

Contribuição dos autores: JAM coleta, tabulação, delineamento do estudo, discussão dos achados e redação do manuscrito. AS coleta, tabulação, delineamento do estudo e redação do manuscrito. GCC discussão dos achados e elaboração do manuscrito. LM discussão dos achados e elaboração do manuscrito. BEL orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. JB orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:
Josemar Batista

E-mail:
josemar.batista@hotmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Não há

Recebido: 12/10/2021

Aprovado: 01/11/2022



Perfil bacteriano, resistência antimicrobiana e infecções secundárias em pacientes com Covid-19: revisão integrativa

Bacterial profile, antimicrobial resistance and secondary infections in patients with covid-19: an integrative review

Autores Juliana Aparecida Miqueletto¹; Andressa dos Santos¹; Giovanna Carstens Castellano¹; Larissa Marcondes¹; Bruna Eloise Lenhani¹; Josemar Batista¹

RESUMO

Introdução: Os pacientes acometidos pela COVID-19 estão suscetíveis a infecções bacterianas secundárias com consequente impacto clínico e óbitos. **Objetivo:** Analisar na literatura o perfil bacteriano, resistência antimicrobiana e as principais infecções secundárias ocorridas em pacientes adultos com COVID-19. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada em março de 2021 nas bases de dados LILACS, BDEF, IBICS e MEDLINE via portal da Biblioteca Virtual de Saúde, incluindo publicações originais e relatos de casos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol. **Resultados:** Dos 162 artigos encontrados, 18 foram incluídos na pesquisa. Destes, 10 (55,6%) encontraram resistência aos antimicrobianos em *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. Foram isoladas 11 e 10 espécies de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, respectivamente. Ao total, 550 infecções secundárias foram identificadas, com destaque para as respiratórias apontadas em 11 artigos (61,1%), seguidas das hematológicas em sete produções (38,9%). **Conclusão:** Observa-se que pacientes hospitalizados por COVID-19 estão vulneráveis à ocorrência de infecções secundárias e colonização por bactérias multirresistentes, com destaque para *aureus* e *pneumoniae*.

Palavras-chave: Infecções; Coinfecção; Farmacorresistência Bacteriana; COVID-19; Saúde do Adulto.

ABSTRACT

Introduction: The patients have been affected by COVID-19 are susceptible to secondary bacterial infections with consequent clinical impact and death. **Objective:** Analysis of the literature in respect to the bacterial profile, bacterial resistance and the main secondary infections in adult patients with COVID-19. **Method:** An integrative review of the literature conducted in March 2021 in LILACS, BDEF, IBICS and MEDLINE databases via the Virtual Health Library portal, including original publications and case reports available in Portuguese, English or Spanish. **Results:** Of the 162 articles found; 18 were included in the research. Of these, 10 (55.6%) reported antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and in *Klebsiella pneumoniae*. Eleven and 10 Gram-positive and Gram-negative bacteria were isolated, respectively. In a total, 550 secondary infections were identified, mainly respiratory infections reported in 11 articles (61.1%), followed by hematological infections in 7 productions (38.9%). **Conclusion:** It was observed that patients hospitalized for COVID-19 are vulnerable to the occurrence of secondary infections as well as colonization by multidrug-resistant bacteria, mainly *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*.

Keywords: Infections; Coinfection; Drug Resistance, Bacterial; COVID-19; Adult Health.

INTRODUÇÃO

O Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) persiste com elevada e sustentada transmissibilidade e infectividade entre a população. Teve início em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, alastrando-se por diversos países e tornando-se uma pandemia global¹. Esse vírus é causador da doença denominada de COVID-19, a qual acomete a população –

jovem a idosa – apresentando sua forma mais grave em pessoas de idade avançada e com comorbidades prévias².

O período de incubação entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas é, em média, de cinco a seis dias, no entanto, pode ocorrer de um até 14 dias. Geralmente, os sintomas iniciam-se como síndrome gripal, em que o paciente pode apresentar febre ou sintomas respiratórios, associados ou não à cefaleia, calafrios, dor de garganta, diarreia, anosmia, ageusia, mialgia e

fadiga. A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer a partir de 48 horas da infecção através de gotículas infecciosas que são liberadas através da fala; de forma direta, pessoa a pessoa, e/ou indireta, por meio das mãos contaminadas por objetos ou superfícies¹.

