus faecalis (sim/não), Escherichia coli (sim/não), Staphylococcus coagulase negativa (sim/não), Burkolderia Amicacina (sensível/resistente/não cepacia (sim/não), aplica), Ampicilina/Sulbactan (sensível/resistente/não Ampicilina se aplica). (sensível/resistente/não se aplica), Cefepime (sensível/resistente/não se aplica), Ceftriaxona (sensível/resistente/não se aplica), Cefuroxima (sensível/resistente/não Ciprofloxacina (sensível/resistente/não se aplica), aplica). Gentamicina (sensível/resistente/não se aplica). Imipenem (sensível/resistente/não se aplica). Meropenem (sensível/resistente/não se aplica) Piperacilina/Tazobactan е (sensível/resistente/não se aplica).

#### 1.7 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de COVID-19 por critério laboratorial (biologia molecular pelo método RT-PCR ou imunológico com resultado reagente para IgM, IgA e/ou IgG) que evoluíram a óbito, maiores de 18 anos, admitidos no período de abril/2020 a dezembro/2020 no Instituto Couto Maia.

Foram classificados como positivos para bacteremia e candidemia aqueles com diagnóstico realizado por meio de hemocultura coletada em até 14 dias anteriores à data do óbito.

#### 1.8 Critério de Exclusão

Foram excluídos aqueles pacientes com dados insuficientes para a análise das variáveis descritas ou com apenas uma hemocultura positiva para *Staphylococcus* coagulase negativa.

#### 1.9 Metodologia de Análise de dados

A análise das variáveis categóricas foi descrita em frequência simples e proporção; e as numéricas, a depender da normalidade da distribuição (Teste de Kolmogorov-Smirnov): caso for normal, através de desvio padrão e média e caso anormal, descrito

por mediana e intervalo interquartil. Os dados foram computados no Excel e o Software Statistical Package for Social Sciences v. 22 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL) foi utilizado para banco de dados e análise estatísticas.

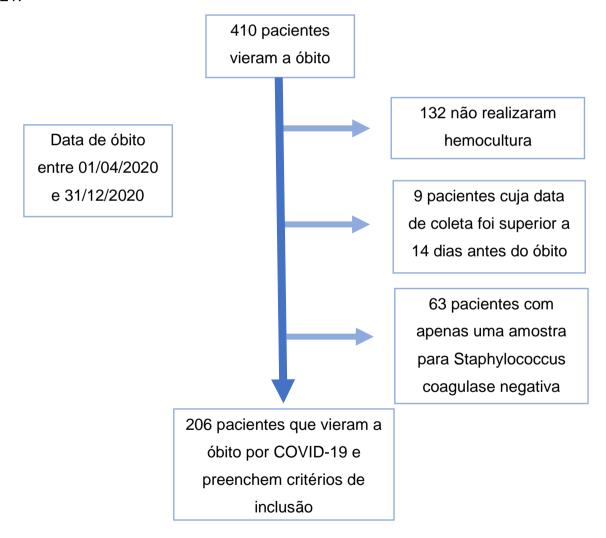
#### 1.10 Considerações Éticas

O Projeto de Pesquisa foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Couto Maia, sendo aprovado sob o nº 4.853.334 em 16/07/2021 (Anexo 1). O estudo foi conduzido de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12 de 12 de outubro de 2012, do CNS. As informações obtidas possuem fins restritos à pesquisa a que se destina, assegurando a confidencialidade dos mesmos e anonimato dos participantes. Os dados serão armazenados durante 5 anos em local apropriado sob responsabilidade dos pesquisadores e após este período serão deletados. Os pesquisadores se comprometem a utilizar as informações obtidas somente para fins acadêmicos e sua divulgação exclusivamente em eventos científicos.

#### **5 RESULTADOS**

A amostra deste estudo foi composta por 269 pacientes que vieram a óbito por COVID-19 no período entre abril e dezembro de 2020, todos atendidos no Instituto Couto Maia (ICOM) através do Sistema Único de Saúde (SUS) e que apresentaram resultado positivo confirmado por RT-PCR ou imunológico para o vírus Sars-CoV-2. (Figura 1).

