

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* no período pré-pandêmico e durante a pandemia de COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva Adulto

Yasmin Saab Messias

Ribeirão Preto

2023

Yasmin Saab Messias

Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* no período pré-pandêmico e durante a pandemia de COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva Adulto

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre, Programa de Mestrado Profissional em Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Carvalho Santana

Coorientador: Prof. Dr. Gilberto Gambero Gaspar

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Messias, Yasmin Saab

Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* no período pré-pandêmico e durante a pandemia de COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva Adulto. Ribeirão Preto, 2023.

Nº páginas 80

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Santana, Rodrigo de Carvalho

Co orientador: Gaspar, Gilberto Gambero

1.COVID-19. 2.Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde. 3. Resistência bacteriana

Yasmin Saab Messias

Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* no período pré-pandêmico e durante a pandemia de COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva Adulto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós -
graduação Mestrado Profissional em Medicina da Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto, para obtenção de título em
Mestre em Ciências

Aprovado em: _____ **de** _____ **de:** _____

Banca examinadora

Prof(a).Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a).Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Prof(a).Dr(a). _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais (Marco e Margaret), pelo amor e apoio incondicional.

A minha querida irmã (Nadyne), pela amizade, conforto e orientação

A meu parceiro de vida (Júlio), por dividir forças comigo durante meus projetos.

A todos meus amigos, por compartilharem de todos momentos comigo.

Agradecimentos

Gostaria de exprimir meus agradecimentos a todos que tornaram este projeto possível.

Agradeço aos Prof.s Drs. Rodrigo de Carvalho Santana e Gilberto Gambero Gaspar pela orientação e pela confiança que depositaram em mim durante todo o trabalho.

Expresso minha gratidão a todos que fazem parte da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), especialmente a Nátalie Artal Pandovani Lopes e Fabiana Murad Rossin Molina , que muito me ensinaram sobre controle de infecção e me auxiliaram no que fosse preciso.

Ao Prof Alex Assis dos Santos e Milton Faria, agradeço pelos ensinamentos ao redor da análise estatística.

A todos do Laboratório de Microbiologia do HCFMRP-USP, agradeço por me estarem presentes e solucionarem minhas dúvidas.

Por fim, agradeço a todos que fazem parte da equipe de Moléstias Infecciosas e Tropicais, pela parceria durante os últimos anos.

MESSIAS, Yasmin Saab. **Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* no período pré-pandêmico e durante a pandemia de COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva Adulto.** 2023. Dissertação – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2023

Resumo

A resistência antimicrobiana constitui uma problemática dos serviços de saúde, principalmente no cenário das Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde, além dos pacientes apresentarem maior grau de invasão em termos de cuidado médico, tais como acessos venosos centrais, tubos endotraqueais e sondas nasoentéricas, também dependem do manejo direto pela equipe para atividades básicas de vida como, por exemplo, banho e dieta assistida. Toda manipulação do paciente com a finalidade diagnóstica e terapêutica, pode implicar em maior risco de adquirir Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) durante o período de internação. As medidas preventivas são norteadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que analisa a incidência e a prevalência destas infecções por topografia, além de realizar levantamento dos micro-organismos multidroga resistentes (MDR) dentro destas unidades de assistência. Com o cenário da pandemia pela COVID-19, houve a extensão dos leitos de terapia intensiva, agravamento das IRAS, e um aumento considerável da ocorrência de micro-organismos multidroga resistentes (MDR), especialmente as bactérias gram-negativas, tais como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da pandemia pela COVID-19 na incidência das IRAS e a mudança do perfil de resistência antimicrobiano de duas bactérias de importância epidemiológica (*Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*) em uma UTI geral que, posteriormente foi destinada à pacientes com COVID-19. Este é um estudo tipo coorte, retrospectivo, que será desenvolvido em uma Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), Unidade Campus. Para avaliação proposta, o estudo foi dividido em período Pré-pandêmico (01 de Setembro de 2018 à 28 de Fevereiro de 2020) e período Pandêmico (01 de Março de 2020 à 31 de Agosto de 2021), com inclusão dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. Para estudo da prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, e seus respectivos perfis de resistência antimicrobiana, foram utilizadas culturas coletadas a partir dos pacientes internados. Paralelamente, para avaliação da Densidade de Incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, foram extraídos dados das planilhas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), referentes a cada período. A análise estatística foi composta por análise comparativa entre

variáveis qualitativas e quantitativas, através dos testes de Qui-quadrado de independência e teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Entre as infecções, viu-se aumento na Densidade de Incidência apenas da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (0.0 para 5.69 pneumonias/1.000 ventilações-dia). Em relação as bactérias de interesse, houve aumento da prevalência, tanto de *Klebsiella pneumoniae* (8.2% para 21.9% culturas positivas/total de pacientes), quanto para *Acinetobacter baumannii* (7.5% para 21.7% culturas positivas/total de pacientes), em conjunto com mudança no perfil de resistência também ambas bactérias. A partir dos resultados, pode-se inferir que houve maior impacto da pandemia pela COVID-19 na prevalência e perfil de resistência antimicrobiano de ambas bactérias estudadas, especialmente *Klebsiella pneumoniae*. Já para as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, pode-se afirmar que houve impacto, pela COVID-19, em sua incidência, mesmo que apenas para um sítio de infecção.

Palavras-chave: COVID-19; Resistência bacteriana; Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS).

MESSIAS, Yasmin Saab. **Incidence of Health-Related Infections and sensitivity profile of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in the pre-pandemic period and during the COVID-19 pandemic in an adult Intensive Care Unit.** 2023. Dissertação – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2023

Abstract

Antimicrobial resistance is a problem for health services, especially in Intensive Care Unit (ICU), where, in addition to patients presenting a higher degree of invasion in terms of medical care, such as central venous accesses, endotracheal tubes and nasoenteric tubes, they also depend on direct management by the team for basic life activities, for example, bathing and assisted diet. Any manipulation of patients with diagnostic and therapeutic purposes may imply an elevated risk of acquiring Health Care Related Infections (HAIs) during the hospitalization period. Preventive measures are guided by the Hospital Infection Control Commission (CCIH), which analyzes the incidence and prevalence of these infections by topography and carries out a survey of multidrug resistant microorganisms (MDR) within these health care units. Due to the COVID-19 pandemic, there was an extension of intensive care beds, a worsening of IRAS, and a considerable increase in the occurrence of multidrug resistant microorganisms (MDR), especially gram-negative bacteria, such as *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. This study aims to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of HAI and the change in the antimicrobial resistance profile of two bacteria of epidemiological importance (*Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*) in a general ICU that was later destined to patients with COVID-19. This is a quasi-experimental, retrospective study, which will be developed in an Adult Intensive Care Unit of the Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), Campus Unit. For the proposed evaluation, the study was divided into a pre-pandemic period (September 1, 2018 to February 28, 2020) and a pandemic period (March 1, 2020 to August 31, 2021). In order to study the prevalence of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, and their respective antimicrobial resistance profiles, cultures collected from hospitalized patients were used. At the same time, to assess the Incidence Density of Health Care-Related Infections, data were extracted from the Hospital Infection Control Commission (CCIH) spreadsheets, referring to each period. Statistical analysis consisted of comparative analysis between qualitative and quantitative variables, using the Chi-square test of independence and the Mann-Whitney U test, respectively. Among the infections, there was an increase in the Incidence Density only for Pneumonia Associated with

Mechanical Ventilation (0.0 to 5.69 pneumonias/1,000 ventilations-day). Regarding the bacteria of interest, there was an increase in the prevalence of both *Klebsiella pneumoniae* (8.2% to 21.9% positive cultures/total patients) and *Acinetobacter baumannii* (7.5% to 21.7% positive cultures/total patients), together with change in the resistance profile for both bacteria. Therefore, it can be inferred that there was a significant impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence and antimicrobial resistance profile of both bacteria, especially *Klebsiella pneumoniae*. As for Health Care-Related Infections, it can be said that there was an impact on its incidence due to COVID-19, even if only for one site of infection.

Key words: COVID-19; Antimicrobial resistance; Hospital acquired infections (HAI)

Lista de figuras

Figura 1. Proporção do sexo masculino e feminino entre os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP, durante os períodos de estudo.	30
Figura 2. Distribuição percentual dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP entre os grupos de faixas etárias, nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	31
Figura 3. Distribuição comparativa da frequência das comorbidades dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	32
Figura 4. Distribuição proporcional das classes de antimicrobianos de uso prévio à internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.....	34
Figura 5. Distribuição proporcional das principais indicações de internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP, para os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	35
Figura 6. Distribuição da frequência de prescrição de antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP-USP, entre os períodos Pandêmico e Pré-pandêmico.....	38
Figura 7. Distribuição da DI das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, por topografia, entre os Períodos Pré-pandêmico e Pandêmico, na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.....	40
Figura 8. Proporção dos resultados das culturas coletadas nos períodos Pré-pandêmico (n= 1776) e Pandêmico (n= 2448)	41
Figura 9. Distribuição proporcional dos resultados para amostra de LBA, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	42
Figura 10. Distribuição proporcional dos resultados para amostra de urina de sonda vesical, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	43
Figura 11. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de sangue periférico entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	43
Figura 12. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de sangue de cateter entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	44

Figura 13. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de ponta de cateter entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	44
Figura 14. Prevalência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	45
Figura 15. Prevalência de <i>Acinetobacter baumannii</i> entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	46

Lista de Tabelas

Tabela 1. Perfil demográfico.	29
Tabela 2. Distribuição proporcional do diagnóstico de COVID-19.....	32
Tabela 3. Local de origem dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.....	33
Tabela 4. Análise comparativa das classes de antimicrobianos de uso prévio à internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.....	34
Tabela 5. Análise comparativa das principais indicações para internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP-USP, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	35
Tabela 6. Tempo médio de internação em leito de UTI nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.....	36
Tabela 7. Análise comparativa da frequência de prescrição de antibióticos entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico para pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.....	37
Tabela 8. Variáveis utilizadas para cálculo dos Indicadores de Resultado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).....	38
Tabela 9. Densidade de Incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico, por topografia.....	39
Tabela 10. Análise dos resultados de culturas coletadas de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP-USP.....	41
Tabela 11. Prevalência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> (culturas positivas para 100 pacientes).....	45
Tabela 12. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> em amostras de lavado bronco alveolar.....	47
Tabela 13. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> em amostras de sangue periférico.....	48
Tabela 14. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> em amostras de ponta de cateter.....	49

Tabela 15. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> em amostras de urina de sonda vesical.....	50
Tabela 16. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i> em amostras de lavado bronco alveolar.....	51
Tabela 17. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i> em amostras de sangue periférico.....	52
Tabela 18. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i> em amostras de ponta de cateter.....	53
Tabela 19. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i> em amostras de urina de sonda vesical.....	54

Lista de abreviaturas e siglas

AVC	Acidente Vascular Cerebral
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	Antibiótico
BGN	Bacilo gram-negativo
BRCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DDD	Dose Diária Definida
DI	Densidade de Incidência
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença renal crônica
ESBL	Beta-lactamases de espectro estendido
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCMFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ITU-AC	Infecção de Trato Urinário Associada à Cateter
MDR	Multidroga resistente
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
PS	Pronto Socorro
RECU	Recuperação Anestésica
RT-PCR	Real Time Polimerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
UE	Unidade de Emergência
UETDI	Unidade de Terapia de Doenças Infectocontagiosas

UPA	Unidade de Pronto Atendimento
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIPO	Unidade de Terapia Intensiva Pós-operatório

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. Materiais e Métodos	18
4. Resultados	28
5. Discussão	55
5.1. Perfil demográfico	56
5.2. Frequência de prescrição de antibióticos na UTI.....	58
5.3. Densidade de Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde.....	60
5.4. Prevalência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i>	62
5.5. Perfil de resistência antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i>	63
5.6. Limitações do trabalho.....	65
6. Conclusões	66
7. Bibliografia	67
Anexos	75

1.INTRODUÇÃO

A mudança no perfil microbiológico das bactérias gram-negativas e ascensão da resistência antimicrobiana têm se tornado uma preocupação ao longo dos anos, especialmente entre as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)¹. Define-se IRAS como infecções adquiridas durante o cuidado intra-hospitalar, após 48 horas de internação e que não estava presente ou, em seu período de incubação, no momento da admissão hospitalar².

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as IRAS estão entre um dos eventos adversos mais frequentes durante uma internação hospitalar. É descrito que, em países de baixa e média renda, de cada 100 pacientes internados, 15 irão adquirir pelo menos uma IRAS durante sua estadia no hospital. Além disso, até 30% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pode desenvolver uma IRAS, com incidência 2 a 20 vezes maior nos países de baixa e média renda, como o Brasil³.

Um paciente pode adquirir uma infecção em qualquer setor de uma Instituição de Saúde, entretanto, o risco torna-se mais significativo em locais que abrigam pacientes mais graves, como as UTIs, onde as infecções, principalmente associadas aos dispositivos invasivos, podem afetar até 30% dos pacientes internados³. Define-se como dispositivos invasivos de uso rotineiro nas UTIs: os tubos endotraqueais, cateteres venosos centrais e cateteres vesicais de demora.

Sabe-se que, para o desenvolvimento de uma infecção, dois fatores fisiopatológicos são essenciais: colonização do paciente por bactérias possivelmente patogênicas e prejuízo do sistema imunológico, com redução de mecanismos de defesa⁴. Em pacientes internados em UTIs, ambos estão presentes em determinado grau, em decorrência da presença de doenças graves, com processo patológico contínuo, associado a necessidade de múltiplos procedimentos e dispositivos invasivos e, algumas vezes, uso de vários cursos de antibioticoterapia. Sendo que este último possui papel importante na mudança da flora microbiológica do paciente e seleção de resistência antimicrobiana^[4-5].

Entre os possíveis sítios de infecção dentro do cenário da UTI, o mais comum é o trato respiratório, seguido pelos outros, entre eles trato urinário e corrente sanguínea, em proporções variáveis^[5-8]. A partir de VINCENT (2009), viu-se que as infecções pulmonares representaram 64% do total de sítios analisados, dado que se manteve no ano de 2017, em 60%⁷.

A prevalência das infecções de corrente sanguínea (primárias e relacionadas a acesso venoso central) e trato urinário relacionada a cateter vesical de demora mantém-se variável entre os anos e regiões estudadas^[8-11]. Uma subanálise do EPIC II realizada em 2012, somente

com dados brasileiros, demonstrou que, dos 1.235 pacientes tratados nas UTIs brasileiras durante o período de estudo, 71,2% evoluíram com infecção pulmonar, seguido de 16,6% em trato urinário e 10,1% em corrente sanguínea⁸. Já a partir de BRAGA et al (2018), observou-se que, das infecções relacionadas a assistência à saúde, 79,4% foram adquiridas dentro das UTIs e, dos sítios de infecção com importância epidemiológica, 27,6% representavam corrente sanguínea, seguida pelo trato urinário com 10,2%. Em suma, as três infecções representam em torno de 90,8% das infecções nosocomiais.

No Brasil, desde 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela regularização de dados, promoção de ações preventivas e controle das IRAS. Com essa finalidade, em 2013 foi criado o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS). A partir deste programa, são definidas as IRAS e micro-organismos prioritários para vigilância¹².

As IRAS definidas como prioritárias para vigilância dentro das UTIs, com critérios diagnósticos determinados pela ANVISA são: Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), Infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter central (IPCS) e Infecção de trato urinário associada à cateterismo vesical de demora (ITU-CA)¹³. A partir de cada tipo de infecção, destaca-se as bactérias causadoras mais frequentes e de importância epidemiológica para o controle de infecção hospitalar. Ao longo dos anos, a microbiota das infecções relacionadas a assistência à saúde nas UTIs se modificou, com aumento significativo dos bacilos gram-negativos (BGN) a partir de 1980, tanto do grupo das Enterobactérias quanto dos Não-fermentadores de glicose^[14-16].

A prevalência de cada BGN é variável de acordo com o sítio de infecção, sendo predominante nas PAVs e ITU-CA, enquanto que as infecções de corrente sanguínea, apesar da crescente das bactérias gram-negativas, ainda são causadas em sua maior parte por bactérias gram-positivas. Entre os BGN, destaca-se a *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) com prevalência mantida ao longo dos anos; e *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), com crescente incidência, especialmente nas PAVs¹⁵.

Sabe-se que a espécie de micro-organismo e perfil de resistência antimicrobiana diferem entre os cenários intra-hospitalar e da comunidade, com maior prevalência de bactérias multidroga resistentes (MDR) no primeiro, especialmente dentro das UTIs^[5,10,11]. Entende-se por MDR, a bactéria com resistência a, pelo menos, um antibiótico de três ou mais classes¹⁷.

Segundo MAGIORAKOS et al (2012), os principais fatores de risco para aquisição de uma infecção relacionada à assistência à saúde por BGN MDR são gênero masculino, procedimento cirúrgico prévio, uso de dispositivos invasivos como acesso venoso central e ventilação mecânica (com estreita relação ao tempo de uso dos dispositivos), tempo de internação na UTI e uso prévio de antibióticos, ressaltando a relação significativa com este último, especialmente cefalosporinas de terceira geração.

Por muito tempo, os antibióticos beta-lactâmicos foram vistos como a primeira escolha para o tratamento de infecções por Enterobactérias e BGN não fermentadores de glicose, mas, com o surgimento de mecanismos de resistência contra a classe, seu uso se tornou cada vez mais limitado [1,19,20]. Sabe-se que o mecanismo de resistência mais importante aos beta-lactâmicos nas bactérias gram-negativas consiste na produção de enzimas denominadas β -lactamases. Estas constituem uma família de proteínas que hidrolisam esta classe de antibióticos, e cujos genes responsáveis por sua codificação podem ser localizados cromossomicamente ou em elementos genéticos móveis denominados plasmídeos, sendo este último mais frequente [19,21].

Historicamente, as β -lactamases têm sido classificadas de forma estrutural pelas classes de Ambler e funcional pelos grupos de Bush, Jacob Medeiros¹⁹. As β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases podem ser separadas entre as classes A, B ou D de Ambler (respectivamente grupos 2 e 3 de Bush, Jacob e Medeiros) a depender de sua enzima representativa, potencial de hidrólise e inibição^[19,21]. Quando se trata de sua capacidade de hidrólise, sabe-se que as ESBL degradam penicilinas, cefalosporinas de 1^a a 4^a geração e monobactâmico (aztreonam); enquanto que as carbapenemases, além das classes já citadas, também hidrolisam cefamicinas e carbapenêmicos^[19,21]. Sendo assim, como há preferência pelos antibióticos beta-lactâmicos quando comparados aos não beta-lactâmicos, para o tratamento de infecções causadas por BGN, o conhecimento da prevalência de bactérias com esse perfil de resistência torna-se essencial para sucesso terapêutico^[20,22].

A primeira publicação composta por números brasileiros aconteceu em 1994, quando um estudo norte americano multicêntrico analisou o perfil de resistência de BGN a duas cefalosporinas de maior espectro, Ceftazidima e Cefepime, e a ação desta última contra cepas produtoras de enzimas β -lactamases resistentes à Ceftazidima. Entre as cepas de Enterobactérias resistentes à Ceftazidima isoladas internacionalmente, o Brasil apresentava uma prevalência de 14%, sendo que destas, 52% também era resistente à Cefepime^[1,23].

Já em 1997, houve a primeira confirmação da produção das enzimas denominadas β -lactamases de espectro estendido (ESBL) por Enterobactérias, incluindo *K. pneumoniae*, em um estudo realizado em hospitais do Rio de Janeiro e São Paulo¹. Informação também evidenciada em um segundo estudo publicado no mesmo ano que também analisava a suscetibilidade dos BGN às cefalosporinas e mostrou que, entre as Enterobactérias, a *K.pneumoniae* demonstrou altas taxas de resistência às cefalosporinas de maior espectro²⁰.

Com o advento das BGN produtoras de enzimas ESBL, o tratamento de escolha para infecções causadas por elas passou a ser os Carbapenêmicos. Com o passar do tempo e, paralelamente, o aumento no consumo destes antibióticos, observou-se uma nova mudança no perfil de resistência das bactérias a eles também ^[22,23]. Foi no ano de 2006, em uma Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Fortaleza, no Brasil, que surgiu a primeira notificação de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de enzimas β -lactamases KPC-2, com espectro de hidrólise até a classe dos carbapenêmicos²⁴.

