

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**BRUNO DELLA GIUSTINA
TIAGO LIBÉRIO MOTA**

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, MEDICAMENTOSO E CO-INFECCIOSO EM UTI
POR COVID-19**

**CHAPECÓ
2024**

BRUNO DELLA GIUSTINA
TIAGO LIBÉRIO MOTA

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, MEDICAMENTOSO E CO-INFECCIOSO EM UTI
POR COVID-19**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito parcial para obtenção do título de Médico(a).

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Gabriela Gonçalves de Oliveira

CHAPECÓ
2024

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Giustina, Bruno Della
PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, MEDICAMENTOSO E
CO-INFECCIOSO EM UTI POR COVID-19 / Bruno Della
Giustina, Tiago Libério Mota. -- 2024.
36 f. : il.

Orientadora: Professora Doutora Gabriela Gonçalves de
Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2024.

1. Infecção pelo SARS-CoV-2. 2. Virose COVID-19.. 3.
Virose COVID-19. I. Mota, Tiago Libério II. Oliveira,
Gabriela Gonçalves de, orient. III. Universidade Federal
da Fronteira Sul. IV. Título.

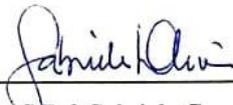
BRUNO DELLA GIUSTINA
TIAGO LIBÉRIO MOTA

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, MEDICAMENTOSO E CO-INFECCIOSO EM
UTI POR COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Federal da
Fronteira Sul (UFFS), como requisito para
obtenção do título de médico.

Este trabalho de conclusão foi definido e aprovado pela banca em: 28/06/2024

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Gabriela Gonçalves de Oliveira - UFFS
Orientadora



Prof.^a Ma Thais Nascimento Helou - UFFS
Avaliador



Prof.^a Dr.^a Daniela Zanini - UFFS
Avaliador

RESUMO

A pandemia por coronavírus, decretada em onze de março de 2020, impôs ao sistema de saúde um grande desafio, face um patógeno emergente contra o qual não havia vacina prontamente disponível, e que continua a surpreender a comunidade científica pela sua notável capacidade de mutação e características fisiopatológicas. **Metodologia:** Esta pesquisa observacional quantitativa teve como objetivo a avaliação de um perfil de pacientes característico de um contexto inicial pandêmico, em um hospital do Oeste catarinense. **Resultados:** Em relação aos pacientes avaliados, houve uma prevalência do sexo masculino n=67 (61%) sobre o sexo feminino n=43 (39%). As faixas etárias com maior número de casos internados na UTI no período avaliado foram: 50 aos 59 anos n=37 (33,6%), dos 60 aos 69 anos n=19 (17,3 %) e dos 70 aos 79 anos n=11 (10%), totalizando 60,6%. As comorbidades mais comuns observadas entre os pacientes da UTI foram: Hipertensão arterial sistêmica (n=45, 27%), Obesidade (n=22, 13%) e Diabetes *mellitus* (n=19, 11,3%),. As infecções bacterianas prevaleceram entre os pacientes e os microrganismos mais observados foram: *Klebsiella pneumoniae* (n=64, 34,41%), *Pseudomonas spp.* (n=47, 25,27%), *Candida albicans* (n=29, 15,59%) e *Staphylococcus coagulase negativa* (n=14, 7,53%). Os antimicrobianos mais prescritos foram: Meropenem (n=77, 21,63%), Tigeciclina (n=55, 15,45%), Gentamicina (n=54, 15,17%), Ertapenem (n=28, 7,87%) e Azitromicina (n=23, 6,46%). Em relação ao desfecho clínico dos pacientes avaliados, observou-se taxa prevalente de óbito (n=54, 49,1%) em relação às altas (n=46, 42,0%). As faixas etárias prevalentes em relação ao óbito situam-se entre 50 e 79 anos, perfazendo um total de 55,6% dos pacientes. **Conclusão:** Conclui-se que os pacientes por Covid-19 na unidade de tratamento intensiva (UTI) tem um perfil de homens com mais de 50 anos, que apresentam uma comorbidade prévia e cujo desfecho favorável (alta hospitalar) é inversamente proporcional a idade.

Palavras chaves: Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV), Infecção pelo SARS-CoV-2, Virose COVID-19.

ABSTRACT

The coronavirus pandemic declared on March 11, 2020, imposed a great challenge on the health system, faced with an emerging pathogen against which there was no readily available vaccine and which continues to surprise the scientific community due to its remarkable capacity for mutation and pathophysiological characteristics. **Methodology:** This quantitative observational research evaluated a patient profile characteristic of an initial pandemic context in a hospital west of Santa Catarina. **Results:** Concerning the patients assessed, there was a prevalence of males n=67 (61%) over females n=43 (39%). The age groups with the highest number of cases admitted to the ICU in the period evaluated were 50 to 59 years old n=37 (33.6%), from 60 to 69 years old n=19 (17.3%), and from 70 to 79 years old n=11 (10%), totaling 60.6%. The most common comorbidities observed among ICU patients were Systemic arterial hypertension (n=45, 27%), Obesity (n=22, 13%) and Diabetes mellitus (n=19, 11,3%). Bacterial infections prevailed among patients, and the most frequently observed microorganisms were *Klebsiella pneumoniae* (n=64, 34.41%) and *Pseudomonas* spp. (n=47, 25.27%), *Candida albicans* (n=29, 15.59%) and coagulase-negative *Staphylococcus* (n=14, 7.53%). The most prescribed antimicrobials were Meropenem (n=77, 21.63%), Tigecycline (n=55, 15.45%), Gentamicin (n=54, 15.17%), Ertapenem (n=28, 7, 87%) and Azithromycin (n=23, 6.46%). Regarding the clinical outcome of the patients evaluated, there was a prevalent rate of death (n=54, 49.1%) about discharges (n=46, 42.0%). The predominant age groups for death are between 50 and 79 years old, making up a total of 55.6% of patients. **Conclusion:** It is concluded that COVID-19 patients in the intensive care unit (ICU) have a profile of men over 50 years old, who have a previous comorbidity, and whose favorable outcome (hospital discharge) is inversely proportional to age.

Keywords: New Coronavirus Disease (2019-nCoV), SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Virus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação das principais classes de antibacterianos.....21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora da angiotensina 2
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HRO	Hospital Regional do Oeste
IMC	Índice de massa corporal
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização Sociodemográfica de pacientes com a COVID-19 internados em leito de UTI em hospital do Oeste catarinense (n= 110).....	17
Tabela 2 - Descrição das comorbidades apresentadas pelos pacientes admitidos na UTI-COVID no Oeste catarinense.....	18
Tabela 3 - Caracterização dos patógenos mais encontrados nas culturas dos pacientes internação na UTI COVID-19 (n= 110) em um hospital do Oeste catarinense.....	19
Tabela 4 - Caracterização dos antibacterianos mais utilizados no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.....	21
Tabela 5 - Caracterização dos antifúngicos mais utilizados no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.....	25
Tabela 6 - Caracterização dos anti-inflamatórios e mucolíticos mais utilizados no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.....	26
Tabela 7 - Caracterização de antiparasitário mais utilizado no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.....	26
Tabela 8 - Desfecho dos pacientes internação na UTI COVID-19.....	27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
4 METODOLOGIA.....	16
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	16
4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO.....	17
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	17
4.4 VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS.....	17
4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	17
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	17
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO.....	28
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 paralisou de fato o globo inteiro; mas, mais importante ainda, sublinha a necessidade de compreender a epidemiologia das doenças e as prováveis coinfeções. Este trabalho investigou estas dimensões: as características sociodemográficas que cercam a população afetada, bem como o impacto das coinfeções entre os pacientes da UTI.