Figura 1 – Amostra (n=206) pacientes que vieram a óbito por COVID-19 no ICOM e realizaram hemocultura no período de abril a dezembro de 2021. Salvador, Bahia, 2021.



A média de idade dos pacientes foi de 65,1 anos (± 17,2); a variável raça/cor, avaliada através da declaração de óbito, apresentou 76,2% dos pacientes pardos e 28,1% pretos. (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição das variáveis idade e raça/cor da amostra de pacientes que vieram a óbito por COVID-19 e realizaram hemocultura no ICOM (n=206) no período de abril a dezembro de 2021. Salvador, Bahia, 2022.

Variável	Amostra (n=206)
Idade (em anos)	65,1 ± 17,2
Raça/cor	
Pardo	157 (76,2%)
Preto	58 (28,1%)
Branco	37 (17,9%)
Não informado	17 (8,2%)
Amarelo	0 (0,0%)

As infecções da corrente sanguínea ocorreram em 16,5% (n=34/206) dos pacientes sendo que 172 pacientes realizaram a hemocultura e obtiveram resultado negativo. Os agentes mais comumente isolados incluíram a *Klebsiella pneumoniae* (26,4%) e *Acinetobacter baumannii* (17,6%); *Candida spp* foram isolados em 5 casos (14,7%). (Tabela 2).

Tabela 2 – Agentes infecciosos isolados nas hemoculturas de pacientes que vieram a óbito por COVID-19 no ICOM no período de abril a novembro de 2020. Salvador, Bahia, 2022.

Agente Etiológico	Amostra (n=34)
Klebsiella pneumoniae	9 (26,4%)
Acinetobacter baumannii	6 (17,6%)
Candida spp	5 (14,7%)
Enterococcus faecalis	5 (14,7%)
Burkholderia cepacia	3 (8,82%)
Pseudomonas aeruginosas	2 (5,88%)
Providencia spp	1 (2,94%)
Proteus spp	1 (2,94%)
Staphylococcus aureus	1 (2,94%)

Em relação ao padrão de resistência antimicrobiana dos patógenos identificados, dentre a *Klebsiella pneumoniae* (n=9/34) 100% mostraram-se resistentes a ampicilina/sulbactan, cefepime e ciprofloxacino, ao passo que 77,7% eram resistentes ao carbapenêmicos (imipenem/meropenem). Já as amostras identificadas com *Acinetobacter baumannii* (n=6/34), 100% mostraram-se sensíveis a gentamicina e resistentes ao imipenem e ao meropenem. Dentre aquelas infectadas com *Candida spp* (n=5/34), 100% eram sensíveis a anfotericina e 40% deles resistentes ao fluconazol. (Tabela 3)

Tabela 3 – Padrão de resistência dos patógenos identificados nas hemoculturas de pacientes que vieram a óbito por COVID-19 no ICOM no período de abril a novembro de 2020. Salvador, Bahia, 2022 (Continua)

Agente Etiológico				Amostra (n=34)
Klebsiella pneumoni	ae			9 (26,4%)
Antibiótico		Sensível	Resistente	
Amicacina		6	3	
Ampicilina/Sull	oactan	0	9	
Cefepime		0	9	
Ciprofloxacino		0	9	
Gentamicina		3	6	
Imipenem		2	7	
Meropenem		2	7	
Piperacilina/Ta	zobactan	1	8	
Acinetobacter baum	annii			6 (17,6%)
Antibiótico	Ser	nsível	Resistente	
Gentamicina	6		0	
Imipenem	0		6	
Meropenem	0		6	
Candida spp	0		a a intents	5 (14,7%)
Antibiótico	Sensíve	ei R	esistente	
Fluconazol	2	3		
Anfotericina	5	0		

No que diz respeito ao *Enterococcus faecalis* (n=5/34), 100% eram sensíveis a ampicilina, linezolida e vancomicina e resistentes a gentamicina. Apenas um antibiótico foi testando para as amostras com *Burkholderia cepacia* (n=3/34), sendo

100% sensíveis ao meropenem. Quanto a *Pseudomonas aeruginosas* (n=2/34), 100% mostraram-se sensíveis a amicacina, cefepime, ciprofloxacino, gentamicina, piperacilina/tazobactan e ceftazidima, e 50% resistentes ao meropenem e imipenem.

