



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil

Heruza Einsfeld Zogbi

Rio Grande- RS

2025

Z85a Zogbi, Heruza Einsfeld

Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil / Heruza Einsfeld Zogbi. - 2025.
94 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/ RS, 2025.

Orientadora: Profa. Dra. Andrea von Groll

1. Covid-19 2. SARS-CoV-2 3. Mortalidade 4. Infecção bacteriana 5. Comorbidades I. Groll, Andrea von II. Título

CDU 616

Catálogo na Fonte: Bibliotecária Doris Santana CRB 10/1806



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



Avaliação de fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil

Heruza Einsfeld Zogbi

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande-FURG, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Andrea von Groll

Rio Grande- RS

2025

Dedico este trabalho aos pacientes que no seu momento de maior fragilidade ainda nos ensinam, com seu exemplo, a ter paciência e resiliência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por me ensinarem com amor todas as lições que aprendi para chegar até aqui.

Agradeço às minhas irmãs por me incentivarem sempre e estarem ao meu lado na trajetória da vida, crescendo e aprendendo juntas, entre quedas e conquistas nos unimos cada vez mais.

Agradeço aos meus sobrinhos amados pelas alegrias e pela motivação de evoluir e ser uma versão melhor.

Agradeço às minhas amigas que me ensinam o valor da amizade sincera, dando forças e alegrias para superar essa trajetória muitas vezes árdua.

Agradeço ao meu parceiro de vida e pai do meu filho, que mesmo nas horas difíceis seguiu me incentivando e apoiando, e tornou possível a realização desse trabalho.

Agradeço ao meu filho Jonas que chegou ao mundo durante esse processo, e além do amor mais pleno que já experimentei, trouxe alegria e leveza para minha vida, e a motivação para fazer escolhas melhores.

Agradeço à Roseli, colega e amiga, por compartilhar a jornada que originou esse trabalho e impactou nossas vidas. Agradeço pela parceria e por cada cafezinho terapêutico que tomamos!

Agradeço à Rossana, colega e amiga, por me incentivar a ir além e acreditar mesmo quando parece impossível. Agradeço pela parceria diária e pelo exemplo de dedicação e força.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, por fazerem parte dos meus dias, tornando os desafios mais acolhedores.

Agradeço a todos da equipe covid-19, pela honra de trabalhar com vocês em um momento tão delicado para a humanidade.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Andrea von Groll, por me proporcionar esta jornada no mundo da pesquisa. Agradeço pelos ensinamentos, pela paciência e pela empatia que sempre demonstrou. Agradeço também pelo exemplo de vida e pela força com que enfrenta e supera cada desafio.

RESUMO

A pandemia de covid-19, causada pelo *Betacoronavírus pandemicum* (SARS-CoV-2) e iniciada em março de 2020, trouxe diversos desafios à saúde pública. Antes da introdução das vacinas, a maioria dos casos sintomáticos apresentava quadros leves a moderados, mas cerca de 5% dos pacientes internados evoluíam para formas graves, com risco de fatalidade. Estudos locais são necessários para entender como fatores demográficos, comorbidades e características regionais afetam a gravidade da doença e as taxas de mortalidade, além das complicações bacterianas que podem agravar o prognóstico do paciente. Neste contexto, esta tese teve como objetivo determinar os fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos de pacientes internados com covid-19 no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. (HU-FURG), em Rio Grande/RS, Brasil. Para isso, foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, observacional que incluiu uma coorte de 399 pacientes confirmados com covid-19, internados na enfermaria-covid-19 do HU-FURG, de julho de 2020 a agosto de 2021. A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Rio Grande (CEP-FURG), sob o parecer número 5.764.522. Para a identificação dos fatores clínicos e demográficos dos pacientes foram analisadas as variáveis relacionadas aos desfechos de cura ou óbito por meio do software estatístico RStudio. Em relação aos dados de infecção bacteriana, as amostras clínicas analisadas, as espécies bacterianas isoladas e o seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foram obtidos a partir dos laudos de identificação bacteriana e antibiograma dos isolados clínicos obtidos presentes no banco de dados do programa BD Epicenter vinculado ao sistema semiautomatizado BD Phoenix. Os dados foram tabulados no software estatístico RStudio para a determinação das frequências das espécies bacterianas e da taxa de resistência aos antimicrobianos testados. De um total de 399 pacientes foram internados na Enfermaria covid-19 do HU-FURG, sendo que 303 (75,9%) apresentaram o desfecho clínico cura e 96 (24,1%) óbito. Os resultados mostraram que a mortalidade estava associada à idade igual ou superior a 73 anos (OR – 2,69, IC 95% 1,06-6,79) e ao uso de ventilação mecânica (VM) (OR - 5,96, IC 95% 2,42 – 14,68). Em relação ao perfil de bactérias isoladas de amostras clínicas de pacientes com infecção secundária adquirida na internação hospitalar, as espécies Gram-negativas mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* 46 (22,2%) e *Klebsiella pneumoniae* 38 (18,3%). Em relação a taxa de resistência, 97,7% dos isolados de *A. baumannii* testados eram resistentes ao imipenem, enquanto todas as cepas de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a cefalosporinas de terceira geração e uma taxa de resistência de 55,6% ao imipenem. Entre as bactérias Gram-positivas, o grupo mais prevalente foi o de *Staphylococcus* spp. coagulase com 58 isolados (28,01%). Os achados deste estudo contribuíram para melhor compreender a magnitude da infecção por covid-19 e a de coinfeção de origem bacteriana no prognóstico dos pacientes internados e assim, subsidiar a definição de condutas terapêuticas para pacientes internados por síndromes respiratórias agudas grave (SRAG), em infecções secundárias de origem bacteriana e para o enfrentamento de futuros surtos por vírus respiratórios.

Descritores: SARS-CoV-2; mortalidade; infecção bacteriana; comorbidades

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by Betacoronavirus pandemicum (SARS-CoV-2) and which began in March 2020, has brought several challenges to public health. Before the introduction of vaccines, most symptomatic cases presented mild to moderate symptoms, but approximately 5% of hospitalized patients developed severe forms, with a risk of fatality. Local studies are needed to understand how demographic factors, comorbidities, and regional characteristics affect disease severity and mortality rates, in addition to bacterial complications that were frequent and may impact patient prognosis. In this context, this thesis aimed to determine the clinical, epidemiological, and microbiological factors of patients hospitalized with COVID-19 between July 2020 and August 2021 at the Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. University Hospital, in Rio Grande/RS, Brazil. The study was cross-sectional, retrospective, observational study was carried out that included a cohort of 399 patients confirmed with covid-19, admitted to the covid-19 ward of HU-FURG, from July 2020 to August 2021. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande (CEP-FURG), under opinion number 5,764,522. To identify the clinical and demographic factors of the patients, the variables related to the outcomes of cure or death were analyzed using the statistical software RStudio. Regarding the data on bacterial infection, the clinical samples analyzed, the isolated bacterial species and their antimicrobial sensitivity profile were obtained from the bacterial identification reports and antibiogram of the clinical isolates obtained from the BD Epicenter database linked to the semi-automated BD Phoenix system. The data were tabulated in the statistical software RStudio to determine the frequencies of the bacterial species and the resistance rate to the antimicrobials tested. Of a total of 399 patients admitted to the HU-FURG COVID-19 Ward, 303 (75.9%) had a clinical outcome of cure and 96 (24.1%) death. The results showed that mortality was associated with age equal to or greater than 73 years (OR - 2.69, 95% CI 1.06-6.79) and the use of mechanical ventilation (MV) (OR - 5.96, 95% CI 2.42-14.68). Regarding the profile of bacteria isolated from clinical samples of patients with secondary infection acquired during hospital admission, the most frequent Gram-negative species were *Acinetobacter baumannii* 46 (22.2%) and *Klebsiella pneumoniae* 38 (18.3%). Regarding the resistance rate, 97.7% of the *A. baumannii* isolates tested were resistant to imipenem, while all *K. pneumoniae* strains showed resistance to third-generation cephalosporins and a resistance rate of 55.6% to imipenem. Among the Gram-positive bacteria, the most prevalent group was *Staphylococcus* spp. coagulase with 58 isolates (28.01%). The findings of this study contributed to a better understanding of the magnitude of COVID-19 infection and bacterial co-infection in the prognosis of hospitalized patients and thus support the definition of therapeutic approaches for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome (SARS), secondary infections of bacterial origin and to face future outbreaks of respiratory viruses.

Keywords: SARS-CoV-2; mortality; bacterial infection; comorbidities

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST ou TGO – Aspartato aminotransferase

ALT ou TGP – Alanina aminotransferase

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CoVs – Coronavírus

CNAF – Cateter nasal de alto fluxo

CXCL-10 – Ligante 10 da quimiocinas C-X-C

DM – Diabetes mellitus

E – Proteína do envelope

ECA-2 – Enzima conversora da angiotensina

EPI – Equipamento de proteção individual

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCoVs - Coronavírus humanos

HEPA – *High efficiency particulate arrestance*

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

IFN- λ – Interferon- λ

IFN- β – Interferon- β

IL – Interleucinas

IPCS-AC – Infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter

ITU-AC – Infecção do trato urinário associada a cateter

LAC – Laboratório de Análises Clínicas

LDH – Lactato desidrogenase

M – Proteína da membrana

MCP-1 – Proteína quimioatrativa de monócitos-1

MERS-CoV – Coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio

MDR – Multidroga resistentes

OC – Oxigenioterapia convencional

OMS – Organização mundial da saúde

PAV – Pneumonia associada à ventilação mecânica

PVHA – Pessoas que vivem com HIV/aids

PCR – Proteína C reativa

RNA – Ácido ribonucleico

RT-PCR – Transcrição Reversa de Reação em Cadeia da Polimerase

S – Proteína da espícula

SARS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUS – Sistema Único de Saúde

SIGH – Sistema integrado de gestão hospitalar

TARV – Terapia antirretroviral

TC – Tomografia computadorizada

TCD4 – Células T auxiliares CD4

TCD8 – Células T citotóxicas CD8

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TNF- α – Fator de necrose tumoral- α

TVP – Trombose venosa profunda

VM – Ventilação mecânica

VMI – Ventilação mecânica invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

VSG – Velocidade de hemossedimentação

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1 Coronavírus.....	11
2.2 Características do SARS-CoV-2.....	14
2.2.1 RNA Genômico	14
2.2.2 Transmissão.....	15
2.2.3 Patogênese	16
2.3 Epidemiologia da covid-19	17
2.4 Diagnóstico laboratorial da covid-19.....	18
2.5 Características Clínicas em pacientes com covid-19	19
2.5.1 Manifestação clínica	19
2.5.2 Apresentação radiológica e laboratorial.....	23
2.5.3 Oxigenação de pacientes internados	25
2.6 Infecções secundárias de origem bacteriana em pacientes com covid-19.....	27
2.6.1 Infecção adquirida na comunidade	30
2.6.2 Infecção adquirida no hospital	31
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4 METODOLOGIA E RESULTADOS	34
4.1 Manuscrito 1	35
4.2 Manuscrito 2	61
5. RELATÓRIO DE EXPERIÊNCIA NO ENFRENTAMENTO DA COVID-19	72
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE I	91

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na China, foi identificado o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) como o agente etiológico de casos de pneumonia grave, precedidos por síndrome gripal sendo a doença denominada de covid-19. Em 11 de março de 2020, após 114 países terem notificados casos de covid-19, a Organização Mundial da Saúde declarou a covid-19 como pandemia e desde a sua descoberta até 23 de fevereiro de 2025, foi reportado mundialmente um total de 777.519.152 casos confirmados, incluindo 7.090.776 óbitos, sendo o Brasil como segundo país com maior número de óbitos (1)(2).

Durante o período de Emergência de Importância Nacional causado pela pandemia da covid-19 no Brasil, de março de 2020 a maio de 2022 o Brasil vivenciou um dos maiores desafios em resposta à esta emergência de saúde pública, sendo o Serviço Único de Saúde (SUS) o principal responsável no seu enfrentamento.

Neste período, os profissionais da saúde tiveram que lidar com uma doença com alta morbidade e que seu agente causador apresentava alta transmissibilidade. Além disso, a doença cursava com diferentes níveis de gravidade sendo que após a infecção, dentre os casos sintomáticos, foi estimado que 80% apresentavam um quadro clínico de leve a moderado, sem necessidade de internação hospitalar, no entanto, dentre os 20% dos pacientes que necessitaram internação, 5% evoluíam com gravidade podendo ir a óbito (3). As causas de óbito foram em consequência direta da doença que se mostrou multissistêmica e levava ao colapso de órgão vitais, bem como por infecções secundárias, seja de origem bacteriana ou fúngica, que os pacientes graves adquiriram durante sua internação hospitalar.

O SUS teve que se preparar para atuar nestes diferentes graus de gravidade e no município do Rio Grande, localizado no sul do Rio Grande do Sul, a situação não foi diferente. Para o atendimento de pacientes com a covid-19 grave, o município contava com dois hospitais, sendo o Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr (HU-FURG) o único com atendimento 100% SUS. No HU-FURG foi adaptada uma enfermaria específica para atendimento de pacientes com covid-19 sendo inclusive referência para outros 22 municípios próximos a Rio Grande. Essa enfermaria foi inaugurada no dia

21/07/2020 com 10 leitos e, após à crescente demanda foi ampliada para 20 leitos sendo 10 desses cadastrados como unidade de terapia intensiva (UTI) com estrutura para atendimento de paciente grave em ventilação mecânica. Com a queda do número de casos graves com indicação de internação, a enfermaria foi fechada no dia 11/08/2021. Neste período foram internados um total de 399 pacientes com confirmação de covid-19, sendo que 96 (24%) vieram a óbito.

Esta tese foi desenvolvida com o objetivo de avaliar os fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos que impactaram no desfecho clínico deste total de 399 pacientes que internaram na enfermaria covid-19 no HU-FURG Estes estudos são apresentados em dois manuscritos sendo o primeiro relacionando aos fatores clínicos e epidemiológicos que impactam no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 e o segundo realizando uma análise descritiva das infecções secundárias por bactérias, considerando o sítio de infecção, microrganismos isolados e seu perfil de sensibilidade antimicrobiana.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CORONAVÍRUS

O mundo já foi cenário de diversas epidemias causadas pelos coronavírus (CoVs), que foram identificados pela primeira vez em 1960. Os CoVs pertencem à família *Coronaviridae*, e à ordem *Nidovirales*. A sua partícula viral é envelopada, medindo de 65 a 125 nm de diâmetro e constituídas por uma única fita de ácido ribonucleico (RNA). Compõem a sua estrutura as proteínas estruturais e não estruturais. Dentre as proteínas estruturais, estão as proteínas das espículas (S), proteínas do envelope (E), proteínas de membrana (M) e a fosfoproteína nucleocapsídica (4). A proteína S é responsável pela ligação com os receptores das células hospedeiras, permitindo a entrada do vírus na célula, as demais estão envolvidas na síntese de RNA e organização viral. A morfologia destas espículas junto ao envelope que deram origem à identificação do destes vírus por lembrarem uma coroa (Figura 1). As proteínas não-estruturais incluem ORF1ab, ORF3a,

ORF6, ORF7a, ORF8 e ORF10 que também estão envolvidas na ligação dos receptores das células hospedeiras (5)

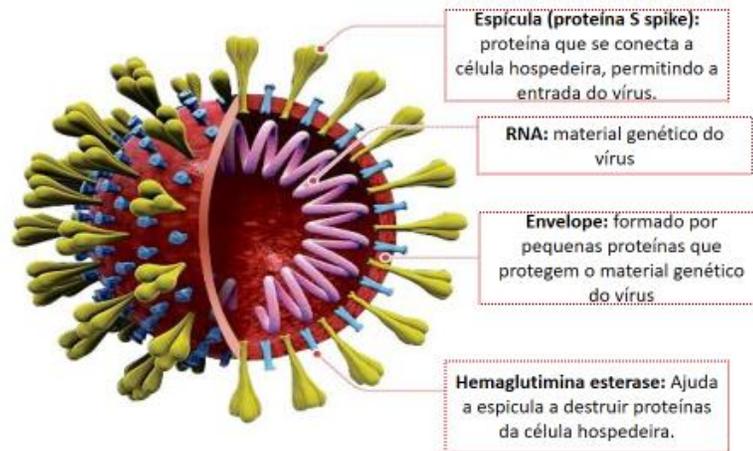


Figura 1: Estrutura do coronavírus. Adaptação <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>

Estudos demonstram que 15% das síndromes gripais são causadas por CoV, denominados coronavírus humanos (HCoVs), sendo que os mais comuns são os de baixa virulência como o 229E, OC43, NL63 e HKU1. Porém, outras cepas de maior patogenicidade estão envolvidas em síndrome respiratória aguda grave e associadas a maior mortalidade. Em 2002, ocorreu uma epidemia envolvendo o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), o qual foi originária na China, em Guangdong, estendendo-se a mais de 30 países e causando 8.422 casos e 919 mortes em menos de um ano. Dez anos após, em 2012, na Arábia Saudita foi identificado outro HCoVs causador de uma epidemia associada a casos graves, sendo que essa cepa ficou conhecida como Coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O MERS-CoV foi responsável na época por 2.494 casos e 858 mortes em 27 países, e de forma esporádica ocorre até os dias atuais (5).

Em dezembro de 2019 na China, na cidade de Wuhan, foram relatados 27 casos de pneumonia grave que foram precedidos por síndrome gripal. Na data de 07/01/2020, o agente etiológico foi identificado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de

doenças, como o Coronavírus de Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), e no mês seguinte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a doença causada pelo SARS-CoV-2 como covid-19. Em 11/03/2020 declarava-se o início da pandemia pelo SARS-CoV-2. No Brasil, o primeiro caso da doença registrado foi em 25/02/2020, e o primeiro óbito em 12/03/2020, na semana seguinte o Ministério da Saúde já declarava transmissão comunitária do SARS-CoV-2 no nosso país. No cenário mundial os números extrapolaram e em agosto de 2021 já havia notificados 213 milhões de casos e 4.44 milhões de óbitos, e apenas 10 países sem relato de casos (6,7). Em setembro de 2024 a nomenclatura do SARS-CoV-2 foi alterada pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) e denominado *Betacoronavirus pandemicum*, mas mantendo o uso da sigla sem prejuízo para a sua identificação amplamente conhecida.

O conhecimento sobre a origem dos CoVs é essencial para melhor compreensão da evolução e patogenicidade das doenças causadas por eles, porém há ainda muitas lacunas nessa trajetória. A maioria das doenças emergentes em humanos tem origem zoonótica, e os CoV foram introduzidos na população humana através desse processo evolutivo de vírus em animais (8). Os hospedeiros mais comuns são os morcegos e os roedores, tendo o gado bovino e suíno frequentemente como hospedeiros intermediários. No caso do SARS-CoV-2 a teoria mais aceita é que sua origem seja dos morcegos, e das civetas, pequenos mamíferos de hábitos noturnos, como hospedeiros intermediários. Na Arábia Saudita, relata-se que o MERS-CoV teve a mesma origem, mas o hospedeiro intermediário foi o dromedário. Para o SARS-CoV-2 há argumentos que sua origem é através de mutações do vírus nos morcegos e tendo como hospedeiro intermediário o pangolim, um mamífero coberto de escamas que se enrola como uma bola como mecanismo de defesa e vive em áreas da Ásia e África, (9). O mercado de Huanan, na China, onde é comercializado a carne de animais silvestres, foi identificado inicialmente como fonte comum dos primeiros casos de covid-19, no entanto, fica a dúvida se foi por contato da fonte animal ou por introdução de um caso humano infectado que disseminou o vírus no local e assim, iniciou-se a disseminação entre os suscetíveis (10).

2.2 CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS SARS-CoV-2

2.2.1. RNA GENÔMICO

Assim que se iniciou a investigação do surto de pacientes internados com pneumonia grave na China em dezembro de 2019, o primeiro genoma completo do CoV responsável pelo surto foi depositado em 10 de janeiro de 2020 e uma análise detalhada de seu genoma em comparação com os demais CoVs foi publicado na Science em fevereiro de 2020 (11). Através da nova geração de sequenciamento (NGS), o rápido conhecimento de seu genoma permitiu identificar este vírus como uma nova espécie de coronavírus e rapidamente desenvolver métodos diagnósticos moleculares para o rastreamento deste vírus mundialmente (12).