A adoção de medidas de higiene e precaução padrão reduzem a transmissibilidade viral; entretanto, com o passar do tempo o SARS-CoV-2 tende a sofrer mutações, acarretando em novas variantes com vantagens seletivas, com maior transmissibilidade e capacidade de evitar a resposta imune¹. Devido à COVID-19, muitos pacientes necessitam de ventilação mecânica, tornando-os suscetíveis às infecções bacterianas secundárias. Em março de 2020, em Wuhan, houve o primeiro relato desse tipo de infecção em 15% dos pacientes hospitalizados³. Em um centro de saúde norte-americano foi descrita a rápida disseminação de bactérias Gram-negativas e multirresistentes em pacientes com COVID-19⁴.

O maior risco de infecção secundária por bactérias multirresistentes, e com impactos clínicos relevantes, ocorre dentro de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), especialmente, para as unidades exclusivas para atendimento a pacientes com COVID-19, em que o sistema de saúde se encontra com dificuldades, seja pela sobrecarga de trabalho de profissionais, falta de recursos humanos qualificados, ou pela imunidade comprometida dos pacientes portadores do vírus⁵.

A situação é agravada pelo fato de vários profissionais de saúde, com destaque para a equipe de enfermagem, prestarem assistência concomitante a vários pacientes confirmados, ou não, com a doença. Soma-se a isso o uso elevado de antibióticos, baixa conformidade com a higiene das mãos, paramentação e/ou desparamentação, e também por limitações ambientais quanto à disponibilidade de serviços de apoio, inclusive para auxiliar na desinfecção de equipamentos e das unidades hospitalares⁵.

Apesar de meta-análise revelar prevalência de, aproximadamente, 14% de infecção bacteriana em pacientes criticamente enfermos com COVID-19⁶, há uma lacuna na literatura em relação às principais bactérias associadas a infecções precoces e tardias nessa população. Isto traz implicações relevantes para o diagnóstico e prescrição de antimicrobianos, em especial, pelo fato de os sintomas de infecção bacteriana secundária serem similares aos da infecção viral subjacente⁷⁻⁸.

Há de se destacar que antes da pandemia, os índices de resistência bacteriana eram alarmantes e persistem como um problema de saúde pública⁹. O uso crescente de antibióticos de forma empírica a pacientes com COVID-19 corrobora esse panorama. Desvelar as principais bactérias que possam resultar na ocorrência de infecções secundárias, contribui para melhorar a segurança do uso de antibióticos e o prognóstico desses pacientes com redução do tempo de internação, custos e óbitos.

Desta forma, a presente pesquisa teve por objetivo analisar, na literatura, o perfil bacteriano, resistência antimicrobiana e as principais infecções secundárias ocorridas em pacientes adultos com COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura⁹. A questão de pesquisa foi elaborada com base na estratégia PICO¹⁰. A população foi constituída por pacientes adultos com COVID-19 (P); o interesse, infecções secundárias, perfil bacteriano e de resistência antimicrobiana (I) e o contexto, hospitalar (Co). Desta forma, originou-se a seguinte questão de pesquisa: "Qual o perfil

bacteriano, de resistência antimicrobiana, e as principais infecções secundárias ocorridas em pacientes adultos com COVID-19 no contexto hospitalar?"

A coleta de dados ocorreu no mês de março de 2021, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados de Enfermagem (BDENF), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECs) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Utilizou-se o operador booleano AND e OR e os descritores foram selecionados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH) (Quadro suplementar 1).

Foram incluídos artigos originais e relatos de casos, disponíveis na íntegra e online, nos idiomas português e/ou espanhol e/ou inglês, com recorte temporal de publicação até 18 de março de 2021. Estudos duplicados e que não respondessem à questão de pesquisa foram excluídos.

A leitura inicial de cada título e resumo foi realizada na modalidade duplo-independente e consenso entre os pesquisadores, bem como, a leitura na íntegra dos artigos para compor o *corpus* da análise. Havendo divergências, um terceiro revisor foi consultado. Para extrair e organizar os dados; elaborou-se planilha no *Microsoft Office Excel*[®], versão 2016, com variáveis extraídas de instrumento validado contendo país e ano de publicação, título, objetivos, tipo de estudo e principais resultados¹¹.

