

Mortalidade e alterações de parâmetros laboratoriais na presença de culturas positivas para bactérias e fungos em pacientes críticos com COVID-19 em hospital terciário de ensino de Mato Grosso do Sul, Brasil

Mortality and changes in laboratory parameters in the presence of positive cultures for bacteria and fungi in critically ill patients with COVID-19 in a tertiary teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil

Mortalidad y cambios en los parámetros laboratoriales en presencia de cultivos positivos para bacterias y hongos en pacientes críticos con COVID-19 en un hospital universitario de tercer nivel en Mato Grosso do Sul, Brasil

Recebido: 20/01/2022 | Revisado: 25/01/2022 | Aceito: 02/02/2022 | Publicado: 04/02/2022

Giulia Rodrigues Stringheta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-7823>
Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: giuliasringheta@outlook.com

Bruna Abdul Ahad Saad

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-2838>
Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: bruna.saad@yahoo.com.br

Eliane Borges de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-5406>
Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: elianeba.ms@gmail.com

Resumo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a mortalidade e as alterações de parâmetros laboratoriais na presença de culturas positivas para bactérias e fungos em pacientes COVID-19 positivos admitidos nos CTIs, em um hospital terciário de ensino de Mato Grosso do Sul. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado por meio de coleta de dados clínicos e laboratoriais de pacientes adultos admitidos nos CTIs, com diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2, entre os meses de julho e agosto de 2020. A presença de ao menos uma cultura positiva em pacientes críticos com COVID-19 foi associada a maiores taxas de mortalidade, maiores períodos de internação, e a maiores níveis de D-dímero e PCR. Pacientes do sexo masculino foram mais propensos a culturas positivas, e idades mais avançadas foram associadas a contagens plaquetárias mais baixas. Contagens de leucócitos mais elevadas e contagens plaquetárias mais baixas foram também associadas a maiores taxas de mortalidade. As culturas que apresentaram maior taxa de positividade foram as culturas de aspirado traqueal. Os principais microrganismos encontrados nos exames de cultura foram a levedura *Candida albicans* e as espécies de *Staphylococcus* coagulase negativas. As bactérias *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* destacaram-se por apresentarem perfis de resistência mais frequentes. Nota-se, portanto, a importância da adoção de medidas que previnam infecções hospitalares secundárias em pacientes com COVID-19 e o desenvolvimento de mecanismos de resistência por microrganismos de relevância clínica. O laboratório destaca-se na identificação desses microrganismos e no direcionamento para o uso de antibióticos e antifúngicos mais apropriados para cada caso específico.

Palavras-chave: COVID-19; Prognóstico; D-dímero; Perfil microbiológico.

Abstract

The aim of the present study was to evaluate mortality and changes in laboratory parameters in the presence of positive cultures for bacteria and fungi in COVID-19 patients admitted to ICUs, in a tertiary teaching hospital in Mato Grosso do Sul. This is a retrospective observational study carried out by collecting clinical and laboratory data from adult patients admitted to ICUs, with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2, between the months of July and August, 2020. The presence of at least one positive culture in critically ill patients with COVID-19 was associated with higher mortality rates, longer hospital stays, and higher levels of D-dimer and C-reactive protein. Male patients were more likely to have positive cultures, and older age was associated with lower platelet counts. Higher white blood cell counts and lower platelet counts were also associated with higher mortality rates. The cultures that showed the highest

positivity rate were the tracheal aspirate cultures. The main microorganisms found in the culture tests were the yeast *Candida albicans* and the coagulase-negative *Staphylococcus* species. The bacteria *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* stood out for presenting more frequent resistance profiles. Therefore, it is important to adopt measures to prevent secondary hospital infections in patients with COVID-19 and the development of resistance mechanisms by microorganisms of clinical relevance. The laboratory stands out in the identification of these microorganisms and in directing the use of the most appropriate antibiotics and antifungals for each specific case.

Keywords: COVID-19; Prognosis; D-dimer; Microbiological profile.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la mortalidad y los cambios en los parámetros laboratoriales en presencia de cultivos positivos para bacterias y hongos en pacientes COVID-19 positivos ingresados en UCI de un hospital universitario de tercer nivel en Mato Grosso do Sul. Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado a través de la recolección de datos clínicos y laboratoriales de pacientes adultos ingresados en UCI, con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, entre los meses de julio y agosto de 2020. La presencia de al menos un cultivo positivo en pacientes críticos con COVID-19 se asoció con tasas de mortalidad más altas, estancias hospitalarias más largas y niveles más altos de dímero-D y PCR. Los hombres fueron los más propensos a cultivos positivos, y las edades más avanzadas se asociaron con recuentos de plaquetas más bajos. Los recuentos más altos de glóbulos blancos y los recuentos más bajos de plaquetas también se asociaron con tasas de mortalidad más altas. Los cultivos que mostraron la mayor tasa de positividad fueron los cultivos de aspirado traqueal. Los principales microorganismos encontrados fueron la levadura *Candida albicans* y las especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativas. Las bacterias *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* se destacaron por tener perfiles de resistencia más frecuentes. Notamos la importancia de adoptar medidas que prevengan infecciones hospitalarias en pacientes con COVID-19 y el desarrollo de mecanismos de resistencia por microorganismos. El laboratorio se destaca en identificar estos microorganismos y orientar el uso de los antibióticos y antifúngicos más adecuados para cada caso.

Palabras clave: COVID-19; Pronóstico; Dímero D; Perfil microbiológico.

1. Introdução

Ainda que os vírus da família Coronaviridae já tenham sido previamente identificados na década de 60 e considerados como patógenos não letais para humanos, esses microrganismos foram responsáveis por taxas de mortalidade e morbidade consideráveis em epidemias prévias nos anos de 2003 e 2012. Em dezembro de 2019, uma nova variante deste vírus surge, disseminando-se em aspecto mundial e afetando grande parte da população (Singhal, 2020; Tyrell et al., 1978; Yi et al., 2020)

Desde a declaração da pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas afetadas pela doença tanto no mundo, como no Brasil, vem se elevando cada vez mais. Desde então, muitos estudos foram realizados na tentativa de buscar novas informações acerca deste novo patógeno, para melhor atender e tratar os pacientes por ele acometidos (Yuki et al., 2020).

A resposta inflamatória exacerbada que é desencadeada pela infecção pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa 2 (SARS-CoV-2), está muitas vezes relacionada ao desenvolvimento de sintomas graves, levando os pacientes infectados a internações prolongadas nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (Azienda, 2020; Singhal, 2020). Assim, estes pacientes são frequentemente submetidos a procedimentos invasivos que elevam os riscos de desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (Daud- Gallotti et al., 2012; Pereira et al., 2000).

As coinfeções bacterianas e fúngicas adquiridas em ambiente hospitalar são conhecidas por sua influência em piores prognósticos e maiores índices de mortalidade nos pacientes críticos em epidemias virais prévias, e estudos recentes acerca de coinfeções em pacientes positivos para SARS-CoV-2 também corroboram com esses resultados. Outro fator agravante são os mecanismos de resistência a antimicrobianos desenvolvidos por esses microrganismos, que limita as opções de tratamento desses pacientes (Garcia-Vidal et al., 2021; Martin-Loeches et al., 2019).

Assim, este estudo tem como principal objetivo avaliar a mortalidade e alterações de parâmetros laboratoriais na presença de culturas positivas para bactérias e fungos em pacientes críticos com COVID-19 em hospital terciário de ensino de Mato Grosso do Sul, Brasil.

2. Metodologia

2.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo transversal com coleta de dados retrospectiva realizado por meio de coleta de dados clínicos e laboratoriais de pacientes com diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2 (Estrela, 2018).

2.2 Local, período e participantes do estudo

O estudo envolveu pacientes adultos admitidos nos CTIs do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) no período de 1º de Julho a 1º de Agosto de 2020.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), admitidos nos CTIs, de ambos os sexos, que apresentaram diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 em *swab* de nasofaringe, pelo método de Reação em Cadeia Polimerase via Transcriptase Reversa em tempo real (RT-PCR). Foram considerados apenas os pacientes com culturas coletadas (hemocultura, urocultura, culturas de aspirado traqueal e/ou ponta de cateter) durante o período de estudo.

Portanto, foram excluídos deste estudo pacientes com diagnóstico de COVID-19 realizado por teste rápido, e que não apresentaram solicitações dos exames microbiológicos citados em seus registros.

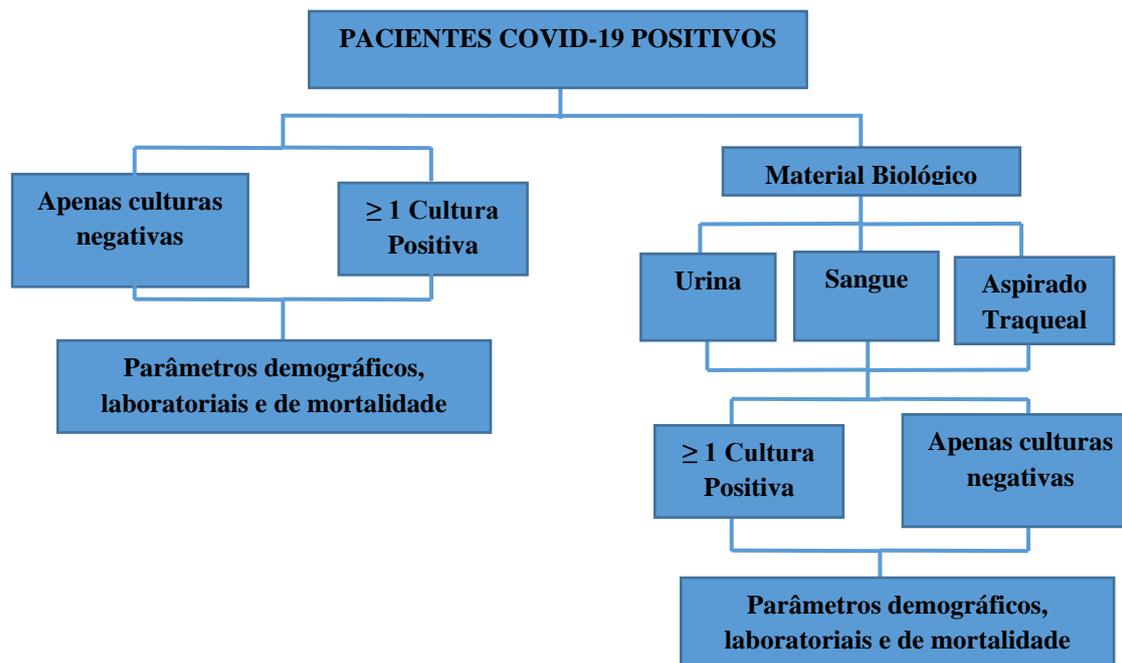
2.4 Coleta de dados clínicos e laboratoriais

O levantamento dos exames de cultura desses pacientes foi realizado por meio de livros de registros das culturas do laboratório de microbiologia do HRMS. Posteriormente, os dados dos pacientes foram coletados por meio de consultas a registros em prontuários eletrônicos (MV PEP[®]) e sistema do laboratório de análises clínicas (SOUL MV[®]). Foram coletados dados referentes às características clínicas e demográficas como idade e sexo, comorbidades, tempo de internação no CTI, desfecho e resultados dos exames microbiológicos e hemogramas, dosagens séricas de Proteína-C-reativa e D-dímero. Os resultados dos exames realizados no laboratório de apoio foram conferidos na plataforma digital de consulta de exames do mesmo.