Tabela 3 – (Continuação)

						 (Continuação)
Agente I	Etiológico					Amostra (n=34)
Enteroc	occus faecalis					5 (14,7%)
A	antibiótico	Sen	sível	R	esistente	
А	mpicilina	5		0		
G	Sentamicina	0		5		
L	inezolida	5		0		
V	ancomicina/	5		0		
Burkhol	deria cepacia					3 (8,82%)
A	ntibiótico	Sen	sível	R	esistente	
M	1eropenem	3		0		
Pseudoi	monas aeruginosas	<b>5</b>				2 (5,88%)
A	antibiótico		Sensível		Resistente	
A	micacina		2		0	
C	Cefepime		2		0	
C	Ciprofloxacino		2		0	
G	Sentamicina		2		0	
Ir	mipenem		1		1	
M	Meropenem		1		1	
Р	Piperacilina/Tazobact	an	2		0	
C	Ceftazidima		2		0	

Fonte: SMPEP (ICOM). As variáveis qualitativas foram expressas em número absoluto (porcentagem válida) e as quantitativas em médias ± desvio padrão.

A única amostra identificada com a presença do *Proteus spp* (n=1/34) mostrou-se sensível a amicacina com resistência a todos os outros antibióticos testados e aquela identificada com *Providencia spp* (n=1/34) apresentou-se sensível a amicacina e ao ciprofloxacino.

Tabela 3 – (Continuação)

A service Ethalé since			A 1
Agente Etiológico			Amostra (n=34)
Providencia spp			1 (2,94%)
Antibiótico	Sensível	Resistente	
Amicacina	1	0	
Ciprofloxacino	1	0	
Proteus spp			1 (2,94%)
Antibiótico	Sensível	Resistente	
Amicacina	1	0	
Ampicilina/Sulbactan	0	1	
Cefepime	0	1	
Ceftriaxona	0	1	
Cefuroxima	0	1	
Ciprofloxacino	0	1	
Gentamicina	0	1	
Piperacilina	0	1	
/Tazobactan Ceftazidima	0	1	

Fonte: SMPEP (ICOM). As variáveis qualitativas foram expressas em número absoluto (porcentagem válida) e as quantitativas em médias ± desvio padrão.

A amostra com *Staphylococcus aureus* (n=1/34) mostrou-se 100% sensível a gentamicina, linezolida, oxacilina, sulfametaxazol/trimetropina, rifampicina e vancomicina.

Tabela 3 – (Conclusão)

Agente Etiológico	Amostra
	(n=34)
Staphylococcus aureus	1 (2,94%)

Antibiótico	Sensível	Resistente
Gentamicina	1	0
Linezolida	1	0
Oxacilina	1	0
Sulfametaxazol	1	0
/Trimetropina		
Rifampicina	1	0
Vancomicina	1	0

#### 6 DISCUSSÃO

Com o progresso da Covid-19 no mundo e a necessidade de um tratamento rápido e eficaz para os pacientes, aumentou-se substancialmente o número de hemoculturas realizadas para o diagnóstico de bacteremias - infecções na corrente sanguínea detectadas em uma ou mais hemoculturas - associadas a coinfecção pelo vírus Sars-Cov-2 para auxiliar na conduta médica. Ademais, o uso empírico de antibióticos para possíveis o tratamento da bacteremia baseado nos exames laboratoriais também foi amplamente utilizado, o que contribui para o surgimento de bactérias multirresistentes.<sup>26</sup>

No presente estudo observou-se um índice de 16,5% de coinfecção por bactérias e fungos em pacientes que vieram a óbito por COVID-19 e realizaram hemocultura. A razão pela qual as coinfecções são baixas nesses pacientes, quando comparados àqueles infectados por H1N1 e H3N2 ainda não estão esclarecidas, mas acredita-se que seja devido a fatores imunológicos como a hiperativação de macrófagos na COVID-19. <sup>27</sup>

Ademais, assim como em Sepulveda *et al* um alto número de hemoculturas contaminadas por *Staphylococcus coagulase* negativa foi registrado, o que é sugestivo da falta de familiaridade e experiência na coleta de material em pacientes que testaram positivo para o SARS-Cov-2, bem como do receio dos profissionais da saúde frente a uma doença ainda desconhecida, falta de orientações concretas quanto ao uso de equipamentos de proteção individual aliada a sobrecarga de trabalho.<sup>28</sup>