A expansão global da pandemia é extraordinária; atinge milhões de indivíduos em todo o mundo. O impacto varia dependendo do local, tanto em termos da facilidade de transmissão do vírus como da sua gravidade (WU et al., 2020). Vários fatores contribuem para determinar estas características epidemiológicas, entre os quais se incluem a densidade populacional e a qualidade dos serviços de saúde disponíveis numa determinada área (CHEN et al., 2020). Além disso, a resposta do governo influencia grandemente os resultados das doenças; os países que consistem em áreas urbanas densamente povoadas sem sistemas de saúde adequados tendem a ter taxas de transmissão e mortalidade mais elevadas em comparação com aqueles com estratégias de saúde pública eficazes, apesar da sua dimensão demográfica (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). Falando mais sobre a demografia, há um papel importante tanto na propagação como na gravidade da pandemia, onde a idade surgiu como um fator significativo, os adultos mais velhos e aqueles com condições médicas subjacentes são mais propensos a sofrer infecções graves, uma vez que estão em maior risco (PIJLS et al., 2021). Foi relatado que o gênero também desempenha um papel significativo tanto na susceptibilidade como na reação imunitária ao vírus. Sabe-se que os homens manifestam sintomas graves mais do que as mulheres (FINELLI et al., 2021).

Além disso, quem tem comorbidades como diabetes, hipertensão ou doenças cardiovasculares corre o risco de sofrer complicações graves com a pandemia (KOMPANIYETS, 2021). Quando são identificados desafios únicos enfrentados por diferentes grupos, isso pode levar a melhores resultados e reduzir o fardo da doença entre os indivíduos e as comunidades (ESTRELA et al., 2020). É importante que qualquer governo ou organização considere estes determinantes demográficos, uma vez que fornecem informações vitais necessárias para adaptar programas específicos de saúde pública e abordagens de tratamento destinadas a minimizar o fardo da doença (ESTRELA et al., 2020).

As coinfeções são agora um grande problema para os pacientes com a pandemia em UTI (WU et al., 2022). A sua taxa de prevalência é relativamente elevada entre estes pacientes e vemos uma variedade de coinfeções bacterianas e fúngicas ao mais alto nível (CATALANO et al., 2023; TSAI et al., 2023). As coinfeções não apenas acrescentam reviravoltas à já complicada história clínica da pandemia, mas também influenciam a gravidade da doença e onde ela termina nos resultados clínicos: aqueles com coinfeções têm maior probabilidade de necessitar de ventilação mecânica, permanecer mais tempo em hospitais, ou mesmo enfrentam mais mortes em comparação com aqueles sem coinfeções (ADALBERT et al., 2021) . Detectar e gerenciar coinfeções em casos da pandemia é bastante desafiador. A razão é que a sobreposição de sintomas entre a pandemia e outras infecções respiratórias não facilita aos prestadores de cuidados de saúde a obtenção de um diagnóstico preciso, levando a atrasos nos esforços de tratamento que podem levar ao agravamento dos sintomas; por outro lado, o uso de antibióticos de amplo espectro para o tratamento de coinfeções pode resultar em resistência aos antibióticos, complicando ainda mais as questões de prestação de cuidados a esses pacientes(OLIVEIRA et al., 2020).

Concluindo, o perfil epidemiológico da COVID-19 e das coinfeções é multifacetado, abrangendo fatores que influenciam a transmissão, a gravidade e os resultados clínicos da doença. Ao desvendar as complexidades destas interações, os profissionais de saúde e os decisores políticos podem adaptar melhor as estratégias para mitigar o impacto da COVID-19 e das coinfeções associadas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Caracterizar o perfil sociodemográfico, medicamentoso e desfecho de internação de pacientes em leitos de UTI pela COVID-19 num hospital do oeste catarinense.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o perfil de coinfeção bacteriana e fúngica, nos casos da COVID-19.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae, que são RNA vírus de fita simples, não segmentados, de sentido positivo (LAI; STOHLMAN, 1978). Esses vírus são caracterizados por altas taxas de recombinação genética e mutação, o que o torna uma família com ampla diversidade ecológica (CUI; LI; SHI, 2019). Estruturalmente, essa família viral se assemelha à maioria dos RNAm eucarióticos, por terem caudas 5' e 3' (LAI; STOHLMAN, 1978). Além disso, em suas estruturas, os coronavírus apresentam tipicamente o genoma envolto por uma capsula proteica que carrega glicoproteínas Spike, as quais possuem um aspecto de coroa, o qual deu nome à família “corona” vírus (PYRC; BERKHOUT; VAN DER HOEK, 2007). Dentro da subfamília Coronaviridae Orthocoronavirinae, encontram-se os gêneros Alfacoronavírus (alfaCoV), Betacoronavírus (betaCoV), Gammacoronavírus (gamaCoV) e Deltacoronavírus (deltaCoV), nos quais estão distribuídos uma ampla variedade de patógenos (WOO et al., 2012). Esses patógenos possuem a capacidade de quebrar a barreira interespecies e infectar os seres humanos (CHAN et al., 2013). Com base em evidências epidemiológicas, virológicas e filogenéticas, morcegos e aves são as principais fontes genéticas para a evolução do coronavírus (WOO et al., 2012).

Nos seres humanos, foram identificadas sete espécies de coronavírus infectantes (HCoV) (DE WIT et al., 2016). Somente dois deles eram conhecidos até o aparecimento do SARS-CoV em 2002, eram eles o HCoV-229E e o HCoV-OC43, que causavam apenas sintomas respiratórios superiores leves quando inoculados em adultos saudáveis (HAMRE; PROCKNOW, 1966). Posteriormente, o SARS-CoV foi identificado, quando, entre os anos de 2002-2003, resultou em 8,093 casos confirmados resultantes em 774 mortes e em 2012, no Oriente Médio, constatou-se outro HCoV, o MERS-CoV, que, assim como o SARS-CoV, tinha alta virulência e letalidade (FARIDI, 2018). De 2012 até o final de janeiro de 2020 foram notificados cerca de 2500 casos de síndrome respiratória no Oriente Médio, nos quais se teve mais de 800 mortes, resultando em uma taxa de letalidade aproximadamente 34% (YANG; RAO, 2021). No final de dezembro de 2019 surgiram casos de uma pneumonia grave em Wuhan, China, o agente etiológico foi isolado e identificado como SARS-CoV-2, um novo betaCoV, que compartilha 80% de semelhança com o genoma do SARS-CoV (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). Assim como o HCoV-NL63, o HCoV-229E, o SARS-CoV e o MERS-CoV o SARS-CoV-2 tem sua origem genômica nos morcegos (WU et al., 2020). O SARS-CoV-2 causa o COVID-19 e é manifestado através de múltiplos sintomas como falta de ar, tosse, fadiga, febre, náusea e alterações perceptivas no paladar e olfato (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

O COVID-19 foi responsável direta ou indiretamente pelo excesso de mortalidade registrada entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021, que foi de 14,91 milhões de mortes, sendo 9,49 milhões diretamente atribuídas à doença (WHO, 2024). No Brasil, houve 38.806.622 casos confirmados e 712.205 óbitos acumulados até o dia 29/05/2024 (BRASIL, 2024). Estudos sugerem alguns fatores de risco envolvendo idade, sexo, comorbidades, perfil étnico, profissão e grupo socioeconômico para a infecção pelo SARS-CoV-2 (ZHANG et al., 2023a). Pacientes com idade superior a 70 anos apresentam cerca de 1,65 vezes mais chances de ser infectado por COVID-19 em relação aos pacientes com menos de 70 anos (PIJLS et al., 2021). Quanto ao fator do sexo biológico, viu-se que o sexo masculino está mais predisposto a infecção, apresentando um risco relativo de ser diagnosticado com COVID-19 estatisticamente significativo de 8% em comparação às mulheres além de apresentar, também 12,5% mais chances de letalidade nessa população (FINELLI et al., 2021). Quanto à suscetibilidade promovida por comorbidades, notou-se que 25,1% apresentavam ao menos uma comorbidade, enquanto 8,2% apresentavam duas comorbidades ou mais além de que, durante o período de 22 de janeiro a 30 de maio de 2020, a hospitalização foi 6 vezes maior nas pessoas com comorbidades preexistentes do que naquelas sem condições médicas prévias (CHEN et al., 2020; STOKES, 2020).