Já entre os bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose, destaca-se *A. baumannii*, um patógeno oportunista, frequentemente envolvido em infecções nosocomiais, e que possui grande capacidade de adquirir resistência a antibióticos de escolha para tratar as infecções causadas pelo mesmo. Seu mecanismo de resistência mais frequente, aos carbapenêmicos, também se dá por β -lactamases, especificamente pelas OXA-carbapenemases da classe D de Ambler ^[25,26].

Cepas de *A.baumannii* resistentes a carbapenêmicos já haviam sido descritas nos anos 1990 pelo estudo SENTRY, no qual a América Latina foi responsável pela maioria das cepas reportadas, sendo que quase metade delas eram oriundas de apenas um centro participante no Brasil²⁷. Porém, foi somente no início de 2007, que vários hospitais brasileiros da cidade de Porto Alegre, assim como outras cidades pelo Brasil na época, reportaram um surto de infecções por esse germe ^[28,29].

Com o passar dos anos, a emergência de patógenos MDR tornou-se preocupante, e a resistência antimicrobiana passou a ser encarada como uma crise de saúde pública. Um novo desafio se iniciou a partir do surgimento cada vez mais frequente de cepas de *K.pneumoniae* e *A.baumannii* resistentes a carbapenêmicos. Com a perda dos beta-lactâmicos, outras classes de antibióticos começaram a ser utilizados, muitas vezes combinados entre eles, principalmente as Polimixinas, Aminoglicosídeos e Tigeciclina³⁰.

Conseqüentemente ao uso de outras classes de antibióticos, novos perfis de resistência começaram a surgir. Um estudo conduzido entre os anos de 2011 e 2015 em hospitais terciários privados no estado de São Paulo, no Brasil, avaliou a taxa de resistência à Polimixina B e a diversidade clonal de *K.pneumoniae* resistente à carbapenêmicos. Como resultado, foi visto aumento significativo das cepas resistentes a carbapenêmicos e, entre elas, uma tendência ao aumento na resistência às polimixinas³¹.

No que tange a evolução do perfil de resistência do *A. baumannii*, nota-se uma heterogeneidade entre os diferentes países. Segundo LIMA et al (2020), após a análise da taxa de resistência de *A. baumannii* às polimixinas entre os anos de 2010 a 2019, viu-se uma taxa total de 13%, formada a partir dos dados de diferentes continentes, com a maior taxa de resistência à polimixina originada na América do sul. Esta variação mundial se reflete também no Brasil. Dois estudos conduzidos no Brasil, um no Rio de Janeiro entre os anos de 2010 e 2011; e outro em Porto Alegre, entre os anos de 2017 e 2020, mostraram diferentes resultados. No primeiro, apesar de não ter sido reportada a taxa de resistência a carbapenêmicos, viu-se que a maioria dos isolados eram resistentes à Polimixina B (85%)³³. Em contrapartida, no segundo estudo, foi demonstrada alta taxa de resistência aos carbapenêmicos, mas com suscetibilidade mantida à polimixina³⁴.

Apesar das variações no padrão de suscetibilidade antimicrobiana entre os BGN, a manutenção da alta resistência aos carbapenêmicos, em conjunto com a ameaça do surgimento de resistência aos antibióticos não beta-lactâmicos, compunha o cenário da crise mundial de resistência antimicrobiana até então. No final de dezembro de 2019, vários centros de saúde em Wuhan, província de Hubei, na China, começaram a reportar vários casos de pneumonia de causa desconhecida. Os pacientes iniciavam quadro gripal e, cerca de 7 dias depois, evoluíam com infiltrado pulmonar na radiografia de tórax e desconforto respiratório, com necessidade de ventilação mecânica³⁵.

As primeiras pesquisas definiram como agente etiológico, um vírus, da família dos betacoronavírus, denominado como severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) e, logo em seguida, nomearam a doença como COVID-19³⁶. A partir dos primeiros casos, houve rápida transmissão da doença, com ultrapassagem entre países, até que, em 11 de Março de 2020, a OMS declarou estado epidemiológico de pandemia. Nesta época, já haviam casos da doença no Brasil, sendo que o primeiro caso foi confirmado no dia 26 de Fevereiro de 2020.

O comportamento da doença no Brasil não foi diferente do restante do mundo. O número de casos aumentou substancialmente ao longo dos dias, assim como as internações hospitalares, inclusive nas UTIs. Entre os pacientes hospitalizados, os sintomas mais frequentes eram febre e tosse, seguido de outros de apresentação variável. No momento da admissão, mais de 50% dos pacientes apresentava alterações na Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, sendo as mais comuns, o infiltrado em vidro fosco e consolidação bilateral. (36)

Mesmo após a identificação do SARS-COV-2, devido a gravidade do quadro clínico dos pacientes com COVID-19, os profissionais de saúde ainda prescreviam antibióticos, com o anseio de que pudesse haver sobreposição de infecção bacteriana ao quadro (38). Afinal de contas, a diferenciação entre pneumonia bacteriana e viral sempre se mostrou um desafio, visto semelhança nos sintomas e exames de imagem (37). Entretanto, a prevalência de coinfeções bacterianas não se mostrou alta o suficiente para que se justificasse o uso dos antibióticos. Uma metanálise publicada em 2020, a partir de 154 estudos, estimou que, apesar da prevalência de prescrição de antimicrobianos ser alta (74.6%), a prevalência de coinfeção ou infecção secundária bacteriana em pacientes com COVID-19 era baixa (8.6%). Além disso, dos estudos incluídos que proviam o dado da classe de antibiótico prescrito, viu-se que as classes mais comumente prescritas era as fluoroquinolonas (20%), macrolídeos (18,9%), beta-lactâmicos/inibidores de beta-lactamase (15%) e cefalosporinas (15%). (39)

Nos primórdios da pandemia, para os pacientes que eram hospitalizados e evoluíam com desconforto respiratório, adotava-se uma conduta de intubação orotraqueal precoce, com consequente aumento das internações em leitos de terapia intensiva. (40)A gravidade da doença em si, associada a maior tempo de internação na UTI, e consequente exposição a dispositivos invasivos e medicações imunossupressoras, se apresentavam como fatores de risco para infecções nosocomiais. De fato, GRASSELLI et al, demonstrou que 47% dos pacientes internados na UTI desenvolveram IRAS durante a internação. O sítio de infecção mais comum foi PAV (51%), sendo que 60% foi causada por bactérias gram-negativas. Por fim, ao se analisar as IRAS como um todo, viu-se que 38% foram causadas por bactérias MDR.

Além do risco de infecções nosocomiais, notou-se também o padrão de bactérias que causavam as mesmas. Em outro estudo, CAIAZZO et al, demonstrou que 76.4% dos pacientes internados na UTI desenvolveram IRAS, sendo 58.4% delas causadas por germes MDR. (42) Sendo assim, conforme a pandemia pela COVID-19 se estendia, a percepção de que a mesma

poderia estar agravando o problema já existente relacionado à resistência antimicrobiana, se iniciou.

A visão de que a COVID-19 e a resistência antimicrobiana se comportaram como duas crises de saúde pública interligadas se comprovou poucos anos após o início da pandemia. O COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report (2022), mostrou um aumento de pelo menos 15% das infecções por germes MDR no primeiro ano de pandemia, com atenção especial para *A. baumannii* e enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (aumento de 78% e 35%, respectivamente). Como fatores para tal, ressaltou-se a sobrecarga das instituições de saúde, com conseqüente redução da aderência a medidas de prevenção e controle de infecção propostos pela CCIH; associado à maior prescrição de antimicrobianos, maior necessidade de internação em leitos de terapia intensiva e uso de dispositivos invasivos⁴⁴.

Apesar da variedade no perfil microbiológico entre os países, *K. pneumoniae* e *A. baumannii* eram isoladas com maior frequência entre as amostras de BGN. Os mecanismos de resistência variavam entre produção de β -lactamases, carbapenemases e ESBL⁴⁵. A ocorrência de surtos de IRAS por *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos em pacientes com COVID-19 internados nas UTIs em alguns locais dos Estados Unidos da América (EUA) se tornou uma preocupação das instituições de saúde⁴⁶. Fato que também ocorreu nas UTIs do Brasil, em 2020, mas de forma transitória durante um dos picos da COVID-19 em junho⁴⁷. Paralelamente, outras revisões sistemáticas realizadas com dados de diferentes países demonstraram que, também houve aumento da incidência de infecções causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em pacientes com COVID-19 internados em UTIs. A incidência foi variável entre os países, mas com maior frequência nas PAVs e IPCS⁴⁸.

A resistência antimicrobiana permanece como uma das maiores preocupações da saúde pública, e o crescimento contínuo de evidências sugere que pode haver um aumento na mesma como conseqüência da pandemia pela COVID-19. A fim de entender esta relação e programar medidas de controle, são necessários estudos que quantifiquem a prevalência das bactérias MDR, e seus possíveis sítios de infecção ao longo da pandemia pela COVID-19.

Neste contexto, o presente estudo, realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São paulo, tem como proposta estudar e comparar a incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, e a prevalência de bactérias gram-negativas, especificamente *Klebsiella pneumoniae* e

Acinetobacter baumannii, com seus respectivos perfis de resistência antimicrobiana, em pacientes internados em leito de terapia intensiva, por um período anterior à pandemia pela COVID-19, e durante a mesma, objetivando analisar se houve impacto pela COVID-19 sobre elas. Tal avaliação tem por finalidade auxiliar nas práticas de controle de infecção hospitalar na instituição.

2.OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 na Densidade de Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e a prevalência de microrganismos multirresistentes na Unidade de Terapia Intensiva Adulto de um hospital referência do nordeste do estado de São Paulo.

2.2. Objetivos específicos:

- Revisar a literatura sobre resistência antimicrobiana e o impacto da pandemia pela COVID-19 sobre a mesma.
- Analisar o efeito da pandemia pela COVID-19 a partir da comparação da densidade de incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) em Unidade de Terapia Intensiva durante os períodos pré-pandêmico e pandêmico.
- Comparar a prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* dentro do perfil microbiológico de uma Unidade de Terapia Intensiva nos períodos pré-pandêmico e pandêmico.
- Estudar a mudança do perfil de resistência a antimicrobianos das bactérias *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* ao decorrer dos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.
- Comparar a frequência e padrão de prescrição de determinados antimicrobianos entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.
- Analisar se houve correlação entre o uso de antibióticos previamente à internação na UTI e a emergência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes.

3.MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho e local do estudo:

Estudo tipo quase-experimental, retrospectivo desenvolvido no período de 01 de setembro de 2018 a 31 de Agosto de 2021, na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCRP-FMRP-USP), Unidade Campus, caracterizada como Unidade de Terapia Intensiva Geral previamente à pandemia pela COVID-19, e que foi designada como Unidade de Terapia Intensiva COVID-2 após o advento da mesma.

Apesar do funcionamento de quatro UTIs ao decorrer da pandemia, apenas a UTI COVID-2 foi a selecionada para este estudo, por ser a UTI que já existia previamente à pandemia, além de possuir uma maior solidez das rotinas de preenchimento de documentos necessários para a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, muitas vezes ausentes nas outras unidades, visto que estas foram criadas conforme demanda durante a pandemia.

3.2. Períodos do estudo:

Para fins de análise e comparação, o presente estudo foi dividido em dois períodos, com intervalo de 18 meses cada um. O primeiro intervalo, denominado de Pré-pandêmico, tem início no dia 01 de setembro de 2018 e se estende até 28 de fevereiro de 2020. Logo em seguida, introduz-se o segundo intervalo, nomeado como Pandêmico, que se estende do dia 01 de março de 2020 à 31 de agosto de 2021.

O intervalo de 18 meses para cada período de estudo foi determinado a partir do Período Pandêmico, para que pudessem ser incluídos na análise os dois lapsos de maior demanda de internação em leitos de terapia intensiva no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, durante os quais estavam em funcionamento quatro Unidades de Terapia Intensiva.

3.3. Amostra do estudo:

A população de estudo foi composta por pacientes que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Geral no período de 01 de setembro de 2018 a 31 de agosto de 2021. Os pacientes foram divididos em dois grupos, também delimitados pelos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico e sua inclusão e participação no estudo consiste nos dias de internação em leito de terapia intensiva da UTI utilizada, sendo finalizada quando o leito é desocupado, seja por alta, transferência ou óbito.

A partir desta população, foram determinadas as amostras microbiológicas para estudo comparativo, sendo utilizadas todas as culturas coletadas durante a internação de cada paciente

na UTI de forma unitária, inclusive aquelas consideradas como colonização. Já em relação às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), foram utilizadas as notificações levantadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) no Centro de Custo da UTI de estudo, referentes a cada período. Entre os documentos da CCIH que foram utilizados para avaliação da Densidade de Incidência das IRAS, foram valorizadas apenas as planilhas preenchidas mensalmente dentro da Comissão.

3.4. Critérios de inclusão:

Como critérios de inclusão, foram incluídos os seguintes apontamentos:

- Pacientes com idade acima de 18 anos que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Geral, independente da indicação e local de procedência.
- Todas as culturas coletadas a partir dos pacientes internados, sendo valorizadas as seguintes amostras: sangue periférico, sangue de cateter venoso central, ponta de cateter venoso central, lavado bronco alveolar e urina de sonda vesical
- Todas as notificações de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, independente da presença da bactéria associada.

Para as culturas de ponta de cateter central e sangue de cateter central, foram incluídas somente amostras provenientes dos acessos venosos considerados como centrais determinado pelos critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tais como: aorta, artéria pulmonar, veias cavas, veias braquicefálicas, veias jugulares internas, veias subclávias, veias ilíacas externa e comum e veias femorais.

Entre as Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS), foram escolhidas para estudo as seguintes: Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (IPCSL), Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) e Infecção de trato urinário associada a cateter vesical de demora (ITU-AC). Os critérios diagnósticos para vigilância e notificação de cada uma delas foram baseados nas notas técnicas elaboradas pelo setor de Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foi realizada revisão de todas as notas relacionadas ao gerenciamento das IRAS entre os anos de 2017 e 2021 e verificado que não houve mudanças nos critérios ao longo dos anos, podendo ser aplicada qualquer uma delas. Para padronização, foi escolhida para este estudo a Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N°02/2021, de 30 de março de 2021, a mais atualizada em relação ao período estudado e a primeira a apresentar critérios de PAV no paciente com COVID-19.

Segue abaixo os conceitos e definições necessários para o presente estudo, baseados na Portaria N° 2616, de 12 de Maio de 1998 disponibilizado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE):

a) Conceito de Colonização: é a presença de um microrganismo em um hospedeiro com crescimento e multiplicação, mas sem qualquer expressão clínica ou detecção de resposta imunológica no hospedeiro no momento em que este é isolado.

b) Conceito de Infecção Hospitalar: é qualquer infecção adquirida após a internação do paciente e que se manifesta durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.

c) Critérios gerais:

1. Quando na mesma topografia em que foi diagnosticada infecção comunitária for isolado um germe diferente, seguido do agravamento das condições clínicas do paciente, o caso deverá ser considerado como hospitalar.

2. Quando se desconhecer o período de incubação do microrganismo e não houver evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção no momento da admissão, considera-se infecção hospitalar toda manifestação clínica de infecção que se apresentar 72 horas após a admissão. Também são consideradas hospitalares aquelas infecções manifestadas antes de se completar 72 horas de internação, quando associadas a procedimentos invasivos diagnósticos e/ou terapêuticos, realizados previamente.

Os critérios diagnósticos por topografia estão dispostos no Anexo A.

Para identificação bacteriana e antibiograma, foram incluídas todas amostras, referentes aos sítios definidos anteriormente, disponibilizadas pelo sistema ATHOS, sistema eletrônico usado no HCFMRP. Entre os anos estudados, o laboratório realizava a identificação das espécies bacterianas e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana através do VITEK 2 – compact da Biomérieux e, a partir de agosto de 2020, passou a utilizar também, somente para

identificação bacteriana, o aparelho Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI TOF), bruker 2020, de 1 polo.

O laboratório acrescentava o teste de microdiluição em caldo apenas para checagem de sensibilidade à polimixina B para bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos, visto que é o método de referência para estes casos, já que os sistemas automatizados podem liberar falsa sensibilidade. Por fim, o teste de sensibilidade ao Ceftazidima-avibactam realizado por meio de Etest ou disco difusão teve início em meados de maio de 2020, apenas para casos selecionados com culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* com resistência a polimixinas.

A partir do total de culturas coletadas, os resultados foram divididos em cinco grandes grupos: “negativo”, “bactéria gram-positiva”, “bactéria gram-negativa”, “fungos” e “culturas com > 1 microrganismo”. Entre as amostras com crescimento de bactérias gram-negativas, foram selecionadas apenas *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* para estudo de prevalência e análise de perfil de resistência antimicrobiana. Para análise do antibiograma, foi selecionado o manual do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) vigente nos anos 2018 e 2019 para o período Pré-pandêmico, e o manual BRCAS (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para anos 2020 e 2021, no período Pandêmico, visto que este último foi determinado pela Portaria Nº 64, de 11 de dezembro de 2018, mas só entrou em vigor no final de 2019.

Em relação ao uso de antibióticos, foram incluídos para análise de antibiograma apenas os seguintes: Ceftriaxona, Cefepime, Ceftazidima, Ampicilina-sulbactam, Piperacilina-tazobactam, Ceftazidima-avibactam, Meropenem, Amicacina, Gentamicina e Polimixina B. Vale ressaltar que estes antibióticos foram valorizados apenas quando prescritos durante a internação do paciente na UTI de interesse. Já para análise de exposição prévia, foram valorizados os mesmos antimicrobianos (exceto Cefepime e Ceftazidima), e foi considerado lapso de 30 dias anteriores à internação, sendo também valorizado o antibiótico prescrito mesmo dentro de 24 horas antes da internação na UTI.

3.5 Critérios de exclusão:

Foram excluídos do presente estudo, os seguintes fatores:

- Pacientes com idade menor que 18 anos de idade e aqueles que ocuparam leito de UTI por menos de 12 horas. Por consequência, as amostras microbiológicas referentes a estes pacientes também foram excluídas.

- Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde notificadas como “Traqueobronquite” e “Infecção de Sítio Cirúrgico”.
- Antibióticos prescritos como profilaxia cirúrgica foram removidos.

3.6. Coleta de dados:

Toda população foi primeiramente separada da lista de internação fornecida pelo Controle de Leitos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, que continha todos os pacientes internados nos anos de 2018 a 2021 em todos os leitos de terapia intensiva do hospital determinados por Centro de Custo. A primeira filtragem de dados ocorreu pelo Centro de Custo referente à UTI Geral para o período Pré-pandêmico e UTI COVID-2 para o período Pandêmico. Posteriormente, foi realizada uma segunda checagem em cada prontuário eletrônico individualmente no sistema Athos na marcação do centro de custo.

Os dados relacionados aos pacientes foram retirados do sistema ATHOS, assim como os resultados de culturas e os antibióticos prescritos previamente e durante a internação na UTI. Já as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) notificadas foram diretamente filtradas dos relatórios preenchidos mensalmente dentro da CCIH.

3.7. Análise de dados:

O projeto constitui um estudo retrospectivo do tipo quase- experimental com objetivo de determinar as repercussões da pandemia pela COVID-19 sobre a densidade de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde, prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*, e seu perfil de resistência antimicrobiano, através da comparação dos mesmos nos períodos anterior e posterior ao advento da pandemia pela COVID-19, com duração de 18 meses cada um.