2.5 Definições e classificações

Os pacientes foram classificados em: pacientes que apresentaram pelo menos uma cultura positiva ao longo de sua internação; e pacientes que apresentaram apenas culturas negativas. Posteriormente foram avaliadas diferenças nos parâmetros demográficos, laboratoriais (concentrações séricas de D-dímero, PCR, contagem total de leucócitos e plaquetas) e de mortalidade entre esses pacientes (Figura 1). Os pacientes também foram classificados de acordo com o material biológico analisado (urina, sangue e aspirado traqueal), e de acordo com o microrganismo isolado, sendo comparados os parâmetros laboratoriais entre os grupos com culturas positivas e negativas para cada situação.

Figura 1 - Fluxograma de delineamento de estudo.



Fonte: Autoria própria.

Os microrganismos isolados foram classificados em resistentes ou sensíveis, de acordo com a definição de patógenos multirresistentes causadores de infecções/colonizações relacionadas à assistência em saúde pela ANVISA. Foram considerados como multirresistentes os patógenos: *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* resistente à metilina/oxacilina (SARM), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (PaRC, AbRC e ERC). As enterobactérias resistentes foram ainda classificadas de acordo com a produção de ESBL, serina-carbapenemases e metalobetalactamases (MBL) (ANVISA, 2021).

2.6 Técnicas laboratoriais

Frascos de hemocultura foram incubados no equipamento *BACT/ALERT*[®], onde permaneceram por um período de cinco dias. Em caso de ausência de crescimento de microrganismos neste período, o resultado foi considerado negativo para bactérias e leveduras. As identificações dos microrganismos isolados em cada material obtido, assim como testes de susceptibilidade a antimicrobianos e detecção da produção de ESBL foram realizados de forma automatizada pelo sistema *Vitek2*[®]. A detecção da produção de serina ou metalocarbapenemases foi realizada pelo método de inativação de carbapenêmicos (MIC).

2.7 Análises estatísticas

Para análise de parâmetros laboratoriais, foram calculadas as medianas de concentrações ou contagens desses parâmetros durante o período de internação de cada paciente, e a partir destes valores obtidos, foram calculadas as medianas totais para cada analito. Análises estatísticas foram realizadas no *GraphPad Prism* versão 5.0[®] (*GraphPad Software*, San Diego, CA, EUA) e *Microsoft Excel* (2013). Para análise de dados categóricos foi utilizado o teste exato de Fisher. Para análise de normalidade de dados quantitativos foram utilizados os testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov*. Variáveis paramétricas foram analisadas pelo teste T de *Student* (com correção de *Welch* para dados heterogêneos) e variáveis não paramétricas foram analisadas por meio do teste de *Mann-Whitney U*. Para comparações entre três grupos ou mais, foram

utilizados os testes ANOVA de uma via e pós teste de *Tukey* (para dados paramétricos) e *Kruskall-Wallis* e pós-teste de *Dunn* (para dados não paramétricos). Análises de correlação entre variáveis foram realizadas por meio dos testes de *Spearman* e *Pearson*. Foram considerados os resultados com nível de significância $p < 0,05$.

2.8 Aspectos éticos da pesquisa

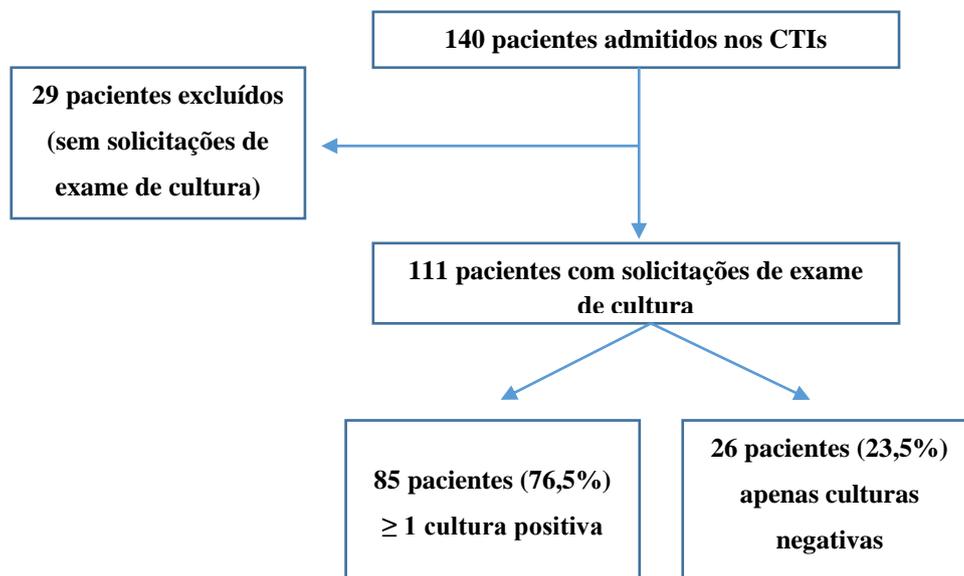
Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa/CEP do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul conforme o número 14/2021, e Universidade Anhanguera Uniderp CAAE 50369321.8.0000.5161. Por se tratar de estudo observacional retrospectivo, com levantamentos de dados por meio de revisão a prontuário eletrônico, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, atendendo a Resolução 466, de 12/dez/2012.

3. Resultados

3.1 Perfis demográfico e clínico

Durante o período do estudo, 140 pacientes foram admitidos nos CTIs com diagnósticos confirmados de COVID-19 por RT-PCR de *swab* de nasofaringe, dos quais apenas 111 apresentaram solicitações de exames de cultura e foram, portanto, incluídos neste estudo (Figura 2). Deste total, 85 pacientes (76,5%) apresentaram ao menos uma cultura positiva para bactérias e/ou fungos ao longo de sua internação e 26 (23,5%) apresentaram apenas culturas negativas.

Figura 2 - Fluxograma de classificação dos pacientes incluídos.



Fonte: Autoria própria.

A mediana de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 68 anos, não havendo diferença estatística entre as medianas das idades de pacientes com culturas positivas e negativas. Indivíduos do sexo masculino representaram a maioria dos pacientes admitidos nos CTIs (63,9%) e também representaram, de forma significativa ($p < 0,05$), a maioria dos pacientes que apresentaram culturas positivas (69,4%), quando comparado a pacientes do sexo feminino (Tabela 1).

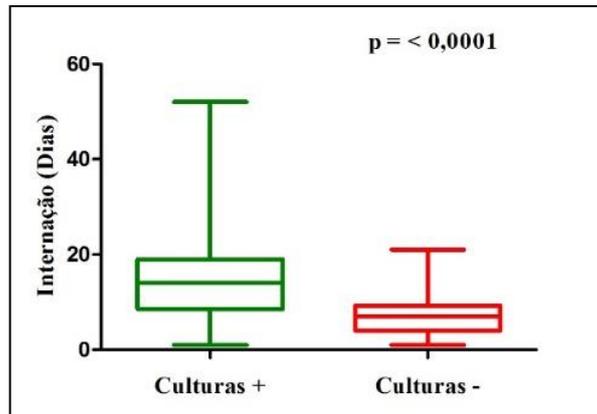
Tabela 1 - Perfis demográfico e clínico dos pacientes com COVID-19 com culturas positivas ou negativas.

	Total de Pacientes (n=111)	Pacientes culturas negativas (n = 26)	Pacientes culturas positivas (n = 85)	Valor-p
Idade	68 [30-99]	73,5 [30 – 85]	66 [30 – 99]	0,243
Sexo (Masculino)	71 (63,9%)	12 (46,1%)	59 (69,4%)	0,037
Óbito	90 (85,7%)*	18 (69,2%)*	72 (91,1%)*	0,009
Dias internação	13 [1 – 52]	7 [1 – 21]	14 [1 – 52]	< 0,0001
Comorbidades	89 (80,1%)	22 (84,6%)	67 (78,8%)	0,588
HAS	45 (50,6%)	9 (40,9%)	36 (53,7%)	0,648
DM	37 (41,6%)	9 (40,9%)	28 (41,7%)	1,0
DCC	27 (30,3%)	7 (31,8%)	20 (29,8%)	0,795
Obesidade	13 (14,6%)	3 (13,6%)	10 (14,9%)	1,0
Tabagismo / Ex- tabagista	6 (6,7%)	1 (4,5%)	5 (7,4%)	1,0
DRC	6 (6,7%)	0	6 (8,9%)	0,332
DPOC	2 (2,2%)	0	2 (2,9%)	1,0

Variáveis quantitativas foram representadas em medianas (valores mínimo e máximo). Valores de p foram calculados pelo teste exato de *Fisher* para variáveis qualitativas e *Mann-Whitney U* para variáveis quantitativas para comparações entre pacientes com ao menos uma cultura positiva ou apenas culturas negativas ao longo de sua internação. *A porcentagem de mortalidade foi calculada levando em consideração o número total de pacientes com desfecho conhecido (n = 105; n = 26 para paciente com apenas culturas negativas e n = 79 para pacientes com ao menos uma cultura positiva). HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes *mellitus*; DCC: Doença cardiovascular crônica; DRC: Doença renal crônica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Fonte: Autoria própria.

A mortalidade geral foi de 85,7% (90) e de 91,1% (72) em pacientes que apresentaram culturas positivas, taxa significativamente acentuada ($p < 0,01$), quando comparada à mortalidade entre pacientes com apenas culturas negativas, que foi de 69,2% (18). Quanto ao tempo de internação dos pacientes, a mediana da quantidade de dias de internação dos que apresentaram culturas positivas foi de 14 dias, o dobro da mediana de pacientes que apresentaram apenas culturas negativas (7 dias), representando relevante diferença estatísticas entre os grupos ($p < 0,0001$) (Figura 3).

Figura 3 - Duração do período de internação de pacientes de acordo com a presença ou ausência de culturas positivas.

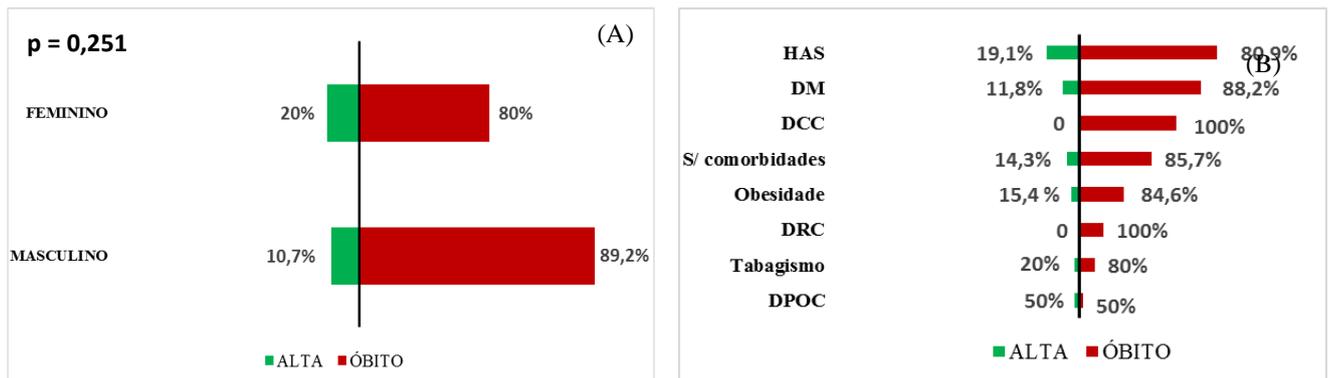


Valor de p calculado pelo teste de *Mann-Whitney U*. Fonte: Autoria própria.