Em relação às comorbidades, vê-se que são doenças que demonstram maior risco de progressão da doença e maior risco de mortalidade a asma, os cânceres, as doenças cerebrovasculares, a doença renal crônica, a bronquiectasia, a doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença hepática alcoólica, hepatites autoimunes, fibrose cística, diabetes tipo 1 e 2, cardiopatias, como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou cardiomiopatias, HIV, transtornos de humor, transtornos do espectro da esquizofrenia, obesidade com IMC superior a 30kg/m² ou superior ao percentil 95 em crianças, gravidez, tabagistas, tanto atuais quanto antigos, pacientes transplantados, pacientes com tuberculose e pacientes em uso de corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores (KOMPANIYETS, 2021).

O SARS-CoV-2 se espalha, em geral, por três vias principais (GUO et al., 2020). A primeira delas, por gotículas respiratórias, que ao tossir, espirrar ou falar, podem ser inaladas por pessoas próximas e persistem no ar por horas em ambientes fechados mal ventilados. Depois, por contato com fômites, que são objetos ou superfícies contaminadas, onde o vírus pode persistir por horas ou dias, dependendo do material (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). O tempo de vida dos vírus são de algumas horas em ambientes fechados e mal

ventilados que receberam algum tipo de aerossol contaminado, em aço inoxidável há presença de cepas em até 48 horas, no plástico o vírus esteve presente até 72 horas, no cobre, viu-se que o vírus é inativado rapidamente, ele resiste somente algumas horas e no papelão nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 24 horas (VAN DOREMALEN et al., 2020). A transmissão também ocorre quando tocamos um fômite contaminado e levamos a mão ao rosto (olhos, nariz ou boca) (KOTLYAR et al., 2021). E pela terceira via, através de aerossóis, que são partículas minúsculas suspensas no ar que podem ser inaladas a longas distâncias (GUO et al., 2020). São mais frequentes em procedimentos médicos que geram aerossóis (intubação ou broncoscopia) e também podem ser transmitidas em ambientes fechados mal ventilados e lotados (SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021). Além disso, foi visto, também, que o vírus também se encontra ativo nas fezes humanas, o que implica em uma possível transmissão fecal-oral (YEO; KAUSHAL; YEO, 2020). Quanto a transmissão vertical, viu-se que é possível esse tipo de transmissão, porém ela ocorre em uma minoria de casos (KOTLYAR et al., 2021).

O SARS-CoV-2 invade o organismo humano, geralmente, através do epitélio respiratório, pois as células alveolares do tipo 2 possuem grande concentração de ACE2 (XU et al., 2020). A ACE2 também é muito expressa em outras partes do corpo, como nas células epiteliais superiores e estratificadas do esôfago, nos enterócitos absorptivos do íleo e cólon, nos colangiócitos, nas células do miocárdio, nas células do túbulo proximal do rim e uroteliais da bexiga (ZHAO et al., 2020; ZOU et al., 2020). Os órgãos com elevada expressão de ACE2 são considerados de potencial alto risco para infecção por SARS-CoV-2 (XU et al., 2020).

Nos pulmões, principal sítio de atuação, o SARS-CoV-2 atua de forma a aumentar a permeabilidade vascular levando conseqüentemente a um quadro de edema pulmonar, esse quadro é explicado por múltiplos mecanismos (TEUWEN et al., 2020). O vírus SARS-CoV-2 ataca diretamente as células endoteliais, causando lesão e inflamação (ACKERMANN MAXIMILIAN et al., 2020). A desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona devido à ligação do vírus aos receptores ACE2 também contribui para o aumento da permeabilidade vascular (VAN DE VEERDONK et al., 2020). A ativação da via calicreína-bradicinina e contração das células epiteliais facilitam a passagem de líquido para os pulmões (VAN DE VEERDONK et al., 2020). A ligação do vírus ao receptor Toll-Like ativa uma cascata de sinalização que leva à liberação de citocinas inflamatórias, que medeiam a inflamação até a fibrose pulmonar (CONTI et al., 2020).

Assim como nos pulmões, outros sistemas orgânicos importantes também são afetados pelo SARS-CoV-2, isso, através de uma combinação de mecanismos patológicos, como

toxicidade viral direta, lesão isquêmica causada por vasculite, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, trombose e desregulação imunológica (COOPERSMITH et al., 2021). No envolvimento cardíaco pelo COVID-19, por exemplo, os receptores ACE2 podem causar miocardite através da citotoxicidade direta, assim como citocinas pró-inflamatórias podem causar inflamação vascular e arritmias cardíacas (HUANG et al., 2020a). O envolvimento dos sistemas hematológicos e hemostáticos do COVID-19, se dão principalmente através da leucopenia, a qual ainda não sabe o(s) mecanismo(s) fisiopatológicos (TAN et al., 2020). Além disso, a trombocitopenia é comum no COVID-19 e é um indicativo, junto da neutrofilia, de doença grave (COOPERSMITH et al., 2021). A trombocitopenia se dá, provavelmente, resultante do consumo de plaquetas, o qual foi acarretado pela ativação exacerbada da cascata de coagulação promovida pela tempestade de citocinas (ABOU-ISMAIL et al., 2020). Do mesmo modo que os sistemas anteriormente citados são afetados, outros sistemas como o trato gastrointestinal, os sistemas hepatobiliar, renal e nervoso central também podem ser afetados (HUANG et al., 2020a).

Outro fator agravante são as coinfeções e infecções secundárias em quadros virais, que apesar dos tratamentos com antibióticos, a piores prognósticos quando em pacientes com COVID-19 (RUSSELL et al., 2021). Essas complicações são comuns pelo fato de o paciente internado estar com o sistema imune defasado pela ação direta do vírus, além de estar com pontes de entrada no corpo, como cateteres, sondas e tubo endotraqueais (BRANDI et al., 2022). Foi visto também que a taxa de coinfeção variou de 7% em pacientes hospitalizados em enfermaria ou ambientes mistos para 14% em UTIs (LANSBURY et al., 2020). Além disso, viu-se que as coinfeções e superinfecções bacterianas e fúngicas tiveram um papel crítico no resultado dos pacientes com COVID-19 internados em UTI, culminando na piora dos quadros que foram expostos através de tomografias computadorizadas onde foram vistos quadros mais severos de pneumonias (BRANDI et al., 2022). Apesar disso, também foi observado que a prevalência de micróbios resistentes à antimicrobianos depende do local e ambiente onde o paciente se encontra (SILVESTER et al., 2022).

Os patógenos mais comuns em infecções hospitalares, insensíveis a antibióticos e com rápido desenvolvimento de resistência foram agrupadas sob o acrônimo ESKAPE, que inclui *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* (OLIVEIRA et al., 2020). Em 13 estudos, foram visto que os co-patógenos mais prevalentes identificados em quadros de COVID-19 foram *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *A. baumannii*, *Legionella pneumophila* e *Clamidia*

pneumoniae, seguidos por coronavírus, rinovírus/enterovírus, parainfluenza, metapneumovírus, vírus influenza B e vírus da imunodeficiência humana (LANSBURY et al., 2020). Foi visto que há uma provável interação sintrópica entre as bactérias *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, onde o *K.pneumoniae* foi capaz de alimentar cruzadamente *A. baumannii* com subprodutos da fermentação do açúcar em troca da proteção que *A. baumannii* é capaz de dar de forma cruzada a *K. pneumoniae* contra a ação da cefalosporina e da cefotaxima (SEMENEC et al., 2023; TRAGLIA et al., 2023). Além destes patógenos, há também a presença de fungos como os do gênero *Candida* spp. em hospitais do Brasil, sendo a cepa mais preocupante a *Candida auris*, responsável pela maior resistência a antimicrobianos (KHOJASTEH et al., 2022).