O SARS-CoV-2 apresenta uma fita de RNA de 29.674 nucleotídeos (Figura 2). O genoma codifica dois longos genes ORF1a e ORF1b, os quais codificam 16 proteínas não estruturais (NSP1– NSP16) que formam um complexo de transcrição e replicação do genoma, sendo o. NSP12 codifica para uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Os genes estruturais codificam para a proteína SPIKE (S), de envelope (E), de membrana (M) e de nucleocapsídeo (N). Além disso o genoma codifica para proteínas acessórias de organização única no SARS-CoV-2 (11).

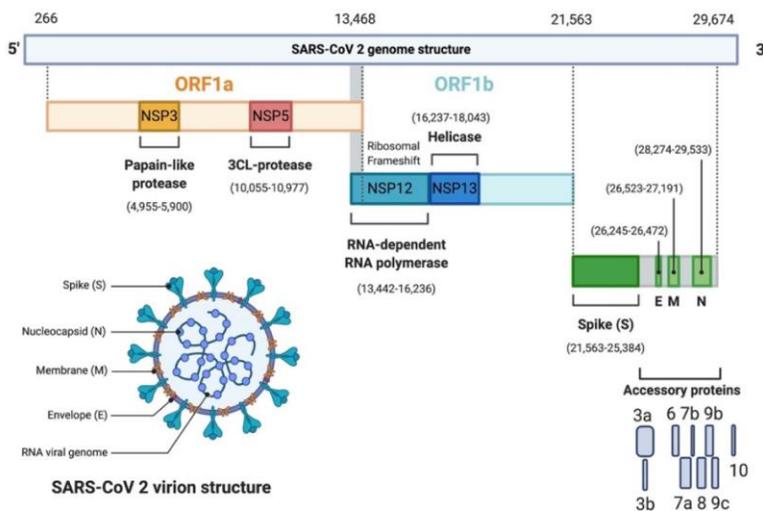


Figura 2. Descrição do Genoma do SARS-CoV-2 e de suas proteínas codificadas na partícula viral apresentada por ALANAGREH et al., 2020 (13).

Por ser um genoma RNA, este vírus apresenta maior taxa de mutação em relação aos vírus DNA, por uma menor eficiência no sistema de reparo para RNA nas células, desta forma a vigilância genômica permite identificar novas variantes, como a detectada na Europa em fevereiro de 2020, que levou uma mutação no gene codificante da proteína S e que rapidamente se disseminou mundialmente. Esta variante foi associada a maior carga viral e aumentada capacidade de infecção. Desde sua emergência novas variantes foram identificadas mundialmente com implicações clínicas e de capacidade infecciosa. Estas linhagens passaram a ser classificadas por letras gregas e a OMS tem classificado as variantes como variantes de interesse (VOI), variantes de preocupação (VOC) e variantes em monitoramento (VUM). Esta classificação pode diferir para cada país, conforme a sua situação epidemiológica, no entanto se destaca que as linhagens alfa, beta, gama, e delta são as que apresentam maior dispersão mundial e podem impactar na eficiência das vacinas conforme a cepa definida para sua composição (14).

2.2.2 TRANSMISSÃO

A via de transmissão reconhecida para propagação do SARS-CoV-2 é de pessoa a pessoa, através de secreções respiratórias e fômites. A fonte mais comum de transmissão são as gotículas, eliminadas pela fala, tosse ou espirro, geralmente expelidas por indivíduos sintomáticos, mas que também podem ser transmitidas por pré-sintomáticos e assintomáticos, justificando-se como medida essencial de prevenção, o uso de máscaras de proteção individual, o distanciamento social e isolamento dos sintomáticos (15). Os aerossóis, que são núcleos das gotículas, podem ser gerados por procedimentos específicos, realizados em unidades de saúde, como aspiração traqueal, indução de escarro, coleta de *swab* de nasofaringe e intubação orotraqueal. Desta forma, o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) específicos são exigidos para os profissionais de saúde envolvidos nesses procedimentos (16).

A transmissão por contato também é possível, tanto através do contato direto com pessoas infectadas e/ou contaminadas, quanto através de fômites, seguido pelo contato com mucosa nasal, oral ou conjuntival, portanto a higienização das mãos é fundamental

para evitar a transmissão do SARS-CoV-2. Como medidas de higienização recomenda-se a lavagem das mãos com água e sabão ou o uso de álcool a 70% (16).

2.2.3 PATOGÊNESE

O mecanismo de ação do SARS-CoV-2 está sendo amplamente pesquisado, sendo que algumas teorias estão mais consolidadas. O fato é que apesar do pulmão ser o órgão alvo desse vírus, a doença se manifesta de forma sistêmica, e o processo inflamatório parece ocorrer em diversos órgãos. Por meio das partículas respiratórias o vírus atinge o trato respiratório superior do indivíduo e encontra nas células epiteliais os receptores da enzima conversora da angiotensina (ECA-2), pelos quais tem um tropismo. Ocorre uma fusão entre a proteína viral da espícula (*spike-S*) ao receptor da ECA-2 da célula hospedeira, permitindo a entrada do material viral na célula e, a seguir, ocorre a replicação e propagação do vírus no organismo. Essa fase pode levar em torno de cinco dias, porém nesse momento, apesar da carga viral ainda se apresentar baixa, o vírus já está se disseminando e, em alguns casos já é possível fazer a identificação do vírus através de técnicas diagnósticas (17). Nesse período que está ocorrendo a replicação viral, também ocorre a apoptose de células endoteliais e liberação de quimiocinas e interferon. Em torno de 80% dos casos de infecção por SARS-COV-2 é desencadeada uma resposta imune suficiente para combater a infecção, e desta forma, os pacientes manifestam sintomatologia leve ou podem até mesmo ser assintomáticos (4).

No entanto, em cerca de 20% dos casos a infecção progride e as células epiteliais alveolares são infectadas também, ocorrendo a replicação e propagação viral com consequente cascata inflamatória no local. Os pneumócitos infectados secretam as citocinas em maior intensidade e diversidade, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL120), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- λ (IFN- λ), interferon- β (IFN- β), o ligante 10 da quimiocinas C-X-C (CXCL-10), proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos-1 α (MIP-1 α) entre outros. Esses marcadores inflamatórios desencadeiam um tropismo para os neutrófilos, células T auxiliares CD4 (TCD4) e células T citotóxicas CD8 (TCD8), que migram para o local para combater o vírus, porém esse processo gera inflamação intensa e lesão pulmonar. O

ciclo se perpetua acometendo novos pneumócitos, causando apoptose e consequente inflamação, além de um dano alveolar difuso, o que pode desencadear quadros moderados de pneumonia e até casos graves de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em até 10% dos casos (4,17).

O período de incubação do SARS-CoV-2, ou seja, o período entre a exposição e a manifestação clínica, é em média cinco dias (variando de 2 a 14 dias). Sabe-se que nesse período já há infectividade, definida como o intervalo de tempo em que o agente infeccioso pode ser transmitido de uma pessoa infectada para outra, portanto, o indivíduo pré-sintomático ou assintomático é capaz de transmitir o vírus (18). Estima-se que a transmissão viral possa ocorrer por 10 dias após a data de início dos sintomas em imunocompetentes com casos leves a moderados, e por 20 dias nos casos graves e em imunodeprimidos. No entanto, acrescido a este prazo, deve-se considerar pelo menos 24h sem sintomas respiratórios em ambos os casos para que o risco de transmissão viral seja cessado. Cabe destacar, que o material genético do vírus pode ser identificado por cerca de 12 semanas após o diagnóstico inicial, no entanto, já não representa mais infectividade (16).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Desde a sua descoberta na China em 2019, a OMS apresenta os dados epidemiológicos dos países que a notificam sobre os casos confirmados laboratorialmente de covid-19 e o número de óbitos de pacientes confirmados. Desde a descoberta da covid-19 até 23 de fevereiro de 2025, foi reportado mundialmente um total de 777.519.152 casos confirmados, incluindo 7.090.776 óbitos (19).

No Brasil, no boletim divulgado pelo Ministério da Saúde atualizado em 07 de março de 2025, apresenta um total acumulado de casos confirmados de 39.210.405 e número de óbitos de 715.295. No entanto o cenário de mortalidade apresenta um panorama diverso entre período pré e pós a introdução da vacina e ampliação da cobertura vacinal. O ano de 2021 apresentou maior número de óbitos com 424.107 e este

valor reduz para 14.725 no ano de 2023, quando a cobertura vacinal do primeiro ciclo completo foi de 81% (1).

2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA COVID-19

O diagnóstico da covid-19 é baseado na identificação do vírus SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior, coletadas por *swab* de nasofaringe e orofaringe, ou por amostras do trato respiratório inferior, como aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar. As amostras são submetidas à amplificação do material genético viral, o RNA do SARS-CoV-2, pela técnica molecular de Transcrição Reversa de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR). A RT-PCR é a ferramenta padrão-ouro desenvolvida para o diagnóstico da covid-19, pois apresenta alta sensibilidade (95%) e especificidade (99%), no entanto, podem ocorrer variações relacionados a amostra, como a sua origem, a adequação da coleta, assim como em relação ao tempo de apresentação dos sintomas, uma vez que, recomenda-se que a amostra seja preferencialmente coletada entre o segundo e oitavo dia de doença, e em casos graves pode ser em qualquer momento (20). Outro teste utilizado para identificação do SARS-CoV-2 a partir de amostras respiratórias é o teste rápido de antígeno. Este teste é baseado na técnica de imunocromatografia, e possui sensibilidade e especificidade em torno de 70% e 99%, respectivamente, em relação ao técnica padrão-ouro RT-PCR. A positividade deste teste é muito útil para o diagnóstico, e para resultados negativo que mantém suspeita clínica, deve ser indicado a realização do RT-PCR (21).

Os testes sorológicos para identificação de anticorpos do tipo IgM e IgG foram inicialmente realizados, porém, serviram para apoio epidemiológico no rastreamento de caso e, atualmente são irrelevantes especialmente após a introdução da vacinação na população (21).

2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM COVID-19

2.5.1 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

Estima-se que dos casos sintomáticos 80% seja leve a moderado, sem necessidade de internação hospitalar, dos 20% que internam, 5% evoluem com gravidade e estado crítico sendo que desses, a maioria evolui a óbito (16).

O quadro inicial é caracterizado por uma síndrome gripal, sendo difícil diferenciar de outras etiologias. Dentre os sintomas mais comuns estão a febre, prostração, cefaleia, mialgia, dor na garganta e tosse seca, seguidos de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, hiporexia, além de distúrbios do paladar e olfato. Em menor frequência foi observado tosse produtiva e hemoptise (22).

Os sintomas gastrointestinais apesar de frequentes não foram associados a mortalidade (12). Já os sintomas de febre, tosse e dispneia apresentaram relação com doença grave, enquanto dor de cabeça e dor de garganta apresentaram associação com a doença, mas sem gravidade (23).

A manifestação cutânea é menos frequente, sendo que morbiliforme e urticaria são mais relacionadas a infecções virais, diferente de manifestações como livedo reticular e acroisquêmicas, porém essas foram mais associadas à gravidade da covid-19 (24). Em idosos as lesões cutâneas vasculares foram relacionadas à gravidade, enquanto exantema maculopapular foi relacionado a menor mortalidade, contribuindo assim como fatores prognósticos em pacientes com idade avançada (25).

Na covid-19 a característica maior foi a hipóxia, que diferente de outras doenças, se manifesta de forma silenciosa, muitas vezes chamada de “hipóxia feliz”, pois o paciente apresenta um cansaço intenso, com limitação das suas atividades habituais, porém não sente dispneia franca, mesmo com a saturação abaixo de 90%. Esse fato é preocupante pois retarda a procura de assistência médica, e ao chegar ao atendimento muitas vezes o quadro já está muito adiantado e com pior prognóstico. A presença de dispneia além de piorar o quadro clínico do paciente mostrou uma associação significativa com mortalidade por covid-19 (26).

Os sinais de gravidade apresentados na internação como saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, aumento da frequência respiratória ou desconforto respiratório, hipotensão, alteração da doença de base e alteração do estado mental foram associados a quadros mais graves (27).

Todas as idades são suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, porém observa-se uma variedade nas manifestações clínicas. No início da pandemia a faixa etária mais acometida foi acima dos 60 anos com comorbidades, porém no decorrer do tempo foi observado acometimento entre os mais jovens, entre 20 e 40 anos, com manifestações graves e necessidade de internação hospitalar, e alta mortalidade. Ainda assim, o fator idade e comorbidades parecem estar associado com maior risco de gravidade e morte (3, 26).

A literatura demonstra que homens apresentam maior risco de se infectar com SARS-CoV-2 do que mulheres, e quando infectados têm maior risco de evoluir com gravidade, necessidade de ventilação mecânica e maior risco de morte (28)

A presença de comorbidades, de forma geral, contribui para previsão de mal prognóstico na evolução da covid-19 (29). Há evidências que a obesidade é um fator de risco isolado para mortalidade por covid-19, assim como maior risco para necessidade de ventilação mecânica e tratamento em terapia intensiva (30).

Estudos indicam também que ter Diabetes Mellitus (DM) está associado com aumento da mortalidade em pacientes que internam por covid-19 e a descompensação da glicemia pode ocorrer mais facilmente nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (31).

A doença crônica mais comum em pacientes internados por covid-19 foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (32). A hipertensão esteve mais presente entre os pacientes que evoluíram com gravidade, com SRAG, com necessidade de UTI e suporte de ventilação mecânica, além de apresentar aumento diretamente na mortalidade nos pacientes com covid-19 (33).

Pacientes com sua função imunológica comprometida demonstram risco maior para hospitalização, esse grupo inclui pacientes com neoplasias, submetidos a

transplantes de órgão sólidos e pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) (34,35). Inicialmente foi questionado se a relação da resposta imune deficiente das PVHA desencadearia menor resposta inflamatória e, portanto, menor gravidade, mas não foi comprovado (36). A imunodepressão segue sendo um fator preocupante, porém, há evidências mais recentes que pacientes com HIV que fazem uso regular de terapia antirretroviral (TARV) e apresentam boa resposta virológica e terapêutica, com altos níveis de células T CD4, apresentam taxas de gravidade e mortalidade pela covid-19 comparáveis a pacientes que não tem HIV, reforçando o impacto do uso adequado da TARV (37).

O acometimento do sistema nervoso central também foi observado, além da cefaleia, há relato de rebaixamento do sensório, delirium, crises convulsivas, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda, síndrome de *Guillain-Barré*, trombose dos seios venosos encefálicos e eventos cerebrovasculares, porém a incidência e fisiopatologia ainda são alvos de pesquisa (4).

O tabagismo foi associado a maior risco de gravidade e mortalidade. Apesar disso a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi menos prevalente do que as demais comorbidades, porém mantendo maior risco para evolução grave e altas taxas de mortalidade em pacientes com covid-19 (38).

Entre estudos europeus foi evidente a piora do desfecho da covid-19 na presença de comorbidades, sendo muito mais frequente a hipertensão e menos frequente a asma e DPOC. Portanto, é necessário o reforço de monitoramento e intervenção precoce nesse grupo de pacientes, assim como o incentivo à vacinação adequada afim de minimizar os riscos de gravidade (39).

A coinfeção com SARS-CoV-2 e influenza tem sido objeto de estudo para entender melhor os impactos nos resultados clínicos em comparação com a infecção isolada por SARS-CoV-2. Até o momento, os estudos sugerem que, embora a coinfeção possa levar a uma complexidade maior nos casos, ela não teve um efeito significativo na mortalidade geral dos pacientes analisados (40).

O padrão histopatológico da covid-19 e da influenza apresenta algumas semelhanças, destacando-se o dano alveolar difuso de fase aguda, caracterizado por infiltrados inflamatórios e edema. No entanto, um aspecto marcante que diferencia as duas patologias é a presença de microtrombos pulmonares, que foi observada com maior frequência em pacientes acometidos pela covid-19. Esses microtrombos contribuem para a hipoxemia e podem levar a complicações graves (41).

As principais complicações associadas a pior prognóstico são a SRAG, lesão miocárdica, injúria renal com necessidade de diálise, tromboembolismo pulmonar e infecções secundária que evoluem para choque séptico (42). Alguns fatores parecem estar associados com maior risco de complicações, como idade maior que 60 anos, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias e obesidade (43).

No grupo de pacientes com covid-19 grave houve maior mortalidade nos pacientes que apresentaram complicações trombóticas, principalmente tromboembolia pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP) (44). Devido à alta taxa de eventos trombóticos em pacientes internados com covid-19 foi sugerido a avaliação individual de riscos e uso de anticoagulação profilática (45).

A gestação até o momento não parece ser fator de pior prognóstico, porém se a gestante evoluir para quadro crítico podem necessitar interrupção da gestação com parto prematuro devido ao risco de vida para o bebê. A transmissão do SARS-CoV-2 via uterina ainda está em fase de pesquisa (46).

O uso de medicações de rotina pela população é intenso, e no início da pandemia diversas classes foram alvo de questionamentos quanto a interrupção ou não. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina (IECA/BRA) foram os principais, mas estudos mostraram que não houve relação com tempo de internação ou gravidade da covid-19, reforçando inclusive a importância de manter o uso dessas medicações para estabilizar a doença de base (47).

Por outro lado, diversas medicações foram incentivadas na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 com o objetivo de controlar a evolução da doença. O uso de corticoide

foi indicado para todos os pacientes com necessidade de suporte de oxigênio. Houve redução da mortalidade em pacientes com SRAG de qualquer etiologia, incluindo covid-19. Cursos com mais de 7 dias tiveram melhores resultados comparado a cursos menores (48). Estudos clínicos randomizados confirmaram a vantagem do corticoide em reduzir mortalidade e reduzir necessidade de ventilação mecânica. Porém houve um alerta para possibilidade de depuração viral tardia e maior risco de infecção secundária (49).

A anticoagulação também foi alvo de estudos, sendo demonstrado redução na incidência de eventos trombóticos em pacientes com covid-19, além de reduzir mortalidade. A dose terapêutica ou profilática depende das indicações clínicas, e claro deve ser respeitados casos de contraindicação do anticoagulante (50).

No princípio da pandemia estudos tentaram demonstrar a relevância dos antimicrobianos da classe dos macrolídeos como modulador da cascata inflamatória desencadeada pelo SARS-CoV-2, porém os dados foram insuficientes e seu uso continuou sendo prescrito, mesmo sem evidencia de infecção bacteriana (51). A azitromicina, representante da classe, foi amplamente utilizada, até que novos estudos não demonstraram eficácia e evidenciaram maior risco de eventos adversos e de resistência bacteriana. Esses riscos não justificam, portanto, o uso da azitromicina ou outro macrolídeos, pois não houve benefício clínico na evolução da covid-19 (52).

2.5.2 APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA E LABORATORIAL

Durante a pandemia os pacientes que apresentavam quadros moderados a graves foram submetidos a exames de imagem do tórax para avaliar o comprometimento pulmonar viral, a associação com infecção bacteriana e relacionar ao prognóstico clínico do paciente (27).

A apresentação da pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 tem distribuição bilateral, principalmente basal e periférica. A opacidade em vidro fosco é uma das principais características podendo ser periférica ou multifocal, com aspecto de “pavimentação em mosaico” das linhas intralobulares invisíveis (27).

É provável que essa distribuição periférica e basal predominante ocorra pela tendência do vírus invadir bronquíolos e alvéolos, causando bronquiolite e reações inflamatórias nos alvéolos e interstício, com a participação de vasos sanguíneos e linfáticos que são mais abundantes nessas áreas (53).

Para o monitoramento clínico do paciente com covid-19, os exames complementares de imagem são importantes. Estudos iniciais mostraram a vantagem da radiologia de tórax por permitir monitoramento diário dos pacientes internados acompanhando a evolução da doença (54). Porém, a tomografia computadorizada (TC) de tórax tem maior sensibilidade evidenciando opacificação em vidro fosco bilateral, com distribuição subpleural e periférica das lesões, sendo os achados mais notáveis da TC de tórax em pacientes com covid-19 (55). Estudos mostraram que a estratificação de gravidade da TC de tórax permite melhor previsão de prognóstico na evolução da covid-19, colaborando com melhor gerenciamento no atendimento aos pacientes potencialmente graves, com admissão precoce em UTI, por exemplo (56).