Os microorganismos mais encontrado nas hemoculturas coletadas neste estudo, excluindo-se as contaminações pelo grupo dos *Staphylococcus* coagulase negativa, foram a *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Acinetobacter baumannii* e *Candida spp.* diferindo dos estudos encontrados na literatura cujos patógenos mais comuns variaram quanto ao local de realização das pesquisas, a endemicidade para o patógeno e ao sítio de infecção; no estudo realizado por Priya Nori *et al* em pacientes hospitalizados em Nova Iorque os microorganismo mais encontrados foram o *Staphylococcus aureus*, o *S. epidermidis* e o *Streptococcus spp;* com a maior parte

das bacteremias derivadas do uso de cateteres, o que não pode ser confrontado com este estudo uma vez que não foram avaliados os sítios de infecções.

Já aquele realizado na Espanha por Nebreda-Mayoral et al em pacientes hospitalizados por Covid-19 aponta para o predomínio de infecções por *Acinetobacter baumannii* multirresistente nos casos de bacteremia, segundo microorganismo mais frequente no presente estudo, com 100% deles resistentes aos carbapenêmicos, o que aponta para um grave problema de saúde pública uma vez que essas cepas são por vezes resistentes aos outros antibióticos comumente utilizados e está associado a um alto índice de mortalidade. <sup>29</sup> O perfil de sensibilidade desse microorganismo a anfotericina não foi testado devido a indisponibilidade deste serviço na unidade de referência em questão.

Outro estudo realizado na Grécia apresentou uma frequência maior que patógenos gram-negativos, entre eles a *Acinetobacter baumannii* e a *Klebsiella pneumoniae* com mais frequência, assim como no presente estudo; sendo que o desenvolvimento das infecções na corrente sanguínea foi associado ao uso prolongado de ventilação mecânica na UTI. <sup>30</sup>

O uso de antibióticos de amplo espectro foi reportado em 72% dos casos de COVID19 que necessitaram de terapia antimicrobiana segundo a revisão realizada por
Rawson et al. Com relação ao padrão de resistência antimicrobiana, o estudo
realizado por Cataldo et al mostrou que entre as *Pseudomonas spp.*, parte era
resistentes a piperacilina/tazobactam e uma aos carbapenêmicos; resultados
semelhantes foram encontrados no presente estudo em que todas eram sensíveis a
piperacilina/tazobactan e metade era resistentes aos carbapenêmicos testados
(imipenem e meropenem).

Também foi isolado nas amostras a *Candida spp*, assim como em Cataldo *et a*l; resistentes ao fluconazol. Observou-se que houve uma mudança na incidência de infecções por *Candida spp* bem como do perfil dos pacientes e aumento da mortalidade durante a pandemia, no entanto, não há dados prévios do registro de candidemias nesta unidade para que seja feita uma comparação com o período anterior ao estudado. <sup>31,32</sup> Ademais, um estudo realizado no Brasil mostrou que

quando comparado pacientes negativos para COVID-19 com aqueles que contraíram a infecção, o segundo grupo era mais susceptível a candidemias devido ao uso de ventilação mecânica, reforçando a necessidade de implantações de medidas de combate a infecções nosocomiais. <sup>33</sup>

As limitações deste estudo incluem a falta de padronização na coleta das hemoculturas, uma vez que apresenta um olhar retrospectivo, e ainda a positividade para os patógenos depende do não uso de antibiótico, podendo gerar um alto número de falsos negativos; ademais não foram avaliadas uroculturas e outras fonte que infecção além da corrente sanguínea, bem como a relação entre a bacteremia e o óbito dos pacientes.

Os resultados encontrados trazem como vantagens informações acerca da frequência dos principais microorganismos associados ao óbito de paciente com COVID-19 em Salvador, Bahia; além de auxiliar na prescrição de antibióticos para o tratamento empírico desta patologia, bem como contribuir para minimização de infecções hospitalares e aparecimento de bactérias multirresistentes.