3.7.1. Perfil demográfico

O perfil demográfico de cada período, foi formado a partir de informações adquiridas em prontuário médico no sistema ATHOS, determinando a proporção de pacientes entre os sexos, sua distribuição em intervalo de idade (distribuída em grupos de 10 anos) e comorbidades. Para análise comparativa das comorbidades, as mesmas foram separadas em 11 grupos, de acordo com as patologias já diagnosticadas no resumo do prontuário: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia (DLP), Doença Renal Crônica (DRC), Hipotireoidismo, Obesidade, Cirrose hepática, Acidente Vascular Cerebral prévio (AVC), Tabagismo, Outras e Nenhuma Comorbidade. Vale ressaltar que, mesmo que

tabagismo seja rotineiramente descrito como um hábito de vida, para o presente estudo foi considerado como uma comorbidade devido a seu potencial de lesão de parênquima pulmonar. Além disso, as doenças prévias relatadas com menor frequência foram encaixadas no grupo Outras para melhor análise estatística. O estudo comparativo dessas variáveis demográficas foi feito através do teste de Qui-quadrado de independência.

O diagnóstico de COVID-19, foi definido pela presença de um exame Real Time Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) para detecção do vírus SARS-CoV-2 positivo, em pacientes com quadro clínico compatível. Além disso, ainda como componentes do perfil demográfico, foram valorizados o local de precedência, a indicação para internação em leito de terapia intensiva e uso prévio de antibióticos. Como o exame laboratorial para diagnóstico de COVID-19 foi criado em 2020 após a descoberta da doença e sua evolução epidemiológica para pandemia, os pacientes internados na UTI previamente ao ano de 2020 foram todos considerados negativos para COVID-19. Sendo assim, este dado foi apresentado apenas em números absolutos e proporcionais.

Os locais de precedência foram divididos em Enfermaria, Comunidade e Unidade de Terapia Intensiva, sendo apresentados em números absolutos e proporcionais. Vale ressaltar que todos os pacientes oriundos da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (UE), da Unidade de Terapia de Doenças Infectocontagiosas (UETDI) e de enfermarias de hospitais externos ao complexo HCFMRP foram designadas ao grupo da Enfermaria. Enquanto isso, os pacientes internados a partir dos ambulatórios, centros de endoscopia, Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e outros Prontos-Socorros (PS) foram alocados no grupo Comunidade. Por último, aqueles transferidos a partir de outras unidades de terapia intensiva, como as unidades COVID, unidades pós-operatórias (UTIPO), recuperação pós-cirúrgica (RECU) e UTIs de hospitais externos foram encaixados no grupo UTI.

As indicações para transferência dos pacientes para tratamento intensivo foram agrupadas em 11 categorias: Acidente vascular cerebral (AVC), Choque circulatório, Condições cardíacas, Instabilidade hemodinâmica, Insuficiência respiratória, Neoplasias, Pós-operatório, Pós Parada Cardiorrespiratória (Pós-PCR), Seps e Outras. A última categoria é composta pelas indicações que foram relatadas com menor frequência entre os períodos.

Por fim, para melhor análise estatística, entre os antibióticos de uso prévio, foram valorizados apenas aqueles com maior frequência de prescrição, independentemente de serem utilizados em combinação ou não. Foram separados para análise os seguintes: Ceftriaxona;

Piperacilina/tazobactam; Meropenem; Amicacina; Gentamicina; Polimixina B; Ceftazidima/avibactam. As outras classes de antimicrobianos utilizadas com menor frequência foram agrupadas como Outros (inclusive Azitromicina); e aqueles pacientes que não utilizaram nenhum antibiótico previamente à internação na UTI, foram separadas como Nenhum.

3.7.2. Frequência de prescrição de antimicrobianos na UTI

Durante a estadia dos pacientes na UTI, foram avaliadas as seguintes classes de antimicrobianos prescritos: Ceftriaxona, Piperacilina-Tazobactam, Ceftazidima-Avibactam, Meropenem, Amicacina, Gentamicina e Polimixinas (incluindo Polimixina B e Colistina). As outras classes de antimicrobianos descritas com menor regularidade foram agrupadas na modalidade Outras; e os pacientes que não utilizaram antibióticos durante sua permanência na UTI constituíram o grupo Ausência de medicamento. Os dados foram retirados diretamente da prescrição médica localizada no sistema ATHOS, sendo valorizados todos os cursos terapêuticos com pelo menos 24 horas. A análise comparativa entre os períodos foi feita através do teste de Qui-quadrado de independência, com relevância estatística definida por p-valor < 0.05.

3.7.3. Densidade de Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Para o presente estudo, foram selecionadas as IRAS relacionadas aos dispositivos invasivos de uso rotineiro na UTI, sendo as seguintes: Infecção Primária de Corrente Sanguínea e associada a cateter central (IPCS), Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e Infecção de Trato Urinário associada a cateter vesical de demora (ITU-AC). Cada sítio de infecção possui seus indicadores e suas unidades de medidas para cálculo conforme os critérios determinados pela ANVISA.

A primeira unidade de medida necessária é denominada número de pacientes-dia, e representa a assistência prestada a um paciente internado durante um dia hospitalar. O número de pacientes-dia de um serviço em um determinado período de tempo é definido pela soma do total de pacientes a cada dia de permanência em determinada unidade. Posteriormente, utiliza-se a unidade de número de dispositivos-dia, específica para cada dispositivo, que representa a intensidade de exposição dos pacientes a determinado dispositivo invasivo. Este número é obtido por meio da soma de pacientes em uso de determinado dispositivo, a cada dia, por um mês.

Entre os indicadores reportados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), destaca-se o indicador de resultado denominado Densidade de Incidência (DI) de determinada IRAS, que traduz o número de casos novos de uma doença que ocorreram em determinado espaço de tempo. O cálculo da DI foi realizado através da razão entre o número absoluto de casos novos da doença, pela unidade de número de dispositivo-dia, multiplicado por 1000, com sua unidade de medida final descrita em incidência de tal IRAS a cada 1000 dispositivos-dia⁴⁹, conforme descrito abaixo:

$$\text{Densidade de Incidência (DI)} = \frac{\text{Número absoluto da infecção confirmada}}{\text{Número de dispositivo- dia no período}} \times 1000$$

Sendo assim, para DI de IPCS, utilizou-se no numerador os casos novos de IPCS, e no denominador, a unidade de cateter central-dia. Da mesma forma, para PAV e ITU-AC, respectivamente, utilizou-se casos novos de PAV sobre número de ventilação-dia e casos novos de ITU sobre número de SVD-dia. Para análise estatística, as infecções foram separadas por topografia. Para cada infecção, foi determinada uma DI mínima e máxima, com mediana, sendo esta última valorizada para estudo comparativo entre os períodos.

3.7.5. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

Para o presente estudo, todos os resultados foram valorizados, independente de serem classificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) na época, como infecção ou colonização.

A prevalência de *Klebsiella pneumoniae* foi determinada pela razão entre o número de culturas com crescimento desta bactéria, pelo número de pacientes internados no período. O mesmo cálculo foi realizado para *Acinetobacter baumannii* e, por fim, os resultados para ambos os períodos foram comparados por meio do teste Qui-quadrado.

3.7.6. Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

Para análise do perfil de resistência antimicrobiana, foram utilizados os antibiogramas disponibilizados no sistema ATHOS, pelo laboratório de microbiologia do HCFMRP-USP. A partir destes, foram selecionados os seguintes antibióticos: Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefepime, Piperacilina-tazobactam, Ampicilina-sulbactam, Ceftazidima-avibactam, Meropenem, Amicacina, Gentamicina e Polimixina B.

Vale ressaltar que, entre todas as amostras de cultura, aquelas definidas como sangue de cateter, não foram incluídas para análise estatística final devido ao número muito pequeno de culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (apenas uma amostra de cada). Além disso, também permaneceu fora da análise, o medicamento Ceftazidima-avibactam, pois, além de não ser testado para *Acinetobacter baumannii* (é uma droga que não possui ação contra esta bactéria), para *Klebsiella pneumoniae*, ele começou a ser testado no laboratório de microbiologia da instituição apenas em meados de 2020 e, portanto, não foi possível estudo comparativo entre os períodos.

3.7.7. Análise estatística

Para analisar a amostra com “n” total de 1161 pacientes – divididos em período Pré-pandêmico (n= 760) e período Pandêmico (n= 401) – foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais, com finalidade comparativa entre os períodos. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas, com normalidade avaliada pelo teste D’Agostinho-Pearson. As variáveis quantitativas, por sua vez, foram apresentadas como medidas de tendência central e de variação. Na parte inferencial, foram aplicados os seguintes métodos:

a) Para avaliar a distribuição proporcional das variáveis qualitativas, foi aplicado teste Qui-quadrado de independência.

b) Para avaliar a diferença entre as variáveis quantitativas, foi aplicado teste U de Mann-Whitney.

Para rejeição de hipótese nula, foi previamente fixado erro alfa em 5%; e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat (versão 5.3) e SPSS (versão 27.17).

3.7.8. Comitê de Ética:

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP. A provação foi relatada pelo parecer 5.054.714 do dia 22 de Outubro de 2021 (Anexo B).

4.Resultados

4.1 Perfil Demográfico:

4.1.1. Distribuição de sexo e faixa etária

Do ponto de vista demográfico, não houve grande diferença entre os pacientes internados na UTI durante o período Pré-pandêmico e Pandêmico, em relação à faixa etária e distribuição entre sexos. No período Pré-pandêmico, houve predomínio do intervalo de idade entre 60 a 69 anos, representando 26.2% dos pacientes internados. Já a proporção entre os sexos foi de 51.6% no sexo masculino para 48.4% no sexo feminino. Dentro do período Pandêmico, o intervalo de idade predominante se manteve entre 60 e 69 anos, representando 28.9% dos pacientes internados. Já proporção entre os sexos foi de 54.9% no sexo masculino para 45.1% no sexo feminino. Ao analisar o panorama demográfico geral dos pacientes ao longo dos 3 anos de estudo, houve superioridade do sexo masculino (52.7%) e do intervalo de idade de 60 a 69 anos. (Tabela 1)

Tabela 1- Perfil demográfico

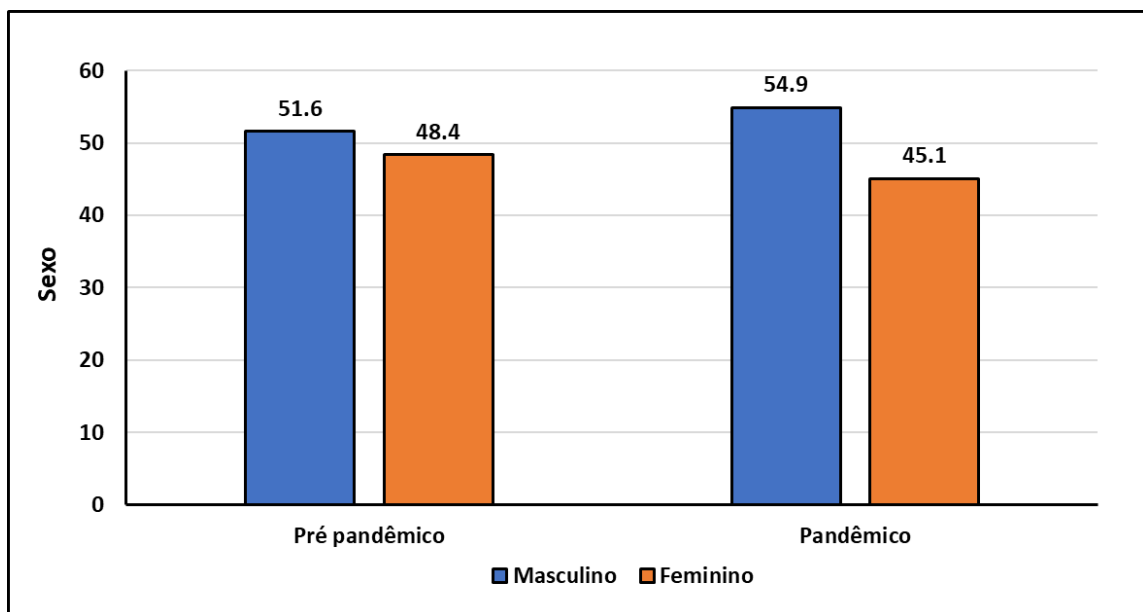
	Pré-pandemia		Pandemia		Geral		p-valor
	n= 760	%	n=401	%	n= 1161	%	
Sexo							0.3154
Masculino	392	51.6	220	54.9	612	52.7	
Feminino	368	48.4	181	45.1	549	47.3	
Faixa etária							0.0769
10 a 19 anos	10	1.3	4	1.0	14	1.2	
20 a 29 anos	63	8.3	15	3.7	78	6.7	
30 a 39 anos	70	9.2	49	12.2	119	10.2	
40 a 49 anos	88	11.6	50	12.5	138	11.9	
50 a 59 anos	162	21.3	89	22.2	251	21.6	
60 a 69 anos	199	26.2	116	28.9	315	27.1	
70 a79 anos	128	16.8	62	15.5	190	16.4	
80 anos ou +	40	5.3	16	4.0	56	4.8	
Comorbidades							
HAS	346	45.5	193	48.1	539	46.4	0.4331
DM	185	24.3	115	28.7	300	25.8	0.1249
DLP	88	11.6	35	8.7	123	10.6	0.1614
DRC	77	10.1	26	6.5	103	8.9	0.0488
AVC	28	3.7	21	5.2	49	4.2	0.2723
Obesidade	44	5.8	82	20.4	126	10.9	<0.0001*
Hipotireoidismo	62	8.2	40	10.0	102	8.8	0.3519
Tabagismo	84	11.1	17	4.2	101	8.7	0.0001*
Cirrose hepática	66	8.7	7	1.7	73	6.3	<0.0001*
Outras	678	89.2	280	69.8	958	82.5	<0.0001*
Ausência	89	11.7	61	15.2	150	12.9	0.1098

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui-quadrado de independência.

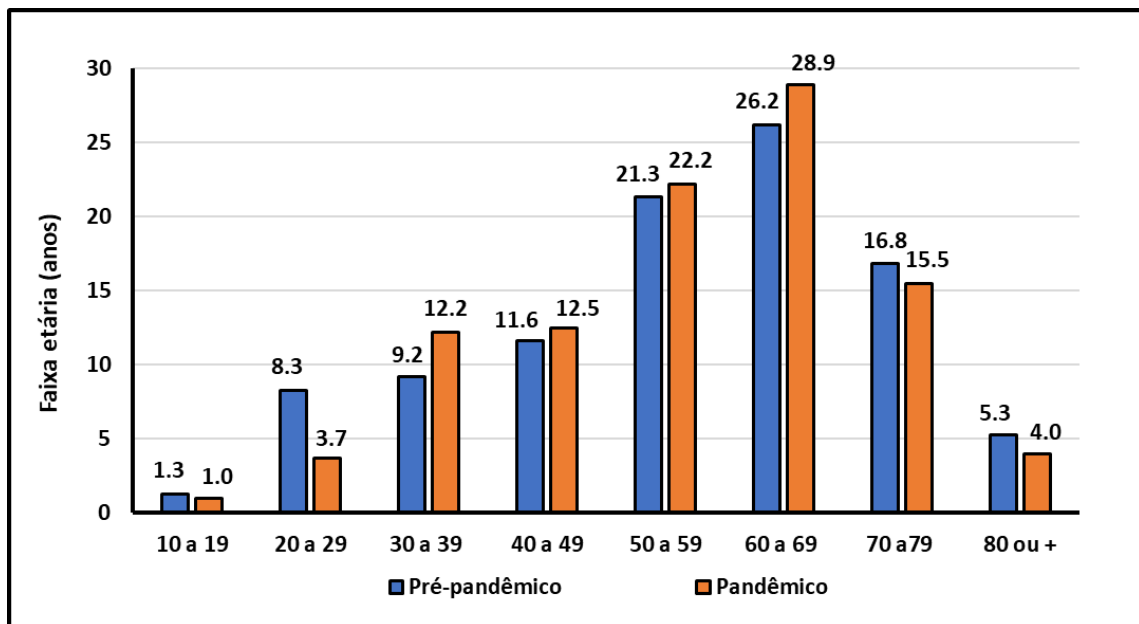
No que tange a proporção entre os sexos, a diferença não é significativa (p -valor = 0.3154), mesmo que tenha havido predominância do sexo masculino em ambos os períodos (Figura 1). Paralelamente, na análise da faixa etária dos pacientes pertencentes a cada período, mesmo com maior frequência da faixa de 60 a 69 anos em comparação às demais, também não foi diferente entre os períodos (p -valor= 0.0769), (Figura 2).

Figura 1. Proporção do sexo masculino e feminino entre os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP, durante os períodos de estudo.



Fonte: sistema ATHOS

Figura 2. Distribuição percentual dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP entre os grupos de faixas etárias, nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico

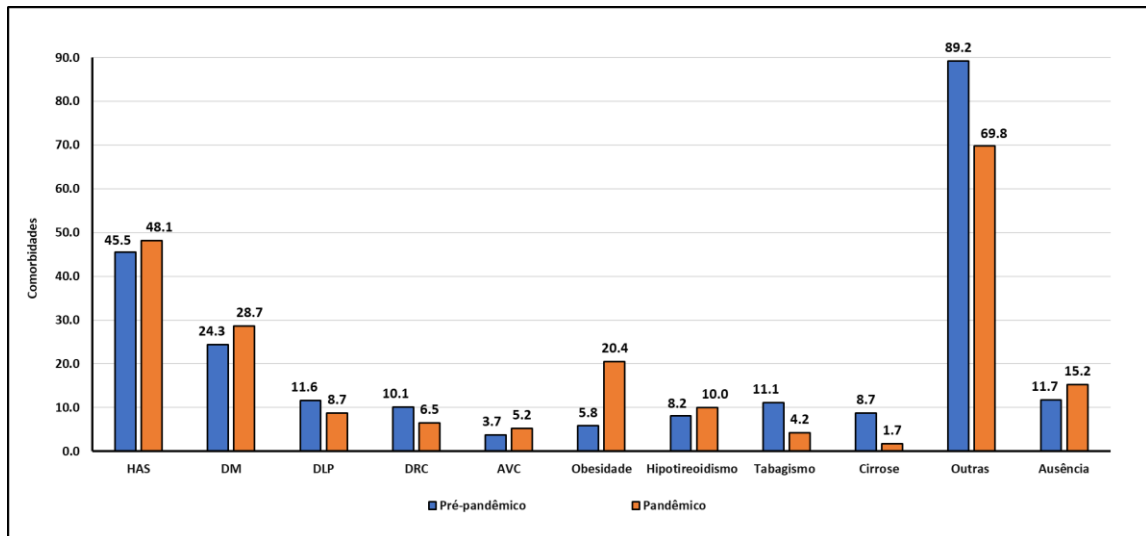


Fonte: sistema ATHOS

4.1.2. Comorbidades

Ainda na caracterização do perfil de pacientes internados na UTI, ao comparar as comorbidades específicas destacadas (Tabela 1), vê-se que, apesar da redução significativa na prevalência do grupo Outras no período Pandêmico (89.2% para 69.8%), este se manteve como predominante em ambos períodos, o que reflete uma certa variabilidade nas doenças prévias dos pacientes no estudo, mesmo que estas não tenham sido destacadas para análise. Em relação às outras comorbidades, houve um aumento relevante na prevalência apenas da Obesidade no período Pandêmico (2.5% para 9.4%). Enquanto que, para Tabagismo e Cirrose hepática, viu-se redução significativa, de 11.1% para 4.2% e 8.7% para 1.7%, respectivamente. Por fim, a prevalência do restante das comorbidades destacadas se manteve semelhante entre os períodos. (Figura 3)

Figura 3. Distribuição comparativa da frequência das comorbidades dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico



Fonte: sistema ATHOS

4.1.3. Diagnóstico de COVID-19

Levando em conta a amostragem total do estudo (n= 1161), viu-se que apenas 293 pacientes (25.2%) receberam o diagnóstico de COVID-19, e todos estão concentrados no período Pandêmico (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição proporcional do diagnóstico de COVID-19

Diagnóstico COVID - 19		
	n=1161	%
Pré Pandêmico (n=760)		
Presença	0	0.0
Ausência	760	65.5
Pandêmico (n=401)		
Presença	293	25.2
Ausência	108	9.3

Fonte: sistema ATHOS

4.1.4. Local de procedência

Entre as três variáveis definidas como local de origem dos pacientes, viu-se a predominância mantida da Enfermaria como principal procedência tanto no período Pré-pandêmico quanto no Pandêmico (Tabela 3). Isso pode ser devido a maior variabilidade de locais incluídos no grupo, mas que também refletem uma origem intra-hospitalar do paciente.