Adotou-se o nível de evidência dos estudos em sete níveis¹²: (I) as evidências provêm de meta-análise e revisão sistemática ou de diretrizes clínicas oriundas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e controlados; (II) evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico com randomização controlada; (III) evidências derivadas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; (IV) evidências de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; (V) evidências oriundas de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; (VI) evidências oriundas de um único estudo descritivo ou qualitativo; (VII) evidências de opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas.

Após a síntese do conhecimento, os dados foram apresentados de forma descritiva, e identificados com a letra "A" (A1- artigo 1, A2 - artigo 2 e, sucessivamente). Procedeu-se a análise crítica observando os aspectos metodológicos e a similaridade, ou não, dos resultados encontrados para incorporação à prática clínica em saúde e de enfermagem.

RESULTADOS

Foram considerados 18 artigos para compor a síntese desta revisão integrativa (Figura 1).

Considerando as características dos artigos incluídos na revisão (Tabela suplementar 1), houve prevalência de estudos com nível de evidência VI (n=10; 55,6%). Em relação à localização de realização do estudo, 13 (72,2%) foram conduzidos no continente europeu, seguidos do continente asiático (n=2; 11,1%), americano (n=2; 11,1%) e africano (n=1; 5,6%).

De modo geral, o isolamento das bactérias isoladas e analisadas (Tabela 1) foi realizado em amostras coletadas de trato respiratório, urinário, sangue, ponta de cateter e pela utilização de *swabs* estéreis (coletas nasais, retais, axilares e em mãos de pacientes).

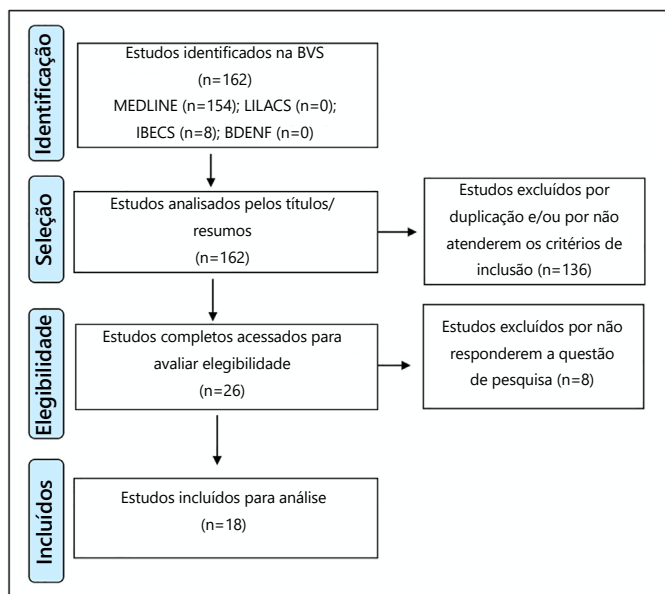


Figura 1. Fluxo de identificação, seleção e inclusão dos artigos da revisão integrativa de estudos sobre infecções secundárias ocorridas em pacientes adultos com COVID-19 na área hospitalar, publicados até março de 2021. Adaptação do formato PRISMA.

Tabela 1. Principais bactérias isoladas e perfil de resistência bacteriana detectado em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, em estudos sobre infecções secundárias ocorridas em pacientes adultos com COVID-19 na área hospitalar e publicados até março de 2021.

Variáveis	Número de artigos com a bactéria isolada	Número de artigos que detectaram resistência bacteriana
	n (%)	n (%)
Bactérias Gram-negativas		
<i>Klebsiellapneumoniae</i>	11 (61,1)	10 (90,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (61,1)	7 (63,6)
<i>Acinetobacterbaumanni</i>	8 (44,4)	6 (75,0)
<i>Escherichia coli</i>	7 (38,9)	4 (57,1)
<i>Stenotrophomonasmaltophilia</i>	6 (33,3)	2 (33,3)
<i>Serratiamarcescens</i>	3 (16,7)	-
<i>Haemophilusinfluenzae</i>	2 (11,1)	-
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2 (11,1)	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (5,6)	-
<i>Citrobacterfreundii</i>	1 (5,6)	-
Bactérias Gram-positivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (67,7)	10 (83,3)
<i>Enterococcus faecium</i>	6 (33,3)	3 (50,0)
<i>Stafilococcus coagulase-negativa</i>	5 (27,8)	1 (20,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (11,1)	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (11,1)	1 (50,0)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (11,1)	-
<i>Corynebacterium striatum</i>	2 (11,1)	1 (50,0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (5,6)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (5,6)	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (5,6)	-
<i>Clostridium difficile</i>	1 (5,6)	1 (50,0)