Os carbapenêmicos foram considerados os antibióticos de escolha no tratamento de infecções por gram-negativos (NORDMANN; POIREL, 2002). Entretanto, foi visto uma rápida e grande disseminação de infecções por gram-negativos em todo o mundo, de modo com que, concomitantemente, foi observado um aumento na resistência a essa classe de antibióticos pelos antígenos (BRINK, 2019). Além disso, também foi visto a eficácia da Colistina e da Tigeciclina em algumas bactérias gram-negativas, porém, também foram desenvolvidas resistências por esses fármacos (GIAMMANCO et al., 2017; KATIP et al., 2019). Atualmente as novas terapias contra bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos e à colistina usam de antibióticos sinérgicos (MANTZANA et al., 2023), como o clofoctol (COLLALTO et al., 2023), o ácido cáprico (LIU et al., 2023), o ácido flufenâmico (ZHANG et al., 2023b) e a polimixina (ARDEBILI; IZANLOO; RASTEGAR, 2023). Além disso, outras associações também são utilizadas, como betalactâmicos associados a inibidores de betalactamases (HUANG et al., 2020b), cefalosporinas de terceira ou quinta geração em associação a inibidores de betalactamases, betalactâmicos em associação a cilastatina e inibidores de betalactamases (CHI et al., 2023; NAIK et al., 2023).

Para os gram-positivos multirresistentes como o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus coagulase-negativo* resistente à meticilina a vancomicina é utilizada como tratamento de primeira linha, contudo foi relatada uma menor suscetibilidade dos antígenos à aminoglicosídeos (GHAHREMANI; JAZANI; SHARIFI, 2018). Além da maior resistência vista pela classe de glicosídeos, viu-se que tetraciclinas e lincosamidas também sofreram com a adaptação bacteriana (ABBASIAN et al., 2018). Por isso, foi necessária a introdução de novos antibióticos como a daptomicina, a linezolida, a tigeciclina e a quinupristina/dalfopristina (KEMUNG et al., 2018). Contudo, vê-se que alguns desses antimicrobianos já possuem cepas resistentes em ascensão, e por isso é visto a necessidade da

descoberta de novos antibióticos, além do uso racional dos antibióticos disponíveis (OLIVEIRA et al., 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, quantitativo, retrospectivo e descritivo.

4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO

Este estudo foi realizado em um hospital do Oeste Catarinense - SC, no período de maio de 2021 a outubro de 2022.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo contou com n= 110 pacientes internados em UTI COVID-19 no município do Oeste catarinense e o mesmo quantitativo de prontuários foram analisados.

4.4 VARIÁVEIS E COLETAS DE DADOS

Em relação a análise de prontuários, essa ocorreu entre o período de fevereiro a setembro de 2022, onde foram coletados dados dos n=110 pacientes, sendo os mesmos das coletas para exame laboratorial. Nos prontuários foram coletados dados sociodemográficos: nome, sexo, idade, comorbidades, uso de medicações (antibióticos, antifúngicos, corticóides e anti-helmínticos e co-infecção bacteriana e fúngica).

4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados foram obtidos diretamente dos prontuários. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do software GraphPad Prism versão 9.4.0, registro GPS-2479116-EHTV-13984. Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi de 0,05.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Unochapecó, sob protocolo CAAE: 46697421.0.0000.0116, número do parecer 4.722.316.

5 RESULTADOS

Os atendimentos foram realizados em um Hospital Filantrópico do Oeste catarinense, com abrangência das Regiões de Saúde de Santa Catarina: Oeste e Extremo Oeste, somando mais de um milhão e seiscentos mil habitantes. Este hospital é um prestador de serviços ao Sistema Único de Saúde (SUS), com abrangência dos municípios divididos por regiões: Região Oeste - 45 municípios; Região Extremo Oeste - 30 municípios. Mantém todos os seus serviços regulados pela Central de Regulação de Gestor Municipal e Estadual (SISREG), atendendo a livre demanda.

Observou-se que houve uma prevalência do sexo masculino $n=67$ (61%) sobre o sexo feminino $n=43$ (39%). As faixas etárias com maior número de casos internados na UTI no período avaliado foram: dos 50 aos 59 anos $n=37$ (33,6%) e dos 40 aos 49 anos $n=29$ (26,4%) totalizando 60,0% (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização Sociodemográfica de pacientes com a COVID-19 internados em leito de UTI em hospital do Oeste catarinense ($n= 110$).

	n	%
Sexo		
Masculino	67	61
Feminino	43	39
Faixa etária		
20 - 29	1	0,9
30 - 39	13	11,8
40 - 49	29	26,4
50 - 59	37	33,6
60 - 69	19	17,3
70 - 79	11	10
Total	110	100

Em relação às comorbidades (Tabela 2), em 28 pacientes não houve relato (17%). As comorbidades apresentadas pelos demais pacientes (n=140, 83%) foram agrupadas conforme a seguir: Alcoolismo (n=4, 2,4%), Cardiopatias (n=6, 3,5%), Diabetes *mellitus* (n=19, 11,3%), Dislipidemia (n=5, 2,8%), Doenças da tireóide (n=4, 2,4%), Doenças reumáticas e autoimunes (n=3, 1,8%), Hepatopatias (n=2, 1,2%), Hipertensão arterial sistêmica (n=45, 27%), Nefropatias (n=3, 1,8%), Obesidade (n=22, 13%), Osteomielite e Osteoartrose (n=2, 1,2%), Pneumopatias (n=6, 3,5%), Tabagismo (n=5, 2,8%) e Transtornos mentais (n=14, 8,3%).

Tabela 2. Descrição das comorbidades apresentadas pelos pacientes admitidos na UTI-COVID no Oeste catarinense.

Presença ou ausência de comorbidades	n	%
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	45	27
Obesidade	22	13
Diabetes Mellitus (DM)	19	11,3
Transtornos Mentais	14	8,3
Cardiopatias	6	3,5
Pneumopatias	6	3,5
Dislipidemia	5	2,8
Tabagismo	5	2,8
Alcoolismo	4	2,4
Doenças da tireóide	4	2,4
Doenças reumáticas e autoimunes	3	1,8
Nefropatias	3	1,8
Hepatopatias	5	1,2
Osteomielite e osteoartrose	14	1,2
Total com comorbidades	140	83
Sem Comorbidades	28	17
Total	168	100

Dos 110 pacientes estudados registrou-se a positividade em 186 culturas (97,4%) e a negatividade em 5 amostras (2,6%). Os patógenos recuperados e mais prevalentes foram: *Klebsiella pneumoniae* (n=64, 33,51%), *Pseudomonas spp.* (n=47, 24,6%), *Candida albicans* (n=29, 15,2%), *Staphylococcus coagulase negativa* (n=14,

7,3%), *Staphylococcus aureus* (n=6, 3,1%), *Enterobacter cloacae* (n=5, 2,6%), *Acinetobacter baumannii* e *Candida parapsilosis* (n=4, 2,1% - cada), *Candida glabrata*, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus salivarius* (n=2, 1,1% - cada), *Candida ciferrii*, *Citrobacter koseri*, *Cryptococcus laurentii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Streptococcus parasanguinis* (n=1, 0,5% - cada).

Tabela 3. Caracterização dos patógenos mais encontrados nas culturas dos pacientes internação na UTI COVID-19 (n= 110) em um hospital do Oeste catarinense.