Dos 111 pacientes admitidos, 89 (80,1%) apresentaram algum tipo de comorbidade, sendo as mais frequentes: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (50,6%), diabetes mellitus (DM) (41,6%) e doença cardiovascular crônica (DCC) (30,3%). Comorbidades como obesidade (14,6%), tabagismo (6,7%), doença renal crônica (DRC) (6,7%) e doença pulmonar obstrutiva Crônica (DPOC) (2,2%) também foram relatadas, mas em menor frequência. Não foi observada maior associação de pacientes com comorbidades a apresentarem culturas positivas quando comparadas a pacientes sem comorbidades.

As características demográficas e clínicas de acordo com o desfecho de cada paciente estão demonstradas na Figura 4. Apesar de não ter representado diferença estatística ($p = 0,251$), a porcentagem de pacientes que evoluíram a óbito foi maior entre indivíduos do sexo masculino. Já a relação de alta e óbito para cada comorbidade listada e para indivíduos sem comorbidades se manteve em proporções similares.

Figura 4 - Características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com o desfecho (alta/óbito).



As características analisadas de acordo com o desfecho foram sexo (A) e comorbidades (B). Valor de p calculado pelo teste de *Fisher*. A porcentagem de mortalidade foi calculada levando em consideração o número total de pacientes com desfecho conhecido ($n = 105$). Fonte: Autoria própria.

3.2 Perfil microbiológico

Durante o período deste estudo, foi realizado um total de 505 exames de cultura, das quais 195 (38,6%), apresentaram resultado positivo para crescimento bacteriano e/ou fúngico (Tabela 2). As hemoculturas (HMC) foram os exames de cultura mais solicitados no período deste estudo (197), seguidas de culturas de aspirado traqueal (CAT) (145), uroculturas (URC)

(140) e culturas de ponta de cateter (CPC) (23). As culturas que apresentaram maior taxa de positividade foram as CATs (66,8%), seguidas de CPCs (65,2%) e URCs (32,8%). As HMCs apresentaram a menor taxa, com 18,7% de positividade, sendo 8,1% das hemoculturas positivas associadas a positividade de CPCs para o mesmo microrganismo.

Tabela 2 - Taxas de positividade dos exames de cultura de acordo com o material biológico analisado

Material analisado	Total de Culturas (n = 505)	Culturas Positivas (n = 195)
Aspirado Traqueal	145	97 (66,8%)
Hemocultura	197	37 (18,7%)
Urina	140	46 (32,8%)
Ponta de Cateter	23	15 (65,2%)

Fonte: Autoria própria.

Os perfis microbiológico e de resistência dos microrganismos isolados estão apresentados na Tabela 3. O principal microrganismo isolado nas culturas realizadas foi a levedura *Candida albicans*, presente em 59 das 195 culturas positivas, sendo isolada majoritariamente em CATs (36) e URCs (23). As espécies de SCN, dentre elas as espécies *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus cohnii* e *Staphylococcus hominis*, foram isoladas em 41 culturas (32 hemoculturas e 9 culturas de ponta de cateter). Espécies de *Candida* não albicans (CNA) foram o terceiro microrganismo predominante, isoladas em 14 culturas de urina, 13 culturas de aspirado traqueal, 1 hemocultura e 1 cultura de ponta de cateter.

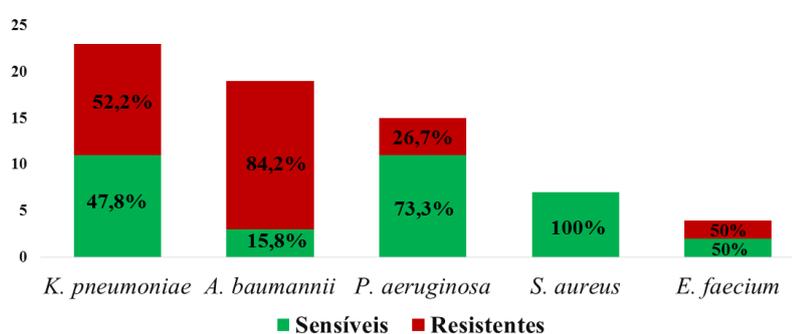
Tabela 3 – Número de microrganismos identificados conforme o material biológico analisado e taxa de resistência.

Microrganismo Isolado	Total (nº)	CAT (nº)	HMC (nº)	URC (nº)	CPC (nº)	Resistentes (%)
<i>C. albicans</i>	59	36	-	23	-	-
SCN	41	-	32	-	9	-
CNA	29	13	1	14	1	-
<i>K. pneumoniae</i>	23	13	2	4	4	12 (52,1%)
<i>A. baumannii</i>	19	13	1	1	4	16 (84,2%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	17	16	-	-	1	-
<i>P. aeruginosa</i>	15	14	-	1	-	4 (26,6%)
<i>S. aureus</i>	7	7	-	-	-	0
<i>E. faecalis</i>	6	2	-	1	3	0
<i>S. maltophilia</i>	6	6	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	4	2	1	1	-	2 (50%)
Fungo filamentoso	4	4	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	3	1	-	1	1	0
<i>K. oxytoca</i>	3	2	-	1	-	0
<i>Chrysiobacterium endogenes</i>	2	2	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	-	-	-	0
<i>Trichosporon</i> spp.	2	1	-	-	1	-
<i>Bacillus</i> spp.	1	-	1	-	-	-
<i>K. aerogenes</i>	1	1	-	-	-	0
<i>Morganella morganii</i>	1	1	-	-	-	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	1	-	-	1	-	-
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1	1	-	-	-	-
<i>Penicillium</i> spp.	1	1	-	-	-	-
<i>Aspergillus</i> spp.	1	1	-	-	-	-

(-) - significa que não foram isoladas bactérias no material biológico indicado. Na coluna “resistentes” significa que não foram realizados antibiogramas para a bactéria isolada. (0) – significa que dos antibiogramas realizados, nenhuma das cepas bacterianas apresentou perfil resistente. Foram classificadas como resistentes cepas de SARM, PaRC, AbRC, ERC e ERV. Fonte: Autores própria.

Do grupo das enterobactérias, a espécie *Klebsiella pneumoniae* foi a mais frequente, isolada em um total 23 culturas, sendo 13 (56,5%) culturas de aspirado traqueal. Das cepas de *K. pneumoniae* isoladas, 12 (52,1%) mostraram perfil de resistência a carbapenêmicos. Destas, 9 (75%) foram classificadas como serina-carbapenemases e apenas uma cepa foi classificada como MBL. Uma das cepas isoladas apresentou perfil ESBL positivo, associado à produção de serina-carbapenemase. Dos bacilos gram-negativos não fermentadores, a bactéria *A. baumannii* foi a principal representante, presente em 19 culturas, das quais 13 (68,4%) são CATs. Esta espécie foi a mais relacionada a um perfil resistente, com 16 (84,2%) das cepas isoladas apresentando resistência a carbapenêmicos. Já a bactéria não fermentadora *P. aeruginosa* foi isolada em grande parte em amostras de aspirado traqueal (93,7%), e em apenas uma amostra de urina (6,2%), sendo 26,6% das cepas isoladas resistentes a carbapenêmicos (Figura 5).

Figura 5 - Proporção de bactérias resistentes e sensíveis para cada espécie identificada.



Neste estudo foram consideradas resistentes as cepas de *K. pneumoniae*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, *E. faecium* resistente à vancomicina e *S. aureus* resistente à metilina/oxacilina. Fonte: Autoria própria.

Dos bacilos gram-positivos, predominaram espécies de bactéria do gênero *Corynebacterium* spp., presentes em 17 culturas, em sua maioria, de aspirado traqueal. Do grupo dos cocos gram-positivos as principais representantes foram as bactérias do gênero *Staphylococcus*, cuja espécie *S. aureus*, foi isolada em 7 CATs, todas apresentando perfil sensível à oxacilina. Das espécies do gênero *Enterococcus*, 4 cepas foram isoladas em CATs, 3 em CPCs e 1 em URC. A espécie *Enterococcus faecium* foi a única do grupo das bactérias gram-positivas a apresentar perfil de resistência, com 50% das cepas resistentes à vancomicina.

Fungos filamentosos (entre eles *Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp.) foram isoladas apenas em amostras de aspirado traqueal, e representaram 6,2% das amostras positivas deste material, enquanto as leveduras *Cryptococcus laurentii* e *Trichosporon* spp., foram encontradas em uma frequência menor (2,06%).

3.3 Parâmetros laboratoriais

A Tabela 4 e a Figura 6 demonstram as comparações de parâmetros laboratoriais entre pacientes com culturas positivas e negativas. A mediana dos níveis séricos de D-dímero dos pacientes com COVID-19 ao longo de sua internação mostrou-se significativamente ($p < 0,05$) mais elevada em indivíduos que apresentaram culturas positivas (3234 mg/dL) quando comparada à de indivíduos com culturas negativas (1968 mg/dL). Esta alteração também foi significativa ao considerarmos apenas as culturas de urina. Paciente com culturas de urina positivas apresentaram uma mediana de 2624 mg/dL, valor significativamente elevado ($p < 0,05$) quando comparado ao de pacientes que apresentaram culturas negativas (1707 mg/dL).

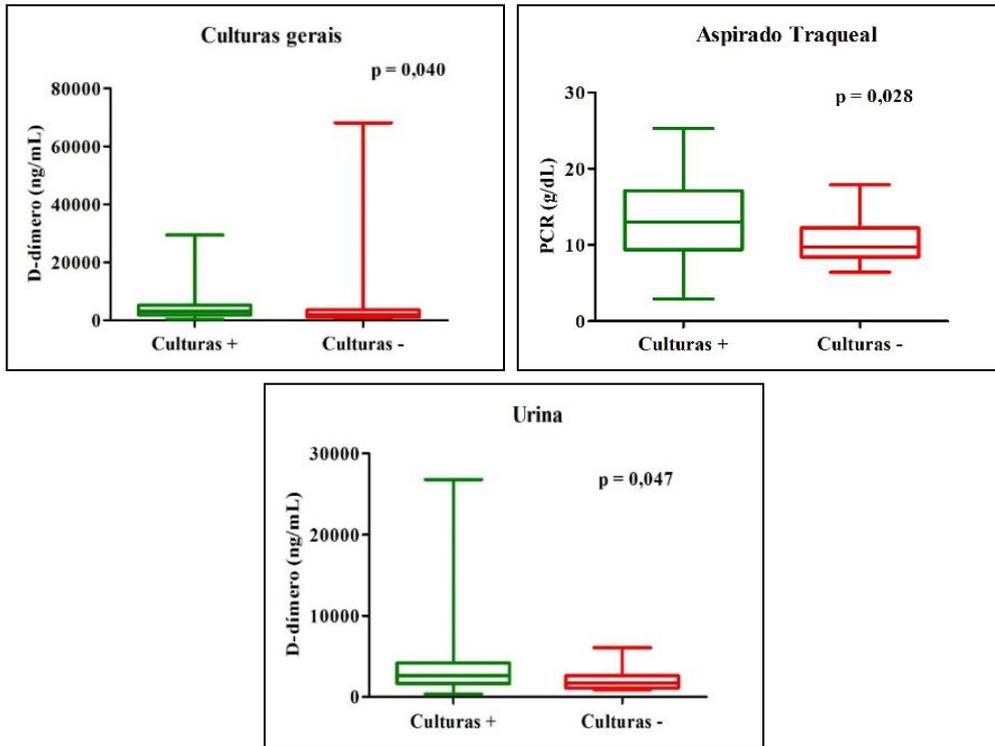
Tabela 4 - Comparações de parâmetros laboratoriais entre pacientes com culturas positivas e negativas.