Dentre os parâmetros laboratoriais importantes nos casos da covid-19, estão o hemograma, uma vez que frequentemente ocorre linfopenia, e está relacionada a um pior prognóstico. Alterações das enzimas lactato desidrogenase (LDH), transaminases, velocidade de hemossedimentação (VSG), da proteína C reativa (PCR) são comuns e fazem referência ao processo inflamatório presente (57).

O marcador sanguíneo de destaque é o D-dímero, um marcador biológico de alteração hemostática, produto de degradação da fibrina (58). Estudos sugeriram que valores altos de D-dímero estariam associados a gravidade da covid-19, complicações pulmonares e eventos tromboembólicos. Os resultados confirmaram que alterações significativas no D-dímero estão relacionadas a pacientes com doença grave. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o mecanismo do aumento do D- dímero em pacientes com covid-19 grave, mas esse achado já é o suficiente para identificação precoce de gravidade auxiliando no atendimento adequado aos pacientes (59). Pacientes com covid-19 e eventos tromboembólicos apresentaram aumento importante da mortalidade em comparação com pacientes sem estes eventos, com a sinalização do D-dímero, o manejo precoce desses pacientes pode impactar num melhor desfecho (44).

2.5.3 OXIGENAÇÃO EM PACIENTES INTERNADOS

De acordo com a manifestação clínica da covid-19 é indicado ou não oxigenioterapia. Para casos mais leves a oxigenioterapia convencional (OC) é a opção, com cateter nasal ou máscara facial sem reservatório, em casos moderados a indicação é de ventilação não invasiva (VNI) e nos casos graves a ventilação mecânica invasiva (VMI) é a escolha.

A opção de suporte respiratório não invasivo foi difusamente empregada fora da unidade de terapia intensiva (UTI) para enfrentar a alta demanda de pacientes com insuficiência respiratória aguda causada pela covid-19. Durante o auge da pandemia a administração dos dispositivos não invasivos fora da UTI foi a estratégia viável para atender a grande necessidade de assistência ventilatória (60).

Com o aumento dos casos com SRAG e aumento da mortalidade no grupo de pacientes que necessitavam ventilação mecânica invasiva foi instituído o uso de um dispositivo de oxigenioterapia que ainda era desconhecido em muitos hospitais no Brasil, o Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF), que é um sistema não invasivo, proporcionando maior concentração e fluxo de oxigênio, com diminuição do espaço morto, evitando a reinalação e garantindo expiração final positiva, além de proporcionar maior conforto e adaptação pelo ar aquecido e dispositivo pequeno (61).

O CNAF e a oxigenioterapia convencional (OC) são ferramentas fundamentais de suporte respiratório nos casos de hipoxemia em pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2. Estudos demonstraram que o CNAF pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda por covid-19, comparado ao uso de OC, principalmente em pacientes com PaO_2/FiO_2 basal < 200 mmHg e aqueles em ambientes de UTI (62). Também foi demonstrado redução na taxa de mortalidade na UTI no grupo de pacientes em uso de CNAF comparado ao grupo em uso de OC (63).

Pacientes com covid-19 apresentando quadros moderados têm necessidade de maior concentração de oxigênio, o CNAF oferta concentrações de 100% de oxigênio e fluxo de até 60ml/h de forma não invasiva, sendo superior a outros dispositivos

convencionais como a máscara com reservatório de oxigênio e o cateter nasal. Além disso, permite que o paciente mantenha comunicação verbal e alimentação via oral (61).

Em relação ao CNAF e outros métodos de VNI como CPAP (Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas) e o BPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) foi evidenciado que o uso do CNAF reduz mortalidade e tempo de internação hospitalar, e pode melhorar significativamente o índice de oxigenação (PaO₂/FiO₂) em 24h (64).

Outra vantagem do CNAF foi a associação com maior tempo livre da ventilação mecânica invasiva e menor risco de internação na UTI, reduzindo assim as complicações relacionadas a ventilação mecânica, entre elas maior risco de infecção bacteriana secundária, e portanto impactando na mortalidade (61).

Apesar das vantagens do dispositivo a preocupação principal estava em relação com a dispersão de aerossóis e, portanto, com a segurança dos pacientes e profissionais de saúde. Estudos já haviam testado a dispersão relacionada a infecção bacteriana, demonstrando que o CNAF não estava associado ao aumento de contaminação do ambiente por bactérias gram-negativas, porém esse estudo não permitia extrapolar para a dispersão viral (65).

Um estudo comparando o CNAF com o dispositivo de pressão positiva contínua (CPAP) demonstrou dispersão limitada desde que ajustes adequados sejam feitos na interface dos dispositivos (HUI *et al.*, [s. d.]). Outros estudos analisaram a segurança do CNAF quanto a dispersão viral, orientando aproveitar o potencial do dispositivo, mas considerando a possibilidade de aumento da contaminação do SARS-CoV-2 no meio ambiente, usando portanto equipamentos de proteção individual (máscara N95/PFF2, avental, óculos de proteção, gorro, protetores faciais e luvas) por parte do profissionais, máscaras cirúrgicas pelos pacientes quando possível e preferencialmente, em salas de isolamento com pressão negativa (61,66).

Outros estudos com ensaios clínicos randomizados reforçaram a superioridade do CNAF comparado a OC em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda pela covid-19, com redução de necessidade de VMI, porém alertaram a possibilidade de transmissão por aerossol com esse dispositivo (67).

Casos em que a VMI foi inevitável, devido à gravidade dos pacientes com SRAG por SAR-CoV-2, a mortalidade foi muito alta, mas no decorrer da pandemia houve melhora gradual dos resultados (68).

Para pacientes com indicação imediata de intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva, foi demonstrado que o uso do CNAF na pré-oxigenação também foi benéfico, proporcionando maior saturação de oxigênio (SpO₂) mínima durante a intubação e menor tempo de ventilação mecânica comparado a quem usou a máscara com reservatório na pré-oxigenação (69, 70).

Outro ponto favorável do CNAF é relacionado ao custo hospitalar. Principalmente no início da pandemia os recursos de saúde foram extrapolados, desde EPIs, medicamentos e até aparelhos de ventilação mecânica. O uso do CNAF contribuindo para evitar ventilação mecânica e longas internações, já impactava no uso de medicações caras como sedativos, analgésicos potentes, vasopressores, e inclusive nos antibióticos (61).

A pronação em pacientes acordados foi amplamente utilizado para pacientes não intubados com insuficiência respiratória hipoxêmica aguda relacionada à infecção pelo SARS-CoV-2, essa estratégia reduziu a necessidade de intubação, particularmente entre aqueles que necessitaram de suporte respiratório avançado e aqueles em ambientes de UTI. Por isso foi fortemente sugerido o posicionamento prono acordado em pacientes com covid-19 e que requerem suporte respiratório avançado ou são tratados na UTI (71). A pronação é conhecida por melhorar a oxigenação e reduzir a mortalidade em pacientes com covid-19. O posicionamento prono foi associado a parâmetros de oxigenação melhorados e redução da taxa de mortalidade e intubação na insuficiência respiratória relacionada à covid-19 (72).

2.6 INFECÇÕES SECUNDÁRIAS DE ORIGEM BACTERIANA EM PACIENTES COM COVID-19

Uma alta taxa de infecções secundárias, principalmente em ambiente hospitalar, já é uma preocupação mundial, assim como a crescente resistência bacteriana, que limita

a terapêutica adequada, aumentando a mortalidade por sepse. Logo que anunciada a SRAG causada pelo SARS-CoV-2, também se notificou uma alta probabilidade de associação com pneumonia bacteriana, interferindo no prognóstico do paciente. Desde então, a ocorrência de infecções secundárias tem sido considerada um fato impactante no número de pacientes graves hospitalizados e na mortalidade por covid-19. O uso de antibióticos nos casos de infecção respiratória também aumentou consideravelmente, contribuindo para piorar o cenário de resistência bacteriana (73).

No início da pandemia criou-se uma expectativa para um maior controle na disseminação bacteriana no ambiente hospitalar, devido a intensificação das medidas para prevenção de disseminação do SARS-CoV-2, que passaram a ser instituídas no cenário hospitalar. Desde o início da pandemia foram intensificados os programas de higienização das mãos, no controle de descontaminação ambiental, disponibilização de forma mais robusta de recursos como *dispensers* de saneantes e equipamentos de proteção individual (EPI), práticas sempre desejadas anteriormente pelo controle de infecção hospitalar (74). Outra mudança foi a redução de procedimentos eletivos, reduzindo a demanda hospitalar por outras causas, e, portanto, focando em infecções respiratórias sugestivas de covid-19. No entanto, a superlotação dos hospitais no transcorrer da pandemia, piorou o cenário de disseminação bacteriana, pois não houve condições de isolar individualmente os casos de infecções por BMR aumentando o risco de infecção hospitalar. Além disso, a sobrecarga de trabalho acumulado para os funcionários, acabou propiciando a negligência das medidas de prevenção, tanto da higienização das mãos, como os cuidados com dispositivos invasivos hospitalares, causando maior exposição a microrganismo patogênicos (74).

A identificação de outros patógenos associados com a infecção pelo SARS-CoV-2 foi alta, tanto no momento do diagnóstico (coinfecção), como posterior ao diagnóstico de covid-19 (superinfecção). Um estudo mostrou que a presença de coinfeção ou superinfecção foi associada a pior desfecho incluindo aumento na mortalidade. Apesar de poucos dados sobre prevalência e microbiologia, esses resultados mostram a necessidade de maior investigação para identificar e tratar infecções concomitantes entre pacientes com covid-19 (75).

Outra questão importante na manifestação do novo coronavírus é a resposta imune inflamatória desencadeada por ele. Já foi demonstrado que as infecções virais respiratórias podem alterar a imunidade do tecido pulmonar facilitando o crescimento bacteriano, já que ocorre prejuízo da capacidade de fagocitose dos macrófagos, modificando assim, a barreira imune contra diversos patógenos infecciosos. Na infecção pelo SARS-CoV-2 os alvéolos ficam repletos de líquido e pus formando um ambiente nutritivo para diversas bactérias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter sp.* entre outras, esses microrganismos têm sido ainda mais frequentes no cenário dessa pandemia. A intensidade dessa resposta imune parece variar muito e influenciar na evolução clínica de cada indivíduo (76).

Considerando que em países em desenvolvimento, os recursos laboratoriais e técnicos são limitados, o que muitas vezes dificulta a identificação correta do patógeno causador da infecção, propiciando um alto índice de tratamentos empíricos, sem o apoio diagnóstico dos métodos de cultivo bacteriano e antibiograma para ajuste terapêutico futuro (73). Além disso, a falta de marcadores biológicos que diferenciem infecção viral e bacteriana, leva muitas vezes ao uso desnecessário de antibiótico. Desta forma, este déficit nos recursos para a prática laboratorial acaba dificultando a prática dos protocolos de controle de infecção hospitalar e impedindo a implementação de ferramentas como o chamado *stewardship*, que é o conjunto de ações que favorecem o controle e uso adequado dos antimicrobianos no meio hospitalar (73).

Antibióticos da classe macrolídeo foram amplamente prescritos para pacientes com covid-19 devido a sua ação imunomoduladora, sendo a droga de escolha a azitromicina, seguida da claritromicina. Independente de evidência de infecção bacteriana associada, o antibiótico foi usado para tentar conter a reação inflamatória ao SARS-CoV-2, porém não foi demonstrado melhora na sobrevivência dos pacientes submetidos a ele (77). Também foi avaliado o uso da azitromicina em pacientes ambulatoriais, porém não houve impacto na necessidade de internação hospitalar ou piora clínica, não sustentando seu uso (78).

O uso indiscriminado de antimicrobianos também tem sido afetado pela prática atual da telemedicina, otimizada durante a pandemia. Um estudo analisando a frequência

de prescrição de antimicrobianos através do atendimento de telemedicina mostra que os pacientes apenas ficam satisfeitos quando recebem a prescrição de antimicrobiano, influenciando a conduta médica. Neste estudo, 90% dos médicos prescreveram antibióticos em uma taxa superior a 75% (79). Essa questão se agrava ainda mais no cenário da covid-19, que na ânsia por um tratamento as pessoas usam antibióticos sem indicação e em doses e períodos totalmente equivocados.

2.6.1 INFECÇÃO ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

É a infecção que inicia no paciente fora do meio hospitalar, podendo ser identificada no ato da admissão do paciente no hospital, ou ainda estar na fase de incubação, desde que não relacionada com internação recente ou procedimento diagnóstico e/ou terapêutico em sistema de saúde, ou seja, dentro de 48h da admissão (80).

As infecções bacterianas estão entre as principais causas de morte no mundo, incluindo a pneumonia adquirida na comunidade que causa alta morbimortalidade. A bactéria mais prevalente continua sendo o *Streptococcus pneumoniae*, portanto, os protocolos de tratamento empírico priorizam a cobertura antimicrobiana para esse agente, além de levar em conta os critérios de gravidade de outras etiologias específicas, como idade e comorbidades associadas (81). Durante a pandemia as bactérias mais prevalentes em infecções comunitárias foram *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, porém não foi descrito o perfil de sensibilidade delas. (75).

O uso de betalactâmicos em monoterapia ou em associação com macrolídeos são as principais escolhas, seguida de uma quinolona respiratória. O local para tratamento, se ambulatorial ou hospitalar, assim como a duração do antibiótico vai depender dos critérios de gravidade do paciente (82).

A prescrição excessiva de antibióticos durante a pandemia de covid-19, especialmente nos casos com pneumonia, gerou preocupações significativas em relação ao aumento da resistência bacteriana. A implementação de diretrizes mais rigorosas

sobre o uso apropriado de antibióticos e a importância de diagnósticos precisos é crucial para minimizar impactos futuros. Assim como a otimização de sistemas de vigilância para monitorar o uso de antimicrobianos e a resistência bacteriana. O incentivo à pesquisa contínua são essenciais para entender melhor essas dinâmicas (83).

2.6.2 INFECÇÃO ADQUIRIDA NO HOSPITAL

A infecção relacionada à assistência à saúde – IRAS de origem hospitalar é definida como infecção que ocorre pelo menos após 48h de internação hospitalar, ou caso se manifeste antes, mas relacionada com procedimentos hospitalares recentes (80).

No início da pandemia da covid-19 a OMS orientou que apenas pacientes graves fossem investigados para infecção bacteriana associada e iniciasse antibioticoterapia empírica. Porém as taxas de coinfeção bacteriana se elevaram impactando no prognóstico dos pacientes e aumentando a mortalidade, principalmente em pacientes que necessitavam de ventilação mecânica invasiva (84). A pneumonia por covid-19 está altamente associada a internação em UTI e ao aumento da mortalidade, e estudos já mostram o alto índice de uso de antibiótico empírico nesses casos podendo elevar a prevalência de resistência bacteriana no mundo. A investigação e a identificação da espécie bacteriana e do seu perfil de sensibilidade é fundamental para a definição ou o ajuste adequado do tratamento com antibióticos e também evitar o uso inadequado e excessivo de antibioticoterapia, impactando tanto no desfecho dos pacientes como nas taxas de resistências bacterianas (85).

Em uma metanálise que incluiu 148 estudos de distribuição mundial, totalizando 362.976 pacientes demonstrou que 8,4% internados na enfermaria e 39,9% na UTI apresentaram uma infecção secundária de origem bacteriana e as bactérias mais frequentes foram *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp e *Staphylococcus aureus*. Entre as bactérias que apresentaram maior taxa de multirresistência foram *Acinetobacter* spp com 95,9% demonstrando resistência a carbapenêmicos e *Klebsiella* spp com 88-3% que foram resistentes a colistina e 69-2% a carbapenêmicos (86).

A infecção bacteriana em pacientes com covid-19 é preocupante pois pode impactar no desfecho clínico, piorando o prognóstico. O tempo médio de permanência

hospitalar também aumenta, expondo ainda mais os pacientes a riscos de novas infecções. Estudos demonstram uma taxa maior de mortalidade hospitalar entre pacientes com infecção bacteriana secundária comparada com pacientes sem sobreposição de infecção (84).

As coinfeções bacterianas aumentam a gravidade das infecções virais respiratórias e são causas frequentes de mortalidade em indivíduos com covid-19. Durante a pandemia houve aumento do uso inadequado de tratamentos antibióticos de amplo espectro, principalmente em UTI, aumentando também a incidência de infecções por bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados com covid-19 (83).

O uso indiscriminado de antimicrobianos, aliado a baixas taxas de coinfeção bacteriana, resultou em um aumento da incidência de organismos multirresistentes, como *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). A prescrição adequada e o uso otimizado de antimicrobianos, juntamente com diagnósticos de qualidade e medidas rigorosas de controle de infecção, são essenciais para prevenir a ocorrência de microrganismos multirresistentes (87). Estudos indicam que a resistência antimicrobiana (RAM) foi mais prevalente nos pacientes com covid-19 internados em UTIs e está associada a maiores taxas de mortalidade. Na primeira metade da pandemia, a RAM foi significativa entre pacientes com covid-19, e mais pesquisas são necessárias para quantificar essa resistência e aprimorar programas de vigilância e controle de infecções mundialmente (88).

Em um estudo multicêntrico europeu foi demonstrado que a coleta de culturas foi realizada apenas para 17% dos pacientes, desses 70% foram definidas como infecções hospitalares. Foi relatado também que 37% dos pacientes recebem antibioticoterapia antes da admissão hospitalar e 85% recebem em algum momento da internação, sendo alta frequência de antibiótico de amplo espectro, entre eles os carbapenêmicos (89).

A pandemia teve um impacto significativo no tempo prolongado de hospitalização, ampla utilização de antimicrobianos e aumento da resistência bacteriana. A otimização das medidas de prevenção, já padronizadas pelas comissões do controle de infecção

hospitalar são imprescindíveis para minimizar a disseminação bacteriana. Assim como estratégias no controle do uso de antimicrobianos com programas específicos é urgente para conter o cenário de resistência já instalado (83).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os fatores clínicos, epidemiológicos e microbiológicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados na Enfermaria Covid-19 do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil dos pacientes internados por covid-19 a partir de dados demográficos;

- Caracterizar a apresentação clínica dos de pacientes internados na Enfermaria Covid-19 do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr.

- Avaliar fatores clínicos na associação com desfecho de cura e óbito;

- Determinar a associação de infecção bacteriana secundária ao desfecho clínico dos pacientes internados na enfermaria covid-19;

- Determinar o tempo entre início de sintomas e internação hospitalar associado ao desfecho clínico;

- Determinar a taxa de infecção bacteriana secundária em pacientes internados por covid-19;

- Determinar o uso de antimicrobianos utilizados na enfermaria covid-19;

- Descrever a prevalência das bactérias isoladas em amostras clínicas de pacientes internados na enfermaria covid-19;

- Descrever o perfil de resistência das bactérias isoladas em amostras clínicas de pacientes internados na enfermaria covid-19;

- Determinar a frequência de bactérias consideradas de prioridade crítica pela Organização Mundial de Saúde como causadora de infecção secundária dos pacientes internados na enfermaria covid-19;

4. METODOLOGIA E RESULTADOS

O estudo desenvolvido nesta tese é apresentado em dois manuscritos com suas respectivas metodologias e resultados.

MANUSCRITO 1:

Título: Fatores demográficos e clínicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil.

Revista a ser submetida: Respiratory Medicine

Link da revista: <https://www.sciencedirect.com/journal/respiratory-medicine>

MANUSCRITO 2:

Título: Perfil de espécies bacterianas e taxa de resistência antimicrobiana a partir de isolados clínicos de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil.

Revista a ser submetida: Journal Of Medical Microbiology

Link da revista: <https://www.microbiologyresearch.org/>

MANUSCRITO 1

Título: Fatores demográficos e clínicos que impactaram no desfecho clínico de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil.