Microorganismos	n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64	33,5
<i>Pseudomonas sp.</i>	47	24,6
<i>Candida albicans</i>	29	15,2
Staphylococcus coagulase negativa	14	7,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	2,1
<i>Candida parapsilosis</i>	4	2,1
<i>Candida glabrata</i>	2	1,1
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,1
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,1
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	1,1
<i>Candida ciferrii</i>	1	0,5
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1	0,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,5
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	0,5
Total com microrganismos no material examinado	186	97,4
Não foram observados microrganismos no material examinado	5	2,6
Total	191	100

Quando se analisa o impacto da utilização de antimicrobianos pela amostragem de pacientes utilizada (n=110) observa-se analogamente à uma população maior, sob o mesmo desafio pandêmico e em um contexto epidemiológico mais severo a utilização expressiva de antibióticos, conforme demonstra a quadro 1 e em ordem decrescente de prescrições no período analisado: Meropenem (n=77, 21,63%), Tigeciclina (n=55, 15,45%), Gentamicina (n=54, 15,17%), Ertapenem (n=28, 7,87%), Azitromicina (n=23, 6,46%), Amicacina (n=20, 5,62%), Piperacilina+Tazobactam (n=16, 4,49%), Ceftazidima + Avibactam (n=15, 4,21%), Polimixina B (n=13, 3,65%), Ampicilina/Sulbactam (n=12, 3,37%), Levofloxacina (n=12, 3,37%), Ceftriaxona (n=10, 2,81%), Vancomicina (n=9, 2,53%), Ceftazidima (n=6, 1,69%), Aztreonam (n=2, 0,56%), Claritromicina (n=2, 0,56%), Avibactam (n=1, 0,28%), Ciprofloxacino (n=1, 0,28%).

A figura 1 representa um resumo da ação dos antibacterianos que é mais detalhado na tabela 1.

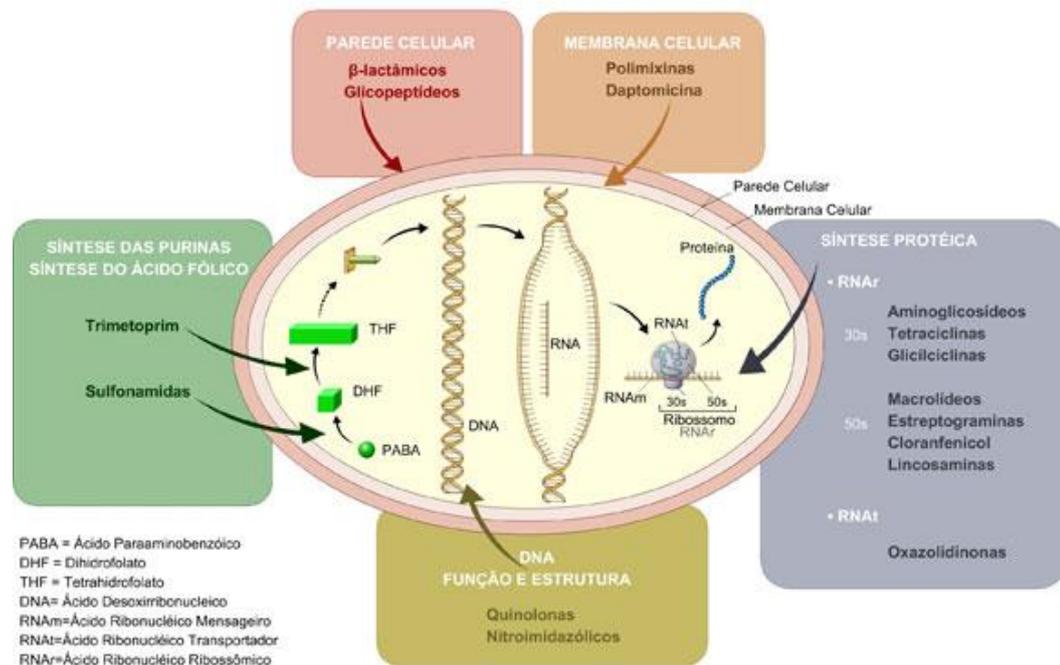


Figura 1. Mecanismo de ação das principais classes de antibacterianos.

Fonte: https://farmaceuticodigital.com/wp-content/uploads/2018/06/esquema_mecanismoacao.jpg, 2024.

Tabela 4. Caracterização dos antibacterianos mais utilizados no período de internação

dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.

Antibiótico	n	%	Classe	Ação	Espectro de Ação
Amicacina	20	5,6	Aminoglicosídeo	Inibe a síntese de proteínas bacterianas, bloqueando a fase inicial do processo	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Klebsiella Enterobacter-Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> e <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , enterococos, <i>Streptococcus pneumoniae</i> e estafilococos produtores ou não de penicilinase
Ampicilina/Sulbactam	12	3,4	Penicilina, Inibidor de beta-lactamase	Interfere na síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana	Gram-positivas e Gram-negativas incluindo: <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>epidermidis</i> (incluindo cepas penicilino resistentes e algumas meticilino-resistentes); <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> e outros <i>Streptococcus spp.</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> e parainfluenzae (tanto cepas beta-lactamases positivas como negativas); <i>Branhamella catarrhalis</i> ; anaeróbios, incluindo <i>Bacteroides fragilis</i> e espécies relacionadas; <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> (tanto indol-positivos como indol-negativos), <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
Avibactam	1	0,3	Cefalosporina	Interfere na síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana; Inibidor de beta-lactamase	Amplio espectro de ação sobre ssp. Gram-positivas e Gram-negativas
Azitromicina	23	6,5	Macrolídeo	Inibição da síntese de proteínas nas bactérias	Bactérias aeróbias gram-positivas; Bactérias aeróbias gram-negativas; Bactérias anaeróbias; Bactérias atípicas (<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Campylobacter sp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , etc)
Aztreonam	2	0,6	Inibidor de Beta-Lactamase, Carbapenens e monobactâmicos	Interfere na síntese de peptidoglicano da parede celular bacteriana	Principalmente ssp. e Gram-negativas; Bacilos Gram-negativos

Ceftriaxona	10	2,8	Cefalosporinas (terceira geração)	É inibidor da síntese da parede celular bacteriana e resistente à maioria das beta-lactamases produzidas por organismos Gram-positivos e Gram-negativos e, portanto, ativo contra muitas cepas resistentes à ampicilina e à cefalotina	Grande parte dos cocos gram-positivos; boa atividade contra gram-negativos
Ceftazidima	6	1,7	Cefalosporinas (terceira geração)	É inibidor da síntese da parede celular bacteriana e resistente à maioria das beta-lactamases produzidas por organismos Gram-positivos e Gram-negativos e, portanto, ativo contra muitas cepas resistentes à ampicilina e à cefalotina	Gram-negativos: <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Morganella morganii</i> (<i>Proteus morganii</i>), <i>Proteus rettgeri</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>H. parainfluenzae</i> . Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Micrococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , Anaeróbios: <i>Peptococcus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides spp</i>
Ceftazidima + Avibactam / Torgena	15	4,2	Cefalosporina	Interfere na síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana; Inibidor de beta-lactamase	Ampla espectro de ação sobre Gram-positivas e Gram-negativas