Parâmetro Laboratorial	Culturas +	Culturas -	Valor-p
Mediana (Mínimo-Máximo)			
D-dímero (mg/dL)	3234 [343 – 29432]	1968 [901,8 – 68074]	0,040
Leucócitos (/mm ³)	13563 [432,6 – 28270]	12756 [7257 – 17509]	0,203
PCR (mg/L)	12,7 [2,9 – 25,3]	11,2 [3,1 – 28,1]	0,439
Plaquetas (/mm ³)	240889 [65737 - 885000]	301000 [85429 - 496714]	0,205
Aspirado Traqueal			
D-dímero (mg/dL)	3234 [892,3 - 29432]	2263 [901,8 - 6070]	0,108
Leucócitos (/mm ³)	13609 [432,6 – 23825]	11149 [7695 – 17509]	0,158
PCR (mg/L)	13 [2,9 – 25,3]	9,7 [6,4 – 17,9]	0,028
Plaquetas (/mm ³)	237100 [65737 - 885000]	213325 [151500 - 463857]	0,514
Hemocultura			
D-dímero (mg/dL)	2952 [1069 - 21197]	1968 [901,8 - 68074]	0,150
Leucócitos (/mm ³)	14324 [432,6 - 28270]	12931 [7257 - 17509]	0,209
PCR (mg/L)	12,60 [5,2 – 21,7]	11,30 [3,1 – 28,1]	0,801
Plaquetas (/mm ³)	264302 [65737 - 442105]	308633 [85429 - 496714]	0,404
Urina			
D-dímero (mg/dL)	2624 [343 - 26767]	1707 [901,8 - 6070]	0,047
Leucócitos (/mm ³)	11911 [4603 - 23278]	11400 [7695 - 17509]	0,766
PCR (mg/L)	12,30 [5,2 – 25,3]	9,7 [3,1 – 22,5]	0,061
Plaquetas (/mm ³)	232778 [96750 - 380091]	240167 [85429 - 463857]	0,861

Valores de p calculados pelo teste de *Mann-Whitney U*, para dados de distribuição não normal, e T de *student*, para dados de distribuição normal. Fonte: autoria própria.

A mediana dos valores de PCR de pacientes com culturas de aspirado traqueal positivas mostrou-se elevada (13 mg/L) quando comparada à mediana de valores de pacientes com culturas negativas (9,7 mg/L) ($p < 0,05$). Ao considerarmos os exames de hemocultura de forma isolada, não houve diferenças estatísticas entre os grupos. Parâmetros laboratoriais como contagem total de leucócitos e de plaquetas não apresentaram diferenças estatísticas entre pacientes com culturas positivas e pacientes com culturas negativas. No entanto, a mediana da contagem de leucócitos encontra-se relativamente mais elevada nos grupos positivos, enquanto a contagem de plaquetas é frequentemente mais elevada nos grupos negativos.

Figura 6 - Parâmetros laboratoriais que apresentaram diferenças significativas entre pacientes com culturas positivas e culturas negativas.



Valores de p calculados pelo teste de *Mann-Whitney U*, para dados de distribuição não normal, e T de *student*, para dados de distribuição normal. Fonte: Autoria própria.

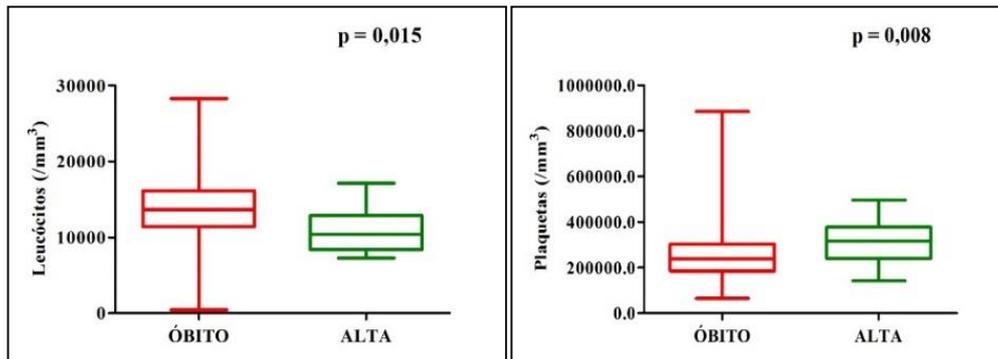
As comparações de parâmetros laboratoriais entre pacientes que tiveram alta hospitalar melhorada e pacientes que evoluíram a óbito estão demonstradas na Tabela 5 e na Figura 7. A mediana de contagem leucocitária de indivíduos que evoluíram a óbito foi de 13637/mm³, enquanto que, em indivíduos que tiveram alta hospitalar, a contagem foi de 10402/mm³, valores estatisticamente distintos ($p < 0,05$). Já a mediana da contagem plaquetária, mostrou-se significativamente reduzida ($p < 0,01$) em pacientes que evoluíram a óbito (238994/mm³), quando comparada à mediana de pacientes que tiveram alta melhorada (316250/mm³).

Tabela 5 - Comparação de parâmetros laboratoriais entre diferentes desfechos

Parâmetro laboratorial	Óbito	Alta	Valor-p
Mediana (Mín-Máx)			
D-dímero (mg/dL)	2859 [343 – 68074]	2233 [949,6 – 12577]	0,828
Leucócitos (/mm ³)	13637 [432,6 – 28270]	10402 [7257 – 17114]	0,015
PCR (mg/L)	12,65 [2,9 – 28,1]	10,8 [3,3 – 18,6]	0,123
Plaquetas (/mm ³)	238994 [65737 – 885000]	316250 [141833 – 496714]	0,008

Valores de p calculados pelo teste de *Mann-Whitney U*, para dados de distribuição não normal, e T de *student*, para dados de distribuição normal. Fonte: Autoria própria.

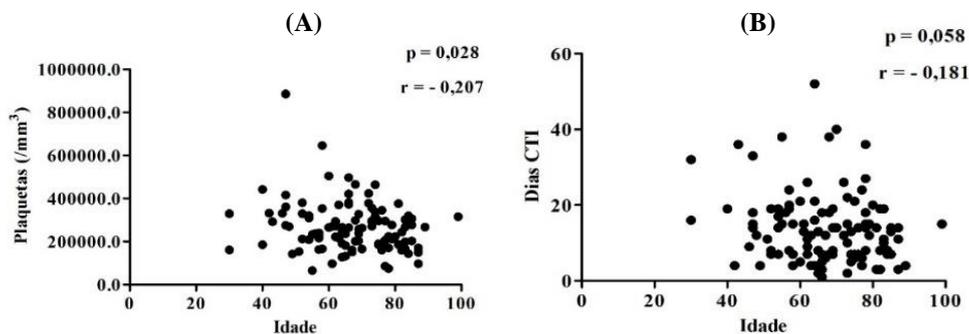
Figura 7 - Parâmetros laboratoriais que apresentaram diferenças estatísticas entre diferentes desfechos (óbito/alta) de pacientes com COVID-19.



Valores de p calculados pelo teste de *Mann-Whitney U*, para dados de distribuição não normal, e T de *student*, para dados de distribuição normal. Fonte: Autoria própria.

Menores contagens plaquetárias também foram correlacionadas, ainda que fracamente, à idade mais avançada, como demonstrado na Figura 8-A, e, apesar de não demonstrar significância estatística, pacientes mais velhos mostraram também uma fraca correlação com menores períodos de internação em CTI (Figura 8-B).

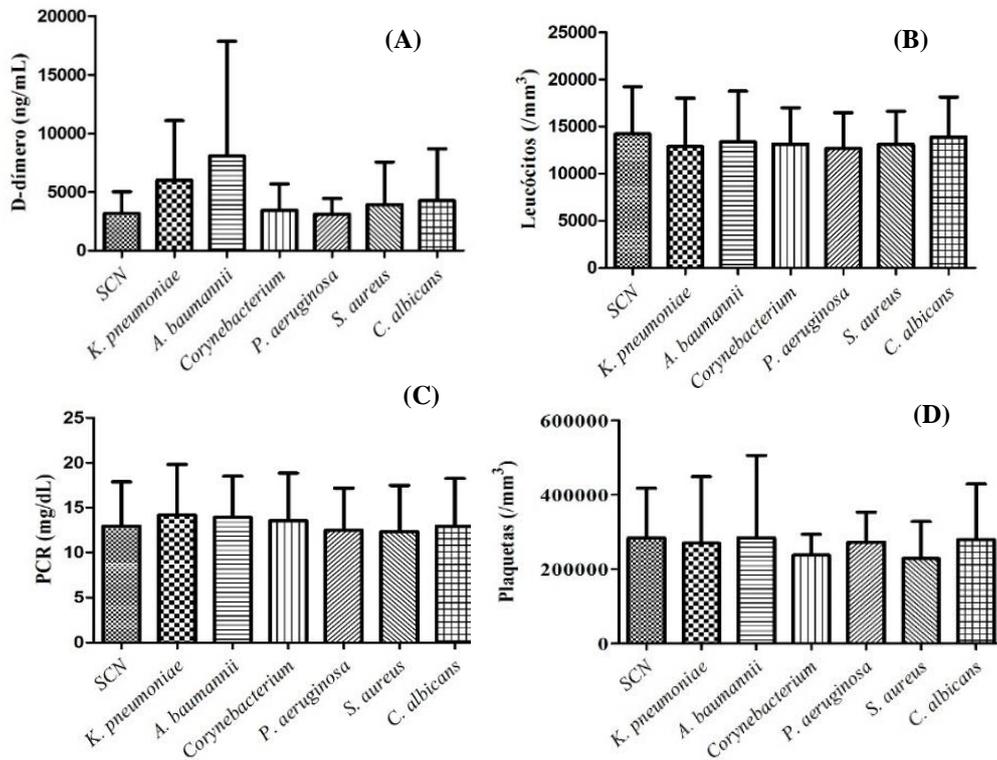
Figura 8 - Gráficos de dispersão de correlação entre idade e contagem plaquetária (A) e entre idade e dias de internação em CTI (B) de pacientes com COVID-19.



Teste de correlação de *Spearman*. Correlação forte: $r = 0,5$ a 1 ; correlação moderada: $r = 0,3$ a $0,49$; correlação fraca: $r = 0,1$ a $0,29$. O sinal do coeficiente indica a direção da relação (COHEN, 1992). Fonte: Autoria própria.

Na comparação de parâmetros laboratoriais entre culturas positivas para diferentes espécies bacterianas, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Figura 9). No entanto, ao serem comparados os mesmos parâmetros entre culturas positivas e negativas para cada espécie de bactéria, observou-se que pacientes com culturas positivas para espécies do gênero *Klebsiella* apresentaram valores de D-dímero significativamente elevados ($p < 0,01$), quando comparados a pacientes com culturas negativas para este microrganismo (Tabela 6 e Figura 10).

Figura 9 – Comparação dos valores de D-dímero (A), Leucócitos (B), PCR (C) e Plaquetas (D) entre culturas positivas para diferentes espécies bacterianas.