Resumo

Introdução: Durante a pandemia de covid-19, a alta taxa de mortalidade gerou preocupações sobre o monitoramento e tratamento dos pacientes, sobretudo no Brasil, o segundo país com maior número de óbitos. A pesquisa sobre os fatores associados à mortalidade tornou-se crucial para aprimorar a previsibilidade de casos graves e, assim, otimizar a conduta clínica. Este estudo retrospectivo tem como objetivo determinar fatores demográficos, clínicos e da conduta terapêutica que possam ser associados ao desfecho clínico de cura ou óbito, em pacientes hospitalizados com covid-19 em um hospital de atendimento terciário localizado no extremo Sul do Brasil.

Método: Este é um estudo transversal, retrospectivo que incluiu 399 pacientes com covid-19, internados no período julho de 2020 e agosto de 2021, no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, localizado em Rio Grande, no Sul do Brasil. Foram avaliadas variáveis quantitativas e qualitativas em relação aos desfechos clínicos de cura ou óbito por análise no software estatístico RStudio.

Resultados: Dos 399 pacientes internados, 303(75,9%) tiveram cura e 96 (24,1%) foram a óbito. Os pacientes eram 50,9% do sexo masculino e 76,9% apresentavam comorbidades. As coinfeções comunitárias foram frequentes, com 320 casos (80,2%), enquanto as infecções relacionadas à assistência à saúde de origem hospitalar totalizaram 91 casos (22,8%). Pela análise multivariada, a mortalidade foi associada à idade igual ou superior a 73 anos (OR – 2,69, IC 95% 1,06-6,79) e ao uso de ventilação mecânica (VM) (OR - 5,96, IC 95% 2,42 – 14,68). Ao considerar a análise bivariada observou-se que o tempo de internação (p-valor = 0,036), o tempo entre a data de início dos sintomas e a internação (p-valor = 0,170), e a concentração de D-dímero (p-valor < 0,001) foram associados com o desfecho.

Conclusão: O estudo demonstrou que a idade, o uso de ventilação mecânica e os níveis de D-dímero foram associados aos desfechos clínicos em pacientes com covid-19. As

informações obtidas durante a pandemia podem ser úteis para enfrentar futuros desafios e melhorar o manejo clínico de pacientes com síndromes respiratórias agudas graves - SRAG.

Palavras-chave: síndrome respiratória aguda grave; infecção hospitalar; mortalidade; suporte ventilatório.

Introdução

Em março de 2020, teve o início da pandemia da covid-19, causada pelo vírus *Betacoronavirus pandemicum* (SARS-CoV-2). Após três anos, foi declarado o fim da pandemia, com desaceleração significativa na ocorrência de novos casos a partir da introdução da vacinação que iniciou em dezembro de 2020 e no Brasil no mês seguinte [1].

Conforme a Organização Mundial da Saúde, até fevereiro de 2025 foram reportados em torno de 770 milhões de casos confirmados e 7 milhões de mortes globalmente [2]. No Brasil, o registro de casos confirmados é cerca de 40 milhões e 715 mil óbitos, sendo o segundo país com mais número de óbitos [3].

Durante o período de emergência à saúde pública, os sistemas de saúde de cada país teve que lidar com uma doença em que seu agente viral apresentava alta morbidade e a doença poderia cursar de formas leves, moderadas a quadros graves, potencialmente fatais [4]. Uma parte das formas moderadas e todos os quadros graves requerem hospitalização, sendo as principais complicações a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), lesão miocárdica, injúria renal grave, tromboembolismo pulmonar e infecções microbianas secundárias [5]. Consequentemente, a pandemia teve um impacto significativo no tempo prolongado de hospitalização, mortalidade e ampla utilização de antimicrobianos.

A definição de fatores associados a mortalidade, seja relacionado ao paciente, bem como na conduta clínica durante a internação do paciente [6] se tornaram essenciais para a otimização das medidas de prevenção, assim como implementação de estratégias para monitoramento de pacientes com infecções virais é primordial para enfrentamento de futuros desafios [7].

Considerando que os fatores de risco associados a cura e mortalidade apresentam variações devido às características sociodemográficas, culturais e infraestrutura hospitalar disponível [6], [8], [9] e, considerando a eminente possibilidade da emergência e reemergência de infecções virais de acordo com o contexto de saúde única [10], este estudo tem como objetivo determinar fatores demográficos, clínicos e de conduta terapêutica de pacientes hospitalizados com covid-19 que possam ser associados ao desfecho clínico de cura ou óbito em pacientes hospitalizados com covid-19 em um hospital de atendimento terciário localizado no município portuário de Rio Grande, no extremo Sul do Brasil.

Metodologia

Desenho do estudo

Esse é um estudo transversal, retrospectivo e analítico realizado no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, localizado na cidade do Rio Grande/RS, trata-se de um hospital público de atenção terciária, com 230 leitos para atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A unidade contemplada no presente estudo foi a Enfermaria covid-19, estruturada em julho de 2020 devido à pandemia causada pelo SARS-CoV-2, com o total 20 leitos sendo 10 cadastrados como leitos de Unidade de Terapia Intensiva. Foram utilizados dados secundários provenientes dos registros hospitalares dos pacientes com covid-19 internados na Enfermaria covid-19, tendo como desfecho a cura ou o óbito.

Foram incluídos todos os 399 pacientes confirmados com covid-19 que internaram na Enfermaria covid-19 no período de julho de 2020 a agosto de 2021. O diagnóstico de covid-19 foi apresentar resultado positivo por teste molecular RT-PCR ou reagente teste rápido de pesquisa de antígeno ou quando apresentava alterações altamente sugestivas de covid-19 de acordo com laudo do exame de imagem por tomografia computadorizada do tórax.

Variáveis do estudo

A variável resposta utilizada para o estudo foi o desfecho dos pacientes diagnosticados com a infecção por SARS-CoV-2 e internados na enfermaria covid-19:

cura ou óbito. As variáveis demográficas do estudo foram: idade (categorizadas em 19 a 48 anos, 49 a 61 anos, 62 a 72 anos e 73 anos ou mais); sexo (masculino ou feminino); variáveis quantitativas relacionadas a internação: tempo entre o início dos sintomas e a internação (em dias); tempo de internação (em dias); variáveis binárias: comorbidades, medicações prévias, sintomas, sintomas de gravidade; coinfeção de origem comunitária, uso de ceftriaxone, uso de macrolídeos, número de antibióticos para tratamento de infecções comunitárias, anticoagulação, uso de corticoides. E outras variáveis categóricas nominais como, tomografia de tórax, suporte ventilatório, dispositivos invasivos, e variável contínua com valores de d-dímero ($\mu\text{g/mL}$) no sangue total.

A variável comorbidade contempla doenças cerebrovasculares, doença renal grave e dialítica, doenças cardíacas, doença neurodegenerativa, doenças autoimunes, obesidade, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, demência, hipotireoidismo, imunossupressão, e tabagismo.

A variável sintomas gripais contempla ageusia, anorexia, anosmia, artralgia, astenia, cansaço, cefaleia, congestão nasal, coriza, desconforto respiratório, diarreia, dispneia, dor abdominal, dor de garganta, fadiga, febre (considerada $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e febre referida), hiporexia, mialgia, náuseas, prostração, sonolência, vômito, tosse, e outros. Os sintomas de gravidade incluíram alteração do estado mental, cianose central, descompensação de doença de base, aumento da frequência respiratória de acordo com idade, diminuição de pulso periférico, hipotensão (pressão artéria sistólica < 60 mmHg), persistência ou aumento da febre, e saturação de oxigênio $< 95\%$ em ar ambiente.

O diagnóstico de coinfeção ou infecção secundária por infecção bacteriana foi baseada em evidência clínica (relato do médico) e/ou diagnóstico laboratorial bacteriológico. Para coinfeção comunitária foi definida como iniciada fora do meio hospitalar ou até 48h da admissão, foram identificados os focos pulmonares, sistema do trato urinário, abdominal, vias aéreas superiores, infecções de pele e partes moles – IPPM. Infecção secundária relacionada à assistência à saúde de origem hospitalar foi definida conforme a Anvisa como aquela que ocorre pelo menos após 48h de internação

hospitalar e os focos identificados foram pulmonares, sistema do trato urinário, abdominal, corrente sanguínea e cardíaco.

A tomografia de tórax foi baseada no laudo do radiologista e definida como baixo ou alto comprometimento por covid-19, sendo esse comprometimento referente as alterações relacionadas diretamente com covid-19 como opacificação em vidro fosco bilateral, com distribuição subpleural e periférica das lesões. O suporte ventilatório foi definido como oxigenioterapia convencional (ar ambiente, cateter nasal e máscara reservatória), cateter nasal de alto fluxo - CNAF e ventilação mecânica – VM. Os dispositivos invasivos observados foram acesso venoso central, tubo endotraqueal, sonda nasoenteral e sonda vesical de demora.

Análise estatística dos dados

Os dados demográficos, clínicos e terapêuticos foram obtidos dos registros médicos do HU-FURG e compilados em um prontuário eletrônico do sistema HU-FURG, o qual foi elaborado especificamente para os pacientes da enfermaria-Covid-19. As informações foram codificadas e armazenadas anonimamente em um banco de dados no *Excel for Windows®* e transferidas para uma base de dados no software estatístico RStudio (TEAM, 2019).

As características dos participantes do estudo foram descritas de acordo com os grupos de comparação por meio de medidas de tendência central (média e desvio padrão - DP) para a variável quantitativa e por medidas de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) para as variáveis qualitativas. O teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, usado quando a frequência esperada de uma ou mais células é menor que cinco, foram utilizados para comparar proporções. Para as variáveis quantitativas, avaliou-se a distribuição dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, em seguida, foi aplicado o Teste t de Student para as variáveis com distribuição normal ou o teste de Mann-Whitney quando a hipótese de normalidade dos dados foi rejeitada. As variáveis explicativas associadas com o desfecho de interesse ($p \leq 0,20$) foram incluídas em um modelo de regressão logística para a estimativa da medida de efeito (OR, *odds ratio*) e os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, onde a variável cura foi a utilizada como referência para a variável resposta. Utilizou-se na avaliação do ajuste do modelo o

teste de Hosmer-Lemeshow, que avalia se as probabilidades previstas pelo modelo diferem dos valores observados, o índice de variância inflacionada (VIF) para verificar a multicolinearidade, e o critério de informação Akaike (AIC) cuja função de verossimilhança reflete a conformidade do modelo com os dados observados; bem como, a análise de resíduos padronizados.

Aspectos éticos

O projeto foi desenvolvido seguindo os preceitos éticos e legais das Resoluções nº 466/12 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Rio Grande (CEP-FURG), sob o parecer número 5.764.522.

Resultados

Caracterização da amostra e avaliação dos dados demográficos

Conforme a tabela 1, um total de 399 pacientes foram internados na Enfermaria covid-19 do HU-FURG, sendo que 303 (75,9%) apresentaram o desfecho clínico cura e 96 (24,1%) óbito. Em relação ao sexo, 50,9% eram do sexo masculino e 49,1% do feminino. Esta variável não apresentou diferença significativa em relação ao desfecho ($p=0,753$) mostrando uma proporção similar nos desfechos cura e óbito em relação ao total pacientes internados.

Em relação a idade, a média de idade de todos os pacientes foi de 60,1 anos, sendo o paciente mais novo com 19 anos e o mais velho com 99 anos. Ao dividir os pacientes em diferentes faixas etárias, foi possível verificar uma diferença significativa em relação ao desfecho ($p=0,753$) (Tabela 1). Destaca-se que a faixa etária mais jovem (19 a 48 anos) foi a que apresentou maior número de internações (26,6%), no entanto a menor proporção que vieram a óbito (18,8%), já a faixa de 49 a 61 anos que apresentou a menor proporção de pacientes internados (23,6%) foi a que apresentou maior proporção entre os pacientes que foram a óbito (29,2%). Considerando que a faixa etária apresentou diferença significativa para o desfecho, foi realizada uma análise multivariada em que demonstrou que a idade igual ou maior de 73 anos (OR – 2,67, IC 95% 1,05-6,74) foi a faixa etária associada à ocorrência de óbito (Tabela 4).

Tabela 1 – Distribuição e avaliação das características demográficas de acordo com o desfecho dos pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfechos				p-valor
			Cura		Óbito		
	N	%	N	%	N	%	
Pacientes internados	399	100	303	75,9	96	24,1	
Sexo							
Feminino	196	49,1	147	48,5	49	51,0	0,753
Masculino	203	50,9	156	51,5	47	49,0	
Idade (anos)							
19 a 48	106	26,6	88	29,0	18	18,8	0,1772*
49 a 61	94	23,6	66	21,8	28	29,2	
62 a 72	101	25,3	77	25,4	24	25,0	
≥73	98	24,6	72	23,8	26	27,1	

**p* com diferença significativa

Avaliação dos dados clínicos

Um total de 76,9% dos pacientes internados apresentava ao menos uma comorbidade, sendo que a presença de comorbidade apresentou diferença significativa em relação ao desfecho clínico ($p= 0,197$), sendo que 82,3% dos pacientes que vieram a óbito, tinham uma das comorbidades (Tabela 2). Ao considerar as comorbidades, observa-se que 24,3% eram pessoas com algum nível de obesidade; 25,3% apresentavam diabetes mellitus; e 51,9% com hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Tabela suplementar 1).

Em relação a coinfeção de origem comunitária, embora 80,2% dos pacientes apresentaram uma coinfeção, esta variável não impactou no desfecho clínico. No entanto, a coinfeção comunitária impactou no uso de antibióticos sendo que 78,7% dos pacientes internados receberam de um a dois antibióticos e 13% três ou mais para o tratamento da coinfeção de origem comunitária. Ao comparar com o desfecho clínico, o uso de antibiótico apresentou diferença significativa ($p=0,010$), destacando que a proporção dos que receberam de um a dois antibióticos que era de 78,7% passou para 67,7% entre os pacientes que vieram a óbito (Tabela 2).

Diferente da coinfeção comunitária, a infecção adquirida na internação hospitalar apresentou uma associação significativa ao desfecho clínico ($p=0,001$), sendo que a proporção de pacientes que tiveram uma infecção de origem hospitalar foi de 19% e esta proporção passou para 39,58% entre os pacientes que vieram a óbito (Tabela 2).

O uso de macrolídeos foi administrado em 85,7% dos pacientes (p -valor = 0,109) e também mostrou associação com o desfecho clínico. A proporção dos pacientes que utilizaram macrolídeos e vieram a óbito reduziu para 80,2%, enquanto dos que não fizeram uso de macrolídeos, passou de 14,3% de todos os pacientes para 19,8% entre os que vieram a óbito (Tabela 2).

Quanto aos diferentes focos de infecção comunitária e de infecções hospitalares, verifica-se que 77,9% (311 pacientes) e 18,0% (72 pacientes) apresentavam foco pulmonar, respectivamente (Tabela suplementar 2).

O foco pulmonar também representou as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes internados. Os sintomas gripais observados em maior frequência foram: dispneia (55,1%, 220 pacientes); tosse (48,1%, 192 pacientes); febre (39,1%, 156 pacientes) e mialgia (22,6%, 90 pacientes) (Tabela suplementar 3). Em relação aos sintomas de gravidade, 43,6% (174 pacientes) apresentaram desconforto respiratório ou frequência respiratória maior de acordo com idade, e 88,5% (353 pacientes) apresentaram saturação periférica de oxigênio inferior a 95% em ar ambiente (Tabela suplementar 4).

O uso de suporte ventilatório (p -valor < 0,001), o uso de dispositivos invasivos (p -valor < 0,001), autopronação (p -valor < 0,001), e a realização de pronção (p -valor < 0,001) (Tabela 2) apresentaram relação com o desfecho clínico. Na tabela 4 verifica-se o suporte ventilatório – VM (OR - 5,84, IC 95% 2,36 – 14,44) foi associado com a ocorrência de óbito entre os pacientes internados na Enfermaria covid-19 diagnosticados com a infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 2 - Distribuição das características clínicas de acordo com o desfecho dos pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfechos				p-valor
			Cura		Óbito		
	N	%	N	%	N	%	
Comorbidades							
Não	92	23,1	76	25,1	17	17,7	0,197*
Sim	307	76,9	227	74,9	79	82,3	
Medicações prévias							
Nenhum	183	45,9	142	46,9	41	42,7	0,679
Entre uma e duas	128	32,1	97	32,0	31	32,3	
Três ou mais	88	22,1	64	21,1	24	25,0	
Sintomas							
Sintomas gripais	35	8,8	28	9,24	7	7,29	0,410
Sintomas de gravidade	37	9,3	25	8,25	12	12,5	
Ambos	327	82,0	250	82,5	77	80,2	
Infecção comunitária							
Não	79	19,8	58	19,1	21	21,87	0,661
Sim	320	80,2	245	80,9	75	78,12	
Ceftriaxone							
Não	137	34,3	103	34	34	35,41	0,894
Sim	262	65,7	200	66,00	62	64,58	
Macrolídeos							
Não	57	14,3	38	12,5	19	19,79	0,109
Sim	342	85,7	265	87,5	77	80,2	
Antibióticos para tratamento de infecções comunitárias							
Nenhum	33	8,3	21	6,9	12	12,5	0,010*
Entre um e dois	314	78,7	249	82,2	65	67,7	
Três ou mais	52	13,0	33	10,8	19	19,8	
Infecção hospitalar							
Não	308	77,2	261	86,1	47	48,95	< 0,001*
Uma	76	19,0	38	12,5	38	39,58	
Duas ou mais	15	3,8	4	1,32	11	11,45	
Tomografia de tórax							
Sem comprometimento	33	8,27	26	8,6	7	7,3	0,730
Baixo comprometimento	42	10,5	30	9,9	12	12,5	
Alto comprometimento	324	81,2	247	81,5	77	80,2	
Anticoagulação							
Não	37	9,3	28	9,24	9	9,37	0,999
Sim	362	90,7	275	90,8	87	90,625	
Corticoide							
Não	60	15,0	45	14,9	15	15,62	0,983

Continuação da Tabela 2

Sim	339	85,0	258	85,1	81	84,37	
Suporte ventilatório							
Oxigenioterapia convencional	219	54,9	201	66,3	18	18,75	
CNAF	40	10,0	38	12,5	2	2,08	< 0.001
Continuação							
VM	140	35,1	64	21,1	76	79,16	
Dispositivos invasivos							
Não	287	23,1	250	82,5	37	38,5	< 0.001
Sim	112	76,9	53	17,5	59	61,5	
Autopronação							
Sim	37	9,3	23	7,59	14	14,58	< 0.001
Não	362	90,7	280	92,4	82	85,41	
Pronação							
Sim	37	9,3	16	5,28	21	21,87	< 0.001
Não	362	90,7	287	94,7	75	78,12	

Ao considerar a análise bivariada das variáveis quantitativas, observa-se que o tempo de internação [cura – média de 14 dias (DP 10 dias) e óbito – média de 16 dias (DP 13 dias), p-valor = 0,036], o tempo entre a data de início dos sintomas e a internação [cura – média de 25 dias (DP 35 dias) e óbito – média de 23 dias (DP 12 dias), p-valor = 0,170], e a concentração sanguínea de D-dímero [cura – média de 5,93 µg/mL (DP – 10,5 µg/mL) e óbito – média de 13,7 µg/mL (DP – 14,5 µg/mL (p-valor < 0,001) foram associados com o desfecho óbito (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis contínuas de acordo com o desfecho dos 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Desfechos				p-valor
	Cura		Óbito		
	M	DP	M	DP	
Tempo de internação (dias)	14	10	16	13	0,036
Tempo entre início dos sintomas e internação (dias)	25	35	23	12	0,17
Concentração sanguínea de D-dímero (µg/mL)	5,93	10,5	13,7	14,4	<0,001

M: média DP: Desvio padrão

Tabela 4 - Fatores associados ao desfecho clínico entre os 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	OR ajustado	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
Idade (anos)				
19 e 48	1	1	1	
49 e 61	1,29	0,49	3,42	0,605
62 e 72	1,24	0,46	3,38	0,671
≥73	2,67	1,05	6,74	0,038*
Tempo de internação (dias)				
	1,01	0,97	1,05	0,733
Tempo entre o início dos sintomas e a internação (dias)				
	0,98	0,95	1,02	0,355
Concentração D-dímero (µg/mL)				
	1,02	0,99	1,05	0,130
Comorbidades				
Não	1	1	1	
Sim	1,93	0,85	4,38	0,116
Macrolídeos				
Não	1	1	1	
Sim	1,14	0,30	4,32	0,849
Antibióticos para de infecções comunitárias				
Nenhum	1	1	1	
Entre um e dois	0,36	0,06	2,13	0,261
Três ou mais	0,56	0,07	4,17	0,570
Infecção hospitalar				
Não	1	1	1	
Uma	1,93	0,88	4,22	0,106
Duas ou mais	2,57	0,60	10,96	0,201
Suporte ventilatório				
Oxigenioterapia convencional	1	1	1	
CNAF	0,54	0,10	2,78	0,458
VM	5,84	2,36	14,44	< 0,001*
Dispositivos invasivos				
Não	1	1	1	
Sim	2,06	0,91	4,67	0,085
Autopronação				
Sim	1	1	1	
Não	0,57	0,19	1,68	0,307
Pronação				
Sim	1	1	1	
Não	0,47	0,17	1,28	0,139

*p com diferença significativa

Discussão

Esse estudo descreveu o perfil clínico e demográfico de pacientes internados na enfermaria covid-19 de um hospital universitário no extremo Sul do Brasil, onde o atendimento é 100% pelo sistema único de saúde – SUS. Foi observado efeito progressivo do aumento da idade na ocorrência de óbito, especialmente entre aqueles com 73 anos ou mais, confirmado na análise multivariada. Concordando com pesquisas realizadas na China, EUA e Europa [11], assim como no Irã [12]. Também foi possível observar maior prevalência da infecção por SARS-CoV-2 no sexo masculino; porém, ao considerar a frequência de óbitos, verifica-se que houve maior número entre as mulheres e que não houve diferença estatisticamente significativa em relação a ocorrência desse desfecho. Diferentemente de outros estudos, em que o sexo masculino foi associado a maior taxa de mortalidade.