Destaca-se que, entre os 10 artigos (A4, A7, A9, A10, A12, A13, A15, A16, A17 e A18) que encontraram cepas resistentes de *Klebsiella* sp.; quatro produções apresentaram isolados de

Klebsiella sp. produtora de beta-lactamase de espectro expandido – ESBL (A12, A13, A15 e A 17). Três estudos identificaram *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase – KPC (A4, A7 e A18), duas produções identificaram *New Delhimetallo-beta-lactamase*–NDM (A16, A18) e duas, oxacilinase – do tipo OXA-48 (A10, A13)

Nos estudos selecionados, a distribuição topográfica das 550 infecções bacterianas secundárias (Tabela suplementar 2) foi, principalmente, de origem respiratória (61,1%; n=11), seguida das hematológicas (38,9%, n=7).

DISCUSSÃO

Os resultados da presente pesquisa realçam a vulnerabilidade de pacientes com COVID-19 em serem colonizados e desenvolverem infecções secundárias por bactérias durante a assistência ofertada na área hospitalar. Esse fato pode ser explicado, primeiramente, pelo tempo de permanência de hospitalização desses pacientes, e, em segundo, o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro que contribuem para a ocorrência desses casos^{22,28}. É descrito, na literatura, que pacientes com COVID-19 internados em UTIs são mais suscetíveis à colonização por microrganismos resistentes quando comparados a outros pacientes internados nestas unidades. É justificado, principalmente, devido às particularidades do quadro clínico do paciente e ao fato de a maioria necessitar de internação prolongada²⁹.

O estudo A12, desenvolvido em serviços de saúde da Itália, apontou que pacientes com COVID-19 apresentaram incidência significativamente maior de infecções multirresistentes quando comparados aos pacientes sem COVID-19, com destaque para infecções por ESBL²². Foi possível observar, em 61,1% dos artigos analisados, houve prevalência de *K. pneumoniae* entre os bacilos Gram-negativos. Essa bactéria acomete pacientes imunodeprimidos, causando pneumonias, infecções de trato urinário e bacteremias, e os casos são agravados diante da produção de carbapenemase KPC. Quando essa espécie de bactéria produz a referida enzima, a ação dos antibióticos carbapenêmicos, penicilinas e cefalosporinas torna-se ineficaz, decorrente da resistência bacteriana³⁰.

Entre os principais fatores de risco para colonização e infecções oriundas de *K. pneumoniae* produtora de KPC destacam-se as internações de pacientes em unidades críticas, uso prévio de antimicrobianos de amplo espectro. Também, a inserção e utilização de dispositivos invasivos, tais como, sonda vesical de demora, cateter venoso central, tubo orotraqueal e de outros procedimentos invasivos necessários para assistir ao paciente durante a sua hospitalização³⁰.

Este dado é preocupante, especialmente, em pacientes com COVID-19, em que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 debilita o sistema imunológico, facilitando a colonização por bactérias resistentes¹⁴, e predispondo-os a contraírem infecções secundárias, com destaque para as respiratórias e hematológicas, prevalentes na presente revisão integrativa. As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos causam infecções graves, como infecções de corrente sanguínea, e estão associadas a uma taxa de mortalidade de, aproximadamente, 50%³¹.

Desde 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmico e *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmico e produtoras de ESBL como problemas de saúde pública e como prioridade crítica para o desenvolvimento de novos antibióticos³². No Brasil, mediante adoção sistemática de ações para prevenir e

controlar microrganismos multirresistentes, tais como, revisão, elaboração, disseminação de materiais técnicos, desenvolvimento e implementação de guias de recomendações e melhoria da qualidade dos laboratórios de microbiologia clínica, estima-se reduzir, até 2025, a incidência de *K. pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenêmicos em $\leq 36\%$ e $\leq 60\%$, respectivamente, para casos de Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorial em cateter central em UTI adulto³³.