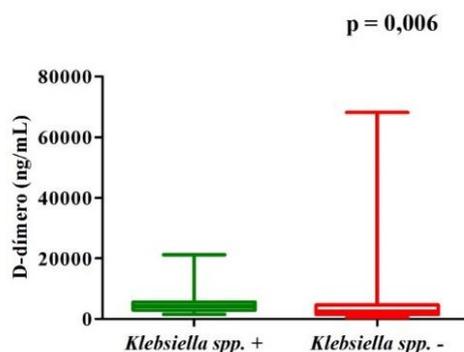
Teste de *Kruskall-Wallis* e pós-teste de *Dunn*. Fonte: Autoria própria.

Tabela 5 - Comparação de parâmetros laboratoriais entre culturas positivas e negativas para espécies do gênero *Klebsiella spp.*

Parâmetros laboratoriais	<i>Klebsiella spp.</i> +	<i>Klebsiella spp.</i> -	Valor-p
Mediana (Mín-Máx)			
D-dímero	4211 [1484 – 21197]	2425 [343 – 68074]	0,006
Leucócitos	11770 [432,6 – 23278]	13125 [6428 – 28270]	0,370
PCR	14,8 [2,9 – 25,3]	11,3 [3,1 – 28,1]	0,190
Plaquetas	216375 [65737 – 885000]	267000 [85429 – 645938]	0,089

Valores de p calculados pelo teste de *Mann-Whitney U*, para dados de distribuição não normal, e T de *student*, para dados de distribuição normal. Fonte: Autoria própria.

Figura 10 - Diferenças entre medianas de valores de D-dímero de pacientes com culturas positivas ou negativas para bactérias do gênero *Klebsiella spp.*



Valor de p calculado pelo teste de *Mann-Whitney U*. Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

4.1 Influências do perfil demográfico no prognóstico de pacientes críticos com covid-19

Indivíduos do sexo masculino representaram a maioria dos pacientes admitidos nos CTIs, e, também, uma maior porcentagem de óbito quando comparados a pacientes do sexo feminino, ainda que de forma não significativa. O gênero masculino ainda mostrou-se significativamente associado a uma maior taxa de exames de cultura positivos. De acordo com informações obtidas pelo rastreador de dados da *Global Health 50/50, 2021*, os números de pacientes com COVID-19 não são discrepantes entre indivíduos do sexo masculino e feminino, no entanto, nota-se uma maior chance de óbito entre pacientes do sexo masculino por COVID-19. No Brasil, tanto o número de casos quanto as taxas de óbito por SARS-CoV-2 são predominantes em homens (Brasil, 2021).

Esta maior susceptibilidade de indivíduos do sexo masculino a piores prognósticos e maiores taxas de óbito relacionadas à doença pode estar associada a fatores fisiológicos e moleculares. Uma das explicações para este achado consiste nas diferenças de expressão da ECA2 entre homens e mulheres. O gene ECA2 está localizado no cromossomo X, em uma região que escapa ao processo de inativação deste cromossomo, e, portanto é mais expresso em mulheres (Haitao et al., 2020). Uma vez que, esta enzima funciona como porta de entrada para o SARS-CoV-2, espera-se que pacientes do gênero feminino sejam mais vulneráveis ao vírus (Ciaglia, Vecchione & Puca, 2020). No entanto, estudos como o de Imai et al. (2005), evidenciaram em seus resultados um efeito protetor da enzima contra injúria pulmonar aguda em casos de sepse. Assim, quando expressa em menores quantidades, como no caso de indivíduos do sexo masculino, pode estar relacionada ao desenvolvimento de formas mais severas da COVID-19.

Considerando que os níveis de ECA2 apresentam redução considerável com o envelhecimento, o efeito protetor da ECA2 também poderia explicar a maior gravidade de danos pulmonares e maior taxa de letalidade em pacientes idosos quando comparados a pacientes jovens (Tavares et al., 2020).

Níveis mais elevados de testosterona também podem funcionar como um fator de pior prognóstico em homens, visto que receptores de andrógenos servem como promotores da expressão do gene da TMPRSS2, enzima responsável pelo processo de ativação da Proteína S do SARS-CoV-2 (Mjaess et al.,). Além de sua provável relação com maior vulnerabilidade dos pacientes à COVID-19, fatores hormonais podem ainda estar relacionados com a maior susceptibilidade de indivíduos do gênero masculino a grande parte das infecções gerais do trato respiratório quando comparados a indivíduos do gênero feminino (Falagas et al., 2007).

Além do gênero, a idade também é considerada um importante fator de risco para piores prognósticos da COVID-19. Estudos mostram que pacientes idosos representam a maioria dos casos e as maiores taxas de letalidade da doença. Neste estudo, a mediana de idade de pacientes críticos admitidos com COVID-19 foi de 68 anos, idade que está dentro da faixa etária que apresentou maior mortalidade pela doença no Brasil (Brasil, 2021).

Os dados obtidos neste estudo mostraram ainda discreta correlação entre idades mais avançadas e menores contagens plaquetárias, as quais se associaram significativamente a um maior número de óbitos. Um estudo realizado em mais de 20 mil pacientes adultos, mostrou que baixas contagens plaquetárias foram relacionadas a um maior risco de mortalidade, independentemente de sua causa (Bonaccio et al., 2016). Outros estudos também correlacionaram o envelhecimento com diminuições nas contagens plaquetárias, processo cuja explicação ainda permanece desconhecida, mas que pode estar associado à queda dos níveis de trombopoietina, ou até mesmo à redução das reservas de células-tronco hematopoiéticas (Balduini & Noris, 2014; Biino et al., 2011; Biino et al., 2013; Segal & Moliterno, 2006).

Pacientes idosos também mostraram maior tendência a períodos menores de internação em CTIs, ainda que esta correlação não seja estatisticamente significativa, o que poderia ser explicado por maiores taxas de mortalidade geralmente apresentadas por estes pacientes. Assim, supõe-se que pacientes idosos evoluem a óbito de forma mais rápida quando comparados a indivíduos mais jovens, o que reduziria o tempo de estadia dos mesmos nos leitos de CTI.

Internações prolongadas foram fortemente associadas à presença de positividade em exames de cultura, uma vez que pacientes com culturas positivas apresentaram uma mediana de período de internação duas vezes maior que a mediana de pacientes que apresentaram apenas culturas negativas. Estes resultados corroboram com os resultados de Sheng et al. (2005), os quais mostraram que, pacientes hospitalizados que desenvolveram infecções nosocomiais permaneceram hospitalizados por uma mediana de 40 dias, valor que representa quase o dobro de mediana de dias de internação de pacientes sem infecções (22 dias).

A maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentaram ao menos algum tipo de comorbidade, sendo HAS, DM e DCC as comorbidades mais incidentes, dados que estão de acordo com o perfil de comorbidades de pacientes com COVID-19 presentes na literatura (Luszczek et al., 2021; Sanyaolu et al., 2020; Wang et al., 2020).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas das taxas de mortalidade ou de positividade de culturas entre pacientes com ou sem comorbidades, e, ao analisar a relação de alta e óbito para cada comorbidade, observou-se que o número de óbitos se manteve em uma mesma proporção para todas as comorbidades listadas. Estes resultados diferem-se dos dados presentes na literatura, os quais apontam HAS, obesidade, DCCs e DRCs como responsáveis pelo aumento de chance de morte por COVID-19 (Caramelo et al., 2020; Najera & Ortega-Avila, 2021). Um estudo brasileiro realizado por Silva et al. (2021), demonstrou ainda que a presença de coinfeções bacterianas e fúngicas influenciaram de forma significativa em uma maior chance de óbito para pacientes com DCC, DM e obesidade.

4.2 Perfil microbiológico

As taxas encontradas na literatura de coinfeções por bactérias e fungos em pacientes com COVID-19 são consideravelmente baixas. Uma revisão de literatura realizada por Rawson et al. (2020) mostrou que de 9 estudos relacionados a este tema, foram relatados apenas 8% de casos de coinfeções bacterianas e fúngicas nesses pacientes durante hospitalização. Estes resultados corroboram com os de Lansbury, Lim B., Baskaran & Lim W. (2020) que evidenciaram taxa de 7% em pacientes internados com COVID-19, enquanto Musuza et al. (2021) encontraram uma taxa pouco mais elevada de 19%. A prevalência de coinfeções entre pacientes com COVID-19 é ainda consideravelmente baixa, quando comparadas às taxas de coinfeções em pacientes infectados por Influenza em epidemias anteriores ou concomitantes à pandemia da COVID-19 (Lansbury et al., 2020; Rouze et al., 2021).

Já o presente estudo demonstrou taxa mais elevada de culturas positivas entre pacientes críticos com COVID-19, quando comparada às taxas de coinfeções presentes na literatura. No entanto, devido a limitações quanto a obtenção de dados referentes a critérios de definição de coinfeções verdadeiras, alguns dos microrganismos isolados podem sugerir contaminações e colonizações, e não necessariamente uma coinfeção real. Assim, esta porcentagem mais elevada de culturas positivas não representa necessariamente uma porcentagem mais elevada de coinfeções.

4.2.1 Hemoculturas

Hemoculturas representaram a menor taxa de positividade quando comparados às culturas de aspirado traqueal, ponta de cateter e urina, e foram raramente associadas a culturas positivas de ponta de cateter.

Estudos mostram taxas de positividade significativamente menores em hemoculturas, além do aumento do isolamento de microrganismos sugestivos de contaminação, em pacientes positivos para COVID-19, quando comparados a pacientes COVID-19 negativos, fato que os autores atribuíram ao excesso de solicitações deste exame em uma população com uma taxa reduzida de bacteremias verdadeiras (Sepulveda et al., 2020). Outros estudos também evidenciaram menores taxas de positividade de hemocultura para microrganismos clinicamente relevantes em pacientes COVID-19 positivos, o que possivelmente está associado à realização frequente de antibioticoterapias empíricas nestes pacientes (Goyal et al., 2020; Westblade et al., 2021; Yu et al., 2020).

A maioria dos microrganismos isolados nas hemoculturas foram as espécies de SCN, as quais geralmente são vistas como contaminantes provenientes da microbiota natural da pele, e raramente estão associadas a infecções verdadeiras de corrente sanguínea (Hall & Lyman, 2006), assim como espécies dos gêneros *Bacillus* e *Enterococcus*, encontrados em frequências menores nas hemoculturas analisadas no presente estudo. Esta predominância de contaminantes pode ser explicada por dificuldades técnicas durante a coleta de materiais biológicos, principalmente devido ao uso dos Equipamentos de Proteção Individuais (EPIs) exigidos em casos de contato com pacientes positivos para SARS-CoV-2 (Westblade et al., 2021).

Quanto às espécies bacterianas de relevância clínica para Infecções de Corrente Sanguínea (ICS), as principais cepas isoladas foram *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, corroborando com os resultados de Kokkoris *et al.* (2021), nos quais ambos os microrganismos foram predominantes como agentes etiológicos de ICS adquiridas em CTIs, em um hospital na Grécia. A enterobactéria *K. pneumoniae* ainda se destacou como causa de ICS em estudos realizados na Inglaterra, EUA e Japão (Sepulveda et al., 2020; Sturdy et al., 2020; Wakabayashi & Iwata, 2021).

Apenas um paciente incluído neste estudo apresentou cultura sugestiva de candidemia, sendo a espécie *C. lusitaniae* isolada em uma de duas amostras coletadas deste paciente. Apesar de candidemias terem sido pouco frequentes nas presentes análises, estudos mostram um aumento de ICS por *Candida* spp. desde o início da pandemia da COVID-19, cujas incidências e taxas de mortalidade mostraram-se mais elevadas em pacientes com COVID-19, quando comparadas às de pacientes COVID-19 negativos (Mastrangelo et al., 2021; Nucci et al., 2021; Seagle et al., 2021).