Ciprofloxacino	1	0,3	Quinolona	Inibição da síntese de DNA (inibidor da topoisomerase)	Gram-positivos aeróbios: <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Gram-negativos aeróbios: <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Proteus vulgaris</i>
Clarithromicina	2	0,6	Macrolídeo	Inibição da síntese de proteínas nas bactérias	Gram Positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios: <i>Streptococcus sp</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Legionella pneumophila</i> ; <i>Pasteurella multocida</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; <i>Helicobacter pylori</i> ; <i>Campylobacter jejuni</i> ; <i>Chlamydia trachomatis</i> ; <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR); <i>Branhamella catarrhalis</i> ; <i>Bordetella pertussis</i> ; <i>Borrelia burgdorferi</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Propionibacterium acnes</i> ; <i>Clostridium perfringens</i> ; <i>Peptococcus niger</i> ; <i>Bacteroides melaninogenicus</i> . Dados <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (animais) mostram que a claritromicina tem atividade significativa contra espécies clinicamente importantes de micobactérias
Ertapenem	28	7,9	Carbapenêmicos	Inibidor da síntese da parede celular bacteriana e é bactericida contra um amplo espectro de patógenos - Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios	Cocos gram-positivos em geral, excluindo estafilococos oxacilina-resistentes e a maioria dos enterococos; bacilos gram-negativos em geral, excluindo <i>Acinetobacter</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Stenotrophomonas</i> e <i>Pseudomonas</i> , anaeróbios em geral
Gentamicina	54	15,2	Aminoglicosídeo	Inibe a síntese de proteínas bacterianas, bloqueando a fase inicial do processo	Bacilos gram-negativos aeróbios, como <i>Serratia sp</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Pseudomonas sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Enterobacter sp</i> e <i>Escherichia coli</i> . É ativa contra <i>Staphylococcus aureus</i>
Levofloxacina	12	3,4	Quinolona	inibição da síntese de DNA	Bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e gram-negativas entre outras bactérias atípicas

Meropenem	77	21,6	Carbapenêmicos	Inibidor da síntese da parede celular bacteriana e é bactericida contra um amplo espectro de patógenos - Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios	Ativo contra gram-positivos; gram-negativos; e anaeróbias
Piperacilina+ Tazobactam	16	4,5	Penicilina	Inibição da formação do septo e síntese da parede celular	Gram-negativas: <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia rettgeri</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e outras <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Xanthomonas maltophilia</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Moraxella spp.</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>H. parainfluenza</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> . Gram-positivas: estreptococos (<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. viridans</i> , Grupo C, Grupo G), enterococos (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S.aureus</i> não resistente à meticilina), <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. epidermidis</i> (estafilococos coagulase-negativo), <i>Corynebacterium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia spp.</i> Anaeróbicas: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , grupo <i>Eubacterium</i> , <i>Clostridia spp</i> , <i>Veillonella spp.</i> e <i>Actinomyces spp</i>
Polimixina B	13	3,6	Polimixina	Atua primariamente nas membranas externa e citoplasmática	A polimixina B possui ação bactericida contra quase todos os bacilos Gram Negativos, com exceção de <i>Proteus spp.</i> As polimixinas aumentam a permeabilidade de membrana da célula bacteriana
Tigeciclina	55	15,4	Gliciliciclina	Inibe a tradução protéica nas bactérias ligando-se à subunidade ribossômica 30S e bloqueando a entrada de moléculas aminoacil-tRNA no sítio A do ribossomo	Gram-positivos: <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , Estreptococos do grupo <i>viridans</i> . Gram-negativos: <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> (incluindo as cepas produtoras de ESBL), <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . Anaeróbias: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> Atípicas: <i>Mycobacterium abscessus</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i>
Vancomicina	9	2,5	Glicopeptídeos	Inibição de síntese protéica	Cocos gram-positivos (<i>Streptococcus sp</i> , <i>Staphylococcus sp</i> e <i>Enterococcus sp</i> . Boa atividade contra <i>Clostridium difficile</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>Corynebacterium jeikeium</i> . Ativa contra <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> e <i>Rhodococcus sp</i>

Tabela 5. Caracterização dos antifúngicos mais utilizados no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.

Antifúngico	n	%	Classe	Ação	Espectro de Ação
Anfotericina B	3	5,5	Polienos	Interage com a membrana celular do fungo, alterando alguns de seus componentes	<i>Candida sp</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus sp</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Trichosporon beigelli</i> , <i>Zygomycetes</i> e outros agentes de mucormicose. <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>sporothrix schenckii</i> e <i>Fusarium sp</i> têm suscetibilidade variável. Atividade limitada contra <i>Leishmania braziliensis</i> , <i>Leishmania donovani</i> e <i>Naegleria fowleri</i>
Anidulafungina	8	14,5	Antifúngico - Equinocandina	Inibe a formação do 1,3- β -D-glucano, um componente essencial da parede das células fúngicas, levando à instabilidade osmótica e morte da célula	Candidemia e outras infecções por <i>Candida spp</i>
Fluconazol	36	65,5	Azóis	Inibe a enzima fúngica 3A do citocromo p450, lanolina 14 α -desmetilase, responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol na membrana celular fúngica	<i>Candida sp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Coccidioides immitis</i>
Micafungina	8	14,5	Antifúngico - Equinocandina	Inibe a formação do 1,3- β -D-glucano, um componente essencial da parede das células fúngicas, levando à instabilidade osmótica e morte da célula.	Tratamento de candidíase invasiva, candidíase esofágica, profilaxia de infecção por <i>Candida sp</i>

Tabela 6. Caracterização dos anti-inflamatórios e mucolíticos mais utilizados no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.

Fármaco	n	%	Classe	Ação
Acetilcisteína	5	15,6	Mucolítico, Antídoto	Mucolítico-fluidificante
Beclometasona+Salbutamol	4	12,5	Corticóide	Anti-reativa nos brônquios, reduzindo o edema e a hipersecreção e inibindo a formação do broncoespasmo; agonista beta-adrenérgico que possui alta afinidade pelos receptores beta-2
Metilprednisolona	4	12,5	Anti-inflamatório Hormonal, Corticóide	Inibe a manifestação precoce e tardia da inflamação (ações metabólicas e anti-inflamatórias)
Prednisona	9	28,1		
Hidrocortisona	10	31,3		

Tabela 7. Caracterização de antiparasitário mais utilizado no período de internação dos participantes pesquisados na UTI COVID-19.

Fármaco	n	%	Classe	Ação	Espectro de Ação
Ivermectina	7	100	Antiparasitário	Indução de paralisia tônica da musculatura e imobilização de vermes	Ativa contra <i>Onchocerca volvulus</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> e outras filárias. Age contra formas adultas e larvas de vários nematódeos, entre eles, <i>Strongyloides stercoralis</i> e <i>Toxocara sp</i> (larva migrans visceral). Não age contra trematódeos. Também, ativa contra <i>Sarcoptes scabiei</i> e <i>Pediculus humanus capitis</i>

Fonte: Elaborada pelo autor, com base: RANG & DALE (2011, p. 624 - 653); HSL, 2019; Adaptada de MELLO et al., 2012.

Em relação ao desfecho clínico dos pacientes avaliados, observou-se taxa prevalente de óbito (n=54, 49,1%) em relação às altas (n=46, 42,0%). Os demais pacientes foram transferidos de hospital. As faixas etárias prevalentes em relação ao óbito situam-se entre 50 e 79 anos, perfazendo um total de 55,6% dos pacientes.

Tabela 8. Desfecho dos pacientes internação na UTI COVID-19.

Faixa etária	N	%	Alta	%	Óbito	%	Transferência	%
20 - 29	1	0,9	1	2,2	0	0,0	0	0
30 - 39	13	11,8	7	15,2	6	11,1	2	20
40 - 49	29	26,4	17	37,0	10	18,5	2	20
50 - 59	37	33,6	15	32,6	15	27,8	4	40
60 - 69	19	17,3	3	6,5	15	27,8	2	20
70 - 79	11	10,0	3	6,5	8	14,8	0	0
Total	110	100,0	46	100,0	54	100,0	10	100

6 DISCUSSÃO

Os resultados mostram o predomínio de pacientes masculinos, com mais de 50 anos, que apresentam comorbidades anteriores ao COVID-19, com coinfeções predominantes por *Klebsiella pneumoniae* e maior percentagem de óbitos entre 50 e 70 anos.