Proporcionalmente, a representação de cada grupo se manteve semelhante em ambos períodos e, quando comparados, não houve diferença significativa (p-valor 0.6109).

Tabela 3. Local de origem dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP

Local de origem		
	n=1161	%
Pré Pandêmico (n=760)		
Comunidade	145	12.5
Enfermaria	552	47.5
UTI	63	5.4
Pandêmico (n=401)		
Comunidade	129	11.1
Enfermaria	438	37.7
UTI	46	4.0

Fonte: sistema ATHOS

4.1.5. Uso de antibióticos previamente à internação na UTI:

Ao analisar o uso prévio de antibióticos pelos pacientes que foram internados na UTI durante os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico (Tabela 4), vê-se que entre todas as medicações estudadas, a única que apresentou aumento estatisticamente significativo (p-valor < 0.0001) foi a Ceftriaxona, com aumento de 14% para 44.9% entre os períodos. Paralelamente, também foi visualizado aumento na categoria Outros entre os períodos, mas sem diferença estatística.

Mesmo que a diferença não tenha sido significativa estatisticamente, viu-se uma redução na porcentagem de pacientes que não utilizaram antibióticos previamente à UTI (48.7% para 30.2%), representada pela variável Nenhum na Figura 4.

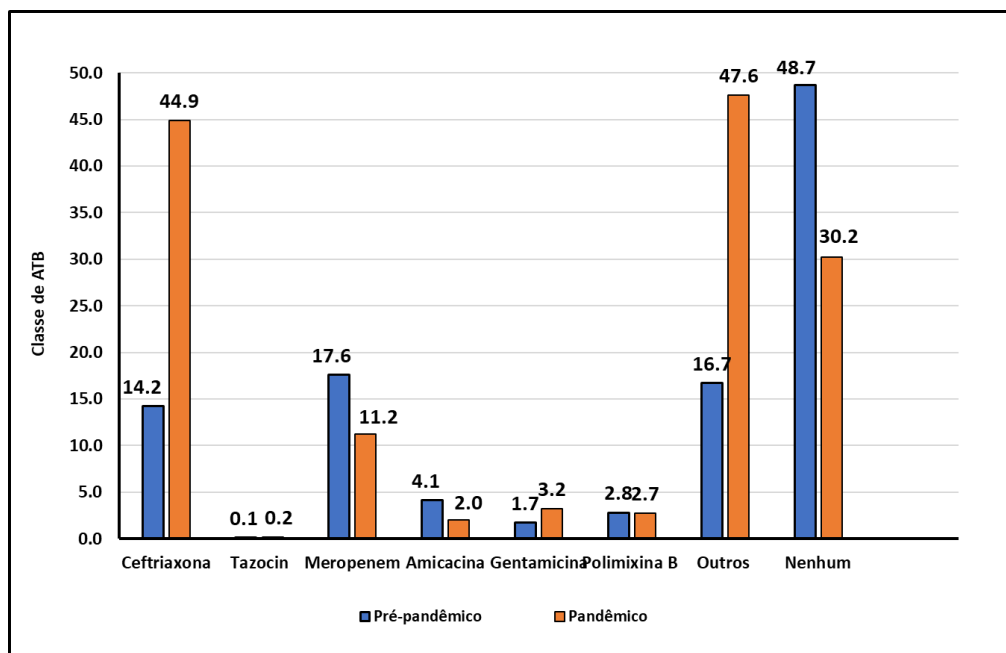
Tabela 4. Análise comparativa das classes de antimicrobianos de uso prévio à internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP

Uso prévio de antibiótico	Pré-pandêmico (n=760)		Pandêmico (n=401)		Geral (n=1161)	
		%		%		%
Ceftriaxona	108	14.2	180	44.9	288	24.8
Piperacilina-tazobactam	1	0.1	1	0.2	2	0.2
Meropenem	134	17.6	45	11.2	179	15.4
Amicacina	31	4.1	8	2.0	39	3.4
Gentamicina	13	1.7	13	3.2	26	2.2
Polimixina B	21	2.8	11	2.7	32	2.8
Outros	127	16.7	191	47.6	318	27.4
Nenhum	370	48.7	121	30.2	491	42.3

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui-quadrado de independência

Figura 4. Distribuição proporcional das classes de antimicrobianos de uso prévio à internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP



Fonte: sistema ATHOS

4.1.6. Indicações para internação em leito de terapia intensiva

A partir da divisão das principais indicações para internação e leito de terapia intensiva, a análise específica de cada uma, entre os períodos, mostrou diferentes resultados (Tabela 5). Entre os resultados relevantes (p -valor < 0.0001), viu-se redução importante da variável Choque (11.6% para 1.2%) entre os períodos, assim como da variável Pós-operatório (25.5% para 6.2%)

e da variável Outras (37% para 9%). Por outro lado, também houve aumento expressivo (p-valor < 0.0001) de Insuficiência Respiratória como indicação para internação na UTI no período Pré-pandêmico (12.2%) em comparação com período Pandêmico (73.6%), como demonstrado na Figura 5.

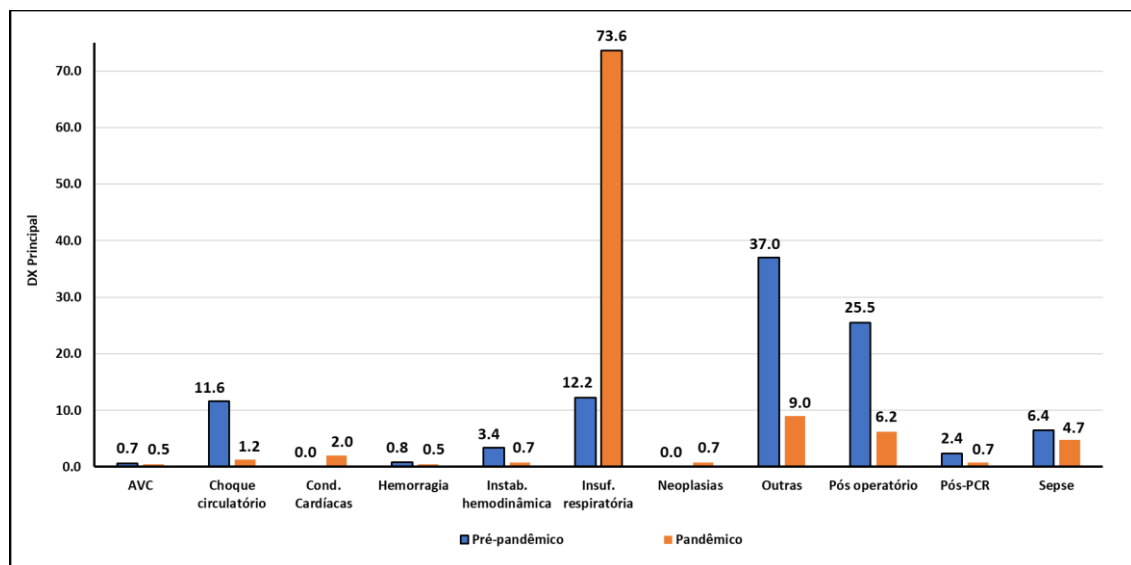
Tabela 5. Análise comparativa das principais indicações para internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP-USP, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico

Dx principal	Pré pandemia		Pandemia		Geral		p-valor
	n= 760	%	n=401	%	n= 1161	%	
AVC	5	0.7	2	0.5	7	0.6	0.9477
Choque	88	11.6	5	1.2	93	8.0	<0.0001*
Cond. Cardíacas	0	0.0	8	2.0	8	0.7	0.0005*
Hemorragia	6	0.8	2	0.5	8	0.7	0.8444
Instab. hemodinâmica	26	3.4	3	0.7	29	2.5	0.0100
Insuf. respiratória	93	12.2	295	73.6	388	33.4	<0.0001*
Neoplasias	0	0.0	3	0.7	3	0.3	0.0751
Pós operatório	194	25.5	25	6.2	219	18.9	<0.0001*
Pós-PCR	18	2.4	3	0.7	21	1.8	0.0822
Sepse	49	6.4	19	4.7	68	5.9	0.2947
Outras	281	37.0	36	9.0	317	27.3	<0.0001*

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui-quadrado de independência

Figura 5. Distribuição proporcional das principais indicações de internação na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP, para os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



Fonte: sistema ATHOS

4.1.7. Tempo médio de internação na Unidade de Terapia Intensiva

O tempo de internação na UTI foi determinado a partir da data de entrada até a data de saída, independentemente do tipo de saída (Tabela 6). No período Pré-pandêmico, o tempo mínimo de internação variou de 1 dia (mínima) a 52 dias (máxima), com tendência central representada pela mediana igual a 6 dias (quartis com 3 a 11 dias) e média de 8.8 dias (desvio padrão de 8.6 dias). Já no período Pandêmico, o tempo mínimo também foi de 1 dia, para um máximo de 53 dias, com tendência central representada pela mediana igual a 11 dias, e média de internação de 13.5 dias (desvio padrão de 10.6 dias). A comparação entre ambos os períodos resultou em aumento significativo (p-valor <0.0001) no tempo médio de internação dos pacientes no período Pandêmico.

Tabela 6. Tempo médio de internação em leito de UTI nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.

Tempo de internação	
n=1161	
Pré Pandêmico	
Mínimo	1
Máximo	52
Mediana	6
Média dias	8.8
1ª Quartil	3
3ª Quartil	11
Desvio Padrão	8.6
Pandêmico	
Mínimo	1
Máximo	53
Mediana	11
Média dias	13.5
1ª Quartil	5
3ª Quartil	19
Desvio Padrão	10.6

Fonte: sistema ATHOS

7.6. Padrão de prescrição de antimicrobianos durante a internação na UTI

A análise dos antibióticos prescritos durante a internação na UTI se ateve aos mesmos utilizados para as outras variáveis (Tabela 7). Primeiramente, observou-se que, a porcentagem de pacientes, em cada período, que não recebeu nenhum antimicrobiano durante sua estadia na UTI, reduziu de forma significativa (p-valor < 0.0001) entre os anos de pré-pandemia para os anos pandêmicos (33% para 15%). Outra redução importante (p-valor 0.0109) consistiu na variabilidade dos antibióticos prescritos, traduzida pela categoria Outros, na qual houve redução de 11.3% para 9.6% entre os períodos.

Ao analisar cada antibiótico especificamente, viu-se que, para Piperacilina-tazobactam, Amicacina e Gentamicina não houve diferença estatística entre os períodos de estudo (vide tabela 7). Já para o antibiótico Ceftriaxona, houve um aumento expressivo de sua prescrição entre os períodos, de 9.9% para 37.4% e que, em conjunto com a Polimixina B, também com maior prescrição durante o período pandêmico (1.7% para 22.9%), compuseram as classes com maior diferença significativa (p-valor <0.0001) durante o estudo.

Tabela 7. Análise comparativa da frequência de prescrição de antibióticos entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico para pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP

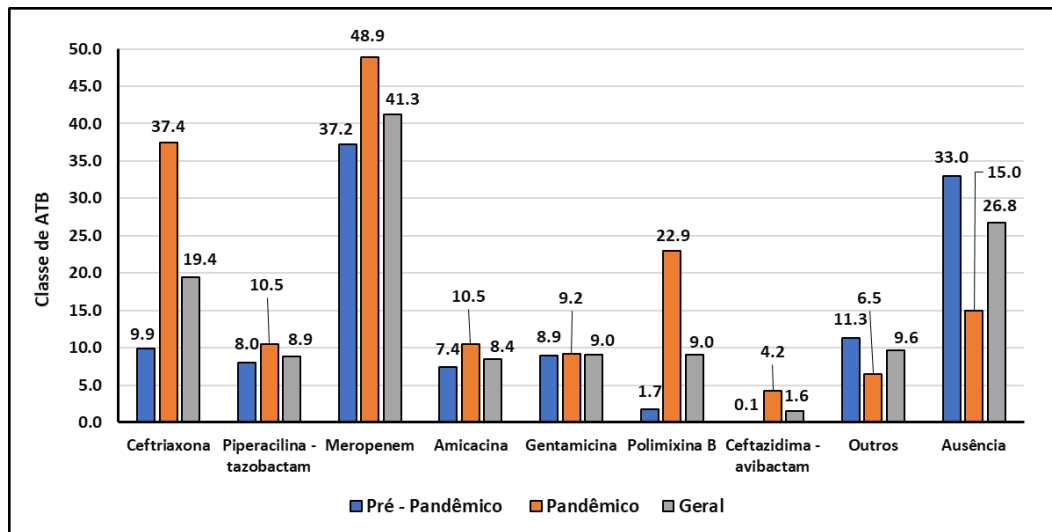
Classe de ATB	Pré-pandêmico		Pandêmico		Geral		p-valor
	n=760	%	n=401	%	n=1161	%	
Ceftriaxona	75	9.9	150	37.4	225	19.4	<0.0001*
Piperacilina-tazobactam	61	8.0	42	10.5	103	8.9	0.1984
Meropenem	283	37.2	196	48.9	479	41.3	0.0002*
Amicacina	56	7.4	42	10.5	98	8.4	0.0894
Gentamicina	68	8.9	37	9.2	105	9.0	0.9599
Polimixina B	13	1.7	92	22.9	105	9.0	<0.0001*
Ceftazidima- avibactam	1	0.1	17	4.2	18	1.6	<0.0001*
Outros	86	11.3	26	6.5	112	9.6	0.0109*
Ausência	251	33.0	60	15.0	311	26.8	<0.0001*

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui quadrado de independência

O Meropenem, que também teve aumento relevante em sua prescrição (p-valor =0.0002), de 37.2% no período Pré-pandêmico para 48.9% no Pandêmico, foi a classe de antibiótico mais prescrito em ambos os períodos (Figura 11).

Figura 6. Distribuição da frequência de prescrição de antibióticos na Unidade de Terapia intensiva do HCMFRP-USP, entre os períodos Pandêmico e Pré-pandêmico.



Fonte:sistema ATHOS

Em contrapartida, o antibiótico prescrito com menos frequência em ambos os períodos foi Ceftazidima-avibactam, mesmo que seu uso também tenha apresentado aumento relevante (0.1% para 4.2%).

4.2. Densidade de Incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

As variáveis utilizadas para cálculo da Densidade de Incidência (DI) das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são descritas na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8. Variáveis utilizadas para cálculo dos Indicadores de Resultado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

Unidade de terapia intensiva	Período Pré pandêmico	Período Pandêmico
Total de pacientes	760	401
Pacientes - dia	5751	5160
Total de IRAS notificadas	44	82
Total de IPCS notificadas	31	48
Total de PAV notificadas	11	29
Total de ITU - CA notificadas	0	5
CVC - dia	4672	4674
VM - dia	3689	4288
SVD - dia	3272	4215

Fonte: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

As IRAS foram apresentadas por topografia, tal como: Infecção Primária de Corrente Sanguínea associada a Cateter Central (IPCS), Pneumonia associada à ventilação mecânica

(PAV) e Infecção de Trato Urinário associado a sondagem vesical de demora (ITU-AC). Ao analisar o panorama geral, vê-se predomínio da IPCS entre as outras infecções em ambos os períodos, com média de incidência de 6.12 IPCS por 1.000 CVC/dia no período Pré-pandêmico e 9.77 IPCS por 1.000 CVC/dia no período Pandêmico. Em contrapartida, a ITU-CA se apresenta como a infecção menos frequente, estando, inclusive, ausente no período Pré-pandêmico. (Tabela 9).

Tabela 9. Densidade de Incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde nos períodos Pré-pandêmico e Pandêmico, por topografia

	IPCS		PAV		ITU-AC	
	PRÉ	PAN	PRÉ	PAN	PRÉ	PAN
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	16.46	24.27	16.48	14.28	0.00	4.54
Mediana	4.19	6.01	0.00	5.69	0.00	0.00
1º Quartil	3.65	5.00	0.00	2.98	0.00	0.00
3º Quartil	9.63	15.25	4.54	10.26	0.00	2.10
Média	6.12	9.77	2.90	6.33	0.00	0.91
D Padrão	4.82	7.57	4.29	4.96	0.00	1.55
p-valor	0.1137		0.0368*		0.1545	

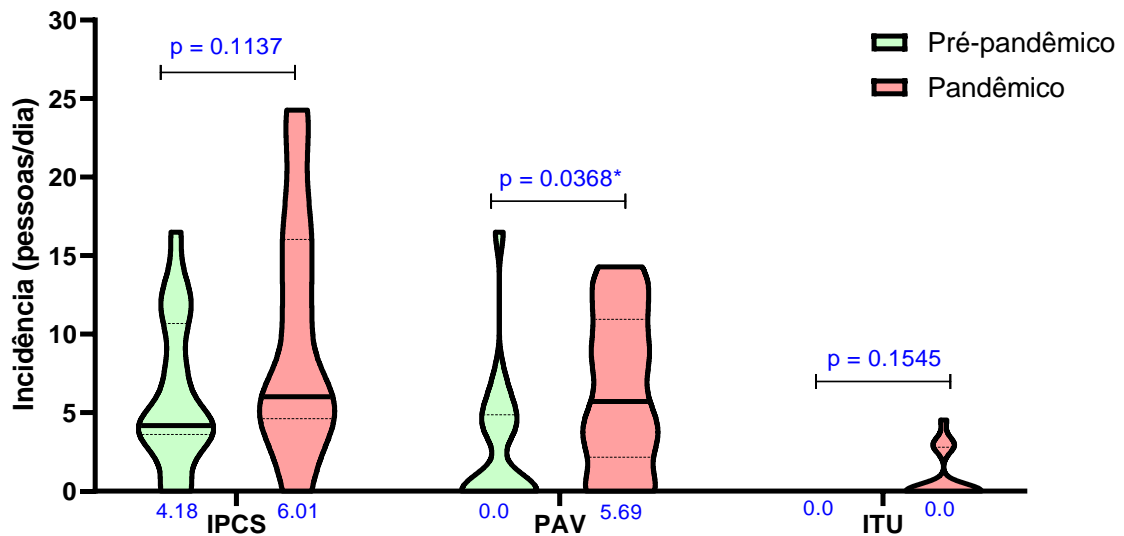
Fonte: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

*Teste U de Mann-Withney

Em relação a IPCS, mesmo que essa infecção tenha sido mais frequente, ao se comparar a DI no período Pré-pandêmico (6.12 ± 4.82 IPCS por 1.000 CVC/dia) e no período Pandêmico (9.77 ± 7.57 IPCS por 1.000 CVC/dia), vê-se que não houve diferença estatisticamente significativa (p-valor = 0.1137). Fator que se mantém para ITU-CA, para qual a comparação da DI do primeiro período (0.00 ± 0.00 ITU-AC por 1.000 SVD/dia) com o segundo período (0.91 ± 1.55 ITU-AC por 1.000 SVD/dia), também não apresentou diferença significativa (p-valor = 0.1545).

Por outro lado, a análise comparativa da DI de PAV a partir do período Pré-pandêmico (2.90 ± 4.29 PAV por 1.000 VM/dia) para com o período Pandêmico (6.33 ± 4.96 PAV por 1.000 VM/dia), demonstrou diferença estatisticamente significativa (p-valor = 0.0368), com aumento de infecção nesta topografia durante os meses de pandemia pela COVID-19, conforme demonstra a Figura 7.

Figura 7. Distribuição da DI das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, por topografia, entre os Períodos Pré-pandêmico e Pandêmico, na Unidade de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP



Fonte: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

*Teste de Mann-Whitney

4.3. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

4.3.1. Perfil microbiológico geral

A partir da amostra de pacientes internados na UTI durante os três anos de estudo, foram coletadas um total de 4224 culturas, sendo período Pré-pandêmico representado pelo n= 1776 culturas e o período Pandêmico pelo n= 2448. Entre o total, as amostras de sangue periférico representaram a maioria tanto no período Pré-pandêmico (51.2%), quanto no período Pandêmico (38.8%); seguido das amostras de urina de sonda vesical, também em ambos os períodos (17.6% versus 23.5%). Por último, entre os resultados que compuseram o total em menor proporção, destacou-se a amostra de lavado broncoalveolar, representando 16.1% previamente a pandemia pela COVID-19, e 22.5% durante a mesma (tabela 10).