4.2.2 Culturas de Aspirado Traqueal

As culturas de aspirado traqueal apresentaram a maior taxa de positividade, sendo os microrganismos mais frequentemente isolados as espécies de *Candida* spp., com destaque para *C. albicans*, que representou a maioria das espécies de *Candida* spp. identificadas neste estudo. Já entre as outras espécies de *Candida* spp. presentes em amostras de Aspirado Traqueal, a maioria foi identificada apenas como CNA nos resultados dos exames de cultura analisados, e em apenas uma amostra foram identificadas as espécies *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

O isolamento de espécies de *Candida* spp. em amostras de Trato Respiratório Inferior (TRI) de pacientes críticos pode levar a erros de interpretação clínica destes resultados, devido a dificuldades de distinção entre colonização e infecção real de vias aéreas inferiores por estes microrganismos.

No entanto, ainda que na maioria das vezes não esteja relacionada a infecções reais de TRI, resultados apresentados por Azouley *et al.* (2006), mostraram que a presença de colonização por *Candida* spp. pode influenciar em maiores durações do uso de ventilação mecânica, a maiores períodos de CTI e de internação do paciente e a maiores riscos de PAVM por outros microrganismos, como *Pseudomonas* spp.. No presente estudo, poucas amostras positivas para *Candida* spp. foram associadas a positividade por outros microrganismos, sendo apenas 24,4% acompanhadas de microrganismos clinicamente relevantes, como espécies dos gêneros *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e a espécie *S. aureus*, demonstrando baixa associação entre positividade por *Candida* spp. e maior susceptibilidade a infecção por outros patógenos.

A qualidade da coleta das amostras também pode influenciar diretamente em uma maior liberação de resultados positivos para microrganismos sugestivos de contaminação do que de microrganismos clinicamente relevantes. Algumas metodologias de avaliação de qualidade de amostra, como o Q-score de Barlett, podem ser adotadas para que amostras não representativas sejam excluídas das análises microbiológicas, reduzindo a quantidade de laudos positivos para microrganismos contaminantes, como em grande parte dos casos de positividade para *Candida* spp. (Ciurea *et al.*, 2021).

Estudos mostram bactérias gram-negativas, como enterobactérias e *A. baumannii*, como principais microrganismos presentes em amostras de TRI em pacientes com COVID-19 (Oliveira Sa *et al.*, 2021; Ruiz-Bastián *et al.*, 2021). Já no presente estudo, dentre as bactérias gram-negativas de relevância clínica isoladas em TRI, foi destacada a presença de *P. aeruginosa*, bactéria associada frequentemente a coinfeções em pacientes com COVID-19 (Garcia-Vidal *et al.*, 2021; Lansbury *et al.*, 2020). Outras bactérias gram-negativas de maior prevalência nestas amostras foram as espécies *K. pneumoniae* e *A. baumannii*.

Diferentemente do presente estudo, dados presentes na literatura mostram uma predominância de *S. aureus* como agente etiológico mais comum de infecções secundárias de trato respiratório em pacientes com COVID-19, seguida de *Streptococcus pneumoniae*, discrepâncias que demonstraram a grande heterogeneidade do perfil microbiológico entre unidades hospitalares de diferentes países e regiões (Martins, 2021; Soto *et al.*, 2021; Westblade *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2020).

Os fungos filamentosos *Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp. e as leveduras *Cryptococcus laurentii* e *Trichosporon* spp., também foram encontradas em baixas frequências em amostras de TRI. Diferentemente das espécies de *Penicillium* spp. que demonstram baixo risco de potencial patogênico para o homem, os fungos filamentosos do gênero *Aspergillus* spp. estão mais frequentemente relacionados a pneumonias hospitalares (ANVISA, 2004).

Apesar de considerado um patógeno oportunista, pacientes com SRAG desencadeada por infecções virais são susceptíveis à aspergilose invasiva, até mesmo na ausência de imunodeficiência primária (Koehler *et al.*, 2020). Ainda que espécies de *Aspergillus* spp. sejam isoladas em frequências maiores em outros estudos, poucas são associadas a casos reais de aspergilose pulmonar associada a COVID-19 (CAPA), como demonstrado por Nasir, Farooqi, Mahmood & Jabeen (2020), que encontraram este microrganismo em 9 de 23 amostras de aspirado traqueal analisadas, no entanto, apenas 5 foram associadas ao desenvolvimento de CAPA.

Assim, nota-se que apenas a identificação deste microrganismo em amostras de TRI não é suficiente para o diagnóstico de aspergilose pulmonar, fazendo-se necessário o uso de exames complementares, como a detecção de galactomanana sérica e em materiais de TRI, para auxiliar na diferenciação entre colonização e infecção por *Aspergillus* spp. (Pemán *et al.*, 2020).

Poucos estudos foram encontrados na literatura acerca de infecções causadas pelas leveduras *Cryptococcus* spp. e *Trichosporon* spp. em pacientes com COVID-19, sendo a maioria composta por relatos de casos isolados. No entanto, apesar

de raramente diagnosticadas, infecções por estas espécies de leveduras parecem se correlacionar a piores prognósticos quando associadas à COVID-19, uma vez que todos os pacientes acompanhados nestes estudos evoluíram para piores clínicas e, conseqüentemente, a óbito (Alegre-González et al., 2021; Ali, Husain et al., 2021; Khatib et al., 2021; Segrelles-Calvo et al., 2021; Thyagarajan et al., 2021).

4.2.3 Uroculturas

No presente estudo, os microrganismos isolados com maior frequência nas amostras de urina foram as leveduras *Candida* spp., com destaque para *C. albicans*. Dentre as espécies de CNA isoladas em uroculturas, foram identificadas apenas as espécies *C. glabrata* e *C. tropicalis*. No entanto, apesar de estar presente em maior frequência nas uroculturas positivas, a literatura aponta este microrganismo como responsável por apenas 1 a 7% das ITUs, sendo os agentes etiológicos mais presentes as bactérias *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Enterococcus* spp., enquanto *Candida* spp. é geralmente mais associada a infecções consideradas complicadas (Flores-Mireles, Walker, Caparon & Hultgren, 2015).

Entretanto, existem dificuldades na diferenciação entre ITU e colonização ou contaminação de amostra por *Candida* spp., e estudos sugerem que candidúrias assintomáticas quase sempre representam colonização associada a uso de catéteres. Dados de Jacobs *et al.* (2017) mostraram uma taxa de 80% de pacientes com candidúrias assintomáticas em centros médicos nos EUA. Nestes casos, a simples eliminação de fatores predisponentes, como catéteres vesicais de demora, são recomendados, e tratamentos com antifúngicos devem ser apenas realizados em pacientes que apresentam elevado risco de disseminação, como nos casos de pacientes neutropênicos ou de pacientes que serão submetidos a procedimentos urológicos (Pappas et al., 2016)

Com relação a pacientes com COVID-19, Van-Laethem et al. (2021) encontraram em seus resultados uma prevalência de enterobactérias (91,74%) isoladas em amostras de urina desses pacientes, sendo sua principal representante a bactéria *E. coli* (91,53%). Este mesmo estudo relatou uma baixa frequência de isolados de *Candida* spp. nessas amostras, que pode ser explicada por melhores técnicas de coleta do material analisado. Já no presente estudo, das enterobactérias isoladas, a principal bactéria representante foi a *K. pneumoniae*, seguida de *E. coli* e *K. oxytoca*. Também foram encontradas em menores frequências as bactérias gram-negativas não fermentadoras *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, e a bactéria gram-positiva *S. viridans*.

4.3 Perfil de resistência bacteriana

Neste trabalho, as principais bactérias relacionadas a um perfil resistente foram a *A. baumannii*, e a *K. pneumoniae*, corroborando com o perfil de resistência encontrado na literatura para bactérias isoladas de pacientes com COVID-19 (Chen et al., 2020; Li, J. et al., 2020; Mahmoudi, 2020; Nebreda-Mayoral et al., 2020)

No entanto, estudos como os de Li, J. *et al.* (2020) e Ramadan et al. (2020) evidenciaram a presença de resistência a metilina/oxacilina em 100% das cepas de *S. aureus* isoladas, resultados que divergem dos encontrados no presente estudo, em que nenhuma das cepas isoladas de *S. aureus* mostrou este perfil de resistência. Uma baixa frequência de SARM também foi encontrada nos resultados de Rouze et al. (2021), os quais mostraram que, de 14 cepas de *S. aureus* isoladas em pacientes com COVID-19, apenas uma apresentou perfil resistente a metilina/oxacilina.

Um estudo realizado em um hospital na Itália, encontrou um aumento na incidência de infecção ou colonização por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos de 5%, em 2019, para 50%, durante a pandemia de COVID-19 em 2020. Este mesmo estudo demonstrou forte relação deste fato à constante necessidade de pronação destes pacientes, uma vez que, a mudança de posição do paciente para prona exige um maior contato físico entre pacientes e profissionais da saúde, além de

exigir o auxílio de maiores quantidades de profissionais, aumentando o risco de contaminação cruzada, em casos de higienização precária das mãos e uso incorreto de EPIs (Tiri et al., 2020).

No presente estudo, apenas cepas de *K. pneumoniae* apresentaram produção de ESBLs e carbapenemases e, diferentemente dos resultados de Ramadan et al. (2020) que demonstraram maiores expressões de genes codificantes de ESBL e metalobetalactamases, a maioria das cepas isoladas foram produtoras serinacarbapenemases, sugestivas de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (*KPC*), enquanto a produção de metalocarbapenemase e ESBL foram identificadas em baixa frequência. Nenhuma cepa de *E. coli* produtora de ESBL foi identificada, diferentemente do perfil de resistência encontrado por Li, J. et al., 2020, no qual 75% das espécies de *E. coli* isoladas eram produtoras de ESBL.

Coinfecções por bactérias multirresistentes estão associadas ao aumento de morbidade e mortalidade entre pacientes com COVID-19, devido à restrição de antibióticos eficazes contra esses microrganismos. O aumento de bactérias MDR como agentes etiológicos de coinfecções durante a pandemia da COVID-19 está relacionado principalmente ao intenso uso de antibióticos no tratamento desses pacientes (Bengoechea & Bamford, 2020; Bogossian et al., 2020; Musuuza et al., 2021; Nebreda-Mayoral et al., 2020; Ramadan et al., 2020; Rouze et al., 2021).

Ademais, a administração de antibióticos de amplo espectro em altas proporções pode levar à redução de sensibilidade de culturas bacterianas, culminando com a subestimação dos números reais de coinfecções em pacientes com COVID-19 (Lansbury et al., 2021; Rouze et al., 2021). Assim, a necessidade do uso de antibióticos deve ser rapidamente avaliada, e cessada caso não seja evidenciada. O laboratório torna-se, portanto, um setor de grande importância, pois irá providenciar testes que confirmem a necessidade do uso de antibióticos, e quais deles seriam mais apropriados para cada caso isolado, baseando-se nos resultados fornecidos pelo antibiograma (Bengoechea & Bamford, 2020).

Outro fator que pode estar associado ao desenvolvimento de microrganismos MDR nas UTIs consiste no aumento do uso de desinfetantes e sabonetes antibacterianos como medidas de proteção contra a SARS-CoV-2, pois, alguns destes produtos podem conter substâncias que não auxiliam na proteção contra microrganismos e que ainda possam incrementar a resistência bacteriana (Bengoechea & Bamford, 2020).