Pacientes internados foram em sua maioria do sexo masculino (61%). A ação do hormônio estrogênio no sistema imunológico e a presença de dois genes X (aumenta a quantidade de genes que atuam na imunidade) garantem as mulheres respostas imunes com maior competência na defesa do organismo, sendo assim resulta em menores internações e manifestações clínicas mais brandas (GUO et al., 2020). Além disso, a exposição da população masculina ao vírus foi acentuada devido a menor adesão as normas de proteção e

maior exposição ao patógeno (FOND et al., 2021).

Em relação a idade ocorreu maior prevalência da população entre 30 e 60 anos, cerca de 71% dos internados, devido a maior exposição ao patógeno e descumprimento das normas de isolamento (ESTRELA et al., 2020). Quanto ao desfecho houve maior prevalência de óbitos em pacientes acima dos 60 anos, com 76% de óbitos nessa faixa etária. Entre 50 e 59 anos o número de óbitos correspondeu a aproximadamente 40% dos internados e abaixo dos 50 anos o número de mortes configuraram 37%. Observa-se que os idosos são mais propensos a virem à óbito, explicado pelo estado inflamatório crônico no sistema imunológico decorrente da idade, com ativação persistente de baixa intensidade da imunidade inata, podendo aumentar os danos aos tecidos provocados por infecções (PIJLS et al., 2021).

Apenas 17% dos pacientes não apresentaram comorbidades e dos que apresentaram, 27% tinham hipertensão arterial sistêmica, 13% obesidade, 11,3% *diabetes mellitus* e 8,3% transtornos mentais. Hipertensão, diabetes e cardiopatias a longo termo geram dano vascular e cardíaco, o que torna pacientes mais suscetíveis a casos graves de Covid e internação na UTI (ZHANG et al., 2023a). A obesidade restringe a expansão torácica, que resulta em menor ventilação e, assim, favorece um ambiente de inflamação crônica de forma a aumentar o risco de eventos trombóticos (ZHANG et al., 2023a). Para mais, transtornos mentais também favorecem uma queda do sistema imunológico, aumento do uso de drogas ilícitas e pior desfecho (FOND et al., 2021).

Ademais, outras comorbidades presentes foram dislipidemia, doenças da tireoide, doenças autoimunes, cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, osteopatias, pneumopatias e tabagismo, contudo, com poucos pacientes cada, sendo as maiores com 3,5%. A COVID-19, apesar de mais frequentemente atacar os pulmões, também é capaz de infectar rins, fígado, coração e outros órgãos, portanto toda condição que modifique um sistema do corpo e gera um estado crônico de inflamação pode ser relacionada com maior risco de infecção grave e internação hospitalar (CATALANO et al., 2023).

A positividade das culturas para outros microrganismos foi de 97,4% e o mais prevalente foi a bactéria *Klebsiella pneumoniae* (34,41%). Conhecida como parte do grupo “ESKAPE”, é uma bactéria que apresenta resistência a antibióticos convencionais, capacidade de infectar pacientes por meio do cateter vesical e da ventilação mecânica, além de ser responsável por infecções urinárias graves, endocardites e pneumonias (OLIVEIRA et al., 2020). O COVID-19 cria para essa bactéria um ambiente propício a infecção, seja pela fragilidade do sistema pulmonar ou pela intubação que facilita a inoculação da *K. pneumoniae* (CATALANO et al., 2023). Em seguida aparece *Pseudomonas spp.* (25,27%)

como a segunda mais frequente, também pertencente ao ESKAPE e descrita como uma bactéria oportunista e adaptativa, infectando pacientes na UTI e imunocomprometidos (CATALANO et al., 2023). A terceira maior incidência se deu pela *Candida albicans* (15,59%), fungo recorrente em infecções genitais femininas, mas que também atua como oportunista em pacientes imunossuprimidos, podendo causar esofagite e pneumonia fúngica (TSAI et al., 2023). Logo depois aparece *Staphylococcus coagulase negativa* (7,53%), colonizador comum da pele de seres humanos saudáveis e imunocompetentes, mas identificados como causadores de sepse e encontrados na corrente sanguínea (WU et al., 2022). Por fim, *Staphylococcus aureus* (3,23%), também colonizador da pele humana, causador de pneumonias necrosantes com abscesso e piodermite (RUSSELL et al., 2021). Isto exemplifica também como a imunodepressão causada no organismo ao combater o COVID-19 cria um ambiente propício para germes colonizadores naturais do corpo se tornarem patogênicos (ADALBERT et al., 2021).

Outros patógenos foram encontrados, como *Enterobacter cloacae*, *Candida spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Cryptococcus laurentii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus parasanguinis*. Todos apresentavam incidência menor de 3%, variando até 0,54%. A presença desses microrganismos sugere a mudanças do estado de comensal para infeccioso mediante um quadro de imunossupressão causado pelo vírus (TSAI et al., 2023; WU et al., 2022).

Quanto a medicação usada, os antibióticos mais prescritos foram os carbapenêmicos (29,47%), os aminoglicosídeos (20,72%), glicilciclinas (15,45%), cefalosporinas (8,99%), penicilinas (7,86%) e macrolídeos (7,02%). Carbapenêns, quinolonas, polimixina e glicopeptídeos também foram usados em menores quantidades. Dos patógenos mais encontrados, a *Klebsiella pneumoniae* foi descrita como portadora do gene que produz a enzima betalactamase, que destrói a estrutura dos antibióticos betalactâmicos, como penicilina, cefalosporinas e carbapenêmicos (OLIVEIRA et al., 2020). *Pseudomonas spp* é descrito como intrinsecamente resistente a múltiplos antibióticos, tais como betalactâmicos, tetraciclina, quinolonas e aminoglicosídeos, além da capacidade das cepas de se adaptarem a adquirirem novas resistências (LUPO; HAENNI; MADEC, 2018). *Staphylococcus aureus* também é reconhecido pela sua resistência aos medicamentos da classe penicilina, tendo até mesmo sua própria classificação, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (KEMUNG et al., 2018). Devido a isso, foi se utilizado outros medicamentos para combatê-lo, mas estudos apontam que já esta ocorrendo resistência de cepas do *S.aureus* a glicopeptídeos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

Os antifúngicos usados foram azóis (65,4%), equinocadinas (29%) e polienos (5,6%). Apesar de não serem tão rápidos em desenvolver defesas aos medicamentos como as bactérias, os fungos apresentam crescente número de resistência aos antifúngicos (ZA; JR, 2008). A maior resistência fúngica é contra azóis, que também são os medicamentos mais usados para esse tipo de infecção (BRILHANTE et al., 2016). Existe uma menor adaptação dos fungos aos polienos, que provavelmente decorra devido ao uso restrito do medicamento, haja visto que sua toxicidade é alta e afeta os pacientes (ZA; JR, 2008).

7 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico do paciente internado com COVID-19 no Oeste catarinense é de um homem acima de 50 anos, com comorbidade prévia, de maior prevalência a hipertensão arterial sistêmica, acometido por uma infecção secundária causada por *Klebsiella pneumoniae*, cujo desfecho é diretamente proporcional a idade deste paciente, sendo que quanto mais velho o paciente, maiores as chances de óbito. Esse perfil traçado está de acordo com outros trabalhos publicados e demonstra um padrão global dos principais alvos de terapias intensivas para pacientes com coronavírus.