Tabela 10. Análise dos resultados de culturas coletadas de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HCMFRP-USP

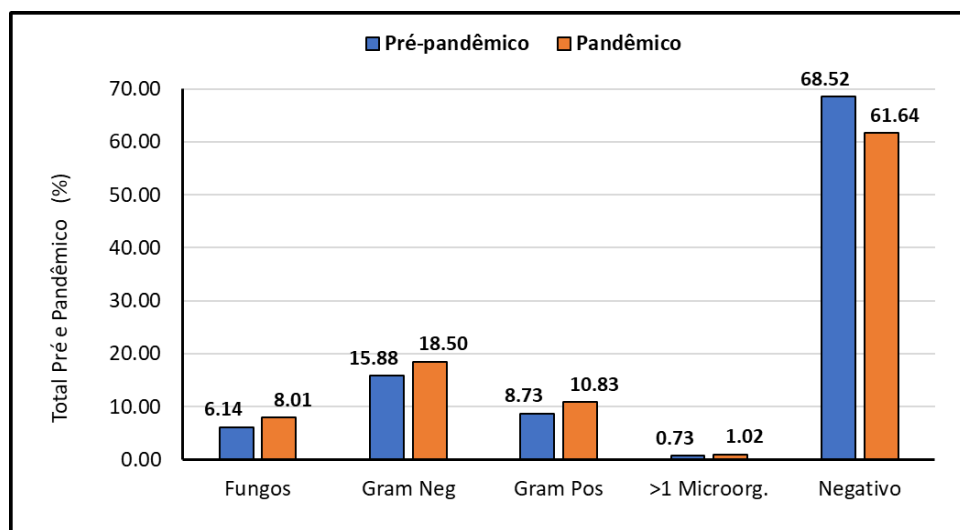
	Resultados do exame de Culturas											
	Fungos		Gram Neg		Gram Pos		>1 Microorg.		Negativo		Geral	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pré-pandêmico												
Lavado bronco alveolar	26	9.1	126	43.9	13	4.5	3	1.0	122	42.5	287	16.1
Ponta de cateter	3	1.3	42	17.6	22	9.2	5	2.1	171	71.8	238	13.3
Sangue de cateter	4	12.5	5	15.6	1	3.1	0	0.0	22	68.8	32	1.8
Sangue periférico	30	3.3	72	7.9	109	11.9	2	0.2	703	77.0	913	51.2
Urina sonda vesical	46	14.7	55	17.6	10	3.2	3	1.0	199	63.6	313	17.6
Total PRÉ	109	6.1	300	16.8	155	8.7	13	0.7	1217	68.3	1783	100
Pandêmico												
Lavado bronco alveolar	36	6.5	271	49.2	26	4.7	7	1.3	211	38.3	551	22.5
Ponta de cateter	1	0.3	51	15.0	45	13.2	4	1.2	240	70.6	340	13.9
Sangue de cateter	0	0.0	5	15.6	2	6.3	1	3.1	24	75.0	32	1.3
Sangue periférico	17	1.8	59	6.2	147	15.5	7	0.7	719	75.8	949	38.8
Urina sonda vesical	142	24.7	67	11.7	45	7.8	6	1.0	315	54.8	575	23.5
Total PAN	196	8.0	453	18.5	265	10.8	25	1.0	1509	61.6	2448	100
p-valor	<0.0001*		<0.0001*		0.0283*		0.7002		<0.0001*		<0.0001*	

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui-quadrado de independência

Em uma leitura geral, viu-se que, em ambos os períodos, os resultados negativos, ou seja, com ausência de crescimento de microrganismos, representou a maioria das amostras, com 68.52% no período Pré-pandêmico e 61.4% no período Pandêmico. (Figura 8)

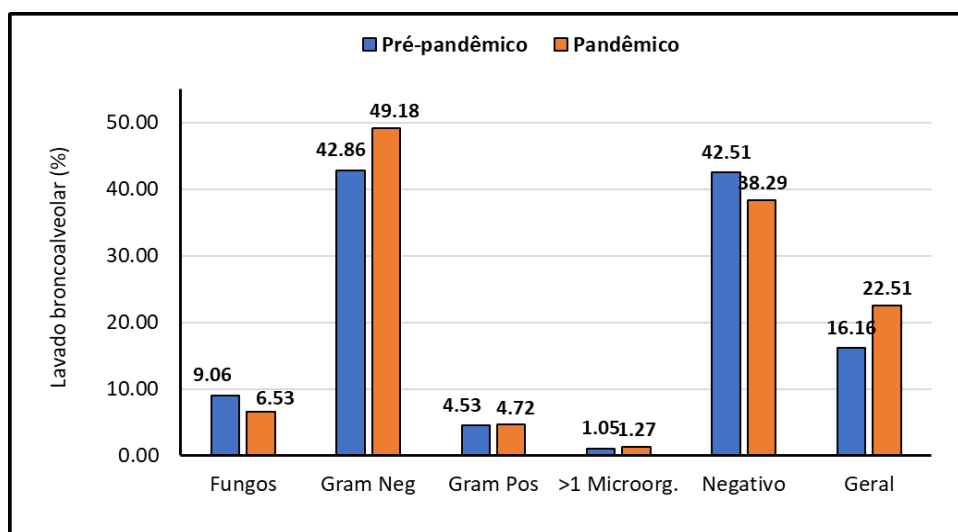
Figura 8. Proporção dos resultados das culturas coletadas nos períodos Pré-pandêmico (n= 1776) e Pandêmico (n= 2448).



Fonte: sistema ATHOS

Ao analisar especificamente os resultados para bactérias gram-negativas, viu-se que sua proporção total em relação aos outros resultados, foi semelhante entre os períodos (15,8% e 18,5%), inclusive, sem relevância estatística. Entre os tipos de amostra, viu-se predomínio do crescimento das bactérias gram-negativas em amostras de lavado broncoalveolar (LBA), representando quase metade das mesmas, em ambos os períodos (43,9% e 49,2%, respectivamente), conforme ilustrado na Figura 9.

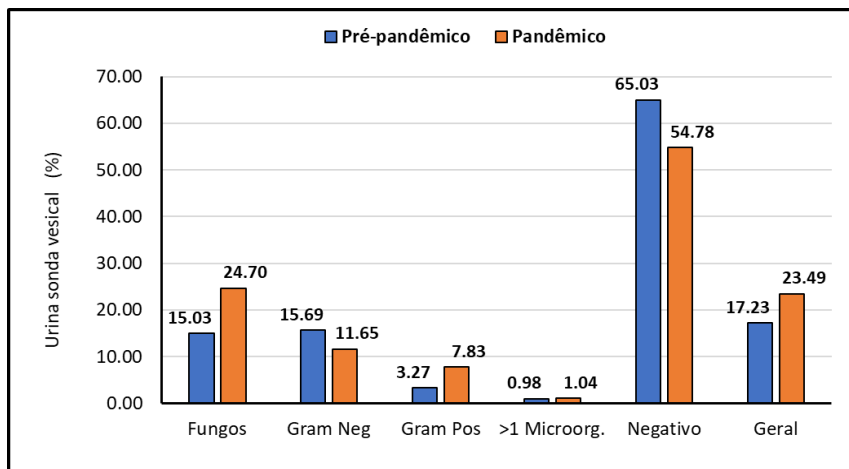
Figura 9. Distribuição proporcional dos resultados para amostra de LBA, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



Fonte: sistema ATHOS

Entretanto, após análise comparativa, o único tipo de amostra que apresentou real diferença entre os períodos de estudo (p -valor $< 0,05$), inclusive com redução de número absoluto e proporcional para o período Pandêmico (17,6% para 11,7%), foi a cultura de urina de sonda vesical (Figura 10).

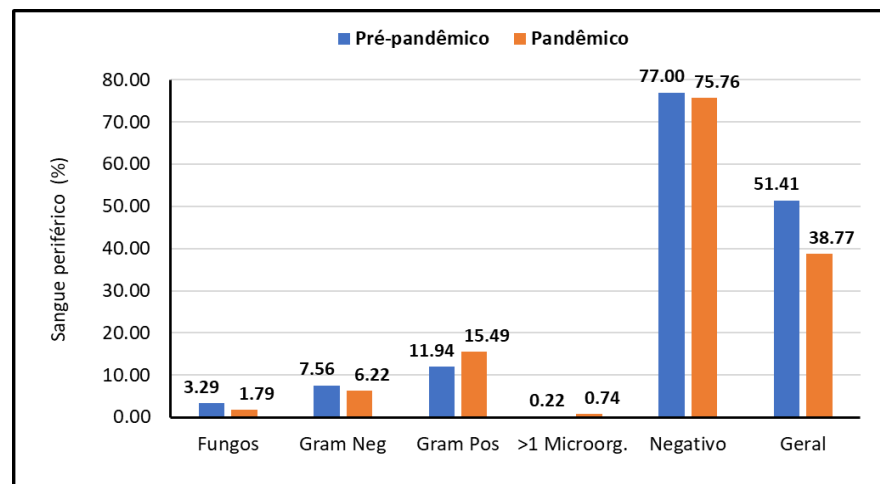
Figura 10. Distribuição proporcional dos resultados para amostra de urina de sonda vesical, entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



Fonte: sistema ATHOS

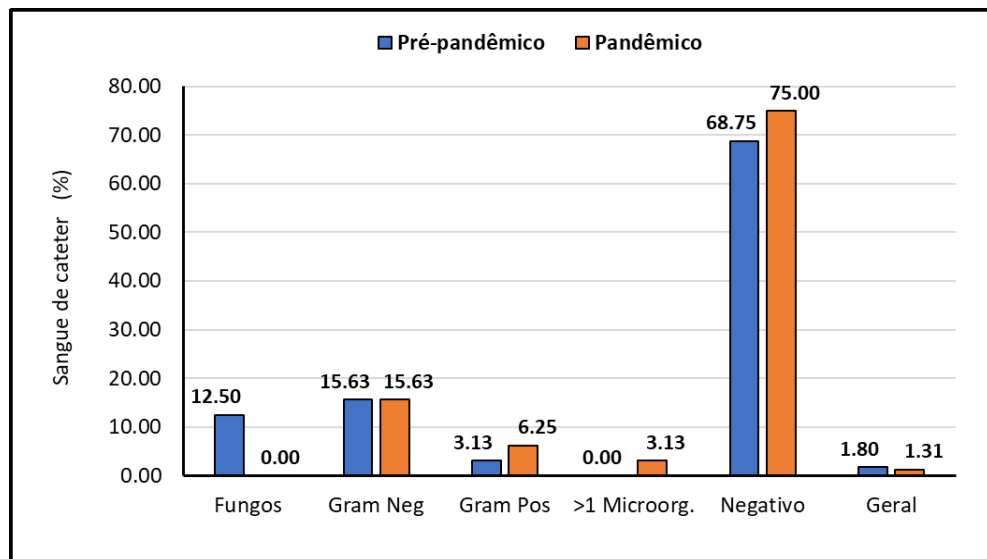
Em relação aos outros tipos de amostras de cultura (Figuras 12 a 13), a proporção de resultados contendo bactérias gram-negativas permaneceu semelhante nos períodos estudados, com as amostras de sangue periférico contribuindo com a menor porcentagem (7.9% e 6.2%), conforme ilustrado na Figura 11.

Figura 11. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de sangue periférico entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



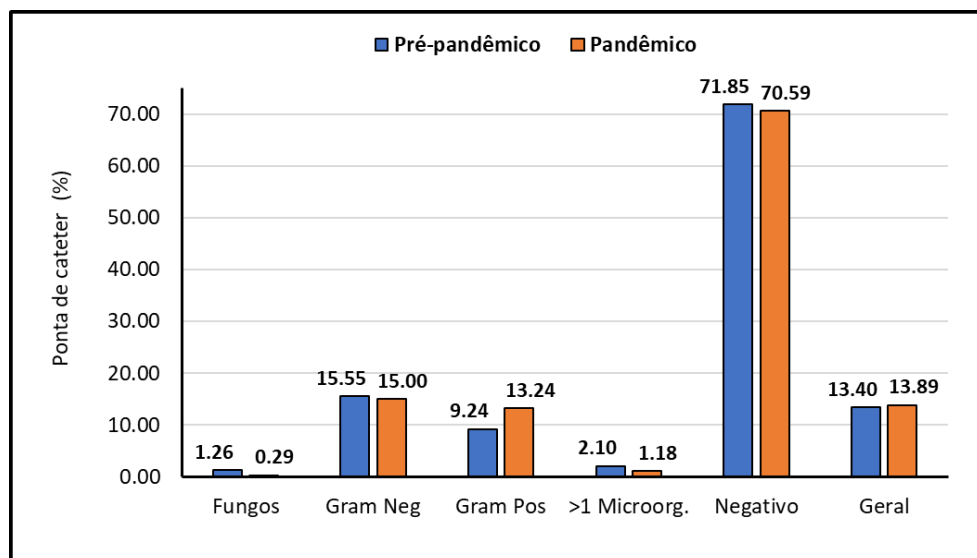
Fonte: sistema ATHOS

Figura 12. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de sangue de cateter entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



Fonte: sistema ATHOS

Figura 13. Distribuição proporcional dos resultados das amostras de ponta de cateter entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico.



Fonte: sistema ATHOS

As análises descritivas e estatísticas referentes aos outros resultados (fungos, bactérias gram-positivas e > 1 micro-organismo), por não pertencerem ao objetivo do presente estudo, não serão apresentados no texto.

4.3.2. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

A partir das culturas com crescimento de bactérias gram-negativas, extraiu-se todas as culturas com *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* para estudo de prevalência entre os períodos. Já em números absolutos, viu-se aumento dos casos positivos para ambas as bactérias, conforme exposto na Tabela 11.

Tabela 11. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (culturas positivas para 100 pacientes)

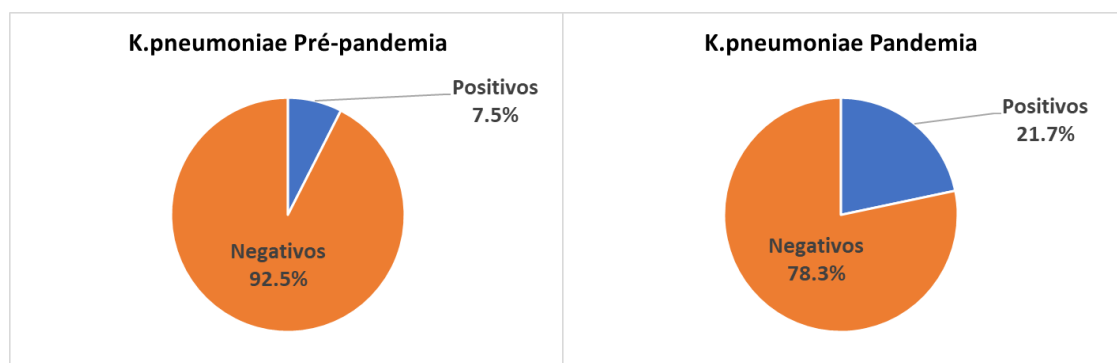
	A.baumannii		K.pneumoniae	
	Pré-pandemia	Pandemia	Pré-pandemia	Pandemia
n Pacientes	760	401	760	401
casos positivos	62	88	57	87
prevalência	8.2%	21.9%	7.5%	21.7%
IC95%	6.2% a 10.1%	19.7% a 26.0%	5.6% a 19.4%	17.7% a 25.7%
p-valor	p<0.0001*		p<0.0001*	

Fonte: sistema ATHOS

*Teste Qui-quadrado

Quando comparados os resultados positivos para *Klebsiella pneumoniae*, viu-se um aumento relevante (p-valor < 0.05) dos mesmos entre os períodos do estudo, com aumento de 7.5% para 21.7% do período Pré-pandêmico para o Pandêmico (Figura 14).

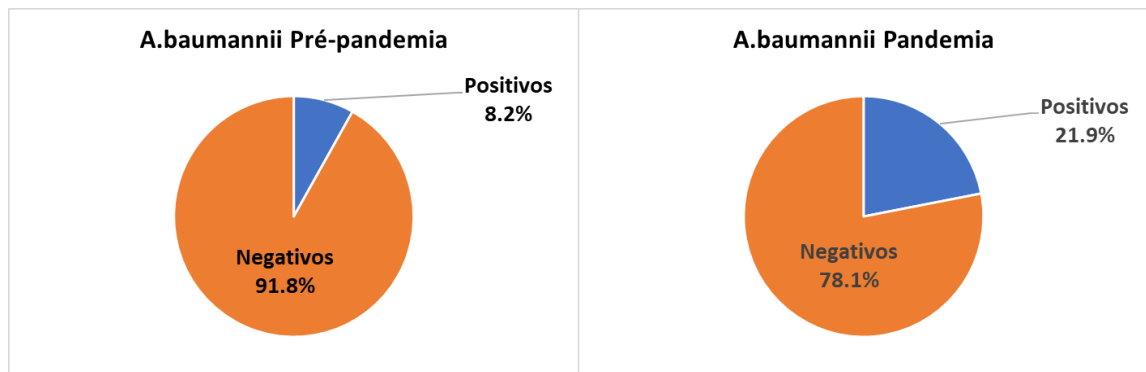
Figura 14. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico



Fonte: sistema ATHOS

Já em relação aos resultados positivos para *Acinetobacter baumannii*, o estudo comparativo entre os períodos também mostrou aumento significativo (p-valor < 0.05), de 8.2% no período Pré-pandêmico, para 21.9% no período Pandêmico (Figura 15).

Figura 15. Prevalência de *Acinetobacter baumannii* entre os períodos Pré-pandêmico e Pandêmico



Fonte: sistema ATHOS

4.4. Mudança no perfil de resistência antimicrobiana

4.4.1. Mudança no perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae*

Para melhor análise de resultado, as culturas foram separadas em tipos de amostras, com seus respectivos antibiogramas. Nesta fase do estudo, alguns antibióticos foram incluídos para análise devido ao seu uso intra-hospitalar, mesmo que com menor frequência. Os antibióticos consistem em: Cefepime, Ceftazidima e Ampicilina-sulbactam.

4.4.1.1. Amostras de lavado bronco alveolar (LBA):

Em um total de 101 amostras de lavado bronco alveolar (LBA), 23 foram contabilizadas no período Pré-pandêmico e 78 no período Pandêmico (Tabela 12). Entre a classe de cefalosporinas (Ceftriaxona, Ceftazidima e Cefepime), houve pequena variação no perfil das cepas, que permaneceram resistentes em sua maioria, em ambos períodos, sem diferença estatisticamente relevante.

Tabela 12. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* em amostras de lavado bronco alveolar.

		<i>K.pneumoniae</i> - Lavado bronco alveolar									
		NT		INT		SENS		RES		Tot	p-valor
Ceftriaxona	PRÉ	0	0%	0	0%	2	9%	21	91%	23	0.9789
	PAN	0	0%	0	0%	6	8%	72	92%	78	
Cefepime	PRÉ	0	0%	0	0%	2	9%	21	91%	23	0.3336
	PAN	0	0%	7	9%	6	8%	65	83%	78	
Ceftazidima	PRÉ	0	0%	1	4%	1	4%	21	91%	23	0.8272
	PAN	0	0%	4	5%	8	10%	66	85%	78	
Piperacilina-tazobactam	PRÉ	0	0%	0	0%	1	4%	22	96%	23	0.3697
	PAN	1	1%	1	1%	11	14%	65	83%	78	
Ampicilina-sulbactam	PRÉ	22	96%	0	0%	1	4%	0	0%	23	<0.0001*
	PAN	0	0%	0	0%	6	8%	72	92%	78	
Ceftazidima-avibactam	PRÉ	22	96%	1	4%	0	0%	0	0%	23	<0.0001*
	PAN	54	69%	0	0%	24	31%	0	0%	78	
Meropenem	PRÉ	0	0%	0	0%	20	87%	3	13%	23	0.0001*
	PAN	0	0%	2	3%	26	33%	50	64%	78	
Amicacina	PRÉ	0	0%	0	0%	20	87%	3	13%	23	0.0185*
	PAN	0	0%	6	8%	39	50%	33	42%	78	
Gentamicina	PRÉ	0	0%	2	9%	6	26%	15	65%	23	0.3236
	PAN	0	0%	1	1%	23	29%	54	69%	78	
Polimixina B	PRÉ	1	4%	1	4%	20	87%	1	4%	23	<0.0001*
	PAN	25	32%	0	0%	24	31%	29	37%	78	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

Os antibióticos que não contribuíram com mudanças relevantes no perfil de resistência de *K. pneumoniae* para as amostras de LBA, constituíram-se em Piperacilina-tazobactam e Gentamicina, ambos com alta proporção de resistência em ambos períodos. Posteriormente, em análise específica dos outros antibióticos, houve aumento expressivo (p-valor < 0.0001) das cepas com resistência a Ampicilina-sulbactam entre os períodos (0% para 92%). Paralelamente, também houve aumento significativo das cepas de *K. pneumoniae* resistentes a Meropenem (13% para 64%) com diferença estatisticamente importante entre os períodos (p-valor < 0.0001).