Adotar boas práticas de controle e de prevenção recomendadas por órgãos internacionais, e corroboradas no Brasil, reforça o compromisso ético dos profissionais de saúde em garantir proteção a pacientes que se encontram debilitados devido à COVID-19, especialmente, ao considerar que microrganismos multirresistentes têm sido encontrados com frequência em superfícies inanimadas. Superfícies, tais como, como termômetros, estetoscópios, monitores, bancadas e teclados, conforme apontado pelo estudo A11, o que indica o risco potencial de contaminação que pacientes correm durante internamento na UTI²¹.

Desta forma, desenvolver ações institucionais para reduzir a disseminação dos microrganismos epidemiologicamente relevantes e implementar o Plano Nacional para Prevenção e Controle de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde mostram-se estratégias importantes para contornar a incidência de infecções ocasionadas por bactérias resistentes³³. Outros sim, capacitar a equipe de saúde e de enfermagem com vistas a reduzir falhas assépticas durante a inserção, manutenção e o uso de dispositivos médico-hospitalares, bem como, de processos de desinfecção do ambiente tornam-se oportunas para promover a segurança dos pacientes diagnosticados por COVID-19.

O *Staphylococcus aureus* foi identificado em 66,7% dos artigos analisados, sendo o microrganismo prevalente entre as bactérias Gram-positivas, a maioria resistentes, sendo a nasofaringe o sítio principal de recuperação dessa bactéria³¹. O estudo A7, com análise retrospectiva de 1.495 internações de pacientes em hospital da China, mostrou que a resistência à metilina estava presente em 100% dos casos detectados¹⁹. Contribuiu com, aproximadamente, 50% dos casos de pneumonia bacteriana, conforme revelado na investigação A9²⁰.

Sabe-se que as bactérias Gram-positivas estão presentes na microbiota natural do corpo humano, porém, estão se tornando cada vez mais resistentes a antibióticos e de importância clínica e epidemiológica devido ao seu impacto negativo durante a recuperação do paciente. Esse grupo de bactérias são responsáveis por causar infecções graves, tais como as pulmonares, ósseas, articulares, pele e tecidos moles. As infecções decorrem a partir do tempo prolongado de internamento, uso frequente de imunossupressores e/ou antibióticos, comorbidades como diabetes e doença pulmonar crônica, exposição através do uso de equipamentos médicos e/ou dispositivos invasivos e extremos de idade³⁴.

É reconhecido que pacientes com comorbidades e hospitalizados previamente para tratamentos anteriores tendem a estar colonizados por bactérias resistentes, o que, por sua vez, facilita a ocorrência de infecções durante internamento por COVID-19²². Ademais, observa-se disparidades entre a proporção de pacientes com tratados com agentes antibacterianos em relação aos pacientes realmente diagnosticados com coinfeção bacteriana, o que revela o uso indiscriminado de agentes antibacterianos entre os pacientes com COVID-19³⁵, levando a processos que promovem a resistência

bacteriana, como a conjugação, que ocorre na presença de antibióticos.

Nesse contexto, investigar a colonização prévia de *aureus* resistente à metilina (MRSA) na admissão e na permanência de pacientes em unidades de tratamento para COVID-19, com destaque para aqueles pacientes em ventilação mecânica prolongada e susceptíveis às infecções pulmonares; torna-se importante para conduzir o desescalamento antimicrobiano³⁶⁻³⁷. Além disso, adotar como estratégia a realização de culturas de vigilância para rastrear e monitorar o aparecimento dessa bactéria em profissionais de saúde atuantes nessas unidades pode ser relevante para reduzir a transmissão horizontal, pois muitos profissionais são portadores assintomáticos de *Staphylococcus* spp.³¹. De fato, por considerar a gravidade do paciente acometido pelo vírus SARS-CoV-2, infere-se que essa medida, adotada durante o período da pandemia, possa implicar na redução de infecções exógenas, melhorar o prognóstico do paciente e minimizar o número de óbitos decorridos por MRSA.