4.4 Mortalidade associada a culturas positivas

A mortalidade dos pacientes críticos com COVID-19 neste estudo foi elevada quando comparadas às taxas de mortalidade encontradas em CTIs da Suécia e Espanha (17,5 e 31%, respectivamente) e em unidades hospitalares da China (6%) (Ahlström et al., 2021; Ferrando et al., 2020; He et al., 2021). A positividade de culturas parece estar significativamente associada com este achado, uma vez que grande parte dos pacientes admitidos nos CTIs apresentaram ao menos uma cultura positiva, e dentre esses pacientes, a maioria evoluiu a óbito. Pacientes com coinfecções associadas à COVID-19 analisados por Musuuza *et al.* (2021) também mostraram maiores prevalências de óbito quando comparados a indivíduos sem coinfecções.

Pacientes do sexo masculino, com mediana de idade de 67 anos e com comorbidades como, hipertensão, doenças cardíacas e diabetes, são apresentados na literatura como os pacientes com maiores chances de óbito por COVID-19 (Ferrando et al., 2020), perfil que está de acordo com o perfil demográfico dos pacientes pertencentes a este estudo e que, portanto, justificariam a elevada mortalidade em pacientes críticos da unidade hospitalar em questão.

Outros fatores de risco para mortalidade encontrados neste estudo consistem em contagens leucocitárias mais elevadas e contagens plaquetárias reduzidas em pacientes com COVID-19. A leucocitose, principalmente quando associada à neutrofilia, é relatada na literatura como fator predisponente à severidade e mortalidade pela doença (Agarwal et al., 2021; Alhasan et al., 2021; Sayad et al., 2020).

Os níveis reduzidos de plaquetas de pacientes COVID-19 positivos que evoluíram a óbito estão de acordo com os resultados de Zhao et al., 2020, os quais evidenciaram no período de uma semana após admissão, uma redução da contagem de

plaquetas em pacientes que evoluíram a óbito, e um aumento gradual desta contagem em pacientes sobreviventes. Em outro estudo, trombocitopenias no período da admissão dos pacientes foi associada a uma mortalidade três vezes maior do que em pacientes com contagens normais de plaquetas, classificando a contagem plaquetária como um fator de risco independente para mortalidade por COVID-19 (Liu et al., 2020).

4.5 Análise de parâmetros laboratoriais

Os pacientes que apresentaram ao menos uma cultura positiva ao longo da sua internação mostraram uma maior tendência a níveis mais elevados de D-dímero no sangue quando comparados a pacientes que apresentaram apenas culturas negativas. O D-dímero é um produto solúvel da degradação da fibrina, e funciona como um biomarcador da formação e degradação de fibrina no plasma sanguíneo. Níveis de D-dímero podem estar elevados em condições como tromboembolismo venoso (TEV), e podem ser sugestivos de quadros de coagulação intravascular disseminada (CID) (Weitz, Fredenburgh & Eikelboom, 2017).

Em casos de sepse, a CID é desencadeada pela resposta inflamatória sistêmica mediada por citocinas como TNF, IL-6 e IL-1, as quais também estão presentes na tempestade de citocinas desenvolvida pela COVID-19, em pacientes que evoluem para formas mais graves da doença (Orsini et al., 2020). Nesse aspecto, a coagulopatia induzida por infecção e hiper-fibrinólise secundária têm sido identificadas em casos graves de COVID-19, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de D-dímero nesses pacientes, os quais estão associados a piores prognósticos (Li, Y. et al., 2020). Outros estudos sugerem que este aumento não está associado à hipercoagulabilidade, mas sim, a elevações da deposição de fibrina intra-alveolar em casos de injúria pulmonar aguda (Ibañez et al., 2021).

Apesar da COVID-19 isoladamente ser grande responsável por elevações nos níveis de D-dímero, coinfeções bacterianas podem estar associadas a concentrações mais elevadas deste parâmetro laboratorial (He et al., 2021; Lv et al., 2020). Ao compararmos os níveis plasmáticos de D-dímero entre pacientes com culturas positivas e negativas para cada material de forma isolada (aspirado traqueal, hemocultura e urina), foi observado que os níveis de D-dímero mostraram-se mais elevados em pacientes que apresentaram uroculturas positivas. Este resultado pode ser justificado pela tendência de pacientes com infecções agudas, como infecções no trato urinário, a maior risco de TEV (Kim et al., 2015; Smeeth et al., 2006)

Níveis séricos de PCR mostraram-se também mais elevados em pacientes que apresentaram ao menos uma cultura positiva ao longo de sua internação, no entanto, esta elevação foi significativa apenas ao considerarmos culturas de aspirado traqueal de forma isolada. A PCR é uma proteína sintetizada e secretada pelo fígado, em resposta a citocinas inflamatórias, principalmente a IL-6 (McWilliam & Riordan, 2010). A infecção por SARS-CoV-2 também pode levar a elevações dos níveis de PCR por estimular intensa produção de IL-6, e, quando associadas a coinfeções bacterianas podem estar presentes em níveis ainda mais elevados, os quais correlacionam-se com piores prognósticos da doença (Baskaran et al., 2021; He et al., 2021; Lv et al., 2020).

No presente estudo, as contagens de plaquetas e leucócitos não representaram diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com culturas positivas ou negativas, contrapondo-se aos resultados obtidos por Nebreda-Mayoral *et al.* (2020), que evidenciou uma média de contagem de leucócitos significativamente elevada em pacientes com coinfeções. No entanto, este mesmo estudo não demonstrou diferenças de valores de PCR e D-dímero entre pacientes com e sem coinfeções.

4.6 Diferenças de patogenicidade entre microrganismos

Não foram evidenciadas diferenças significativas nos valores dos parâmetros laboratoriais entre pacientes com culturas positivas para diferentes microrganismos, o que pode ser justificado pela grande frequência de amostras positivas para

mais de um microrganismo, dificultando a identificação de microrganismos relacionados a alterações mais acentuadas dos parâmetros laboratoriais estudados.

No entanto, ao avaliarmos os parâmetros laboratoriais entre grupos positivos e negativos para cada microrganismo identificado, resultados evidenciaram que a positividade de culturas para *K. pneumoniae* foi associada a valores mais elevados de D-dímero, em comparação a pacientes que apresentaram culturas negativas para esta bactéria.

Apesar de *A. baumannii* ter sido o microrganismo com perfil resistente mais frequente, grande parte das cepas isoladas de *K. pneumoniae* também expressou resistência a carbapenêmicos. Portanto, pacientes com coinfeções por *K. pneumoniae* geralmente apresentam opções de tratamento restritas, o que poderia resultar em piores prognósticos para estes pacientes (Balkhair *et al.*, 2019). No entanto, infecções por *A. baumannii* também têm sido associadas a piores prognósticos e maiores taxas de mortalidade quando comparadas às infecções por *K. pneumoniae* (Balkhair *et al.*, 2019; Perez *et al.*, 2010).

Ainda assim, outros estudos também evidenciam a elevada patogenicidade da *K. pneumoniae*, uma vez que pode estar relacionada a piores prognósticos (Hosoda *et al.*, 2021; Tumbarello *et al.*, 2012). Fatores como presença de Lipopolissacarídeos (LPS) na membrana celular, encapsulação, fímbrias e sideróforos, podem influenciar na capacidade desta bactéria de evasão ao sistema imune e em maior patogenicidade (Paczosa & Meccas, 2016).

Pneumonias causadas por *K. pneumoniae* podem também levar a uma maior ativação da coagulação, em grande parte devido a elevações na produção de caspase-11 durante este processo infeccioso. Um experimento realizado em camundongos infectados por *K. pneumoniae* mostrou que o comprometimento da produção de caspase-11 nestes animais levou a reduções nos níveis plasmáticos de fibrina reticulada e D-dímero (Perlee *et al.*, 2020). No entanto, considerando que nestes mesmos animais houve um aumento no crescimento bacteriano na região pulmonar, é também evidenciada a importante função da geração de fibrina na defesa do hospedeiro contra *K. pneumoniae*. Este mecanismo poderia explicar os níveis mais elevados de D-dímero em pacientes com culturas positivas para *K. pneumoniae* no presente estudo.

5. Conclusão

Visto que a presença de ao menos uma cultura positiva em pacientes críticos com COVID-19 foi significativamente associada a maiores mortalidades, maiores períodos de internação e a níveis mais elevados de D-dímero e Proteína C Reativa, e considerando a grande prevalência das bactérias *A. baumannii* e *K. pneumoniae* relacionadas a perfis resistentes nestes pacientes, nota-se a grande relevância da prevenção contra infecções hospitalares secundárias em pacientes com COVID-19.

Assim, o uso de EPIs, a higienização das mãos de forma correta pelos profissionais da saúde responsáveis pelo manejo destes pacientes, e a prescrição racional de antibioticoterapias empíricas, para que seja evitado o desenvolvimento de mecanismos de resistência por microrganismos de relevância clínica, são medidas que auxiliam indiretamente em um melhor prognóstico para pacientes com COVID-19. Cumpre ressaltar, ainda, a importância do laboratório na identificação desses microrganismos e no direcionamento para o uso de antibióticos mais apropriados para cada caso específico.

Considerando que os dados obtidos neste estudo são referentes à primeira onda da pandemia da COVID-19, estudos posteriores devem ser realizados para a caracterização dos perfis demográficos e microbiológicos das ondas subsequentes. São, ainda, necessários estudos mais aprofundados acerca dos mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias relacionadas a IRAS, e da sua relação com a realização de antibioticoterapias empíricas em pacientes com COVID-19.

Ademais, o presente estudo apresentou algumas limitações, as quais se basearam principalmente nas dificuldades de definição de coinfeções e na distinção entre infecção e colonização do paciente. Outras dificuldades consistiram na comparação de interferência de cada microrganismo isolado nos parâmetros laboratoriais avaliados, uma vez que, muitas culturas apresentaram positividade para dois ou mais microrganismos, e na análise de desfecho dos pacientes, visto que alguns dos pacientes incluídos neste estudo foram transferidos para outras unidades hospitalares.