Entre a classe dos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina), houve aumento relevante (p-valor= 0.0185) das cepas de *K.pneumoniae* resistentes à Amicacina, de 13% no período Pré-pandêmico para 33% no Pandêmico. Além disso, também se viu aumento na

proporção de cepas resistentes à Polimixina B (4% para 37%), sendo este valor significativo (p-valor < 0.0001). Por último, houve mudança estatisticamente relevante para Ceftazidima-avibactam, mas em relação à sensibilidade, visto que em ambos os períodos não houve resistência a este antibiótico.

4.4.1.2. Amostras de sangue periférico

A partir dos três anos de estudo, foram separadas um total de 41 amostras de sangue periférico positivas para *K.pneumoniae*, sendo n=23 pertencente ao período Pré-pandêmico, n=18 ao período Pandêmico (tabela 13). Ao analisar os antibióticos pertencentes a classe das cefalosporinas (Ceftriaxona, Ceftazidima e Cefepime), viu-se que a proporção de cepas resistentes a eles já era relevante no período Pré-pandêmico, e que, mesmo que tenha se tornado em 100% no período Pandêmico, não foi estatisticamente significativo. O mesmo se repetiu para Ampicilina-sulbactam e Meropenem, cujos aumentos na proporção não foram relevantes, conforme mostra a Tabela 13. Já para a classe dos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina), houve aumento expressivo de cepas resistentes, com diferença estatística (p-valor < 0.05). Especificamente, a prevalência de cepas de *K. pneumoniae* resistentes à Amicacina aumentou de 13% no período Pré-pandêmico, para 61% no período Pandêmico; assim como as cepas resistentes à Gentamicina, de 43% para 89%.

Tabela 13. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* em amostras de sangue periférico.

		<i>K.pneumoniae</i> - Sangue periférico									
		NT	INT	SENS	RES	Tot	p-valor				
Ceftriaxona	PRÉ	0	0%	0	0%	5	22%	18	78%	23	0.2419
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	18	100%	18	
Cefepime	PRÉ	0	0%	0	0%	5	22%	18	78%	23	0.1092
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	18	100%	18	
Ceftazidima	PRÉ	0	0%	0	0%	5	22%	18	78%	23	0.2419
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	18	100%	18	
Piperacilina-tazobactam	PRÉ	0	0%	0	0%	7	30%	16	70%	23	0.0373*
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	18	100%	18	
Ampicilina-sulbactam	PRÉ	1	4%	1	4%	4	17%	17	74%	23	0.1921
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	18	100%	18	
Ceftazidima-avibactam	PRÉ	23	100%	0	0%	0	0%	0	0%	23	0.0340*
	PAN	12	67%	0	0%	6	33%	0	0%	18	
Meropenem	PRÉ	0	0%	0	0%	9	39%	14	61%	23	0.2569
	PAN	0	0%	0	0%	2	11%	16	89%	18	
Amicacina	PRÉ	0	0%	2	9%	18	78%	3	13%	23	0.0135*
	PAN	0	0%	0	0%	7	39%	11	61%	18	

Gentamicina	PRÉ	0	0%	2	9%	11	48%	10	43%	23	0.0310*
	PAN	0	0%	0	0%	2	11%	16	89%	18	
Polimixina B	PRÉ	2	9%	0	0%	18	78%	3	13%	23	0.1733
	PAN	4	22%	0	0%	8	44%	6	33%	18	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

4.4.1.3. Amostras de ponta de cateter

A partir de um total de 45 culturas de ponta de cateter com crescimento de *Klebsiella pneumoniae*, 17 pertencentes ao período Pré-pandêmico e 28 ao Pandêmico. Com base em análise comparativa, viu-se que, para todos os outros antibióticos de interesse, não houve mudança estatisticamente relevante na proporção de cepas resistentes (Tabela 14).

Tabela 14. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* em amostras de ponta de cateter.

		<i>K.pneumoniae</i> - Ponta de cateter									
		NT		INT		SENS		RES		Tot	p-valor
Ceftriaxona	PRÉ	0	0%	0	0%	2	12%	15	88%	17	0.7614
	PAN	0	0%	0	0%	1	4%	27	96%	28	
Cefepime	PRÉ	0	0%	0	0%	2	12%	15	88%	17	0.4336
	PAN	0	0%	1	4%	1	4%	26	93%	28	
Ceftazidima	PRÉ	0	0%	0	0%	2	12%	15	88%	17	0.9593
	PAN	0	0%	0	0%	2	7%	26	93%	28	
Piperacilina-tazobactam	PRÉ	0	0%	0	0%	2	12%	15	88%	17	0.8692
	PAN	0	0%	0	0%	2	7%	26	93%	28	
Ampicilina-sulbactam	PRÉ	0	0%	0	0%	2	12%	15	88%	17	0.3724
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	28	100%	28	
Ceftazidima-avibactam	PRÉ	16	94%	0	0%	1	6%	0	0%	17	0.1635
	PAN	18	64%	0	0%	10	36%	0	0%	28	
Meropenem	PRÉ	0	0%	0	0%	5	29%	12	71%	17	0.8733
	PAN	0	0%	1	4%	6	21%	21	75%	28	
Amicacina	PRÉ	0	0%	0	0%	9	53%	8	47%	17	0.1666
	PAN	0	0%	6	21%	8	29%	14	50%	28	
Gentamicina	PRÉ	0	0%	1	6%	5	29%	11	65%	17	0.9026
	PAN	0	0%	1	4%	6	21%	21	75%	28	
Polimixina B	PRÉ	4	24%	0	0%	11	65%	2	12%	17	0.1618
	PAN	2	7%	0	0%	15	54%	11	39%	28	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

4.4.1.4 Amostras de urina de sonda vesical

Em um total de 99 amostras de urina de sonda vesical positivas para *Klebsiella pneumoniae*, um n= 19 pertenceu ao período Pré-pandêmico e n= 80 ao Pandêmico. A partir de análise comparativa entre os períodos, viu-se aumento significativo (p-valor < 0.05) para Piperacilina-tazobactam, Amicacina, Gentamicina e Polimixina B. Por outro lado, a proporção de cepas resistentes ao Meropenem permaneceu semelhante.

Assim como nas amostras acima, a proporção de cepas resistentes às cefalosporinas já era alta no período Pré-pandêmico, e se manteve no Pandêmico.

Tabela 15. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiano de *Klebsiella pneumoniae* em amostras de urina de sonda vesical

		<i>K.pneumoniae</i> - Urina sonda									
		NT	INT	SENS	RES	Tot			p-valor		
Ceftriaxona	PRÉ	0	0%	0	0%	3	16%	16	84%	19	0.6152
	PAN	0	0%	0	0%	3	8%	37	93%	40	
Cefepime	PRÉ	0	0%	0	0%	3	16%	16	84%	19	0.8123
	PAN	0	0%	0	0%	4	10%	36	90%	40	
Ceftazidima	PRÉ	2	11%	0	0%	3	16%	14	74%	19	0.7220
	PAN	0	0%	0	0%	4	10%	36	90%	40	
Piperacilina-tazobactam	PRÉ	0	0%	0	0%	4	21%	15	79%	19	0.0171*
	PAN	0	0%	0	0%	0	0%	36	100%	36	
Ampicilina-sulbactam	PRÉ	6	32%	0	0%	0	0%	13	68%	19	0.5933
	PAN	1	3%	0	0%	3	8%	36	90%	40	
Ceftazidima-avibactam	PRÉ	19	100%	0	0%	0	0%	0	0%	19	0.0216*
	PAN	17	43%	0	0%	23	58%	0	0%	40	
Meropenem	PRÉ	0	0%	0	0%	9	47%	10	53%	19	0.1526
	PAN	0	0%	0	0%	9	23%	31	78%	40	
Amicacina	PRÉ	0	0%	1	5%	13	68%	5	26%	19	0.0469*
	PAN	0	0%	2	5%	14	35%	24	60%	40	
Gentamicina	PRÉ	0	0%	1	5%	11	58%	7	37%	19	0.0186*
	PAN	0	0%	0	0%	11	28%	29	73%	40	
Polimixina B	PRÉ	8	42%	0	0%	11	58%	0	0%	19	0.0001*
	PAN	9	23%	1	3%	8	20%	22	55%	40	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado

4.4.2. Mudança no perfil de resistência de *Acinetobacter baumannii*

A análise comparativa das cepas de *A. baumannii* não foi possível para os antibióticos da classe das cefalosporinas (Ceftriaxona, Ceftazidima e Cefepime) e para Ceftazidima-avibactam, visto que os primeiros não foram testados nos antibiogramas do período Pandêmico, e o segundo não foi testado em nenhum momento dos três anos de estudo.

4.4.2.1. Amostras de lavado bronco alveolar

Entre o total de amostras de LBA com crescimento de *A. baumannii* (n= 145), 53 amostras pertenciam ao período Pré-pandêmico e 92 ao Pandêmico (Tabela 16).

Tabela 16. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* em amostras de lavado bronco alveolar.

Antimicrobianos		<i>A. baumannii</i> - Lavado bronco alveolar								Tot	p-valor
		NT		INT		SENS		RES			
Ceftriaxona	PRÉ	53	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	53	n/a
	PAN	92	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	92	
Cefepime	PRÉ	11	20.8%	0	0.0%	4	7.5%	38	71.7%	53	n/a
	PAN	92	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	92	
Ceftazidima	PRÉ	10	18.9%	0	0.0%	4	7.5%	39	73.6%	53	n/a
	PAN	92	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	92	
Piperacilina – tazobactam	PRÉ	15	28.3%	0	0.0%	4	7.5%	34	64.2%	53	<0.0001*
	PAN	92	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	92	
Ampicilina – sulbactam	PRÉ	11	20.8%	8	15.1%	3	5.7%	31	58.5%	53	0.0539
	PAN	6	6.5%	23	25.0%	4	4.3%	59	64.1%	92	
Ceftazidima – avibactam	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	n/a
	PAN	92	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	92	
Meropenem	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	4	7.5%	49	92.5%	53	0.6567
	PAN	0	0.0%	2	2.2%	4	4.3%	86	93.5%	92	
Amicacina	PRÉ	0	0.0%	7	13.2%	24	45.3%	22	41.5%	53	0.0315*
	PAN	0	0.0%	32	34.8%	26	28.3%	34	37.0%	92	
Gentamicina	PRÉ	0	0.0%	7	13.2%	24	45.3%	22	41.5%	53	0.0005*
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	29	31.5%	63	68.5%	92	
Polimixina B	PRÉ	7	13.2%	0	0.0%	46	86.8%	0	0.0%	53	0.1399
	PAN	3	3.3%	0	0.0%	88	95.7%	1	1.1%	92	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

Em relação ao restante dos antibióticos, apenas alguns resultados foram relevantes (p-valor <0.05). Para Piperacilina-tazobactam, houve redução de cepas de *A. baumannii* resistentes

de 64.2% para 0.0% entre os períodos, resultado este justificado porque o antibiótico passou a ser não testado no período Pandêmico. Já para a classe dos aminoglicosídeos, composta pelos medicamentos Amicacina e Gentamicina, houve redução das cepas resistentes (41.5% para 37%) entre os períodos, e para a segunda, houve aumento das cepas resistentes (41.5% para 68.5%), e estas diferenças foram estatisticamente significativas (p -valor = 0.0315 e p -valor= 0.0005, respectivamente).

Por fim, após análise comparativa da proporção de cepas de *A.baumannii* resistentes a Ampicilina-sulbactam, Meropenem e Polimixina B, viu-se que a diferença entre os períodos não era relevante.

4.4.2.2. Amostras de sangue periférico

A partir de um total de 43 amostras de sangue periférico com crescimento de *A. baumannii*, 19 foram contabilizadas dentro do período Pré-pandêmico e 24 no Pandêmico (Tabela 17).

Tabela 17. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* em amostras de sangue periférico.

<i>A.baumannii</i> - Sangue periférico											
Antimicrobianos		NT	INT	SENS	RES	Tot	p-valor				
ceftriaxona	PRÉ	19	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	19	n/a
	PAN	24	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	24	
Cefepime	PRÉ	1	5.3%	0	0.0%	0	0.0%	18	94.7%	19	n/a
	PAN	24	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	24	
Ceftazidima	PRÉ	1	5.3%	0	0.0%	0	0.0%	18	94.7%	19	n/a
	PAN	24	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	24	
Piperacilina - tazobactam	PRÉ	2	10.5%	0	0.0%	0	0.0%	17	89.5%	19	n/a
	PAN	24	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	24	
Ampicilina - sulbactam	PRÉ	1	5.3%	3	15.8%	0	0.0%	15	78.9%	19	0.8006
	PAN	0	0.0%	2	8.3%	2	8.3%	20	83.3%	24	
Ceftazidima - avibactam	PRÉ	19	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	19	n/a
	PAN	24	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	24	
Meropenem	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	19	100%	19	0.7045
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	2	8.3%	22	91.7%	24	
Amicacina	PRÉ	0	0.0%	8	42.1%	9	47.4%	2	10.5%	19	0.0069*
	PAN	0	0.0%	5	20.8%	4	16.7%	15	62.5%	24	
Gentamicina	PRÉ	0	0.0%	8	42.1%	9	47.4%	2	10.5%	19	<0.0001*
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	4	16.7%	20	83.3%	24	
Polimixina B	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	19	100.0%	0	0.0%	19	0.9227
	PAN	1	4.2%	0	0.0%	23	95.8%	0	0.0%	24	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

Após análise da proporção de cepas de *A. baumannii* com resistência específica para cada antibiótico, viu-se que, apenas para classe dos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina) houve diferença significativa entre os períodos, com aumento da proporção de cepas resistentes para ambas medicações (10.5% para 62.5% e 10.5% para 83.3%, respectivamente). Já para Ampicilina-sulbactam, Meropenem e Polimixina B, o perfil de resistência antimicrobiana se manteve semelhante entre os períodos, sendo que, para os dois primeiros, manteve-se o predomínio de cepas resistentes e, para Polimixina B, ausência de cepas resistentes.

4.4.2.3. Amostras de ponta de cateter

Os resultados da análise do perfil de resistência de *A. baumannii* em amostras de ponta de cateter seguem abaixo, na Tabela 18. Entre as classes de antibióticos estudados, apenas para Piperacilina-tazobactam houve mudança significativa no perfil de resistência (p-valor= 0.0009), com redução na proporção de cepas resistentes ao antibiótico, de 71.4% para 5%, resultado que se justifica pelo aumento da proporção de cepas não testadas para o mesmo.

Tabela 18. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* em amostras de ponta de cateter.

		A.baumannii - Ponta de cateter									
Antimicrobianos		NT		INT		SENS		RES	Tot	p-valor	
Ceftriaxona	PRÉ	14	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	14	n/a
	PAN	20	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	20	
Cefepime	PRÉ	4	28.6%	0	0.0%	0	0.0%	10	71.4%	14	n/a
	PAN	20	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	20	
Ceftazidima	PRÉ	4	28.6%	0	0.0%	0	0.0%	10	71.4%	14	n/a
	PAN	20	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	20	
Piperacilina - tazobactam	PRÉ	4	28.6%	0	0.0%	0	0.0%	10	71.4%	14	0.0009*
	PAN	19	95.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	5.0%	20	
Ampicilina - sulbactam	PRÉ	3	21.4%	4	28.6%	0	0.0%	7	50.0%	14	0.1499
	PAN	0	0.0%	4	20.0%	0	0.0%	16	80.0%	20	
Ceftazidima - avibactam	PRÉ	14	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	14	n/a
	PAN	20	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	20	
Meropenem	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	14	100.0%	14	0.9190
	PAN	0	0.0%	1	5.0%	0	0.0%	19	95.0%	20	
Amicacina	PRÉ	0	0.0%	2	14.3%	4	28.6%	8	57.1%	14	0.5200
	PAN	0	0.0%	7	35.0%	6	30.0%	7	35.0%	20	
Gentamicina	PRÉ	0	0.0%	2	14.3%	4	28.6%	8	57.1%	14	0.4353

Polimixina B	PAN	0	0.0%	0	0.0%	7	35.0%	13	65.0%	20	0.7357
	PRÉ	1	7.1%	0	0.0%	12	85.7%	1	7.1%	14	
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	19	95.0%	1	5.0%	20	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

4.4.2.4. Amostras de urina de sonda vesical

A partir do total de 18 amostras de urinas com crescimento de *A. baumannii*, distribuídos em um n=5 no período Pré-pandêmico e n=13 no período Pandêmico. Conforme apresentado na tabela 19, a análise comparativa não mostrou diferença significativa no perfil de resistência para nenhum dos antibióticos estudados.

Tabela 19. Análise comparativa do perfil de resistência antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* em amostras de urina de sonda vesical.

<i>A.baumannii</i> - Urina sonda vesical											
Antimicrobianos		NT		INT		SENS		RES		Tot	p-valor
Ceftriaxona	PRÉ	4	80.0%	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	0.4827
	PAN	12	92.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	7.7%	13	
Cefepime	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	2	40.0%	3	60.0%	5	n/a
	PAN	12	92.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	7.7%	13	
Ceftazidima	PRÉ	2	40.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	60.0%	5	0.0644
	PAN	12	92.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	7.7%	13	
Piperacilina - tazobactam	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	2	40.0%	3	60.0%	5	n/a
	PAN	13	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	13	
Ampicilina - sulbactam	PRÉ	2	40.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	60.0%	5	0.1344
	PAN	0	0.0%	2	15.4%	1	7.7%	10	76.9%	13	
Ceftazidima - avibactam	PRÉ	5	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	5	n/a
	PAN	13	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	13	
Meropenem	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	2	40.0%	3	60.0%	5	0.4267
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	1	7.7%	12	92.3%	13	
Amicacina	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	3	60.0%	2	40.0%	5	0.6201
	PAN	0	0.0%	3	23.1%	4	30.8%	6	46.2%	13	
Gentamicina	PRÉ	0	0.0%	0	0.0%	3	60.0%	2	40.0%	5	0.3030
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	2	15.4%	11	84.6%	13	
Polimixina B	PRÉ	2	40.0%	0	0.0%	3	60.0%	0	0.0%	5	0.1451
	PAN	0	0.0%	0	0.0%	13	100.0%	0	0.0%	13	

Fonte: sistema ATHOS

N/a = comparação não realizada; Nt= antibiótico não testado; INT= intermediário; SEM=sensível; RES= resistente

*Teste Qui-quadrado de independência

5.Discussão

5.1. Perfil demográfico

Quando os primeiros casos da COVID-19 surgiram em dezembro de 2019 na província de Wuhan, China, estudos foram realizados com o objetivo de clarear as características clínicas e epidemiológicas destes pacientes. Logo no início, observou-se que, a maioria dos pacientes eram homens, com idade entre 50 e 59 anos. Cerca de 50% possuía comorbidades, sendo as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares as mais prevalentes (40%)⁵⁰. No presente estudo, o perfil demográfico dos pacientes internados durante o período Pandêmico foi semelhante, com predomínio do sexo masculino, mesmo que discreto (Figura 1), mas com uma faixa etária pouco mais velha, entre 60 e 69 anos (Figura 2). Porém, ao comparar com o período Pré-pandêmico, viu-se que o padrão de pacientes que necessitaram de internação na terapia intensiva era o mesmo, o que se traduz em ausência de mudança pela COVID-19, pelo menos nestas variáveis.