Os sintomas gripais mais prevalentes foram dispneia , tosse, febre e mialgia , sendo comparável com a estudos feitos na China, onde iniciou a pandemia e alguns países europeus [13], [14], [15]. Apesar de mais prevalentes, não foi possível demonstrar relação desses sintomas com o desfecho clínico.

Os sinais de gravidade mais prevalentes nesse estudo foram desconforto respiratório ou frequência respiratória maior de acordo com idade e saturação periférica de oxigênio inferior a 95% em ar ambiente, porém não foi possível demonstrar associação com óbito, como demonstrado em dados do Ministério da Saúde do Brasil [3].

Neste estudo, 76,9% dos pacientes apresentavam comorbidades, e as mais prevalentes foram obesidade, diabetes mellitus e hipertensão, dados semelhantes ocorreram em estudos do Brasil, China e EUA, [16], [17], [18], [19], porém não puderam ser associadas à ocorrência de óbito devido ao pequeno número de observações com essas condições. A imunossupressão está relacionada a maior risco de internação por covid-19, mas não se associa com mortalidade segundo dados dos EUA [20] assim como de alguns países europeus e alguns africanos [21], assim como o tabagismo e a DPOC, que tiveram associação à gravidade e com a mortalidade pela doença como demonstrado em estudos chineses [22], mas sem representatividade suficiente nesse estudo.

Com a evolução da covid-19 surgiu a necessidade de medicamentos para o manejo clínico da doença, nesse estudo foi analisado o corticoide e anticoagulantes, porém não tiveram associação com o desfecho provavelmente por não ser possível determinar o momento clínico em que foi usada essas medicações. Em diferentes estudos americanos e chineses [23], [24] houve associação de corticoide e anticoagulantes com a redução da mortalidade.

Os antibióticos da classe macrolídeos foram amplamente prescritos como modulador da cascata inflamatória desencadeada pelo SARS-CoV-2 [25], mas na nossa análise não se observou diferença estatisticamente significativa entre os desfechos clínicos no grupo que usou macrolídeos. Pesquisas realizadas na Ásia, no Reino Unido e no Brasil também não demonstraram benefício clínico na evolução da covid-19 e ainda evidenciaram maior risco de eventos adversos e de resistência bacterianas [26].

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é uma ferramenta útil no diagnóstico e na avaliação da gravidade da infecção por SARS-CoV-2. As características típicas, como a opacificação em vidro fosco bilateral com distribuição subpleural e periférica das lesões são indicativas de covid-19 e a extensão reflete a gravidade do quadro. De acordo com os achados da análise multivariada desse estudo, é possível mostrar uma tendência de maior risco com o nível de comprometimento da TC de tórax, porém não houve força suficiente para revelar essa associação de forma significativa, como ocorreu em estudos na Ásia [27].

O marcador sanguíneo analisado foi o D-dímero, um marcador biológico de alteração hemostática [28]. Na nossa análise foi identificado relação com desfecho na análise bivariada, porém esse resultado não foi observado no modelo de regressão logística. Estudos na França [29] demonstraram que valores altos de D-dímero estariam associados a eventos tromboembólicos e gravidade da covid-19.

Nessa análise, o uso do suporte ventilatório foi relacionado com desfecho clínico, evidenciando piora da mortalidade naqueles que necessitaram de ventilação mecânica. Porém não foi possível demonstrar relação do Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF) com o desfecho. Em diversos estudos na Ásia, Europa e EUA [30] foi demonstrado alta demanda de casos graves e com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI)

com alta taxa de mortalidade, por isso foi instituído o uso do CNAF, que é um sistema não invasivo, proporcionando maior concentração e fluxo de oxigênio comparada a oxigenioterapia convencional (OC) como relatado em estudos da Europa China e EUA [31]. O CNAF pode ser benéfico na pré-oxigenação em casos de intubação, mas principalmente em reduzir a necessidade de VMI em pacientes com insuficiência respiratória por covid-19, comparado ao uso de OC, com demonstrado em estudo realizado na França [32], além de impactar na mortalidade como relatam diferentes estudos da Europa e Ásia [33], [34].

Nesse estudo a análise bivariada demonstrou associação com desfecho, porém não foi possível confirmar na análise multivariada, provavelmente porque a autopronação foi feita em pacientes com quadro mais leve e a pronção em pacientes graves, já em uso de ventilação mecânica, já estratificando os pacientes. A estratégia pronção foi associada a redução da taxa de mortalidade e intubação na insuficiência respiratória relacionada à covid-19 em diversos estudos da China e Europa [35], [36].

Em relação a infecção comunitária e uso empírico de ceftriaxone para pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PAC), não houve relação com o desfecho nessa base de dados. A prevalência de infecção hospitalar também teve relação com a mortalidade na análise bivariada (p -valor $< 0,001$), no entanto, na análise multivariada não foi possível demonstrar associação, provavelmente pela limitação da amostra, mostrando apenas uma tendência. Estudos da China [37], Irã [38] e Espanha [39], sugerem que a infecção secundária bacteriana impacta no tempo de internação e no desfecho dos pacientes com covid-19. Durante a pandemia houve aumento do uso de antimicrobianos de amplo espectro, piorando a incidência de infecções por bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados com covid-19 demonstrado em diversos estudos da Europa [7].

A presença de dispositivos invasivos como acesso central, tubo endotraqueal, sonda nasoenteral e sonda vesical de demora estão associados ao desfecho sob avaliação, provavelmente por serem indicados em pacientes graves. Porém, novamente não houve concordância na análise multivariada, por força insuficiente.

O estudo indica que o modelo utilizado está bem ajustado em relação aos testes de referência, mas apresenta algumas limitações. Primeiro, o estudo transversal é limitado em sua capacidade de identificar associações causais, de modo que um estudo longitudinal seria mais adequado para identificar os efeitos dos diferentes tipos de suporte ventilatório, bem como da realização de pronação. Portanto, umnexo de causalidade entre a prevalência dessas diferentes variáveis e a ocorrência não pode ser feita; além disso, as mudanças ao longo do tempo não podem ser monitoradas. Em segundo lugar, o tamanho amostral pode ter limitado a capacidade de identificar a relação entre o desfecho e diferentes variáveis explicativas, como comorbidades e TC de tórax, o que pode justificar achados diferentes daqueles observados na literatura. Cabe acrescentar que a generalização dos resultados para outras populações e contextos deve ser feita com cautela, considerando as particularidades de cada local.

No Hospital Universitário Miguel Riet Corrêa Jr., a criação de uma enfermaria específica para pacientes com covid-19 foi uma ação crucial para assegurar um atendimento adequado e seguro. Essa adaptação permitiu a separação dos pacientes infectados dos demais, minimizando o risco de transmissão do vírus e garantindo que os recursos e a equipe de saúde fossem direcionados de forma eficaz para o tratamento dos casos de covid-19. Além disso, essa medida contribuiu para a organização do fluxo de atendimento e para a proteção tanto dos pacientes quanto dos profissionais de saúde, promovendo um ambiente mais seguro durante a pandemia.

O estudo destacou a importância da previsibilidade da gravidade dos casos de covid-19, o que auxilia no monitoramento clínico dos pacientes. Essa estratégia é fundamental, especialmente considerando a possibilidade de novos surtos virais. O conhecimento obtido ao descrever o perfil dos pacientes internados em um hospital público de uma zona portuária no extremo sul do Brasil é valioso, pois pode ser utilizado para enfrentar futuros desafios e aprimorar a resposta a infecções bacterianas em pacientes com doenças virais. Essa experiência adquirida durante a pandemia pode contribuir significativamente para a gestão de saúde pública em situações semelhantes.

Conclusão

Nossos estudos reforçam a associação entre a progressão da idade e a mortalidade em pacientes internados por covid-19, assim como a relação de mortalidade em pacientes que necessitam de suporte ventilatório por meio de ventilação mecânica. Embora algumas questões não tenham se confirmado devido a limitações da amostra, os dados indicam uma tendência de associação com comorbidades, alterações na tomografia, elevação da concentração de D-dímero e o impacto das infecções bacterianas secundárias. Esses achados alertam para a importância de considerar esses critérios em pacientes internados por covid-19.

Referências

[1] IMUNIZADO, Brasil. DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19. [s. l.], Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19. Brasília/DF 5ª edição. 15/03/2021.

[2] Histórico da emergência internacional de COVID-19. Pan American Health Organization (PAHO). <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-covid-19>. Acesso em 06.03.2025.

[3] BRASIL, Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela COVID-19. [S. l.: s. n.], 2022. v. 4 *E-book*. Disponível em: www.saude.gov.br.

[4] HU, Ben *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

[5] Peretto, G., Sala, S., & Caforio, A. L. P. (2020). Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *European Heart Journal*, 41(22), 2124–2125. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa396>

[6] QUINN, Kieran L. *et al.* Variation in the risk of death due to COVID-19: An international multicenter cohort study of hospitalized adults. *Journal of Hospital Medicine*, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 793–802, 2022. <https://doi.org/10.1002/jhm.v17.10>.

- [7] BONGIOVANNI, Marco; BARDA, Beatrice. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in SARS-CoV-2 Infected Patients: A Systematic Review. [S. l.: s. n.], 2023.
- [8] NOOR, Farha Musharrat; ISLAM, Md Momin. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Community Health*, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 1270–1282, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>.
- [9] DESSIE, Zelalem G.; ZEWOTIR, Temesgen. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
- [10] MOHAMED, Abdifetah; ABDI WALI, Mahamed. A One Health look into the emergence of zoonotic viruses at the human-animal-environment interface. *CABI One Health*, [s. l.], n. April, p. 1–7, 2023.
- [11] PIJLS, Bart G *et al.* Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. [S. l.: s. n.], 2021.
- [12] MEHRI, Ahmad *et al.* Risk Factors Associated with Severity and Death from COVID-19 in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. [S. l.: s. n.], 2023.
- [13] PORMOHAMMAD, Ali *et al.* Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2020.
- [14] WONG, Carlos K H *et al.* Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2020.
- [15] BORGES DO NASCIMENTO, Israel Júnior *et al.* Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. [S. l.: s. n.], 2020.
- [16] DE PAULA SILVA-LALUCCI, Marielle Priscila *et al.* Obesity as a Risk Factor for Complications and Mortality in Individuals with SARS-CoV-2: A Systematic Review. [S. l.:

s. n.], 2024.

[17] WU, Zeng-Hong; TANG, Yun; CHENG, Qing. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.

[18] OGUNMODEDE, James Ayodele *et al.* The impact of systemic hypertension on outcomes in hospitalized COVID-19 patients - a systematic review. [S. l.: s. n.], 2022.

[19] PRANATA, Raymond *et al.* Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. [S. l.: s. n.], 2020.

[20] BELSKY, Jennifer A. *et al.* COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*, [s. l.], v. 82, n. 3, p. 329–338, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.022>.

[21] DANWANG, Celestin *et al.* Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2022.

[22] ALQAHTANI, Jaber S *et al.* Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2020.

[23] CHAUDHURI, Dipayan *et al.* Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.

[24] KAMEL, Ahmed M *et al.* Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. [S. l.: s. n.], 2021.

[25] VERDEJO, Catalina *et al.* Macrolides for the treatment of COVID-19: a living, systematic review. [S. l.: s. n.], 2020.

[26] KAMEL, Ahmed M *et al.* Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. [S. l.: s. n.], 2022.

[27] PRAKASH, Jay *et al.* Computed tomography severity score as a predictor of disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. [S.

l.: s. n.], 2023.

[28] LUO, Hong-chun *et al.* Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. [*s. l.*], p. 45–52, 2021.

[29] MOUHAT, Basile *et al.* Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*, [*s. l.*], v. 56, n. 4, p. 1–11, 2020.

[30] ELSAYED, Hany Hasan *et al.* Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. [*S. l.: s. n.*], 2021.

[31] GÜRÜN KAYA, Aslihan *et al.* High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. *Tuberkuloz ve toraks, Turkey*, v. 68, n. 2, p. 168–174, 2020.

[32] BONNET, Nicolas *et al.* High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Annals of Intensive Care*, [*s. l.*], v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00825-5>.

[33] WANG, Jian-Chao *et al.* Comparison between high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. [*S. l.: s. n.*], 2024.

[34] LI, Yang *et al.* High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. [*S. l.: s. n.*], 2023.

[35] NI, Zhong *et al.* Efficacy of early prone or lateral positioning in patients with severe COVID-19: A single-center prospective cohort. *Precision Clinical Medicine*, [*s. l.*], v. 3, n. 4, p. 260–271, 2020.

[36] BEHESHT AEEN, Fatemeh *et al.* Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. [*S. l.: s. n.*], 2021.

[37] LUCIEN, Mentor Ali Ber *et al.* Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*, [*s. l.*], v. 104, n. 52, p. 250–254, 2021.

[38] POURAJAM, Samaneh *et al.* Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. [s. /], v. 12, n. February, 2022.

[39] GARCIA-VIDAL, Carolina *et al.* Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. [s. /], n. January 2020.

TABELAS SUPLEMENTARES

Tabela complementar 1 - Distribuição das comorbidades de acordo com o desfecho clínico entre os 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfecho			
			Cura		Óbito	
	N	%	N	%	N	%
Doença cerebrovascular						
Não	384	96,2	291	96,03	93	96,87
Sim	15	3,8	12	3,96	3	3,12
Doença renal dialítica						
Não	379	95,0	295	97,35	84	87,5
Sim	20	5,0	8	2,64	12	12,5
Doença cardíaca						
Não	358	89,7	276	91,08	82	85,41
Sim	41	10,3	27	8,9	14	14,58
Doença neurodegenerativa						
Não	396	99,2	301	99,33	95	98,95
Sim	3	0,8	2	0,66	1	1,041
Doença autoimune						
Não	390	97,7	296	97,68	94	97,91
Sim	9	2,3	7	2,31	2	2,08
Obesidade						
Não	302	75,7	228	75,24	74	77,08
Sim	97	24,3	75	24,75	22	22,91
Asma						
Não	384	96,2	290	95,7	94	97,91
Sim	15	3,8	13	4,29	2	2,08
DPOC						
Não	378	94,7	290	95,7	88	91,66
Sim	21	5,3	13	4,29	8	8,33
Diabetes mellitus						
Não	298	74,7	227	74,91	71	73,95
Sim	101	25,3	76	25,08	25	26,04
Hipertensão arterial						
Não	197	48,1	148	48,84	44	45,83
Sim	207	51,9	155	51,15	52	54,16
Demência						
Não	391	98,0	299	98,67	92	95,83
Sim	8	2,0	4	1,32	4	4,16
Hipotireoidismo						
Não	380	95,2	286	94,38	94	97,91
Continuação						
Sim	19	4,8	17	5,61	2	2,08
Imunossupressão						
Não	374	93,7	286	94,38	88	91,66
Sim	25	6,3	17	5,61	8	8,33
Tabagismo						
Não	374	93,7	283	93,39	91	94,79
Sim	25	6,3	20	6,6	5	5,2

Tabela suplementar 2 - Distribuição dos diferentes focos de infecção comunitária e hospitalar de acordo com o desfecho clínico entre os 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfecho			
	N	%	Cura		Óbito	
			N	%	N	%
Infecção comunitária - foco pulmonar						
Não	88	22,1	64	21,1	24	25,00
Sim	311	77,9	239	78,9	72	75,00
Infecção comunitária - foco urinário						
Não	388	97,2	298	98,3	90	93,75
Sim	11	2,8	5	1,7	6	6,25
Infecção comunitária - foco abdominal						
Não	395	99,0	302	99,66	93	96,87
Sim	4	1,0	1	0,33	3	3,12
Infecção comunitária – IRAS						
Não	397	99,5	301	99,33	96	100,0
Sim	2	0,5	2	0,66	0	0,0
Infecção comunitária – IPPM						
Não	397	99,5	302	99,66	95	98,95
Sim	2	0,5	1	0,33	1	1,04
Infecção hospitalar - foco pulmonar						
Não	327	82,0	269	88,77	58	60,41
Sim	72	18,0	34	11,22	38	39,58
Infecção hospitalar - foco urinário						
Não	393	98,5	301	99,33	92	95,8
Sim	6	1,5	2	0,66	4	4,2
Continuação						
Infecção hospitalar - foco abdominal						
Não	398	99,7	303	100,0	95	99,0
Sim	1	0,3	0	0,0	1	1,0
Infecção hospitalar - foco corrente sanguínea						
Não	376	94,2	297	98,01	79	82,29
Sim	23	5,8	6	1,98	17	17,7
Infecção hospitalar - foco cardíaco						
Não	398	99,7	302	99,66	96	100,0
Sim	1	0,3	1	0,33	0	0,0
Infecção hospitalar – IPPM						
Não	397	99,5	301	99,33	96	100,0
Sim	2	0,5	2	0,66	0	0,0

Continuação TS2

Antibióticos para tratamento de infecções comunitárias

Não	309	77,6	263	87,1	46	47,9
Uma	73	18,3	33	10,9	40	41,7
Duas ou mais	16	4,0	6	2,0	10	10,4

Tabela suplementar 3 - Distribuição dos sintomas gripais de acordo com o desfecho clínico entre os 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfecho			
			Cura		Óbito	
	N	%	N	%	N	%
Ageusia						
Não	372	93,2	280	92,4	92	95,8
Sim	27	6,8	23	7,6	4	4,2
Anorexia						
Não	391	98,0	300	99,0	91	94,8
Sim	8	2,0	3	1,0	5	5,2
Anosmia						
Não	362	90,7	272	89,8	90	93,8
Sim	37	9,3	31	10,2	6	6,3
Artralgia						
Não	398	99,7	303	100,0	95	99,0
Sim	1	0,3	0	0,0	1	1,0
Astenia						
Não	354	88,7	266	87,8	88	91,7
Continuação						
Sim	45	11,3	37	12,2	8	8,3
Cansaço						
Não	336	84,2	255	84,2	81	84,4
Sim	63	15,8	48	15,8	15	15,6
Cefaleia						
Não	353	88,5	265	87,5	88	91,7
Sim	46	11,5	38	12,5	8	8,3
Congestão nasal						
Não	397	99,5	301	99,3	96	100,0
Sim	2	0,5	2	0,7	0	0,0
Coriza						
Não	386	96,7	293	96,7	93	96,9
Sim	13	3,3	10	3,3	3	3,1
Desconforto respiratório						