REFERÊNCIAS

- ABBASIAN, S. et al. Genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from a burn centre by using *agr*, *spa* and *SCCmec* typing methods. **New Microbes and New Infections**, v. 26, p. 15–19, 1 nov. 2018.
- ABOU-ISMAIL, M. Y. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. **Thrombosis Research**, v. 194, p. 101–115, 1 out. 2020.
- ACKERMANN MAXIMILIAN et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 2, p. 120–128, 9 jul. 2020.
- ADALBERT, J. R. et al. Clinical outcomes in patients co-infected with COVID-19 and *Staphylococcus aureus*: a scoping review. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 985, 21 set. 2021.
- ARDEBILI, A.; IZANLOO, A.; RASTEGAR, M. Polymyxin combination therapy for multi-drug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy? **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 21, n. 4, p. 387–429, 3 abr. 2023.
- BRANDI, N. et al. Co-Infections and Superinfections in COVID-19 Critically Ill Patients Are Associated with CT Imaging Abnormalities and the Worst Outcomes. **Diagnostics**, v. 12, n. 7, p. 1617, jul. 2022.
- BRILHANTE, R. S. N. et al. Azole resistance in *Candida* spp. isolated from Catú Lake, Ceará, Brazil: an efflux-pump-mediated mechanism. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, n. 1, p. 33, mar. 2016.
- BRINK, A. J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 32, n. 6, p. 609, dez. 2019.
- CATALANO, A. et al. Antibiotic-Resistant ESKAPE Pathogens and COVID-19: The Pandemic beyond the Pandemic. **Viruses**, v. 15, n. 9, p. 1843, 30 ago. 2023.
- CHAN, J. F.-W. et al. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 10, p. 544–555, out. 2013.
- CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 15 fev. 2020.
- CHI, Y. et al. The efficacy and safety of ceftolozane-tazobactam in the treatment of GNB infections: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 21, n. 2, p. 189–201, 1 fev. 2023.

COLLALTO, D. et al. Synergistic Activity of Colistin in Combination with Clofocetol against Colistin Resistant Gram-Negative Pathogens. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 2, p. e04275-22, 21 fev. 2023.

CONTI, P. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 34, n. 2, p. 327–331, abr. 2020.

COOPERSMITH, C. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. **Critical Care Medicine**, v. 49, n. 4, p. 598–622, 1 abr. 2021.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, mar. 2019.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, ago. 2016.

ESTRELA, F. M. et al. Pandemia da Covid 19: refletindo as vulnerabilidades a luz do gênero, raça e classe. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3431–3436, 28 ago. 2020.

FARIDI, U. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Impact on Saudi Arabia, 2015. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 25, n. 7, p. 1402–1405, nov. 2018.

FINELLI, L. et al. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 4, p. e216556, 8 abr. 2021.

FOND, G. et al. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 11, p. 1–10, nov. 2021.

GHAHREMANI, M.; JAZANI, N. H.; SHARIFI, Y. Emergence of vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus* among methicillin-resistant *S. aureus* isolated from clinical specimens in the northwest of Iran. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 14, p. 4–9, 1 set. 2018.

GIAMMANCO, A. et al. Global Assessment of the Activity of Tigecycline against Multi-drug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. **mSphere**, v. 2, n. 1, p. 10.1128/msphere.00310-16, 18 jan. 2017.

GUO, Y.-R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 11, 13 mar. 2020.

HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 121, n. 1, p. 190–193, 1 jan. 1966.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020a.

- HUANG, W. et al. Integrated Genome-Wide Analysis of an Isogenic Pair of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates with Differential Antimicrobial Resistance to Ceftolozane/Tazobactam, Ceftazidime/Avibactam, and Piperacillin/Tazobactam. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 1026, jan. 2020b.
- KATIP, W. et al. Efficacy and Safety of High Loading Dose of Colistin in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective Cohort Study. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 11–12, p. 996–1002, 1 nov. 2019.
- KEMUNG, H. M. et al. *Streptomyces* as a Prominent Resource of Future Anti-MRSA Drugs. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2221, 2018.
- KHOJASTE, S. et al. *Candida auris* and COVID-19: A health threatening combination. **Current Medical Mycology**, v. 8, n. 3, p. 44–50, set. 2022.
- KOMPANIYETS, L. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. **Preventing Chronic Disease**, v. 18, 2021.
- KOTLYAR, A. M. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 224, n. 1, p. 35–53.e3, 1 jan. 2021.
- LAI, M. M.; STOHLMAN, S. A. RNA of mouse hepatitis virus. **Journal of Virology**, v. 26, n. 2, p. 236–242, maio 1978.
- LANSBURY, L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266–275, 1 ago. 2020.
- LIU, Y.-Y. et al. Synergistic Effects of Capric Acid and Colistin against Colistin-Susceptible and Colistin-Resistant Enterobacterales. **Antibiotics**, v. 12, n. 1, p. 36, jan. 2023.
- LUPO, A.; HAENNI, M.; MADEC, J.-Y. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 3, p. 10.1128/microbiolspec.arba-0007–2017, 3 maio 2018.
- MANTZANA, P. et al. In Vitro Synergistic Activity of Antimicrobial Combinations against Carbapenem- and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. **Antibiotics**, v. 12, n. 1, p. 93, jan. 2023.
- NAIK, J. et al. Cost-effectiveness of imipenem/cilastatin/relebactam for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 12, n. 3, p. e220113, mar. 2023.
- NORDMANN, P.; POIREL, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 6, p. 321–331, 1 jun. 2002.
- OLIVEIRA, D. M. P. D. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 3, jul. 2020.
- PIJLS, B. G. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, p. e044640, 1 jan. 2021.

PYRC, K.; BERKHOUT, B.; VAN DER HOEK, L. The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1. **Journal of Virology**, v. 81, n. 7, p. 3051–3057, abr. 2007.

RUSSELL, C. D. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 8, p. e354–e365, 1 ago. 2021.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

SEMENEC, L. et al. Cross-protection and cross-feeding between *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* promotes their co-existence. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 702, 9 fev. 2023.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, fev. 2021.

SILVESTER, R. et al. Global surveillance of antimicrobial resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* from LMICs: An *in-silico* approach. **Science of The Total Environment**, v. 802, p. 149859, 1 jan. 2022.

STOKES, E. K. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, 2020.

TAN, L. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 1–3, 27 mar. 2020.

TEUWEN, L.-A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 389–391, jul. 2020.

TRAGLIA, G. M. et al. Genomic Comparative Analysis of Two Multi-Drug Resistance (MDR) *Acinetobacter baumannii* Clinical Strains Assigned to International Clonal Lineage II Recovered Pre- and Post-COVID-19 Pandemic. **Biology**, v. 12, n. 3, p. 358, mar. 2023.

TSAI, C.-S. et al. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 56, n. 4, p. 672–679, 1 ago. 2023.

VAN DE VEERDONK, F. L. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. **eLife**, v. 9, p. e57555, 27 abr. 2020.

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1564–1567, 16 abr. 2020.

WOO, P. C. Y. et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. **Journal of Virology**, v. 86, n. 7, p. 3995–4008, abr. 2012.

- WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, mar. 2020.
- WU, H.-Y. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, v. 55, n. 6, p. 985–992, dez. 2022.
- XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1–5, 24 fev. 2020.
- YANG, H.; RAO, Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 11, p. 685–700, nov. 2021.
- YEO, C.; KAUSHAL, S.; YEO, D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 4, p. 335–337, 1 abr. 2020.
- ZA, K.; JR, P. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 46, n. 1, 1 jan. 2008.
- ZHANG, J. et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 64, n. 1, p. 90–107, 1 fev. 2023a.
- ZHANG, Y. et al. Flufenamic Acid, a Promising Agent for the Sensitization of Colistin-Resistant Gram-Negative Bacteria to Colistin. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 2, p. e04052-22, 27 mar. 2023b.
- ZHAO, Y. et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 5, p. 756–759, set. 2020.
- ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, 15 abr. 2020.