Entretanto, as comorbidades relatadas foram diferentes. No presente estudo, apesar do grupo denominado como Outras comorbidades ter sido o mais frequente em ambos períodos, as doenças cardiovasculares foram incluídas no mesmo, justamente por conta da baixa frequência descrita em prontuário médico. Além disso, conforme apresentado na Figura 3, viu-se uma redução da proporção do grupo Outras comorbidades para o período Pandêmico, o que reflete na diminuição da variabilidade de doenças prévias apresentadas pelos pacientes no mesmo.

Entre as comorbidades em destaque, viu-se aumento considerável, no período Pandêmico, dos pacientes com Obesidade (vide Tabela 1). De fato, YANG; MA; LEI, (2020) demonstrou que, além do risco de infecção pelo SARS-CoV2 ser maior em pessoas com obesidade, aqueles com um índice de massa corporal (IMC) entre 25- 29,9, $IMC \geq 30$ e $IMC \geq 35$ apresentaram maiores taxas de admissão hospitalar. Já em relação às outras comorbidades relatadas no presente estudo, estas permaneceram com proporção semelhante entre os períodos, exceto pela redução na frequência de Cirrose hepática e Tabagismo (Tabela 1). Até mesmo Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM), nas quais se esperava um aumento, tiveram proporções parecidas entre os períodos, algo que representa um perfil de pacientes um pouco discrepante de alguns estudos, nos quais estas foram relatadas como as principais comorbidades entre portadores de COVID-19 com indicação de internação hospitalar⁵¹.

Vale ressaltar que, mesmo que os períodos de estudo tenham sido definidos a partir da declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS) de estado de pandemia pela COVID-19, em março de 2020, ainda houveram alguns dias sem internação de pacientes com a doença. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) realizou a primeira internação de um caso confirmado de COVID-19 na UTI apenas em maio de 2020. Esta transição, que compõe os primeiros meses do período Pandêmico, resultou tanto em um menor fluxo de pacientes para UTI, quanto na permanência de outros negativos para SARS-CoV2 na mesma, explicando os 9.3% de pacientes sem a doença incluídos no período Pandêmico (Tabela 2).

Além disso, por mais que os dois períodos tenham duração de 18 meses, o número de pacientes foi consideravelmente diferente, com $n=760$ no período Pré-pandêmico e $n=401$ no Pandêmico (Tabela 2). Esperava-se que, em Ribeirão Preto, a doença tivesse um comportamento parecido com o que era relatado em outros países, principalmente na velocidade de transmissão. Porém, nos primeiros três meses de pandemia (março a maio de 2020), houveram apenas 1011 casos confirmados de Síndrome Gripal (SG) e 149 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19⁵². Paralelamente, outros hospitais passaram a aceitar pacientes com COVID-19, e o próprio HCFMRP-USP abriu novas UTIs para comportar maior número de pacientes, o que também influencia em menor tamanho amostral para o período Pandêmico.

Outra potencial justificativa para a diferença amostral entre os períodos do estudo, consiste nas causas que levaram os pacientes para os leitos de terapia intensiva, e o tempo de permanência nos mesmos. No presente estudo, viu-se diferença significativa entre a proporção das indicações para encaminhamento à UTI (Tabela 5), com redução na variabilidade de indicações para o período Pandêmico, demonstrada pela redução nos grupos Choque, Pós operatório e Outras; associada ao aumento importante da indicação por Insuficiência Respiratória (Figura 5), que se tornou 73.6% das mesmas durante a pandemia.

Como a COVID-19 era uma doença nova e, na época, não se sabia como trata-la, várias medidas para controle de transmissão foram instituídas, tais como uso obrigatório de máscaras, boa prática de higienização das mãos e distanciamento social, este último em maior magnitude, denominado como Lockdown⁵³. Consequentemente, em Ribeirão Preto, assim como em outras cidades, atendimentos e cirurgias de rotina foram suspensos, o que refletiu diretamente na mudança das indicações para internação na UTI citadas acima.

Conforme a pandemia progredia, o número de casos confirmados aumentava e as internações também. Em uma série retrospectiva de casos de pacientes com COVID-19 realizada na Itália por GRASSELLI et al (2020), foi demonstrando que, entre os pacientes que eram admitidos na UTI, 88% necessitavam de suporte ventilatório por meio de intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica (VM) devido a hipoxemia grave. Este padrão também foi demonstrado neste estudo, com predomínio das internações na UTI por Insuficiência respiratória.

Assim como foi visto em outros estudos, os pacientes com COVID-19 em cuidados intensivos, necessitavam de maior suporte ventilatório e outros dispositivos invasivos, com um tempo médio de permanência na UTI de 21 dias (variação de 13 a 36 dias), com relação direta entre a gravidade da SRAG e o tempo de internação⁵⁴. No presente estudo, apesar do tempo médio de internação ter sido pouco menor (13.5 dias) em comparação aos outros, ainda se mostrou maior que no período Pré-pandêmico (tabela 6). Isto, associado com a mudança nas indicações para internação na UTI, levou a redução da rotatividade dos leitos, culminando, enfim, com a diferença amostral entre os períodos.

A última característica valorizada para a formulação do perfil demográfico deste estudo foi o registro de uso de antibióticos previamente à internação na UTI. Após análise comparativa, viu-se aumento relevante apenas do uso de Ceftriaxona durante o período pandêmico (Tabela 4). Podemos considerar que o presente resultado acompanhou outros estudos publicados. Por exemplo, em um estudo conduzido por MARTINEZ-GUERRA et al., (2021), no México, os antibióticos com maior frequência de prescrição para os pacientes com COVID-19, que evoluíam com gravidade, mas que ainda não haviam sido internados na UTI, foram Amoxicilina-clavulanato e Ceftriaxona, com cobertura para germes atípicos (exemplo: macrolídeos)⁵⁵.

Como em nosso estudo foi priorizada especificamente a análise da Ceftriaxona, os antibióticos da classe dos macrolídeos (Azitromicina e Claritromicina) e Amoxicilina-clavulanato foram incluídos no grupo Outros (Figura 4), o que pode justificar seu aumento no período Pandêmico.

5.2. Frequência de prescrição de antibióticos na UTI

A realidade da prescrição antimicrobiana empírica já existia antes da COVID-19. A UTI consiste em um ambiente único, separado do restante do hospital por abrigar pacientes graves, com múltiplas indicações para internação. Frequentemente, os pacientes apresentam sinais

julgados como infecciosos (exemplo: febre), mas sem estarem de fato infectados, o que torna essa diferenciação um desafio para o médico intensivista. Diante da complexidade e gravidade dos pacientes, a equipe médica tende a optar pela prescrição do antibiótico de forma empírica, para proteger os pacientes de complicações imediatas, como uma infecção. Isto acarreta uma alta taxa de uso de antibióticos na UTI, chegando a até 70% dos pacientes, mesmo que até grande parte deles não tenham uma infecção microbiologicamente confirmada⁵⁶.

Ao analisar especificamente o padrão de prescrição médica na UTI durante o período Pré-pandêmico, viu-se que a UTI do HCFMRP-USP, encontrava-se nessa mesma realidade e, já exibia altas taxas de uso de antimicrobianos em seus pacientes, em torno de 67%, conforme demonstrado na Tabela 7. Porém, quando se compara este resultado com o período Pandêmico, vê-se que, a proporção de pacientes internados que receberam algum antibiótico tornou-se maior ainda (85%), sendo que esta diferença foi estatisticamente relevante e implica que houve um impacto da pandemia pela COVID-19 nesta variável.

O aumento na prescrição de antimicrobianos para os pacientes da UTI durante a pandemia pode ser justificada pela gravidade dos pacientes, somada com a dificuldade na diferenciação do quadro viral e bacteriano, e ausência de estudos que demonstrassem as reais taxas de coinfeção bacteriana. Tanto que, no Guideline da Surviving Sepsis Campaign para manejo de pacientes críticos com COVID-19 (SSC-COVID-19) disponibilizado em 2020 sugeria que, para pacientes com COVID-19 que necessitaram de VM por insuficiência respiratória (IRpa), fosse prescrito antibioticoterapia empírica, ao invés de nenhuma⁵⁷. Vale ressaltar que, na época, como não haviam estudos feitos em pacientes com COVID-19, as recomendações eram baseadas e extrapoladas a partir de outras doenças virais, como na Influenza.

Porém, o mesmo Guideline, também recomendava que a terapia antimicrobiana fosse reavaliada diariamente, objetivando o descalonamento ou até mesmo retirada dos antibióticos. Neste estudo, não é possível inferir sobre as práticas de descalonamento ou suspensão de antibióticos, porque, além de não ter sido nosso objetivo específico, foram valorizados para análise somente antimicrobianos específicos e relacionados com o tratamento de bactérias gram-negativas. Portanto, foi avaliada e comparada a proporção de prescrição de antibióticos específicos.

Ao comparar os períodos de estudo, foram vistas algumas alterações importantes de padrão de prescrição. A categoria denominada Outros, que engloba todos os outros antibióticos

que não foram definidos para análise específica, teve redução importante entre os períodos (11.3% para 9.6%), o que se traduz na diminuição da variabilidade dos antibióticos utilizados na UTI. Acreditamos que isso pode ter sido influenciado pela mudança do perfil de pacientes internados, pelas classes de antibióticos utilizados por eles previamente à UTI, e pela possível mudança no perfil microbiológico do setor.

Quando se trata de cada antibiótico separadamente, a análise comparativa entre o período Pré-pandêmico e período Pandêmico, mostrou aumento significativo na frequência de prescrição de Ceftriaxona (9.9% para 37.4%) durante a pandemia, em conjunto com Polimixina B, Meropenem e Ceftazidima-avibactam (Figura 6). As duas primeiras medicações apresentaram aumento mais expressivo em comparação às outras. O maior uso de Ceftriaxona durante a pandemia se mostrou uma tendência entre os países, então já era um resultado esperado para a UTI do HCFMRP. Por exemplo, em um estudo conduzido no Japão, com objetivo de elucidar o padrão de antibióticos prescritos para pacientes com COVID-19, demonstrou que o antimicrobiano mais prescrito para pacientes internados foi Ceftriaxona⁵⁸.

No que tange à maior frequência de prescrição dos antibióticos descritos acima, acreditamos que pode ter sido influenciado diretamente pela mudança do perfil microbiológico das culturas coletadas a partir dos pacientes ao longo da pandemia. Vale ressaltar que, o Meropenem, apesar do aumento relevante, já era um antibiótico prescrito com determinada frequência antes da pandemia, conforme exposto na Tabela 7, refletindo pouco impacto pela mesma. Já em relação ao Ceftazidima-avibactam, acreditamos que o resultado mostrado pela análise estatística tenha sido influenciado pela variação do perfil de resistência antimicrobiano durante a pandemia, mas também pelo fato de que o antibiótico não estava disponível na instituição em boa parte do período Pré-pandêmico, e passou a fazer parte dos antibióticos padronizados apenas em 2021.

Por fim, a ausência de variação na frequência de prescrição dos antibióticos Piperacilina-tazobactam, Amicacina e Gentamicina entre os períodos, demonstra a ausência de impacto da pandemia pela COVID-19, visto que eles já não representavam grandes proporções da prescrição médica anteriormente (vide tabela 7).

5.3 Densidade de Incidência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)

Um dos objetivos centrais deste estudo foi avaliar o possível impacto da pandemia pela COVID-19 na incidência das IRAS. Primeiramente, deve ser dada atenção aos componentes do cálculo das IRAS para ambos os períodos (Tabela 8). A variável denominada como pacientes-

dia foi semelhante entre os períodos, apesar da diferença amostral e, isso se deve ao maior tempo de ocupação do leito pelos pacientes com COVID-19. Além disso, um componente importante e com impacto direto no cálculo do indicador de DI de IRAS, é o chamado dispositivo-dia, sendo que para cada dispositivo há uma conta separada.

O dispositivo-dia representa a intensidade de exposição do paciente a cada dispositivo específico. Ao analisar cada um individualmente, conforme exposto na Tabela 8, viu-se que a exposição a todos os dispositivos foi maior no período Pandêmico, principalmente à VM. O número de ventilações- dia (VM-dia) resulta da somatória de todos os pacientes que estavam sob ventilação mecânica durante um dia de internação na UTI, sendo assim, quanto maior o número de pacientes sob ventilação mecânica ao longo dos dias, maior será a contagem final do indicador. O aumento desta variável no período pandêmico já era esperado, justamente pela maior indicação de terapia intensiva para o paciente com COVID-19 ser insuficiência respiratória (IR) e, conseqüente maior necessidade de suporte ventilatório invasivo.

A partir do estudo de cada sítio de IRAS, obtivemos um resultado diferente. A IPCS demonstrou ser a notificação predominante em ambos os períodos. Importante ressaltar que, o número de notificações de IPCS para UTI do HCFMRP-USP pode ser considerado alto, mesmo antes da pandemia, principalmente quando comparado a números nacionais. Dados disponibilizados anualmente pela ANVISA, mostraram que a DI de IPCS entre os anos de 2018 e 2019 era de 4,1 IPCS por 1.000 CVC/dia e 3,9 1.000 CVC/dia, respectivamente; e permaneceram na mesma faixa nos anos de 2020 e 2021 (4,3 1.000 CVC/dia e 5,2 1.000 CVC/dia, respectivamente)¹⁰. Em comparação com os boletins nacionais, não houve aumento na DI de IPCS na UTI do HCFMRP-USP escolhida para este estudo. Tal resultado pode ter ocorrido pelo uso obrigatório de Equipamento de Proteção Individual (EPI), melhores cuidados com o acesso e a maior facilidade de troca ou retirada do mesmo.

No que tange à PAV, em nosso estudo, este foi o único sítio de infecção com real aumento após o advento da pandemia pela COVID-19 (Figura 7). Este resultado acompanha tanto o padrão nacional, quanto internacional. Dados da ANVISA mostraram a curva de aumento acentuado na DI de PAV entre os anos de 2020 e 2021, maior neste último ¹⁰. Paralelamente, CONWAY MORRIS et al (2022), a partir de um estudo multicêntrico internacional, também mostrou a PAV como a infecção mais comum entre pacientes críticos com COVID-19⁵⁹. Acreditamos que o aumento da DI de PAV durante a pandemia foi consequência da maior exposição dos pacientes à intubação orotraqueal e ventilação invasiva, que foi prolongada devido à gravidade dos pacientes e dificuldade de desmame ventilatório.

Por fim, na avaliação da ITU-CA, esta infecção era ausente no período Pré-pandêmico e foi notificada algumas vezes durante a pandemia; algo que pode ter sido relacionado a maior tempo de uso de sonda vesical de demora (SVD). De fato, este sítio já apresentava baixa DI nos anos anteriores, e permaneceu baixo no Brasil⁶⁰.

5.4 Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

Sabe-se que, desde os anos 90, os bacilos gram-negativos (BGN) se tornaram importantes germes implicados nas IRAS, e que a emergência de cepas resistentes a antibióticos de escolha para seu tratamento se tornou um problema global¹⁵. Entre os BGN, nosso estudo selecionou apenas *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*.

Primeiramente, foram avaliados os tipos de amostras coletadas em ambos os períodos (Tabela 10). No total, o número de coletas foi maior no período Pandêmico (n= 2448) do que no Pré-pandêmico (n= 1783), mesmo menos pacientes internados, o que se traduz em maior números de coletas e diversidade de amostras para um mesmo paciente. As amostras de sangue periférico foram predominantes em ambos os períodos e, em segundo lugar, as de LBA, com aumento na proporção desta última no período Pandêmico, podendo este ser justificado pelos episódios de piora ventilatória dos pacientes com COVID-19 e a dificuldade de diferenciar a mesma entre o curso natural da doença e uma possível infecção bacteriana.

Ao analisar os resultados das culturas especificamente para BGN, viu-se proporção total parecida entre os períodos (Figura 8). Já para cada tipo de amostra, viu-se predomínio de crescimento de germes gram-negativos em amostras de LBA (Figura 9). O presente resultado também foi apresentado por outras instituições. DE BRUYN et al (2022) estudou o perfil microbiológico das IRAS em uma UTI de um hospital na Bélgica, que também mostrou maior proporção de BGN em culturas de LBA⁶¹.

Apesar do descrito acima, para melhor análise, a prevalência das bactérias de interesse foi calculada utilizando o total de culturas por paciente. Conforme exposto na Tabela 11, a prevalência de ambas as bactérias aumentou consideravelmente para o período Pandêmico, inclusive com porcentagens parecidas. A comparação com dados estaduais não pode ser realizada completamente, visto ausência do perfil microbiológico para PAV nos boletins da ANVISA. Podemos apenas inferir que, assim como em nosso estudo, pode ter havido paralelo aumento da prevalência de *K.pneumoniae* e *A.baumannii* especificamente para IPCS durante a pandemia¹⁰.

Acreditamos que este aumento ocorreu pelo maior tempo de internação na UTI durante o período Pandêmico, com consequente maior exposição a dispositivos invasivos. Além disso, também acreditamos que pode ter sido decorrente da maior manipulação destes pacientes pelos profissionais de saúde entre banhos, pronas e trocas, nas quais pode ter ocorrido quebra de barreira de contato, mesmo com a utilização do EPI. Porém, estes últimos não puderam ser avaliados pelo nosso estudo.

5.5 Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*

Além da prevalência das bactérias de interesse, um ponto fundamental do presente estudo foi avaliar a mudança no perfil de resistência antimicrobiana das mesmas, e se houve impacto da pandemia pela COVID-19. Acreditamos que os resultados apresentados abaixo possam ter sido decorrentes da maior vulnerabilidade dos pacientes com COVID-19, com maior exposição a dispositivos invasivos e dependência dos profissionais de saúde, mas também, em grande parte, da exposição a antibióticos de amplo espectro.

A correlação entre o consumo de antimicrobianos e a emergência de BGN multidroga resistentes já foi demonstrada em outros estudos. Um estudo retrospectivo realizado em um hospital terciário, entre os anos de 2012 a 2019, na China, mostrou correlação significativa entre o uso de carbapenêmicos e a emergência de BGN resistentes a eles, especialmente *A. baumannii*¹⁵. Paralelamente, outro estudo realizado em período semelhante (2012 a 2018), em um hospital terciário no Brasil, também demonstrou forte associação do uso prévio de antibióticos e ascensão de germes MDR, tendo como principais patógenos isolados no estudo *K.pneumoniae* e *A. baumannii*⁶².

Sendo assim, o aumento da prescrição empírica de antimicrobianos durante a pandemia pela COVID-19, pode ter correlação direta com o aumento da proporção de cepas multidroga resistentes. A partir de nossos resultados, acreditamos que a pandemia pela COVID-19 exerceu maior impacto sobre o perfil de resistência antimicrobiana em cepas de *K. pneumoniae*, do que *A. baumannii*.

5.5.1. *Klebsiella pneumoniae*

Ao realizar análise geral das culturas com crescimento de *K.pneumoniae*, viu-se que as principais mudanças em seu perfil de resistência foram relacionadas ao Meropenem, Polimixina B, Ceftazidima-avibactam e aos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina). Quando se analisou a resistência ao Meropenem, viu-se que a mudança mais relevante ocorreu para

amostras de LBA, com aumento significativo da proporção de cepas resistentes a este antibiótico nas amostras coletadas durante o período pandêmico (Tabela 12).

Por outro lado, quando se trata de resistência à Polimixina B, os resultados mostraram aumento relevante na proporção de cepas resistentes a este antibiótico tanto nas amostras de LBA, quanto nas de urina de sonda vesical. Um outro estudo realizado no HCFMRP-USP, por GASPAR et al (2022), demonstrou um aumento na DI de *K. pneumoniae* resistente à Polimixina B nos meses de setembro a novembro de 2020, caracterizando um surto de infecções por este germe naquele período da pandemia. Quando comparados ambos estudos, nosso utilizou apenas uma UTI e por um espaço de tempo maior, enquanto que o outro mostrou resultados para todo hospital e em vários tipos de amostras de cultura. Porém, em ambos foi demonstrado aumento preocupante de cepas de *K. pneumoniae* resistentes à Polimixina B.