Continuação TS3

Não	382	95,7	290	95,7	92	95,8
Sim	17	4,3	13	4,3	4	4,2
Diarreia						
Não	348	87,2	262	86,5	86	89,6
Sim	51	12,8	41	13,5	10	10,4
Dispneia						
Não	179	44,9	129	42,6	50	52,1
Sim	220	55,1	174	57,4	46	47,9
Dor abdominal						
Não	390	97,7	297	98,0	93	96,9
Sim	9	2,3	6	2,0	3	3,1
Dor de garganta						
Não	368	92,2	278	91,7	90	93,8
Sim	31	7,8	25	8,3	6	6,3
Dor ventilatório dependente						
Não	391	98,0	295	97,4	96	100,0
Sim	8	2,0	8	2,6	0	0,0
Fadiga						
Não	392	98,2	300	99,0	92	95,8
Sim	7	1,8	3	1,0	4	4,2
Febre						
Não	243	60,9	187	61,7	56	58,3
Sim	156	39,1	116	38,3	40	41,7
Hiporexia						
Não	377	94,5	285	94,1	92	95,8
Sim	22	5,5	18	5,9	4	4,2
Continuação						
Mialgia						
Não	309	77,4	235	77,6	74	77,1
Sim	90	22,6	68	22,4	22	22,9
Náuseas						
Não	373	93,5	282	93,1	91	94,8
Sim	26	6,5	21	6,9	5	5,2
Prostração						
Não	364	91,2	276	91,1	88	91,7
Sim	35	8,8	27	8,9	8	8,3
Sonolência						
Não	396	99,2	301	99,3	95	99,0
Sim	3	0,8	2	0,7	1	1,0
Vomito						

Continuação TS3

Não	380	95,2	289	95,4	91	94,8
Sim	19	4,8	14	4,6	5	5,2
Tosse						
Não	207	51,9	147	48,5	60	62,5
Sim	192	48,1	156	51,5	36	37,5

Tabela suplementar 4 - Distribuição dos sintomas de gravidade de acordo com o desfecho clínico entre os 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfecho			
			Cura		Óbito	
	N	%	N	%	N	%
Cianose central						
Não	394	98,7	302	99,7	92	95,8
Sim	5	1,3	1	0,3	4	4,2
Alteração do estado mental						
Não	354	88,7	280	92,4	74	77,1
Sim	45	11,3	23	7,6	22	22,9
Desconforto respiratório ou frequência respiratória maior de acordo com idade						
Não	225	56,4	181	59,7	44	45,8
Sim	174	43,6	122	40,3	52	54,2
Descompensação de doença de base						
Não	389	97,5	300	99,0	89	92,7
Sim	10	2,5	3	1,0	7	7,3
Diminuição de pulso de periférico						
Não	397	99,5	302	99,7	95	99,0
Sim	2	0,5	1	0,3	1	1,0
Hipotensão (PAS < 60 mmHg)						
Não	361	90,5	280	92,4	81	84,4
Sim	38	9,5	23	7,6	15	15,6
Saturação periférica de oxigênio inferior a 95% em ar ambiente						
Não	46	11,5	34	11,2211	12	12,5

Continuação TS4

Sim	353	88,5	269	88,7789	84	87,5
Persistência ou aumento da febre						
Não	380	95,2	295	97,4	85	88,5
Sim	19	4,8	8	2,6	11	11,5

Tabela suplementar 5 - Distribuição dos dispositivos invasivos de acordo com o desfecho clínico dos 399 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Características	Total		Desfechos			
			Cura		Óbito	
	N	%	N	%	N	%
Acessos venosos centrais						
Não	302	75,7	259	85,5	43	44,79
Sim	97	24,3	44	14,5	53	55,2
Tubo endotraqueal						
Não	305	76,4	260	85,8	45	46,87
Sim	94	23,6	43	14,19	51	53,12
Sonda nasointestinal						
Não	319	79,9	263	86,8	56	58,3
Sim	80	20,1	40	13,2	40	41,7
Sonda vesical de demora						
Não	312	78,2	261	86,13	51	53,12
Sim	87	21,8	42	13,86	45	46,87
Dreno de tórax						
Não	392	98,2	299	98,7	93	96,9
Sim	7	1,8	4	1,3	3	3,1

MANUSCRITO 2

Título: Perfil de espécies bacterianas e taxa de resistência antimicrobiana a partir de isolados clínicos de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário no extremo Sul do Brasil

Resumo

Introdução: A pandemia de covid-19 foi caracterizada por alta mortalidade e um aumento significativo nas infecções bacterianas, o que resultou em um uso inadequado de antibióticos e agravou a já preocupante situação da resistência antimicrobiana global. o objetivo deste estudo foi determinar o perfil de espécies bacterianas e a sua taxa de resistência antimicrobiana, bem como a frequência de bactérias resistentes consideradas prioritárias pela OMS em infecções adquiridas por pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário localizado no extremo sul do Brasil.

Método: Este é um estudo transversal, retrospectivo e descritivo o qual foi determinado o perfil das espécies bacterianas e as taxas de resistência antimicrobiana com base em isolados clínicos de pacientes internados com covid-19 no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, entre julho de 2020 e agosto de 2021, em Rio Grande, no extremo Sul do Brasil. Os dados microbiológicos foram obtidos a partir de laudos de identificação bacteriana e antibiograma dos isolados clínicos obtidos do banco de dados do programa BD Epicenter vinculado ao sistema semiautomatizado BD Phoenix. Os dados foram tabulados software estatístico RStudio para a determinação das frequências das espécies bacterianas e da taxa de resistência aos antimicrobianos testados.

Resultados: Do total de 801 amostras clínicas analisadas de 168 pacientes, 207 (25,8%) foram positivas para crescimento bacteriano. As espécies Gram-negativas mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* 46 (22,2%) e *Klebsiella pneumoniae* 38 (18,3%). Entre as bactérias Gram-positivas, o grupo mais prevalente foi o de *Staphylococcus* spp. coagulase com 58 isolados (28,01%), todos de amostras de sangue. Em relação às bactérias resistentes consideradas de prioridade crítica pela Organização Mundial da Saúde, 97,7% dos isolados de *A. baumannii* testados eram resistentes ao imipenem, enquanto todas as cepas de *K. pneumoniae* apresentaram resistência a cefalosporinas de terceira geração e uma taxa de resistência de 55,6% ao imipenem.

Conclusão: Estes achados demonstram a elevada taxa de resistência de bactérias Gram-negativas consideradas de prioridade críticas pela OMS, o presente estudo é relevante no contexto da resistência antimicrobiana, especialmente durante a pandemia de covid-19, quando houve um aumento das infecções bacterianas em pacientes com infecções virais. Reforçando a necessidade urgente de diretrizes para o uso adequado de antibióticos e a importância da vigilância das taxas de resistência, que são essenciais para enfrentar esse desafio na saúde pública.

Palavras-chave: síndrome respiratória aguda grave; infecção bacteriana; resistência antimicrobiana.

Introdução

A pandemia de covid-19, que começou em março de 2020 devido ao *Betacoronavirus pandemicum* (SARS-CoV-2), foi caracterizada por uma alta taxa de mortalidade. Além do impacto direto do vírus, um dos grandes desafios enfrentados foi o aumento das infecções bacterianas secundárias e o uso inadequado de antimicrobianos, que se intensificaram durante esse período. Esses fatores contribuíram para agravar o cenário da resistência antimicrobiana (RAM), que se tornou um desafio global significativo para a saúde pública [1].

Com o aumento do uso de antimicrobianos de amplo espectro durante a pandemia, houve piora da incidência de infecções por bactérias multirresistentes em pacientes hospitalizados com covid-19 [2]. Diversos estudos sugerem que a infecção bacteriana impacta no desfecho dos pacientes com covid-19 [3], [4], [5], [6].

Considerando que a RAM é considerada uma das maiores ameaças globais à saúde pública, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu e em 2024 atualizou uma lista de bactérias resistentes consideradas prioritárias. Nesta lista, entre as bactérias consideradas de prioridade crítica, estão o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos e as bactérias da família *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração e, ou a carbapenêmicos. Essas bactérias são preocupantes pelo reduzido arsenal terapêutico disponível, sendo a sua identificação e monitoramento essenciais para orientar políticas de saúde pública e promover a pesquisa

em novas opções terapêuticas, visando combater a crescente resistência antimicrobiana [7].

Durante o período de emergência da pandemia, um estudo realizado na enfermaria covid-19 com pacientes com covid-19 internados em um hospital universitário localizado no município portuário do Rio Grande, no extremo sul do Brasil (Zogbi et al, em preparação) demonstrou que entre os fatores clínicos associados ao desfecho de cura e óbito, encontraram que pacientes que adquiriram uma infecção bacteriana de origem hospitalar foram associados significativamente ao desfecho clínico de óbito. Considerando que o ambiente hospitalar é demonstrado ser o principal responsável para a pressão seletiva de bactérias patogênicas multirresistentes e que a covid-19 tenha agravado esta problemática, o objetivo deste estudo foi determinar o perfil de espécies bacterianas e a sua taxa de resistência antimicrobiana, bem como a frequência de bactérias resistentes consideradas prioritárias pela OMS em infecções adquiridas por pacientes internados por covid-19 no hospital universitário localizado no extremo sul do Brasil.

Metodologia

Desenho e local do estudo

Esse é um estudo transversal, retrospectivo e analítico descritivo realizado no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr, localizado na cidade portuária do Rio Grande/RS, Brasil. Este é um hospital público de atenção terciária, com 230 leitos para atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Foram incluídas 801 amostras clínicas, encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas do HU-FURG, para o isolamento e identificação bacteriana, procedentes de 168 pacientes confirmados com covid-19. Estes pacientes fazem parte de uma coorte de 399 pacientes que internaram na Enfermaria covid-19 no período entre julho de 2020 e agosto de 2021. O diagnóstico de covid-19 foi apresentar resultado positivo por teste molecular RT-PCR ou reagente teste rápido de pesquisa de antígeno ou quando apresentava alterações altamente sugestivas de covid-19 de acordo com laudo do exame de imagem por tomografia computadorizada do tórax.

Amostra, cultura e antibiograma

O estudo analisou amostras clínicas de 168 pacientes internados na enfermaria de covid-19, todos com suspeita de infecção durante a internação, o que levou à solicitação de culturas bacterianas. Alguns desses pacientes forneceram mais de uma amostra ao longo do período de internação. Essas amostras estão relacionadas a infecção secundária relacionada à assistência à saúde de origem hospitalar de acordo com a definição da Anvisa [8] como aquela que ocorre pelo menos após 48h de internação hospitalar. Os dados microbiológicos foram coletados a partir de laudos de cultura bacteriana solicitados na enfermaria covid-19, utilizando o sistema semiautomatizado Phoenix System (Becton Dickson). Foram considerados laudos com resultados positivos, incluindo informações sobre tipos de amostra, identificação bacteriana e antibiograma, além do registro de perfis de resistência aos antibióticos. A interpretação dos testes de sensibilidade foram de acordo com o comitê americano em vigência no laboratório, o *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI). Foram excluídos do estudo amostras com a presença de *Staphylococcus coagulase negativa* em apenas 1 de 4 amostras de sangue do paciente, que são classificadas como provável colonização. Foi analisada a frequência das espécies bacterianas de acordo com a amostra clínica e descrito a taxa de resistência das bactérias Gram-negativas mais prevalentes e das Gram-positivas.

Análise de dados

Os dados secundários foram coletados dos registros médicos do HU-FURG, codificados em um banco de dados no *Excel*, sendo posteriormente transferidos para o software estatístico RStudio para a determinação das frequências das espécies bacterianas e da taxa de resistência aos antimicrobianos testados.

Aspectos éticos

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa na Área de Saúde (CEPAS), seguindo as diretrizes éticas e legais das Resoluções nº 466/12 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Conforme a Tabela 1, foram avaliadas um total de 801 amostras clínicas, das quais 207 (25,8%) foram positivas, dessas 134 (64,7%) foram de bactérias Gram-negativas. As bactérias Gram-negativas mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* 46 (22,2%), *Klebsiella pneumoniae* 38 (18,35%), *Pseudomonas aeruginosa* 25 (12,07%) e *Escherichia coli* 9 (4,34%). Das bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus* spp. coagulase-negativo foi o mais frequente 58 (28,01%) sendo todos isolados nas amostras de sangue. Um total de 15 (7,24%), *Enterococcus* spp. foi isolado divididos entre amostras de sangue 9 (4,34%) e urina 6 (2,89%).

As amostras de sangue total foram as mais solicitadas totalizando 577 e dessas, 125 (21,7%) foram positivas, e entre as bactérias mais frequentes no sangue foram o *Staphylococcus* coagulase-negativo com 58 (10,05%), *A. baumannii* com 25 (4,33%) e *K. pneumoniae* 24 (4,15%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das bactérias isoladas em 207 amostras clínicas com culturas positivas de 168 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Bactérias isoladas	Amostras clínicas %(nº de isolados)				
	Total	Aspirado traqueal	Escarro	Sangue	Urina
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22,2% (46)	39,1% (18)	0%(0)	54,3%(25)	6,5%(3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,9% (4)	75% (3)	0%(0)	0% (0)	25% (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,9% (4)	25% (1)	0%(0)	0% (0)	75% (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,3% (13)	0% (0)	0%(0)	61,5% (8)	38,5% (5)
<i>Enterococcus faecium</i>	1% (2)	0% (0)	0%(0)	50% (1)	50% (1)
<i>Escherichia coli</i>	4,3% (9)	0% (0)	0%(0)	11,1% (1)	88,9% (8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,4%(38)	21% (8)	0%(0)	63,1%(24)	15,8% (6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,1%(25)	56% (14)	4% (1)	28% (7)	12% (3)
<i>Pseudomonas sp</i>	0,5% (1)	100% (1)	0%(0)	0% (0)	0% (0)
<i>Staphylococcus coagulase negativos</i>	28% (58)	0%(0)	0%(0)	100% (58)	0% (0)

Continuação T1

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,4% (7)	71,4% (5)	14,3%(1)	14,3% (1)	0% (0)
<i>Total</i>	207	50	2	125	30

Foi descrito o perfil de resistência das bactérias Gram-negativas mais prevalentes, *A. baumannii* com 97,7% de resistência aos carbapenêmicos *K. pneumoniae* com 67,9% de resistência aos carbapenêmicos e *P. aeruginosa* com 21,4% de resistência aos carbapenêmicos. *Enterobacter cloacae* apresentou 50,0% de resistência aos carbapenêmicos. *E. coli* não apresentou resistência aos carbapenêmicos, mas apresentou até 40,0% de resistência para as quinolonas e a Sulfametoxazol-trimetoprim. A *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* foram testadas na totalidade para o Sulfametoxazol-trimetoprim e não apresentaram resistência, apenas uma cepa foi testada para carbapenêmicos e também não houve resistência (Tabela 2).

Em relação as bactérias resistentes consideradas de prioridade crítica para a OMS, pode-se destacar a frequência de 97,7% de *A. baumannii* testados eram resistentes a imipenem. Em relação a família Enterobacteriaceae resistente a terceira geração de cefalosporina, destaca-se que 100% da *K. pneumoniae* e do *E. cloacae* e 33,3% da *E. coli* testadas foram resistentes à ceftriaxona. A resistência ao carbapenêmico imipenem foi de 55,6% das *K. pneumoniae* e 50% do *E. cloacae* testados para este antibiótico.

Tabela 2 - Taxa de resistência das bactérias Gram-negativas mais prevalentes nas culturas positivas dos 168 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Antibióticos	Taxa de resistência (nº total de isolados testados para o antibiótico)						
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
Amicacina	21,4% (42)	5,6%(36)	14,3%(21)	0% (6)	NT	NT	0% (4)
Amoxicilina-clavulanato	100% (1)	88,9% (18)	NT	0% (5)	NT	NT	100% (4)
Ampicilina	100% (1)	100% (36)	NT	66,7%(6)	NT	NT	100% (4)
Ampicilina-sulbactam	75% (12)	100% (1)	NT	0% (1)	NT	NT	NT
Cefazolina	NT	100% (1)	NT	NT	NT	NT	NT
Cefepime	97,7% (44)	94,4% (36)	60% (20)	33,3% (6)	NT	NT	100% (4)
Cefoxitina	NT	27,8% (13)	NT	25% (4)	NT	NT	100% (3)
Ceftazidima	97,7% (44)	100% (2)	42,8%(21)	NT	66,7% (6)	0% (4)	NT
Ceftriaxona	NT	100% (6)	NT	33,3% (6)	NT	NT	100% (3)
Cefuroxima	NT	100% (4)	NT	NT	NT	NT	NT
Ciprofloxacino	97,7% (44)	83,3% (36)	14,3%(21)	33,3% (6)	NT	NT	75% (4)
Clindamicina	NT	NT	NT	0%(1)	NT	NT	NT
Eritromicina	NT	NT	NT	0% (1)	NT	NT	NT
Gentamicina	58,5% (41)	44,4% (36)	15% (20)	16,7% (6)	NT	NT	75% (4)
Imipenem	97,7% (44)	55,6% (36)	14,3%(21)	0% (6)	NT	NT	50% (4)
Levofloxacino	97,7% (44)	83,3% (36)	15,8%(19)	40% (5)	14,3% (7)	50% (4)	75% (4)
Meropenem	86,1% (36)	67,9% (28)	21,4%(14)	NT	NT	0% (1)	0% (1)
Nitrofurantoína	NT	100% (5)	NT	33,3% (6)	NT	NT	100% (3)
Piperacilina-tazobactam	NT	NT	30% (10)	0% (1)	NT	NT	100% (2)
Polimixina B	0% (6)	0% (1)	NT	NT	NT	NT	NT
Sulfametoxazol-trimetoprim	97,7% (44)	91,7% (36)	NT	40% (5)	0% (7)	0% (4)	66,7% (3)

NT: antibiótico não testado; em negrito destaque para a frequência do perfil de resistência em bactérias consideradas de prioridade crítica pela OMS 2024.

O perfil de resistência das bactérias Gram-positivas foram descritas na Tabela 3, sendo que *Staphylococcus coagulase-negativo* apresentaram 100% de resistência à oxacilina e 3,9% de resistência à vancomicina. Em relação aos *Enterococcus* spp. não houve resistência à vancomicina, e houve 100% resistência a penicilina e ampicilina para *Enterococcus faecium* e não houve resistência a esses antibiótico para o *Enterococcus faecalis*.

Tabela 3 - Perfil de resistência das bactérias Gram-positivas isoladas das culturas das amostras clínicas de 168 pacientes internados na Enfermaria covid-19.

Antibióticos	Taxa de resistência (nº total de isolados testados para o antibiótico)		
	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus</i> spp. coagulase negativa
Ampicilina	0% (11)	100% (2)	100% (55)
Ampicilina-sulbactam	NT	100% (1)	NT
Ceftazidima-avibactam	NT	100% (1)	NT
Continuação Ceftolozano-tazobactam	NT	100% (1)	NT
Ciprofloxacino	100% (5)	0% (1)	NT
Clindamicina	NT	NT	89,6% (48)
Daptomicina	NT	100% (1)	NT
Eritromicina	NT	NT	96,4% (55)
Nitrofurantoína	0% (4)	100% (1)	NT
Oxacilina	100% (1)	NT	100% (55)
Penicilina	0% (11)	100% (1)	100% (51)
Piperacilina-tazobactam	NT	NT	100% (4)
Polimixina B	NT	100% (1)	NT
Sulfametoxazol-trimetoprima	NT	NT	73,9% (46)
Teicoplanina	NT	NT	73,9% (46)
Tigeciclina	NT	100% (1)	NT
Vancomicina	0% (11)	0% (2)	3,9% (51)

NT: antibiótico não testado

Discussão

O estudo demonstrou uma alta taxa de culturas bacterianas solicitadas que resultaram negativas, o que sugere um uso prévio de antibióticos que pode ter comprometido a sensibilidade dos exames. Além disso, isso indica que algumas suspeitas clínicas de infecção podem não se confirmar, necessitando de investigação de outras causas para os sintomas apresentados. Durante a pandemia de covid-19, o uso desnecessário de antibióticos, frequentemente administrados de forma empírica e sem comprovação de infecção, foi comum, conforme evidenciado por estudos realizados na China e na Europa [9], [10].

Nas amostras analisadas nesse estudo a prevalência foi de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, conforme ocorreu em países da Ásia e Europa, porém o maior número de amostras positivas foi de sangue, diferente dos estudos que demonstraram predomínio de amostras respiratórias [5], [9].