#### 7 CONCLUSÃO

Observou-se no presente estudo que a frequência de bacteremias e candidemias foi de 16,5%, sendo que os patógenos mais frequentemente isolados foram a *Klebsiella* pneumoniae, *Acinetobacter baumannii* e *Candida spp*.

Nesse sentido, essas novas informações locais servirão para auxiliar na conduta médica frente a bacteremias e candidemias, bem como garantir uma melhor assistência aos pacientes evitando o uso indiscriminado de antimicrobianos e terapias empíricas, e assim evitando o surgimento de bactérias multirresistentes.

#### **REFERÊNCIAS**

- Brasil A. Organização Mundial da Saúde declara pandemia de coronavírus [Internet]. 11 de mar de 2020. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2020-03/organizacao-mundial-da-saude-declara-pandemia-de-coronavirus
- 2. Saúde M da. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: https://covid.saude.gov.br/
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. The Lancet Infectious Diseases. 2020 May;20(5):533–4.
- 4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020;497–506.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Disease 2019 in China. 2019;1–
   13.
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and metaanalysis. Journal of Medical Virology. 2020;92(10):1875–83.
- 7. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020;14(5):1017–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32634716
- 8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
- 9. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID -19? . EMBO Molecular Medicine. 2020;12(7):10–3.
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. Clinical Microbiology and Infection. 2020 Nov;26(11):1525–36.
- 11. Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in

- intensive care: An alarming "collateral effect." Journal of Global Antimicrobial Resistance. 2020 Dec;23(January):290–1.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459–68.
- Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? Clin Infect Dis. 2020;71(10):2736–43.
- Acosta AL, Xavier F, Chaves LSM, Sabino EC, Saraiva AM, Sallum MAM. Interfaces a transmissao e spillover do coronavirus entre florestas e cidades. Estudos Avancados. 2020;34(99):191–208.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology. 2020;20(6):363–74.
- Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Coronaviruses: Methods and Protocols. 2015;1282(1):1–282.
- 17. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. PLoS ONE. 2020;15(7 July).
- Qiu P, Zhou Y, Wang F, Wang H, Zhang M, Pan X, et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. Aging Clinical and Experimental Research. 2020;32(9):1869–78.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Medicine. 2020;46(5):846–8.
- Anvisa. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada á Assistência á Saúde. 2013;1:44.
- 21. Buetti N, Ruckly S, Montmollin E De, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. ORIGINAL COVID - 19 increased the risk of ICU - acquired bloodstream infections: a case – cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. Intensive Care Medicine. 2021;

- 22. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. American Journal of Infection Control. 2022 Jan 1;50(1):32–8.
- 23. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2021;42(1):84–8.
- 24. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2020. 68–70 p.
- 25. Muhana M, Cruz S. Boletim COVID-19 2020: um ano ímpar. Salvador, Bahia; 2020.
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during covid-19 surge in New York City. Journal of Clinical Microbiology. 2020;58(8):1–7.
- 27. 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. Clinical Microbiology and Infection. 2021;27(1):83–8.
- 28. Nyashanu M, Pfende F, Ekpenyong M. Exploring the challenges faced by frontline workers in health and social care amid the COVID-19 pandemic: experiences of frontline workers in the English Midlands region, UK. Journal of Interprofessional Care. 2020;655–61.
- 29. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii as an emerging concern in hospitals. Vol. 48, Molecular Biology Reports. Springer Science and Business Media B.V.; 2021. p. 6987–98.
- Kokkoris S, Papachatzakis I, Gavrielatou E, Ntaidou T, Ischaki E, Malachias S, et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19.
   Vol. 107, Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 95–7.
- 31. Kayaaslan B, Eser F, Kaya Kalem A, Bilgic Z, Asilturk D, Hasanoglu I, et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. Mycoses. 2021 Sep 1;64(9):1083–91.

- 32. Garnica M, Zambão N, Martins J, Furtado P, D'avila Freitas A. Impacto da covid-19 na incidência, distribuição de espécies e no prognóstico das infecções de corrente sanguínea por candida. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2022 Jan;26:101725.
- 33. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. Mycoses. 2021 Feb 1;64(2):152–6.