Em relação ao antimicrobiano Ceftazidima-avibactam, em ambos os períodos, a taxa de resistência para *K. pneumoniae* permaneceu em zero. Entretanto, descrever o real perfil de resistência a este antibiótico não foi possível, visto que não era rotina para o laboratório de microbiologia testar o mesmo. Inclusive, este antimicrobiano em específico, passou a ser prescrito no HCFMRP-USP em meados de 2019, que também contribuiu para ausência de resistência ao mesmo.

Por fim, o perfil de resistência de *K. pneumoniae* em relação aos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina), também sofreu impacto com a COVID-19. O aumento na proporção de cepas resistentes a ambos antibióticos da classe foi visto para amostras de urina de sonda vesical, sangue periférico e LBA. Apesar de não serem utilizados em monoterapia para tratamento de infecções sistêmicas por bactérias gram-negativas, acreditamos que a perda desta classe também contribuiu para piora do cenário de resistência antimicrobiana.

5.5.2. *Acinetobacter baumannii*

Em relação ao perfil de resistência antimicrobiana de *A. baumannii*, poucas mudanças ocorreram após a pandemia. A única mudança significativa demonstrada pelo presente estudo, foi em relação aos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina), com aumento da proporção de cepas resistentes aos mesmos, isoladas em amostras de LBA e sangue periférico.

No presente estudo, não foi observado mudança relacionada ao Meropenem, devido a alta taxa de cepas resistentes já presentes na instituição no período Pré-pandêmico. Tal fato diferencia a evolução da UTI de estudo em relação a outras. Um estudo retrospectivo

observacional realizado em um hospital de São Paulo, mostrou aumento importante de cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos durante a pandemia pela COVID-19⁶³.

O mesmo racional se manteve para a classe das cefalosporinas, com manutenção da alta taxa de resistência entre os períodos. Por outro lado, nossas cepas de *A. baumannii* mantiveram sensibilidade à Polimixina B entre os períodos. Em última instância, vale ressaltar que o antibiótico Ceftazidima-avibactam não faz parte do antibiograma de espécies de *Acinetobacter spp.*, pois não tem ação contra elas.

5.6. Limitações

O presente estudo teve como principal limitação, o uso de dados referentes apenas a uma Unidade de Terapia Intensiva e, conseqüentemente, apresentou resultados que não refletem a epidemiologia do cenário da terapia intensiva presente no hospital como um todo. Isso aconteceu pelo fato de que as outras UTIs (e as aquelas criadas durante o período pandêmico), não realizavam o preenchimento rotineiro dos checklists necessários para a formulação dos relatórios pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), o que levou a irregularidade de dados.

Além disso, também não foi possível avaliar diretamente outros possíveis fatores de risco para aumento de IRAS e germes MDR durante a pandemia, tais como frequência de pronas, banhos, trocas e manipulação de dispositivos invasivos. Como este foi um estudo retrospectivo, houve grande dependência da boa descrição das práticas de assistência em prontuário médico. A escassez dessas descrições impossibilitou a análise fidedigna destas variáveis.

Por fim, como os dados sobre as infecções foram retirados de relatórios já preenchidos anteriormente pela CCIH, e para várias notificações não havia a bactéria relacionada, o presente estudo não conseguiu avaliar a densidade de incidência de infecções diretamente causadas por *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Da mesma forma, em nosso estudo, conseguimos demonstrar apenas a mudança da frequência de prescrição de antimicrobianos na UTI, sem relação com real consumo calculado pela Dose Diária Definida (DDD).

6. Conclusões

A partir dos resultados obtidos por este trabalho, é possível inferir que houve impacto da pandemia pela COVID-19, tanto na Densidade de Incidência das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, quanto na prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* entre os pacientes da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP).

Entre as infecções, houve impacto somente para Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica, com aumento importante da mesma durante a pandemia. Já entre as bactérias gram-negativas, houve aumento da prevalência de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*.

Por fim, podemos concluir que a pandemia pela COVID-19 também influenciou a mudança do perfil de resistência antimicrobiana das bactérias destacadas. A maior variação se deu no perfil de *Klebsiella pneumoniae*, com aumento na proporção de cepas resistentes a antibióticos de maior espectro, como Meropenem, Polimixina B, Amicacina e Gentamicina. Já para *Acinetobacter baumannii*, o impacto ocorreu em menor magnitude, com aumento da resistência apenas para Amicacina e Gentamicina.

A resistência antimicrobiana, que já se mostrava como importante crise de saúde pública antes do advento da pandemia pela COVID-19, também foi agravada pela mesma. Diante disso, torna-se necessário o reforço de medidas de controle de infecção, especialmente uso racional de antimicrobianos, o que representa desafio diário da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

7.Bibliografia

1-SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, p. 31-37, 1 dez.2016.

2-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Member States information session on infection prevention and control (IPC). **Overview of the IPC situation Worldwide: highlights of achievement and gaps**. Março 2022. Disponível em: https://apps.who.int/gb/MSPI/pdf_files/2022/03/Item1_07-03.pdf. Acesso em: 04 de janeiro de 2023.

3-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global report on infection and prevention control**. OMS, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>. Acesso em: 05 de janeiro de 2023

4- VINCENT, J.-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. **The Lancet**, v. 361, n. 9374, p. 2068-2077, jun. 2003.

5- KOLLEF, M.H. et al. Nosocomial infection. **Critical care medicine**, v. 49, n. 2, pg. 169-187, 14 jan. 2021.

6- VINCENT, J.-L., et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **JAMA**, v. 302, n. 21, p. 2323, 2 dez. 2009.

7- VINCENT, J.-L., et al. Prevalence and outcomes of infections among patients in intensive care units in 2017. **JAMA**, v. 323, n. 15, p. 1478 - 1487, 21 abr. 2020.

8- SILVA, E. et al. Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 2, p. 143-150, jun. 2012.

9- BRAGA, I. A. et al. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. **Journal of Hospital Infection**, v. 99, n. 3, p. 318–324, jul. 2018.

10- MAGILL, S. S. et al. Changes in Prevalence of Health Care- Associated Infections in U.S Hospitals. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 18, p. 1732-1744, nov. 2018.

- 11-DESPOTOVIC, A. et al. Hospital acquired infections in the adult intensive care unit- Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. **American Journal of Infection Control**, v. 48, n. 10, p. 1211-1215, out. 2020.
- 12- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025. ANVISA. Brasília, 05 mar. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras_2021_2025.pdf. Acesso em: 04 jan. 2023
- 13- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde. 1st ed. Brasília, Brasil: ANVISA; 2013.
- 14- SCHABERG, D. R.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. 3, p. S72-S75, set. 1991.
- 15- WEINSTEIN, R. A.; GAYNES R.; EDWARDS, J. R. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 6, p. 848-854, 15 set. 2005.
- 16- VINCENT, J. L. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. **JAMA**, v.274, n. 8, p. 634-644, 23 ago. 1995 Agosto, 1995.
- 17- MAGIORAKOS, A-P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal of interim standard definitions of acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 268-81, 2012.
- 18- ANG, H.; SUN, X. Risk factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria infection in intensive care units: A meta-analysis. **International Journal of Nursing Practice**, v. 24, n. 4, p. e12644, 25 mar. 2018.
- 19- ANDRADE, L.N.; COSTA DARINI, A.L. Beta-lactamase-producing gram-negative bacilli: which bla bla bla is this?. **Journal of Infection Control**, v. 6, n.1, p. 16-25, jan, 2017.
- 20- SADER,H. S. et al. Evaluation of the in vitro activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals by using the Etest. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 28, n. 2, p. 87-92, jun. 1997.
- 21- BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 7 dez. 2009.

- 22- HARRIS, P. N. A.; TMBYAH, P. A.; PATERSON, D. L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 475–485, abr. 2015.
- 23- JONES, R. N.; MARSHALL, S. A. Antimicrobial activity of cefepime tested against nush group I β -lactamase-producing strains resistant to ceftazidime a multilaboratory national and international clinical isolate study. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 19, n. 1, p. 33-38, maio 1994.
- 24- MONTEIRO, J. et al. First Report of KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 333–334, jan. 2009.
- 25- NORDMANN, P.; POIREL, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 8, n. 6, p. 321-331, jun. 2002.
- 26-SOUZA GUSATTI C. et al. First occurrence of bla OXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical sample in Southern Brazil. **Brazil Journal and Microbiology**. v.43, n.1, p.243-246. Jan.2012.
- 27- GALES, A. C. et al. Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. s2, p. S104-S113, 15 maio 2001
- 28- PAGANO, M. et al. Comparative Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Sequence Types in Southern Brazil: From the First Outbreak (2007-2008) to the Endemic Period (2013-2014). **Microbial Drug Resistance**, v.25, n.4, p.538-542, maio 2019
- 29- MARTINS, A. F. et al. High endemic levels of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitals in southern Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 40, n.2, p. 108-112, mar. 2012
- 30- DOI, Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.69, n.Supplement_7, p. S565-S575, 13 nov. 2019.

- 31- BORTOLLETI, F. et al. Polymyxin B Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.22, n.10, p. 1849-1851, out. 2016.
- 32- LIMA, W. G. et al. Rate of polymyxin resistance among *Acinetobacter baumannii* recovered from hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 39, n. 8, p. 1427-1438, 12 jun.2020.
- 33- GENTELUCI, G. L. et al. Emergence of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* in hospitals in Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2016.
- 34- PEREZ, L. R. R. et al. A four-year follow-up survey of antimicrobial resistance among *Acinetobacter baumannii* complex from inpatients in Southern Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 49, n.12, p.150-1505, dez.2021
- 35- ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pnumoniae in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v.382, n.8, 24 jan. 2020.
- 36- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, 28 fev.2020.
- 37- RUUSKANEN, O. et al. Viral pneumonia. **Lancet (London, England)**, v. 377, n. 9773, p. 1264-75, 2011.
- 38- RAWSON, T. M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, 2 maio 2020.
- 39- LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, jan. 2021.
- 40- GOYAL, P. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 IN New York City. **New England Journal of Medicine**, 17 abr. 2020.
- 41- GRASSELLI, G. et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. **CHEST**, v. 0, n. 0, 12 abr. 2021.
- 42- CAIAZZO, L. et al. Secondary Infections in Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. **Antibiotics**, v. 11, n.11, p.1598, 11 nov. 2022.
- 43- COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. 14 jun. 2022
- 44- LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, dez. 2022.

- 45- KARIYAWASAM, R. M. et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019- June 2021). **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 11, n. 1, 7 mar. 2022
- 46- PEREZ, S. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions – New Jersey, February – July 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, 2020.
- 47- SILVA, A. R. O. DA et al. Transitional impact *Acinetobacter baumannii* MDR infections in 5 Brazilian ICUs in 2020. **American Journal of Infection Control**, v. 50, n. 2, p. 239-240, fev.2022.
- 48- MEDRZYCKA-DABROWSKA, W. et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in ICU COVID-19 Patients – A Scoping Review. **Journal of Clinical Medicine**, v.10, n. 10, p. 2067, 12 maio 2021
- 49- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.
- 50- CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumoniae in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, jan. 2020.
- 51-YANG, J.; MA, Z.; LEI, Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiology and Infection*, v. 149, 22 dez. 2020.
- 52-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SIVEP-Gripe e Sistema Municipal de Agravos DVE/DEVISA/SMS-RP. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssauade/boletim/31-05-2020.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2023.
- 53- TALIC, S. et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 375, n. 8315, p. e068302, 18 nov. 2021.
- 54- Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, 29 out. 2020.
- 55- PANDOLFO, A. M. et al. Understanding decisions about antibiotic prescribing in ICU: an application of the Necessity Concerns Framework. **BMJ Quality & Safety**, v. 31, n. 3, p. 199-210, 7 jun. 2021.

- 56- ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf>>.
- 57- MARTINEZ-GUERRA, B. A. et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, v. 10, n. 2, p. 182, 11 fev. 2021. >>> MARTINEZ-GUERRA et al., 2021.
- 58- HAMADA, S. et al. Prevalence and characteristics of antibiotic prescription for acute COVID-19 patients in Japan. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 26 dez. 2022.
- 59- Boletins e relatórios. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>.
- 60- CONWAY MORRIS, A. et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. **Critical Care**, v. 26, n. 1, 3 ago.2022.
- 61- DE BRUYN, A. et al. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, 2 mar. 2022.
- 62- GASPAR, G. G. et al. Nosocomial Outbreak of Extensively Drug-Resistant (Polymyxin B and Carbapenem) *Klebsiella pneumoniae* in a Collapsed University Hospital Due to COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, v. 11, n. 6, p. 814, 17 jun. 2022.
- 63- LIANG, C. et al. Trends and correlation between antibacterial consumption and carbapenem resistance in gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China from 2012 to 2019. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 17 maio 2021.
- 64- QUILLICI, M. C. B. et al. Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. **Journal of Medical Microbiology**, v. 70, n. 1 jan. 2021.
- 65- POLLY, M. et al. 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**, v. 50, n. 1, p. 32-38, 1 jan. 2022.

Anexo A: Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

PAV Definida Clinicamente
<p>Paciente em ventilação mecânica (VM) por um período maior que dois dias de calendário (sendo que o D1 é o dia de início da VM) e que na data da infecção o paciente estava em VM ou o ventilador mecânico havia sido removido no dia anterior.</p> <p>E</p> <p>Com doença cardíaca ou pulmonar de base* com DOIS ou mais exames de imagens** seriados com um dos seguintes achados novo e persistente ou progressivo e persistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltrado ○ Opacificação ○ Cavitação <p>E</p> <p>Pelo menos UM dos sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Febre (temperatura: >38°C), sem outra causa associada. ○ Leucopenia (< 4000 cel/mm³) ou leucocitose (> 12000 cel/mm³). ○ Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes ≥70 anos. <p>E</p> <p>Pelo menos DOIS dos sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração. ○ Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo PaO₂/ FiO₂ < 240 ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios). ○ Ausculta com roncocal ou estertores. ○ Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia. <p>E</p> <p>Os sinais/sintomas e exames de imagens ocorreram no Período de Janela de Infecção.</p>

Anexo A: Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

PAV Definida Microbiologicamente
<p>Paciente em ventilação mecânica (VM) por um período maior que dois dias de calendário (sendo que o D1 é o dia de início da VM) e que na data da infecção o paciente estava em VM ou o ventilador mecânico havia sido removido no dia anterior.</p> <p>E</p> <p>COM doença cardíaca ou pulmonar de base* com DOIS ou mais exames de imagens** seriados com um dos seguintes achados novo e persistente ou progressivo e persistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infiltrado ○ Opacificação ○ Cavitação <p>E</p> <p>Pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Febre (temperatura > 38°C), sem outra causa associada. ○ Leucopenia (< 4000 cel/mm³) ou leucocitose (> 12000 cel/mm³). ○ Alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes ≥70 anos. <p>E</p> <p>Pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração. ○ Piora da troca gasosa (dessaturação, como por exemplo PaO₂/ FiO₂ < 240) ou aumento da oferta de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios. ○ Ausculta com roncosp ou estertores ○ Início ou piora da tosse ou dispneia ou taquipneia. <p>E</p> <p>Pelo menos UM dos resultados abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção. ○ Cultura positiva do líquido pleural. ○ Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar obtida por procedimento com mínimo potencial de contaminação (lavado broncoalveolar, escovado protegido e aspirado endotraqueal).

Fonte: Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N°02/2021, 30 de março de 2021

PAV em pacientes adultos com COVID-19

Paciente com diagnóstico de COVID-19 submetido a ventilação mecânica que após um período de estabilidade ou melhora das trocas gasosas e afebril por pelo menos 2 dias consecutivos, apresente pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre (temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$) sem outra causa associada.
- Surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração.
- Piora da troca gasosa^{*}, dessaturação ou aumento da demanda de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios, por pelo menos 2 dias.

E

Pelo menos um dos critérios abaixo:

- Hemocultura positiva, sem outro foco de infecção
- Cultura positiva do líquido pleural
- Cultura quantitativa positiva de secreção pulmonar maior ou igual a 10^5 UFC/mL para bactérias obtidas por procedimento com menor potencial de contaminação (lavado broncoalveolar ou aspirado endotraqueal)
- Antígeno urinário positivo para *Legionella* spp. ou pesquisa de *Chlamydomphila* ou *Mycoplasma* identificados a partir testes microbiológicos ou sorológico
- Identificação de *Aspergillus* spp. em secreção traqueal ou pesquisa positiva de galactomanana na secreção ou sangue.

E

Os sinais/sintomas e os exames laboratoriais ocorreram no Período de Janela de Infecção

*aumento ≥ 3 cm H₂O na PEEP ou um aumento $\geq 20\%$ na fração mínima diária de oxigênio inspirado.

Fonte: Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº02/2021, 30 de março de 2021

Critério 1 – IPCSL causada por agente patogênico

Paciente > 28 dias em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior

E

Com agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas

E

O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso

Fonte: Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº02/2021, 30 de março de 2021

Critério 2 – IPCSL causada por agente contaminante de pele em paciente >1 ano

Paciente > 1 ano em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior

E

Apresenta pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas:

- Febre (>38°C)
- Calafrios
- Hipotensão (pressão sistólica ≤ 90 mmHg)

E

Duas ou mais hemoculturas, coletadas em momentos distintos* no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte, positivas para agentes contaminantes de pele: *Corynebacterium* spp. (exclui *C. diphtheriae*), *Bacillus* spp. (exclui *B. anthracis*), *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus* do grupo viridans, *Aerococcus* spp. e *Micrococcus* spp.

E

O microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso

E

Os sinais/sintomas e as hemoculturas positivas ocorreram no Período de Janela de Infecção.

*A frase "duas ou mais hemoculturas coletadas em momentos distintos" significa que as amostras de sangue de pelo menos duas coletas foram obtidas de forma separadas no mesmo dia ou em dias consecutivos OU que foram coletadas de forma a sugerir que houve dois preparos diferentes do sítio de coleta. Desta forma, reduz-se o risco de contaminações de coletas serem consideradas IPCS. Por exemplo, duas coletas de sangue de diferentes sítios (diferentes punções venosas, a combinação de uma punção venosa e coleta de um lúmen do cateter central, ou coleta de dois lúmens diferentes de um mesmo cateter central) ou de um mesmo sítio, coletadas em diferentes horários e preparadas de forma separadas.

Fonte: Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº02/2021, 30 de março de 2021

Anexo A: Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

ITU-AC em Pacientes > 1 ano
<p>Paciente > 1 ano em uso de cateter vesical de demora instalado por um período maior que dois dias (> 2) no calendário (sendo que o D1 é o dia da instalação do cateter) e que na data da infecção o paciente estava com o cateter instalado ou este havia sido removido no dia anterior.</p> <p>E</p> <p>Apresenta pelo menos UM dos seguintes sinais e sintomas, sem outras causas reconhecidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Febre (Temperatura: >38°C) ○ Dor ou desconforto suprapúbico ○ Dor ou desconforto lombar ○ Urgência miccional* ○ Aumento da frequência miccional* ○ Disúria* <p>E</p> <p>Possui cultura de urina positiva com até duas espécies microbianas** com $\geq 10^5$ UFC/mL.</p> <p>E</p> <p><u>Os sinais/sintomas e a primeira urocultura positiva ocorreram no Período de Janela de Infecção</u></p>
<p>* Em paciente que removeu o cateter no dia anterior à data da infecção.</p> <p>** Acima de duas espécies microbianas, há grande possibilidade de ter ocorrido contaminação da amostra.</p> <p>** Cultura de urina com isolamento apenas de <i>Candida</i> spp, levedura não especificada, fungos dimórficos ou parasitas não devem ser consideradas para o diagnóstico de ITU associada à cateter vesical de demora. Considerar esses microrganismos, para fins de notificação, apenas quando identificados na cultura de urina juntamente com outra espécie microbiana com $\geq 10^5$ UFC/mL.</p> <p>*** O indicador de ITU associado a cateter vesical de demora não é monitorado nacionalmente, uma vez que o uso desse dispositivo é raro nessa população.</p>

Fonte: Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº02/2021, 30 de março de 2021