Entre as bactérias Gram-positivas o *Staphylococcus* coagulase-negativo foi o mais prevalente sendo todas as amostras de sangue, não houve isolamento de *Staphylococcus aureus* como relatado em estudos realizados na Ásia [11], [12] e os isolados de *Enterococcus* spp. não apresentaram resistência à vancomicina que é uma das preocupações da OMS, e considerada alta prioridade [7].

De acordo com a OMS a resistência aos carbapenêmicos é uma preocupação mundial devido à dificuldade de tratamento de infecções causadas por bactérias com esse perfil, principalmente *A. baumannii* e Enterobactérias que são definidas como prioridade crítica, e no nosso estudo houve prevalência tanto do *A. baumannii* como da *K. pneumoniae*, além de *P. aeruginosa* que é definida como alta prioridade, reforçando a problemática de resistência antimicrobiana que ocorre localmente [7], [13]. Por outro lado, a *Escherichia coli* não apresentou resistência aos carbapenêmicos, assim como a *Stenotrophomonas maltiphilia* e *Burkholderia cepacia* que além disso, também foram sensíveis ao Sulfametoxazol-trimetoprim, antibiótico de escolha para tratar infecções causadas por elas.

A alta prevalência de *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente à oxacilina é esperada, porém preocupa os isolados resistentes à vancomicina. A preocupação global em relação aos *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina é uma realidade, mas no nosso estudo não foi encontrado isolados com esse perfil, apenas com resistência a penicilina [7].

A importância deste estudo reside no contexto atual de resistência antimicrobiana e no aumento do uso inadequado de antibióticos nas práticas hospitalares. Durante a pandemia de covid-19, observou-se uma alta prevalência de infecções bacterianas em pacientes com infecções virais. Portanto, é fundamental estabelecer critérios e protocolos específicos para diagnóstico de infecções e uso de antibióticos de acordo com cada local [1], [10], [14].

Conclusão

A pesquisa atual destaca a problemática da resistência antimicrobiana e a necessidade de aprimorar o diagnóstico de infecções bacterianas em pacientes com infecções virais, além de promover o uso criterioso de antibióticos empíricos. A implementação de protocolos clínicos e programas de *stewardship* para o gerenciamento antimicrobiano é fundamental, assim como a vigilância das taxas de resistência, que são essenciais para enfrentar esse desafio na saúde pública.

Referências

- [1] MURRAY, Aimee K. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 11, n. May, p. 1–4, 2020.
- [2] BONGIOVANNI, Marco; BARDA, Beatrice. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in SARS-CoV-2 Infected Patients: A Systematic Review. [S. l.: s. n.], 2023.
- [3] GUAN, Zhou *et al.* Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2021.

- [4] Lucien, M. A. B et al (2021). Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*, 104(52), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>
- [5] MUSUUZA, Jackson S *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. [*S. l.*: *s. n.*], 2021.
- [6] POURAJAM, Samaneh *et al.* Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. [*s. l.*], v. 12, n. February, 2022.
- [7] WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. ISBN: 978-92-4-009346-1. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- [8] NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03/2024. Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde de notificação nacional obrigatória – ano: 2024.
- [9] CLANCY, Cornelius J.; HONG NGUYEN, M. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: What can we expect?. *Clinical Infectious Diseases*, [*s. l.*], v. 71, n. 10, p. 2736–2743, 2020.
- [10] MĘDRZYCKA-DABROWSKA, Wioletta *et al.* Carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae infections in icu covid-19 patients—a scoping review. *Journal of Clinical Medicine*, [*s. l.*], v. 10, n. 10, p. 1–13, 2021.
- [11] MAHMOUDI, Hassan. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*, [*s. l.*], v. 15, p. Doc35, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33391970%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7747008>.
- [12] SHARIFIPOUR, Ehsan *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. [*s. l.*], p. 1–7, 2020.
- [13] CUCCHIARI, David *et al.* Since January 2020 Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc)*. 2020 Jun. DOI:10.1016/j.medcli.2020.05.022.
- [14] TONKIN-CRINE, Sarah *et al.* Tackling antimicrobial resistance in the community. *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance*, [*s. l.*], p. 45–70, 2020.

5. RELATO DE EXPERIENCIA NO ENFRENTAMENTO DA COVID-19

Incertezas, medos, amizades e a hora do cafezinho.

Em dezembro de 2019 muitas notícias começaram a instigar a população mundial em relação a casos de pneumonia ocorridos na China. Aqui em Rio Grande, no Sul do Rio Grande do Sul, essas informações nos pareciam apenas relatos de um lugar muito distante. Em fevereiro de 2020, muitas questões assombravam os funcionários do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande, sobre como agir em caso de receber paciente com suspeita dessa infecção viral. Essa realidade estava distante, mas o medo já se aproximava. Em março foi declarado a pandemia da covid-19, casos em São Paulo logo foram identificados e a disseminação comunitária declarada. Era real, a pandemia estava no Brasil. Mas Rio Grande sempre teve uma peculiaridade, sendo no extremo Sul do Brasil, acesso limitado, como dito popular, “poucas coisas chegam em Rio Grande”, então a cidade se dividiu entre os que estavam com medo e prevendo a chegada de casos novos e a metade que acreditava que a pandemia não chegaria na cidade, acabaria antes.

Foi neste momento que entrei no doutorado, com minha ideia fixa de trabalhar sobre sepse, um tema que me intriga e preocupa muito. Porém toda a determinação para seguir esse plano foi estremecida pelos acontecimentos seguintes.

No Hospital a divisão de opiniões também ocorria o que dificultou algumas ações. Eu, infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e do SAE de infectologia, estava sendo responsável por elaborar protocolos e ações de prevenção e atendimento aos pacientes com covid-19, mesmo que a realidade ainda estivesse distante e incerta. A infectologista Roseli Stone estava junto nessa responsabilidade e nossa chefe, Rossana Basso, sempre ao nosso lado na luta pelo conhecimento e pelas melhores estratégias. Nessa fase, nenhum paciente estava à nossa porta, mas nossa mente fervilhava. O isolamento social já era uma realidade, e nossos sentimentos se dividiam e conflitavam com a razão. Elas, com filhos pequenos, precisando reforçar todos os cuidados e mesmo assim se expondo diariamente. Eu, sem filhos, morando sozinha, me isolei completamente da família, para preservá-los. E assim foi para todos, cada um

com suas peculiaridades familiares, mas todos adaptando suas vidas e tentando manter o sorriso no rosto, ainda era possível.

Em abril já tínhamos adaptado quartos de isolamento no Serviço de Pronto Atendimento (SPA) e protocolos iniciais sobre paramentação e uso essencial dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI), assim como fluxo de atendimento ao paciente que poderia chegar a qualquer momento. Estávamos então na saga atrás de local apropriado para formação de uma enfermaria própria para atendimentos covid-19. O Hospital Universitário (HU) tem 230 leitos, 100% SUS, cada área já com lotação máxima e cada espaço com superutilização, nem um metro quadrado sobrando, então a solução, pensada por mil cabeças foi dividir o SPA em SPA covid e não covid, utilizando a área das pequenas cirurgias (que foram suspensas) e a enfermaria covid-19 seria adaptada na enfermaria cirúrgica, localizada no segundo andar, fácil acesso por elevadores, e fácil de isolar. Assim foi feito. A gestão do hospital sempre esteve envolvida e apoiando, nem sempre concordando, nem sempre sem brigas, mas foi presente e resolutiva. E a equipe da infraestrutura em tempo recorde adaptou a enfermaria de forma incrível com quase todas as nossas exigências. Todas seria inviável, pelo tempo e orçamento. Eram muitos detalhes. Foram muitas semanas caminhando pelos corredores em obra da enfermaria e discutindo detalhes importante para tratamento dos pacientes de forma adequada e isolamento com acesso restrito para proteção dos funcionários e ainda um dormitório minimamente acolhedor para todos.

O mais incrível de tudo foi o trabalho em equipe, sempre. Muitas cabeças pensando e muitas mãos agindo, só assim foi possível. E nessa fase de elaboração muitas equipes participaram diretamente como a infraestrutura, a higienização, a unidade de segurança dos pacientes, a CCIH, o SAE de infectologia a equipe do SPA e UTI, do financeiro entre outras. Todos tentando alinhar o necessário com o possível. Aqui devo admitir que eu, Roseli, Rossana e outros colegas, muitas vezes tivemos que forçar a barra, pois alguns itens eram muito caros e a pandemia não era uma realidade para nós, ainda, então muitos resistiam a um investimento sem garantias.

A essa altura, ainda sem pacientes, o estresse já estava alto, e nos nossos momentos de reflexão, questionávamos também se estávamos no caminho certo, será

que estamos exagerando? Será que Rio Grande será acometido? Por um segundo vinha a questão e após a certeza de que precisávamos nos preparar para o pior sim, pois ele chegaria. Tínhamos nosso momento que para mim vale ouro, o momento do cafezinho, ah o cafezinho! Com minhas colegas, amigas, confidentes e fiéis escudeiras, Roseli e Rossana, sempre, e nesse meio sempre nossos colegas queridos vinham com uma ideia brilhante para ajudar ou uma palavra de apoio para incentivar. O momento terapêutico do cafezinho era revigorante, estimulante e acolhedor, e esteve presente por toda essa trajetória.

E, sim, o investimento era alto, os recursos escassos como sempre. Nessa fase mais aliados se manifestaram, e muitas empresas rio-grandinas apoiaram com doações que definiram o início “do jogo”. Precisávamos de muitos recursos, entre EPIs, equipamentos e medicações e contratações emergenciais. Muitos grupos de pessoas (da universidade, de empresas etc.) se uniram voluntariamente para criar de forma artesanal alguns EPIs, pois as notícias eram de escassez e nem tínhamos começado ainda. Surgiram inúmeros modelos de *face shield*, máscaras de tecido, máscaras de TNT e outros materiais, porém a maioria não correspondia aos requisitos de segurança e não podíamos aceitar, guardamos para ocasiões de extrema e última necessidade, mas não foram liberadas, o que gerou frustração e até indignação de alguns.

Em maio já tínhamos uma estimativa de mortalidade para pacientes graves em ventilação mecânica muito alta, em torno de 70%, e nessa época muitos hospitais já estavam usando o cateter nasal de alto fluxo (CNAF), um dispositivo não invasivo que oferta alto fluxo de O₂ sem pressão positiva, com fácil manuseio e relativamente confortável para os pacientes, pois não compromete a comunicação e dieta. Um grupo de colegas do Rio de Janeiro me passava diretamente as informações dos benefícios para os pacientes e mundialmente estava sendo usado onde tinha disponível. Infelizmente nós não tínhamos esse equipamento, mas a indicação era forte, na prática clínica nossos pares estavam tendo boa resposta, precisávamos tentar. Pesquisamos e solicitamos para equipe responsável do HU, cada aparelho custava em média 30 mil reais e o material descartável, entre cateter e circuito, custava cerca de 500 reais por paciente, um custo altíssimo, mas uma chance de aumentar a sobrevivência dos pacientes.

A lista de solicitação era grande, máscara cirúrgica, máscara N95/PFF2, *face shield*, avental descartável, sondas, seringas, gases, agulhas, medicações, inclusive antibióticos e até saco impermeável para os óbitos, tínhamos que estar preparados. Os materiais foram chegando aos poucos, e com as doações das empresas de Rio Grande recebemos 6 aparelhos de CNAF, kits com circuitos individuais e descartáveis para começar os atendimentos e treinamento, estávamos nos preparando, essa aquisição nos encheu de energia, expectativa e esperança. Reforço aqui a importância da participação da sociedade civil.

Ao mesmo tempo da formação da enfermagem covid-19, havia a busca pelo diagnóstico da covid-19, não era possível esperar pelos resultados do LACEN do RS. Neste contexto, a academia foi fundamental e a expertise em biologia molecular das docentes da Faculdade de Medicina, que nos acalentou com a possibilidade de inicialmente realizarmos o diagnóstico molecular para os pacientes internados no HU com suspeita de covid-19. Os docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da Disciplina da DIP da Faculdade de Medicina se dividiram em dois grupos. Um ficaria responsável por estudar e avaliar os métodos imunológicos; este grupo foi liderado pela Professora Vanusa da Hora e outro grupo foi responsável pelo estudo e realização do método molecular, liderado pelas Professoras Ivy Bastos Ramis, Melissa O. Xavier, Andrea von Groll e Ines Claudia Schadock.

Unimos forças para enfrentar aquele enorme desafio. Com o apoio da Direção do HU/FURG/EBSERH, Reitoria da Universidade e da comunidade, nós, do Serviço de Infectologia, técnicos do Laboratório de carga viral e docentes da Área Interdisciplinar de Ciências Biomédicas (AICB), formamos o “Núcleo Diagnóstico para o Enfrentamento da covid-19”. Obtivemos recursos vindos do MPF para aquisição de 6.200 testes rápidos imunológicos. A FURG contribuiu para aquisição de insumos para realizar 4.000 testes RT-PCR e a comunidade com recursos para a readequação de área física do nosso “velho” laboratório de biologia molecular e aquisição de equipamentos. A junção dos laboratórios de Carga Viral com os do AICB inaugura em 09/6/2020 o Laboratório de Apoio Diagnóstico em Infectologia (LADI).

Assumimos o diagnóstico molecular do SARS-CoV2 na zona sul do Estado. Luisa Mota e a equipe do LADI deu a sequência e seguiu com a responsabilidade pelo diagnóstico. Fizemos a diferença, com o diagnóstico precoce, essencial para identificação dos casos e manejo dos pacientes. O trabalho em equipe mais uma vez propiciou a evolução, foi possível realizar o RT-PCR para SARS-CoV-2 com resultado em no máximo 24h. Um legado da pandemia e um orgulho para o HU. Mas o trabalho só começava.

Foram elaborados nesse período diversos protocolos sobre paramentação, fluxo de acesso de pacientes suspeito, coleta de exames, manejo clínico e isolamento dos pacientes suspeitos, medicações indicadas, fluxo em casos de óbito. A demanda por informações era intensa, e tentávamos colocar tudo no papel, estruturado, vários setores produziram protocolos incríveis e em pouquíssimo tempo.

Em julho finalmente a enfermaria covid-19 inaugurava. A estrutura ficou incrível, 20 leitos, com instalação de filtro *High Efficiency Particulate Arrestance* - HEPA que permitia controle de disseminação do vírus, estrutura que possibilitava ambiente de terapia intensiva para maioria dos leitos, 10 foram cadastrados como leitos de UTI. A entrada era restrita, e o uso de EPIs obrigatório dentro da enfermaria. A rotina foi bem estabelecida, uma equipe de enfermagem, fisioterapeutas e médicos foi designada especialmente para esse trabalho, alguns remanejados de outros setores e outros contratados em regime emergencial. O time que se formou foi incrível. Começaram os atendimentos, já tínhamos pacientes no SPA covid-19 que foram internados na enfermaria, desafogando o SPA, os números começaram a aumentar. O comprometimento e cuidado estava presente, cuidado com o colega, parceria no trabalho, todos unidos. Havia medo, insegurança e dúvidas, mas também havia muita parceria, acolhimento e dedicação.

As mortes começaram a ocorrer. Todo profissional da saúde vivencia esses momentos difíceis, mas esperados. Mas na pandemia foi diferente. As pessoas internavam conversando e contando sobre seus sintomas, mas a evolução era rápida. Alguns no mesmo dia entravam em insuficiência respiratória e óbito, outros mantidos em ventilação mecânica. Perdíamos o contato verbal, e até o momento do óbito, essa

trajetória era marcada com contatos telefônicos diários com os familiares, o que tornava tudo mais difícil, pois falar sobre a gravidade de um ente querido sem ao menos poder olhar para a pessoa, era desconfortável. Nos óbitos, tivemos momentos agonizantes, da linha ficar muda, e não saber se a pessoa do outro lado estava bem, ou do choro desesperado tomar conta, e não poder confortar com um olhar ou um toque, as palavras eram tudo o que tínhamos, e muitas vezes elas faltavam.

Tivemos um paciente, na faixa dos 50 anos, casado e com filhos, que internou com dispneia, foi colocado no CNAF logo na entrada. Fazia chamada de vídeo diariamente com a família, estava lúcido, como a maioria, porém não estava respondendo e após cerca de uma semana teve que ser intubado, a lucidez diante da morte era alucinante, o paciente olha nos teus olhos perguntando se ele vai morrer, nós conhecíamos a estatística, o que responder? A verdade, sempre. Mas dói, dói falar, e sem dúvida deve doer demais ouvir. A verdade era que a chance de óbito era alta, mas faríamos tudo para evitar. A ventilação mecânica era necessária para evitar o pior desfecho. Essa era a verdade. O paciente se despediu da família por vídeo chamada, olhou para mim e disse vamos doutora, confio em vocês. Foi sedado e intubado. Infelizmente após cerca de três semanas, paciente faleceu. Foi feito todo o possível, conforme a verdade, mas a verdade é que não podemos tudo. Mas fomos até onde era possível. Foi doloroso para todos, de formas diferentes. Os familiares não se despediram pessoalmente, não acompanharam a trajetória ao lado do paciente, não puderam segurar na sua mão e dar força. Isso acontece frequentemente na vida, mas durante a pandemia foi recorrente, e o luto sem dúvida era muito mais difícil.

As ligações telefônicas para fornecer informações sobre os pacientes eram difíceis. Mesmo um paciente em estado moderado, em horas piorava muito, e para o familiar por não estar perto acompanhando, muitas vezes era complicado a aceitação dessa mudança de cenário. Um dia o relato era: “Está estável, saturando 92% com cateter de O₂”, e no outro era: “Piorou a saturação, foi necessário aumentar a oxigenação, mesmo assim evoluiu para insuficiência respiratória e precisou ser intubado. Está respirando por aparelhos e sedado”. Se é difícil para o médico falar, muito mais para o familiar ouvir.

Nossa cidade tem cerca de 200 mil habitantes, natural que pessoas conhecidas adoecessem e internassem na enfermaria, e isso ocorreu diversas vezes, exigindo muito mais do equilíbrio emocional da equipe. No início da pandemia contávamos com dois hospitais, o HU no qual estávamos com a enfermaria covid-19 e a Santa Casa que também estava com alta demanda de casos na enfermaria e UTI. Muitos profissionais da saúde expostos, era esperado que muitos de nós adoecesse. E aconteceu. Nosso querido colega Cardia. Internado no hospital onde cuidou de tantas vidas, onde ensinou tantos colegas, onde viveu grande parte da sua vida. Estava grave, foi transferido para Porto Alegre, foi atendido por profissionais experientes desde o início dos sintomas, teve acesso as tecnologias necessárias, como a Oxigenação por Membrana Extracorpórea - ECMO que não tínhamos em Rio Grande. Mais uma vez foi feito todo o possível. Foi devastador, abalou a família, as equipes dos dois hospitais, abalou a cidade. Foi difícil entender e aceitar, foi difícil seguir atendendo, vendo no rosto dos colegas a dor, o medo, as dúvidas. Impactou a todos, de várias formas, porque impactou em vida e na morte não seria diferente.

As mortes impactavam toda equipe. Em alguns dias, perdíamos mais de um paciente. Um dia, tivemos 3 paradas ao mesmo tempo, exigindo muito mais de toda a equipe. Tivemos mortes que por serem abruptas abalavam mais, nestes momentos a gente tentava se apoiar e conversar com a equipe. Nós também estávamos expostos ao vírus, apesar de todas as medidas de prevenção aplicadas. Como todos, o risco ao voltar para casa, ao ir ao mercado... Os pensamentos muitas vezes assustavam, com a preocupação com nossos familiares e com a nossa própria saúde. Mesmo assim, erguíamos a cabeça e seguíamos firmes na rotina da enfermaria.

Dava orgulho de ver a hora da paramentação para acessar os quartos, já estávamos todos de roupa privativa e máscara N95 gorro e *face Shield*. Para acessar os quartos havia uma zona vermelha em frente a porta, com a mesa de apoio e os EPIs, onde era feita a higienização das mãos, colocado o avental descartável e luvas. Na saída, a desparamentação era feita retirando o avental e as luvas e nova higienização das mãos. Uns cuidavam dos outros, para que ninguém esquecesse nada, e estivéssemos protegidos. Essa era a meta das medidas de prevenção, não criticar, mas simplesmente

proteger. Nas portas havia cartazes com as orientações para desparamentação, além de protocolos na intranet e capacitações que foram feitas repetidas vezes com os profissionais. Houve momentos com alertas para falta de insumos, pois a demanda era intensa, mas nunca ficamos sem EPI.