Nota-se que os casos de pneumonias, associados ou não ao uso da ventilação mecânica, foram ocasionados, principalmente, por *K. pneumoniae* (A4; A7; A10; A15; A17) e *P. aeruginosa* (A4; A8; A15; A17; A18), seguidos por *S. aureus* (A3; A5; A9; A13; A15), *S. pneumoniae* (A13; A15; A18) e *A. baumannii* (A7; A13). A ventilação mecânica, uso de cateter venoso central, de cateter urinário e de imunomoduladores são fatores de risco para infecção em pacientes internados UTI²³, o que explica, em partes, a prevalência de infecções respiratórias e hematológicas, visto que a bacteremia foi o segundo evento mais identificado pelos artigos aqui analisados.

Uma das maneiras recomendadas para reduzir a incidência de infecção, é a utilização de *bundles*, que consiste em pacotes de boas práticas contendo ações baseadas em evidências, sendo realizados coletivamente com ações simples, claras e diretas. A título de exemplo, cita-se o *bundle* aplicado para prevenir pneumonia associada à ventilação mecânica, em que medidas como elevação da cabeceira entre 30° a 45°, verificação da pressão do *cuff*, interrupção da sedação, entre outras, são recomendadas para prevenção destes agravos. Porém, para obter um resultado satisfatório e que impacte na redução de infecções, todas as etapas do pacote devem ser aplicadas corretamente e a capacitação/treinamento da equipe tornam-se ação indispensável³⁸.

A educação permanente torna-se ferramenta gerencial importante para reforçar à equipe multidisciplinar quanto aplicação de ações básicas e relevantes para prevenção e controle de infecções por bactérias resistentes, tais como higienização das mãos com água e sabão e/ou álcool em gel 70%; uso correto de equipamentos de proteção individual, isolamento por contato em pacientes diagnosticados com bactéria multirresistente e conscientização para o uso racional dos antibióticos, com vistas a reduzir a transmissibilidade, a morbidade e mortalidade de pacientes com COVID-19 internados na área hospitalar.