# APÊNDICE 1 FICHA PADRÃO PARA COLETA DE DADOS

Dauos Pe	<u> </u>						
Idade:							
Sexo:							
1 - M	2 – F						
Raça/Cor:	:						
1 -	2 –	3 -	4 -	5	-		
Preto	Pardo	Branco	Amarelo	Indígen	а		
Estado Ci							
1 -	2 -	- 3 -	•	-			
Solteiro	Casado	Viúvo	Divorcia	ido			
Data do ó	hito:	/ /					
			— ra (se bacte	aremia).	1	/	
Data de e	oleta da 11	ciriocaitai	a (se back	oronna)			
Patógeno	)						
Acinetoba		nani		K	(lebsiella	pneumor	niae
1 - Sim	2 –			_	1 - Sim	2 -	
	Não					Não	
Candida s	spp			1	Pseudon	nonas aer	ruginosa
1 - Sim	2 –				1 - Sim	2 –	
	Não					Não	

# Staphylococcus haemolitycus

1 - Sim	2 –
	Não

# Staphylococcus epidermidis

1 - Sim	2 –
	Não

# Proteus spp.

1 - Sim	2 – Não

# Providencia spp.

1 - Sim	2	_
	Não	

#### Enterococcus faecalis

1 - Sim	2 –
	Não

#### Escherichia coli

1 - Sim	2 -
	Não

# Staphylococcus coagulase negativa

1 - Sim	2 –
	Não

# Perfil de Sensibilidade

#### Amicacina

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Ampicilina/Sulbactan

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Ampicilina

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

#### Cefepime

•		
1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Ceftriaxona

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Ciprofloxacina

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Imipenem

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Piperacilina/Tazobactan

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Linezolida

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Cefuroxima

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Gentamicina

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Meropenem

1 –	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica
		арпса

### Ceftazidima

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Oxacilina

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Sulfametoxazol/Trimetoprima

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Teicoplanina

1 -	2 -	3 -
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

#### Vancomicina

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

#### Colistina

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Polimixina B

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Cefuroxima/Axetil

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Rifampicina

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Levofloxacino

1 –	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Ertapenem

1 -	2 -	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

### Fluconazol

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Anfotericina B

1 -	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# Levofloxacino

1 –	2 –	3 –
Sensível	Resistente	Não se
		aplica

# ANEXO 1 PARECER CONSUBSTANCIADO

#### HOSPITAL COUTO MAIA/SES/BA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PRINCIPAIS VARIÁVEIS ASSOCIADAS A ÓBITOS DE PACIENTES COM COVID-19

EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE SALVADOR-BAHIA

Pesquisador: VERONICA DE FRANCA DINIZ ROCHA

Área Temática: Versão: 1

\* C1000. 1

CAAE: 48733221.6.0000.0046

Instituição Proponente: Hospital Couto Maia/SES/BA Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.853.334

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal descritivo e analítico, unicêntrico e retrospectivo. Que busca analisar as principais variáveis associadas aos óbitos de pacientes com COVID19 em um hospital de referência de Salvador-Bahia. O estudo será realizado no Instituto Couto Maia com pacientes diagnosticados com COVID-19 que vieram a óbito no período de abril/2020 a dezembro/2020. Um tamanho amostral estimado em 476 pacientes, conforme boletim do Instituto Couto Maia.

Trabalho não possui financiamento, e seus gastos serão custeados pelas pesquisadoras.

#### HOSPITAL COUTO MAIA/SES/BA



Continuação do Parecer: 4.853.334

pessoa humana.

Logo, o mesmo poderá iniciar seus trabalhos conforme previsto em seu cronograma.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador principal tem o deve manter atualizado os relatórios parcias e finais ou justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arguivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 1769831.pdf	30/06/2021 21:35:50		Aceito
do Projeto Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	30/06/2021 21:11:44	Geovanna Neri Gomes	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	25/06/2021 14:54:12	ALANA COLETA LOPES PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	25/06/2021 11:15:28	ALANA COLETA LOPES PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	25/06/2021	ALANA COLETA LOPES PEREIRA	Aceito
	FICHA_PADRAO_PARA_COLETA_DE_ DADOS.docx	06/06/2021 13:39:50	Geovanna Neri Gomes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

SALVADOR, 16 de Julho de 2021

Assinado por: SILVIA MARIANA DE MENEZES PRISCO (Coordenador(a))