A demanda era intensa. Roseli e eu assumimos como as rotineiras durante o dia e os plantonistas, a noite e nos finais de semana. Tinham dias que quase não tomávamos água, pois para isso tínhamos que sair da área contaminada, onde ficava a sala de prescrição médica, posto de enfermagem e os leitos. Portanto, para tomar água ou ir ao banheiro, era preciso passar pela porta, estando apenas com a roupa privativa sem avental, retirar gorro, *face shield* e máscara N95 e aí sim entrar no quarto. Muitas vezes fomos chamadas enquanto estávamos no banheiro, com pressa. Almoço não tinha hora. Nos dias menos tensos conseguíamos descansar durante o almoço. As sobremesas eram os questionamentos sobre soro, prescrições, oxigenação e sedação. O nosso momento terapêutico era ainda a hora do cafezinho. Sempre que possível, Roseli e eu iniciávamos o dia com nosso cafezinho, trocando ideais, as vezes pessoais, as vezes sobre algum paciente mais complexo, as vezes sobre a morte e sobre a vida. Era o momento revigorante, onde eu ganhava forças para seguir. Nos bons momentos, momentos em que todas, ou quase todas, as bombas funcionavam, que poucos monitores disparavam e todos estavam dentro do esperado. Também corríamos para o cafezinho. Momento de conversar com os colegas “de guerra”, trocar experiências, acolher e ser acolhido, a turma era divertida, e por minutos conseguimos rir e brincar no meio do caos, às vezes interrompidos por um disparo de alerta do monitor.

Durante os atendimentos da enfermaria recebi mensagem da minha sobrinha, o pai dela estava com covid-19, internado em outro estado. A angústia e insegurança que havia nos familiares dos nossos pacientes, agora eu via na minha amada sobrinha, foi tenso, cada resultado de exame que ela me enviava querendo uma resposta técnica, me cortava o coração, o caso era grave, ela estava longe de mim, não conseguia abraçar. Acolher só com palavras, e as vezes elas faltavam. A temida gasometria com acidose grave veio por mensagem, a situação piorava e a morte era real, a dor alucinante, até então desconhecida para ela, chegaria. Doeu em mim não poder abraçá-la. Ele tinha 50

anos, obesidade, sem outras comorbidades, casado, com três filhos, foi a óbito cerca de um mês depois dos sintomas. A morte chega muitas vezes para nos lembrar da vida. Do quanto amamos as pessoas e do quanto podemos fazer para realmente viver melhor. A morte faz pensar nas escolhas que fazemos diariamente. Escolhas pela nossa saúde, escolhas pelas pessoas que amamos, escolhas por nós.

No Brasil, as notícias seguiam assustando e as mortes acontecendo, os casos se multiplicando. Pacientes que internavam e tinham medo de ir para a vala. Sim, em muitos locais foi difícil conter a demanda dos cadáveres, e diversas valas foram criadas para esse fim. A cena exibida em rede nacional atormentava muitos pacientes que internavam.

Mas boas experiências técnicas também foram vivenciadas, descobrimos o CNAF, aprendemos a manuseá-lo. Percebemos na prática uma resposta incrível, era mais confortável para os pacientes do que a máscara, além de ofertar concentração de oxigênio muito maior, até 60ml/min e muitas vezes prevenindo a necessidade de ventilação mecânica. Além disso foi muito empregada a técnica de pronação e autopronação. A pronação já é muito utilizada em UTIs e consiste em colocar o paciente intubado em VM em decúbito ventral, uma técnica extrema para tentar ventilar melhor o pulmão. Nas primeiras vezes era tenso, o paciente com acesso venoso, sondas e tubo precisava de cinco a seis pessoas para pronar. Era demorado e difícil. Depois, feito quase que de forma automática, e em muitos casos com boa resposta. A autopronação foi implementada para o paciente acordado, usamos muito, principalmente em pacientes com queda da saturação, mas dispneia controlável, sem indicação de intubação. Em CNAF e autopronação tivemos muitos casos e observamos boa resposta, acreditando que preveniu muitas intubações, ou seja, muitas mortes. Essa foi uma grande frustração científica, pois infelizmente os números não confirmaram esse benefício na nossa amostra de pacientes, que acredito tenha sido pequena para a estatística, apesar de imensa para nós.

Outro ganho enorme que percebi foi da equipe de fisioterapeutas, muitos profissionais se dispuseram em concursos emergenciais a trabalhar nas áreas de atendimento covid-19, seja SPA, UTI ou enfermaria. Foi incrível, muitos chegaram sem experiência com fisioterapia respiratória, mal tinham prática em colocar cateter nasal, e

o crescimento técnico foi gigante, em pouquíssimo tempo estavam atuando nas intubações, no manejo do CNAF, superando as expectativas. Foram colegas fiéis na luta, lado a lado. Claro que o aprendizado técnico teve que vir para todos, no início não tínhamos noção do quanto era necessário sedar para intubar esse grupo de pacientes. Era fora do padrão, e além do gasto enorme de sedativos, que causavam instabilidade hemodinâmica imediata, necessitando também vasopressor entre outras medicações e que agravavam ainda mais o quadro do paciente.

Nesse período o doutorado estava em andamento, aulas online e eu não conseguia acompanhar, minha mente estava focada em sobreviver e fazer sobreviverem. Durante algumas aulas da DIP que eu ministrava em parceria com a Dra. Andrea von Groll, minha orientadora do doutorado, eu relatava minhas observações da enfermaria, como o alto uso de antibióticos e alta prevalência de coinfeção bacteriana. A professora Andrea, rapidamente percebeu que o tema da minha tese tinha que mudar. Eu resisti inicialmente, estava fixada na sepse, mas após duas reuniões entendi que eu precisava descrever o que estava vivenciando. Aí começou o conflito, na prática clínica observamos o benefício do CNAF que não conseguimos provar estatisticamente, provavelmente devido a limitação do tamanho da amostra e pelo desenho de estudo ser transversal. Isso gerou frustração e dúvidas, até que após muitas discussões e esclarecimentos, entendi as regras do jogo. Faz parte! Não comprovar estatisticamente, não significa que não foi verdadeiro. O CNAF salvou vidas, as estratégias foram eficazes, foi significativo para os pacientes que sobreviveram, e sem dúvida foi significativo para mim.

Em agosto de 2021 a demanda de casos graves começou a diminuir. A vacinação iniciada em dezembro de 2020 já começava a mostrar resultados. A população tinha outras demandas de saúde reprimidas e a necessidade de retomar a área ocupada pela enfermaria covid-19 era alta. Assim foi mantido no HU apenas o SPA covid-19, e leitos de isolamento da clínica médica foram e são ainda eventualmente usados para esse fim. Fechamos a enfermaria no dia seguinte que demos alta a uma paciente especial. Ela esteve internada por três meses, esteve intubada em ventilação mecânica duas vezes, apresentou inúmeras complicações entre elas trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, falência renal com necessidade de diálise, diversas

infecções hospitalares com choque séptico, infecção por bactérias resistentes e infecção fúngica grave e choque hipovolêmico por sangramento ativo. Essa paciente marcou minha trajetória, foi difícil, por diversas vezes chegou perto do fim, os familiares diariamente lutavam junto. Em momentos difíceis chegaram a se prepararem para a morte. Mas não aconteceu. A paciente de 62 anos se recuperou e foi para casa, hoje vive bem e pronta para novas escolhas.

Fechamos a enfermaria. Sentimento de alívio não tínhamos, pois a pandemia seguia seu curso, apenas menos acelerado, mas tínhamos feito um bom trabalho. Para mim o melhor de todos. Eu sei, complexo, mas entre o caos e a dor também teve muita superação. Teve aprendizado, teve união, teve disciplina e comprometimento. Teve reflexões, e na morte, teve a valorização da vida. Tive pessoas por perto que fizeram a diferença nessa guerra. A Roseli representava a força, equilíbrio emocional e racional e com seus conhecimentos e técnicas tornou toda a trajetória possível. A Rossana não estava presente na enfermaria, pois estava com a demanda do SAE, mas estava presente conosco na nossa luta diária, sempre com ideias e resoluções para os desafios. Sempre com apoio e acolhimento. Muitas vezes recebemos o carinho (em forma de comida) dos colegas e amigos queridos de outros setores nos incentivando a continuar. Difícil citar nomes de toda a equipe porque não acabaria mais, mas garanto que os rostos de todos guardo na minha memória e no meu coração. Que honra ter trabalhado com toda a equipe, obrigada.

Após o fechamento da enfermaria e 14 quilos de brinde, voltei para a rotina, diferente. E com a certeza que eu precisava trabalhar com esse tema no doutorado, mas não sabia que seria tão desafiador. A prática clínica e a pesquisa se fundem em algumas partes, mas em outras parecem as águas dos Rios Negro e Solimões. Depois do auge da pandemia e ainda no meio do doutorado, meu filho nasceu, o amor mais puro junto com o desafio da maternidade, me incentivando a ser melhor a cada dia. O legado desse trabalho resume em duas palavras: equipe e protocolo. Que o aprendizado dessa pandemia nos leve a registrar mais, escrever mais, pois dessa forma podemos compartilhar o conhecimento. Mais uma vez agradeço as pessoas a minha volta. A

Rossana que incentivou o início de tudo e me apresentou a Andrea, minha orientadora que tornou o trabalho possível. Obrigada. (março de 2025).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tese investigou fatores clínicos e epidemiológicos relacionados ao desfecho de cura ou óbito em pacientes internados por covid-19 no hospital universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. Os resultados mostraram que a idade avançada e a necessidade de ventilação mecânica estão associadas a uma maior mortalidade. Além disso, foram observadas tendências associações com comorbidades, alterações na tomografia, elevação dos níveis de D-dímero e infecções bacterianas secundárias. A pesquisa também revelou uma alta prevalência de bactérias resistentes, o que agrava a resistência antimicrobiana e destaca a necessidade de melhorar o diagnóstico de infecções bacterianas em pacientes com infecções virais, além de promover o uso criterioso de antibióticos empíricos. Os achados ressaltam a importância de mais estudos para otimizar o manejo clínico de pacientes com infecções virais e coinfeções bacterianas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA DA INTRODUÇÃO E REVISÃO TEÓRICA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Acesso em: 2023.
2. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Implementação de testes de detecção rápida de antígenos COVID-19 — Piloto*. 2020. Disponível sob a licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
4. LEMOS, A. S. *Covid-19: Guia prático de infectologia*. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2020.
5. YANG, Y. et al. The Deadly Coronaviruses: The 2003 SARS Pandemic and The 2020 Novel Coronavirus Epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, v. 109, p. 102487, jan. 2020.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil*. Brasília: DATASUS, 08/2021.
7. BRASIL. *Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela COVID-19*. [S. l.: s. n.], 2022. v. 4. E-book. Disponível em: www.saude.gov.br.
8. HOLMES, E. C. et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, v. 184, n. 19, p. 4848–4856, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>.
9. PLATTO, S. et al. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 538, p. 14–23, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.087>.
10. ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.
11. WU, C. et al. COVID-19 resource centre. [S. l.], 2020.
12. WANG, Y. et al. Are gastrointestinal symptoms associated with higher risk of Mortality in COVID-19 patients? A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2022.
13. ALANAGREH, L.; ALZOUGHLOOL, F.; ATOUM, M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*, v. 9, n. 5, p. 331, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050331>.

14. WANG, Y. et al. Are gastrointestinal symptoms associated with higher risk of Mortality in COVID-19 patients? A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2022.
15. CHOI, J. Y.; SMITH, D. M. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal*, v. 62, n. 11, p. 961-968, nov. 2021. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.11.961>.
16. WANG, C. C. et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, v. 373, n. 6558, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>.
17. ANVISA. 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 coronavírus (SARS-CoV-2). Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020. 1(1), p. 1-73.
18. PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, p. 312–320, 2021. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
19. WALSH, K. A. et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. [S. l.: s. n.], 2020.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Acesso em: 2023..
21. CASTRO, R. et al. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, n. 2, p. 180–187, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.003>.
22. BRASIL. Acuracidade dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. p. 1–35. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>.
23. GALANOPULOS, M. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World Journal of Gastroenterology*, v. 26, n. 31, p. 4579–4588, 2020. <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I31.4579>.
24. BORGES DO NASCIMENTO, I. J. et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. [S. l.: s. n.], 2020.
25. LEE, D. S. et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review and analysis of individual patient-level data. *Dermatology Online Journal*, v. 26, n. 12, 2020.

26. YUSHARYAHYA, S. N. et al. Cutaneous manifestations in elderly patients with confirmed coronavirus disease 2019 and the disease outcomes: A systematic review. [S. l.: s. n.], 2023.
27. MEHRI, A. et al. Risk Factors Associated with Severity and Death from COVID-19 in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. [S. l.: s. n.], 2023.
28. BRASIL. *Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela COVID-19*. [S. l.: s. n.], 2022. v. 4. E-book. Disponível em: www.saude.gov.br.
29. PIJLS, B. G. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. [S. l.: s. n.], 2021
30. MENG, Y. et al. Clinical Features and Laboratory Examination to Identify Severe Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
31. DE PAULA SILVA-LALUCCI, M. P. et al. Obesity as a Risk Factor for Complications and Mortality in Individuals with SARS-CoV-2: A Systematic Review. [S. l.: s. n.], 2024.
32. WU, Zeng-Hong; TANG, Yun; CHENG, Qing. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
33. OGUNMODEDE, J. A. et al. The impact of systemic hypertension on outcomes in hospitalized COVID-19 patients - a systematic review. [S. l.: s. n.], 2022
34. PRANATA, R. et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. [S. l.: s. n.], 2020.
35. BELSKY, J. A. et al. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*, v. 82, n. 3, p. 329–338, 2021.
36. DANWANG, C. et al. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2022.
37. KANWUGU, O. N.; ADADI, P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 2, p. 726–732, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>.
38. ALAM, A. et al. Severity of COVID-19 manifestations in HIV patients: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2024.
39. ALQAHTANI, J. S. et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2020.

40. CHENCHULA, S. et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. [S. l.: s. n.], 2023.
41. GUAN, Z. et al. Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
42. HARIRI, L. P. et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. [S. l.: s. n.], 2021.
43. PERETTO, G.; SALA, S.; CAFORIO, A. L. P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *European Heart Journal*, v. 41, n. 22, p. 2124–2125, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa396>.
44. ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
45. LIU, Y. et al. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. [S. l.: s. n.], 2021.
46. OTHMAN, H. Y. et al. A systematic review of thromboembolic complications and outcomes in hospitalized COVID-19 patients. [S. l.: s. n.], 2024.
47. CZERESNIA, R. M. et al. SARS-CoV-2 and Pregnancy: A Review of the Facts. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, v. 42, n. 9, p. 562–568, 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715137>.
48. ZHANG, G. et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on disease severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
49. CHAUDHURI, D. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
50. VAN PAASSEN, J. et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. [S. l.: s. n.], 2020.
51. KAMEL, A. M. et al. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. [S. l.: s. n.], 2021.
52. VERDEJO, C. et al. Macrolides for the treatment of COVID-19: a living, systematic review. [S. l.: s. n.], 2020.

53. KAMEL, A. M. et al. Eficácia e segurança da azitromicina em pacientes com Covid-19: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. [S. l.: s. n.], 2022.
54. COUDYZER, W. M.; COOLEN, J.; VERSCHAKELEN, J. A. Correlation of signs and severity with patient outcome. [S. l.], v. 9, n. Sept. 2020, 2022.
55. BORGHESI, A. et al. Chest X-ray versus chest computed tomography for outcome prediction in hospitalized patients with COVID-19. **Radiologia Medica**, v. 127, n. 3, p. 305–308, 2022.
56. MUHAMMAD, S. Z. et al. Chest computed tomography findings in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2020.
57. PRAKASH, J. et al. Computed tomography severity score as a predictor of disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2023.
58. FU, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. **Virologica Sinica**, v. 35, n. 3, p. 266–271, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
59. LUO, H. C. et al. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. [S. l.], p. 45–52, 2021.
60. DÜZ, M. E.; BALCI, A.; MENEKŞE, E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. [S. l.: s. n.], 2020.
61. CAMMAROTA, G. et al. Noninvasive respiratory support outside the intensive care unit for acute respiratory failure related to coronavirus-19 disease: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
62. GÜRÜN KAYA, A. et al. High flow nasal cannula in COVID-19: a literature review. **Tuberkuloz ve Toraks**, v. 68, n. 2, p. 168–174, 2020.
63. WANG, J. C. et al. Comparison between high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2024.
64. LI, Y. et al. High-flow nasal cannula reduces intubation rate in patients with COVID-19 with acute respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. [S. l.: s. n.], 2023.
65. HE, Y. et al. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 16, p. 17534666221087848, 2022.

66. LEUNG, C. C. H. et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. **Journal of Hospital Infection**, v. 101, n. 1, p. 84–87, 2019.
67. LOH, N. H. W. et al. The impact of high-flow nasal cannula (HFNC) on coughing distance: implications on its use during the novel coronavirus disease outbreak. [S. l.: s. n.], 2020.
68. AGARWAL, A. et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 67, n. 9, p. 1217–1248, 2020.
69. ELSAYED, H. H. et al. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021
70. WU, C. et al. COVID-19 resource centre. [S. l.], 2020.
71. OSPINA-TASCÓN, G. A. et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 326, n. 21, p. 2161–2171, 2021.
72. LI, J. et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2022.
73. BEHESHT AEEN, F. et al. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
74. LUCIEN, M. A. B. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, n. 52, p. 250–254, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>.
75. RAWSON, T. M. et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 7, p. 1681–1684, 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194>.
76. MUSUUZA, J. S. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2021.
77. CARE, Intensive et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. **Annals of Intensive Care**, [S. l.: s. n.], 2020. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>.

78. ABALEKE, E. et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10274, p. 605–612, 2021.
79. HINKS, T. S. C. et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1130–1140, 2021.
80. MARTINEZ, K. A. et al. Association between antibiotic prescribing for respiratory tract infections and patient satisfaction in indirect-to-consumer telemedicine. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 11, p. 1558, 2018.
81. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA. Nº 03/2024 Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde de notificação nacional obrigatória – ano: 2024.
82. CORRÊA, R. de A.; COSTA, A. N.; LUNDGREN, F. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 44, n. 5, p. 405–424, 2018.
83. METLAY, J. P. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 7, p. E45–E67, 2019.
84. BONGIOVANNI, M.; BARDA, B. Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections in SARS-CoV-2 Infected Patients: A Systematic Review. [S. l.: s. n.], 2023.
85. POURAJAM, S. et al. Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. [S. l.: s. n.], v. 12, n. Feb. 2022.
86. SHARIFIPOUR, E. et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. [S. l.: s. n.], 2020.
87. LANGFORD, B. J. et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 3, p. e179–e191, 2023. [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00355-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00355-X).
88. LAI, C. C. et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. [S. l.: s. n.], 2020.
89. 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**, [S. l.: s. n.], 2022. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01085-z>.
90. RUSSELL, C. D. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC

WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. [S. l.: s. n.], v. 2, n. Aug. 2021, p. 354–365.

APÊNDICE I – Espelho da ficha de avaliação clínica do paciente internado por covid-19 no HU-FURG.

FICHA DE COVID-19 - (GAS-UDIP)

Avaliação clínica do paciente com suspeita ou confirmação de Covid-19 internados no HU/Furg					Nº:
Nome:	DN:	SPP:	Etnia:		
DI:	Leito:	Cidade de Residência:	Desfecho:	DD:	
Procedência:					
Data de início dos sintomas:		Viagem recente?			
Sepse:		Choque séptico:	Via aérea difícil:		
Preenchido por:					
RT-PCR					
TR					
Comorbidades:					
Medicamentos em uso:					
Sintomas referidos:					
Sinais de gravidade:					
Evidência de infecção:					
RX Tórax					
TC Tórax					
ECG					
US Pulmonar					
Medicações prescritas para quadro respiratório					
Oferta de O2					
Saturação					
Dispositivos invasivos					
Cultura					
H1N1					
Observação					