Como fatores limitantes da pesquisa, pontua-se o nível de evidência dos artigos incluídos e a não utilização de artigos publicados em outros idiomas. O número limitado de bases de dados aqui utilizadas soma-se às limitações. Nesta perspectiva, pela incipiência de estudos com nível de evidência alto, destaca-se a importância de conduzir estudos clínicos loco-regionais e multicêntricos para identificar o perfil microbiológico e clínico dos pacientes acometidos por bactérias multirresistentes e SARS-CoV-2; seus desfechos e seus impactos financeiros e sociais.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstram que *K. pneumoniae* e *S. aureus* foram prevalentes entre as bactérias resistentes. As infecções respiratórias e hematológicas foram as principais infecções secundárias encontradas em pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Nota Técnica GVIMS/GGtes/ANVISA Nº 04/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) – atualizada em 25/02/2021 [monografia na Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2021 [acesso em 2021 Mar19]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf
2. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Junior HA, et al. [homepage na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Fev27]. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Revisão sistemática rápida. [aproximadamente 11 telas]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097780/rs_rapida_antibioticoterapia_covid19.pdf
3. Gregorova M, Morse D, Brignoli T, Steventon J, Hamilton F, Albur M, et al. Post-acute COVID-19 associated with evidence of bystander T-cell activation and a recurring antibiotic-resistant bacterial pneumonia. *Elife* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Fev 27];9:e63430. <https://doi.org/10.7554/eLife.63430>
4. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas MA, Schrank G, et al. Rapid spread and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. *Emerg Infect Dis* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 21]; 27(4):1234-7. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204036>
5. García-Meniño I, Forcelledo L, Rosete Y, García-Prieto E, Escudero D, Fernández J. Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19-infected patients: the storm after the storm. *J Infect Public Health* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 23]; 14(1):50-2. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.11.001>
6. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 8];81(2):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
7. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 8];46(11):2071-4. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8>
8. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Lista de medicamentos essenciais para tratamento de pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (LMEUTI-COVID-19) [monografia na Internet]. OPAS; 2020 [acesso em 2021 Fev28]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52012/OPASECCOVID19200006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* [periódico na Internet]. 2008 [acesso em 2021 Abr 25];17(4):758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
10. Stern C, Jordan Z, McArthur A. Developing the review question and inclusion criteria. *Am J Nurs* [periódico na Internet] 2014 [acesso em 2021 Abr 25];114(4):53-6. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000445689.67800.86>
11. Ursi ES, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa de literatura. *Rev Latinoam Enferm* [periódico na Internet]. 2006 [acesso em 2021 Mar 17];14(1):124-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>
12. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Making the Case for Evidence-Based Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
13. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Viñuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 21];39(5):553-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>
14. Sharifpour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi F, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 23];20(646):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
15. Cucchiari D, Pericás JM, Riera J, Gumucio R, Coloma E, Nicolás D. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 28];155(11):502-5. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>
16. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtioni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 24];23:398-400. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>
17. Duployez C, Guern RL, Tinez C, Lejeune AL, Robriquet L, Six S, et al. Pantone-valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus* pneumonia complicating COVID-19. *Emerg Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 23];26(8):1939-41. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201413>
18. Benmalek R, Mechal H, Choukallah H, Maaroufi A, Benouna EG, Habbal R, et al. Bacterial co-infections and superinfections in COVID-19: a case report of right heart infective endocarditis and literature review. *Pan Afr Med J* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 22];35(Supl2):40. <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23577>
19. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Abr 23];9:153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
20. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 24];73(2):e445-e54. <https://doi.org/10.1093/cid/cia954>
21. Durán-Manuel EM, Cruz-Cruz C, Ibáñez-Cervantes G, Bravata-Alcantará JC, Sosa-Hernández O, Delgado-Balbuena L, et al. Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J Infect Dev Ctries* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 23];15(1):58-68. <https://doi.org/10.3855/jidc.13545>
22. Bentivegna E, Luciani M, Arcari L, Santino I, Simmaco M, Martelletti P. Reduction of Multidrug-Resistant (MDR) bacterial infections during the COVID-19 pandemic: a retrospective study. *Int J Environ Res Public Health* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 29];18(3):1003. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031003>
23. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infect Microbiol Clin* [periódico na Internet]. 2022 [acesso em 2021 Abr 23];40(4):158-65. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>
24. Para O, Caruso L, Ronchetti M, Finocchi M, Guidi S, Spinicci M. Superinfection with difficult-to-treat bacteria in COVID-19 patients: a call for compliance with diagnostic and antimicrobial stewardship. *Intern Emerg Med* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 22];16(3):789-91. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02537-3>
25. García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 23];27(1):83-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
26. Maataoui N, Chemali L, Patrier J, Tran Dinh A, Le Fèvre L, Lortat-Jacob B, et al. Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 23];40:2227-34. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04213-6>
27. Moretti M, Van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain ML. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *J Infect Chemother* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 23];27(6):826-33. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>
28. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 23];76(4):1078-84. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>
29. Fernández P, Moreno L, Yagüe G, Andreu E, Jara R, Segovia M. Colonization by multidrug-resistant microorganisms in ICU patients during the COVID-19 pandemic. *Med Intensiva* (Engl Ed) [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 22];45(5):313-5. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.015>
30. Aguiar PP, Armond LCA, Pereira PS, Gomides LF. Os riscos da *Klebsiella pneumoniae* em ambientes hospitalares. *Braz J Surg Clin Res* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Mai 22];32(1):33-40. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200907_163844.pdf
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde [monografia na Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2021 [acesso em 2021 Abr 30]. Disponível em: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
32. World Health Organization - WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [monografia na Internet]. 2017 [acesso em 2023 Fev 24]. Disponível em: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (PNPCIRAS) 2021 a 2025 [monografia na Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2021 [acesso em 2021 Mai 22]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras_2021_2025.pdf
34. Meneguín S, Torres EA, Pollo CF. Factors associated with *Staphylococcus aureus* methicillin resistant infections in intensive care unit. *Rev Bras Enferm* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2021 Mai 22];73(6):e20190483. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0483>
35. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends Microbiol* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 30];29(10):930-41. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
36. Punjabi CD, Madaline T, Gendlina I, Chen V, Nori P, Pirofski LA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* [periódico na Internet]. 2021 [acesso em 2021 Abr 30];42(9):1156-58. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.440>

37. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*[periódica na Internet]. 2021[acesso em 2021 Abr 30];49(4):469-77. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.10.019>
38. Montini GR, Mestrinari ACR, Rodrigues AMS, Contrin LM, Werneck AL, Beccaria LM. Adesão ao bundle para prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica em terapia intensiva. *CuidEnferm*[periódico na Internet]. 2020[acesso em 2021 Mai 31];14(2):172-80. <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2020v2/p.172-180.pdf>