Referências

- Agarwal, N., Dua, D., Sud, R., Yadav, M., Agarwal, A., & Vijayan, V. (2021). COVID-19 mortality prediction model, 3C-M, built for use in resource-limited settings understanding the relevance of neutrophilic leukocytosis in predicting disease severity and mortality. *medRxiv*.
- Ahlström, B., Frithiof, R., Hultström, M., Larsson, I. M., Strandberg, G., & Lipcsey, M. (2021). The swedish covid-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 65(4), 525-533.
- Alegre-González, D., Herrera, S., Bernal, J., Soriano, A., & Bodro, M. (2021). Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection associated to COVID-19. *Medical mycology case reports*, 34, 35-37.
- Alhasan, K. A., Shalaby, M. A., Temsah, M. H., Aljamaan, F., Shagal, R., AlFaadhel, T., & Kari, J. A. (2021, December). Factors That Influence Mortality in Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study in the Kingdom of Saudi Arabia. In *Healthcare*, 9(12), 1608. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Ali, G. A., Husain, A., Salah, H., & Goravey, W. (2021). *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. *IDCases*, 25, e01244.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância em Saúde (2004). Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Edição Comemorativa para o IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar Salvador, 30 de agosto a 3 de setembro de 2004. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_microbiologia_completo.pdf. Acesso em: 18 de dez. 2021.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. *Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*. <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>. Acesso em: 18 de dez. 2021.
- Azienda Ospedaliera, S. (2020). *COVID-19 Airway management and ventilation strategy for critically ill older patients*. N. Vargas, & A. M. Esquinas (Eds.). Springer International Publishing.
- Azoulay, E., Timsit, J. F., Tafflet, M., de Lassence, A., Darmon, M., Zahar, J. R., & Outcomerea Study Group. (2006). *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas ventilator-associated pneumonia*. *Chest*, 129(1), 110-117.
- Balduini, C. L., & Noris, P. (2014). Platelet count and aging. *Haematologica*, 99(6), 953.
- Balkhair, A., Al-Muharrmi, Z., Al'Adawi, B., Al Busaidi, I., Taher, H. B., Al-Siyabi, T., & Hassan, K. S. (2019). Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: description of a decade-long trend. *International Journal of Infectious Diseases*, 85, 10-15.
- Baskaran, V., Lawrence, H., Lansbury, L. E., Webb, K., Safavi, S., Zainuddin, N. I., & Lim, W. S. (2021). Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *Journal of medical microbiology*, 70(4).
- Bengoechea, J. A., & Bamford, C. G. (2020). SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12560.
- Biino, G., Balduini, C. L., Casula, L., Cavallo, P., Vaccargiu, S., Parracciani, D., & Pirastu, M. (2011). Analysis of 12,517 inhabitants of a Sardinian geographic isolate reveals that predispositions to thrombocytopenia and thrombocytosis are inherited traits. *Haematologica*, 96(1), 96.
- Biino, G., Santimone, I., Minelli, C., Sorice, R., Frongia, B., Traglia, M., & Balduini, C. L. (2013). Age-and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLoS one*, 8(1), e54289.
- Bogossian, E. G., Taccone, F. S., Izzi, A., Yin, N., Garufi, A., Hublet, S., & Grimaldi, D. (2020). The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive care units: a monocentric retrospective case control study. *Microorganisms*, 8(11), 1821.
- Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., De Curtis, A., Donati, M. B., Cerletti, C., & Iacoviello, L. (2016). Age-sex-specific ranges of platelet count and all-cause mortality: prospective findings from the MOLI-SANI study. *Blood*, 127(12), 1614-6.
- Brasil, V. (2021). *Boletim epidemiológico especial. Doença pelo coronavírus COVID-19. Semana epidemiológica 6*. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/19/boletim_epidemiologico_covid_50-1.pdf.
- Caramelo, F., Ferreira, N., & Oliveiros, B. (2020). Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. *MedRxiv*.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.
- Ciaglia, E., Vecchione, C., & Puca, A. A. (2020). COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children. *Frontiers in pediatrics*, 8, 206.
- Ciurea, C. N., Santini, A., Mare, A. D., Kosovski, I. B., Toma, F., Vintila, C., & Man, A. (2021). *Candida spp.* in Lower Respiratory Tract Secretions—A Ten Years Retrospective Study.
- Daud-Gallotti, R. M., Costa, S. F., Guimarães, T., Padilha, K. G., Inoue, E. N., Vasconcelos, T. N., & Levin, A. S. (2012). Nursing workload as a risk factor for healthcare associated infections in ICU: a prospective study. *PLoS one*, 7(12), e52342.
- de Oliveira Sá, P. K., Silva, S. A., de Araújo, C. L., Cavalca, G. V. S., de Lira, C. A. G., Silva, E. K. R., & Nóbrega, R. T. Q. (2021). Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com covid-19: avaliação das culturas de aspirados traqueais. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25, 101089.

- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Falagas, M. E., Mourtzoukou, E. G., & Vardakas, K. Z. (2007). Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respiratory medicine*, 101(9), 1845-1863.
- Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., & Hernández-Sanz, M. L. (2020). Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: a prospective, cohort, multicentre study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 67(8), 425-437.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269-284.
- García-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., García-Pouton, N., Chumbita, M., & Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83-88.
- Global Health 50/50. (2021). COVID-19 Sex-disaggregated data tracker. <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>.
- Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., & Safford, M. M. (2020). Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374.
- Haitao, T., Vermunt, J., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., & Garovic, V. (2020, August). COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. In *Mayo clinic proceedings*. Elsevier.
- Hall, K. K., & Lyman, J. A. (2006). Updated review of blood culture contamination. *Clinical microbiology reviews*, 19(4), 788-802.
- He, S., Liu, W., Jiang, M., Huang, P., Xiang, Z., Deng, D., & Xie, L. (2021). Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *Plos one*, 16(4), e0249668.
- Hosoda, T., Harada, S., Okamoto, K., Ishino, S., Kaneko, M., Suzuki, M., & Mizoguchi, M. (2021). COVID-19 and fatal sepsis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020. *Emerging infectious diseases*, 27(2), 556.
- Ibañez, C., Perdomo, J., Calvo, A., Ferrando, C., Reverter, J. C., Tassies, D., & Blasi, A. (2021). High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there?. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51(2), 308-312.
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112-116.
- Jacobs, D. M., Dilworth, T. J., Beyda, N. D., Casapao, A. M., & Bowers, D. R. (2017). Overtreatment of asymptomatic candiduria among hospitalized patients: a multi-institutional study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(1), e01464-17.
- Khatib, M. Y., Ahmed, A. A., Shaat, S. B., Mohamed, A. S., & Nashwan, A. J. (2021). Cryptococemia in a patient with COVID-19: A case report. *Clinical case reports*, 9(2), 853-855.
- Kim, Y. J., Im, S., Jang, Y. J., Park, S. Y., Sohn, D. G., & Park, G. Y. (2015). Diagnostic value of elevated D-dimer level in venous thromboembolism in patients with acute or subacute brain lesions. *Annals of rehabilitation medicine*, 39(6), 1002.
- Koehler, P., Cornely, O. A., Böttiger, B. W., Duse, F., Eichenauer, D. A., Fuchs, F., & Shimabukuro-Vornhagen, A. (2020). COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 63(6), 528-534.
- Kokkoris, S., Papachatzakis, I., Gavrielatou, E., Ntaidou, T., Ischaki, E., Malachias, S., & Routsis, C. (2021). ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Journal of Hospital Infection*, 107, 95-97.
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266-275.
- Li, J., Wang, J., Yang, Y., Cai, P., Cao, J., Cai, X., & Zhang, Y. (2020). Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 1-7.
- Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., & Yan, X. (2020). Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British journal of haematology*.
- Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., & Yu, L. (2020). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*, 31(4), 490-496.
- Luscsek, E. R., Ingraham, N. E., Karam, B. S., Proper, J., Siegel, L., Helgeson, E. S., & Tignanelli, C. J. (2021). Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *Plos one*, 16(3), e0248956.
- Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and infection*, 22(4-5), 195-199.
- Mahmoudi, H. (2020). Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*, 15.
- Martin-Loeches, I., Lemiale, V., Geoghegan, P., McMahon, M. A., Pickkers, P., Soares, M., & Azoulay, E. (2019). Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. *Critical Care*, 23(1), 1-10.
- Martins, L. B. Infecção por SARS-CoV-2 e coinfeções/superinfecções bacterianas: uma revisão integrativa da literatura.

- Mastrangelo, A., Germinario, B. N., Ferrante, M., Frangi, C., Li Voti, R., Muccini, C., & Ripa, M. (2021). Candidemia in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared with historical non-COVID-19 controls. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), e2838-e2839.
- McWilliam, S., & Riordan, A. (2010). How to use: C-reactive protein. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 95(2), 55-58.
- Mjaess, G., Karam, A., Aoun, F., Albisinni, S., & Roumeuguère, T. (2020). COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Progrès en urologie*, 30(10), 484-487.
- Musuza, J. S., Watson, L., Parmasad, V., Putman-Buehler, N., Christensen, L., & Safdar, N. (2021). Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 16(5), e0251170.
- Najera, H., & Ortega-Avila, A. G. (2021). Health and Institutional Risk Factors of COVID-19 Mortality in Mexico, 2020. *American journal of preventive medicine*, 60(4), 471-477.
- Nasir, N., Farooqi, J., Mahmood, S. F., & Jabeen, K. (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. *Mycoses*, 63(8), 766-770.
- Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Roselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., & Orduña-Domingo, A. (2020). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
- Nucci, M., Barreiros, G., Guimaraes, L. F., Deriquehem, V. A., Castiñeiras, A. C., & Nouér, S. A. (2021). Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*, 64(2), 152-156.
- Orsini, M. A., do Nascimento, J. S. F., Nunes, N. S. M., do Nascimento, J. K. F., Azizi, M., Cardoso, C. E., & Pereira, T. M. A. (2020). Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista De Saúde*, 11(1), 87-90.
- Paczosa, M. K., & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), 629-661.
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50.
- Pemán, J., Ruiz-Gaitán, A., García-Vidal, C., Salavert, M., Ramírez, P., Puchades, F., & Quindós, G. (2020). Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned?. *Revista iberoamericana de micología*, 37(2), 41-46.
- Pereira, M. S., do Prado, M. A., de Sousa, J. T., Tipple, A. F. V., & Silva, A. C. (2000). Controle de Infecção Hospitalar em Unidade de terapia Intensiva: desafios e perspectivas. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 2(1).
- Perez, F., Endimiani, A., Ray, A. J., Decker, B. K., Wallace, C. J., Hujer, K. M., & Bonomo, R. A. (2010). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(8), 1807-1818.
- Perlee, D., De Beer, R., Florquin, S., van der Poll, T., van't Veer, C., & De Vos, A. F. (2020). Caspase-11 contributes to pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* and local activation of coagulation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(1), L105-L114.
- Ramadan, H. K. A., Mahmoud, M. A., Aburahma, M. Z., Elkhawaga, A. A., El-Mokhtar, M. A., Sayed, I. M., & Medhat, M. A. (2020). Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: first report from upper Egypt. *Infection and drug resistance*, 13, 3409.
- Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459-2468.
- Rouze, A., Martin-Loeches, I., Povoas, P., Metzeldar, M., Du Cheyron, D., Lambiotte, F., & coVAPid Study Group. (2021). Early Bacterial Identification among Intubated Patients with COVID-19 or Influenza Pneumonia: A European Multicenter Comparative Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 204(5), 546.
- Ruiz-Bastián, M., Falces-Romero, I., Ramos-Ramos, J. C., de Pablos, M., García-Rodríguez, J., & SARS-CoV-2 Working Group. (2021). Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 101(3), 115477.
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine*, 1-8.
- Sayad, B., Afshar, Z. M., Mansouri, F., & Rahimi, Z. (2020). Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID-19: Association of leukocytosis with mortality. *Health science reports*, 3(4).
- Seagle, E. E., Jackson, B. R., Lockhart, S. R., Georgacopoulos, O., Nunnally, N. S., Roland, J., & Lyman, M. M. (2021). The landscape of candidemia during the COVID-19 pandemic. *Clin. infect. dis.*
- Segal, J. B., & Moliterno, A. R. (2006). Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Annals of epidemiology*, 16(2), 123-130.
- Segrelles-Calvo, G., Glauber, R. D. S., Llopis-Pastor, E., & Frases, S. (2021). *Trichosporon asahii* as cause of nosocomial pneumonia in patient with COVID-19: a triple Co-infection. *Archivos de bronconeumologia*, 57, 46.

- Sepulveda, J., Westblade, L. F., Whittier, S., Satlin, M. J., Greendyke, W. G., Aaron, J. G., & Green, D. A. (2020). Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *Journal of clinical microbiology*, 58(8), e00875-20.
- Sheng, W. H., Chie, W. C., Chen, Y. C., Hung, C. C., Wang, J. T., & Chang, S. C. (2005). Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, 104(5), 318-326.
- Silva, D. L., Lima, C. M., Magalhães, V. C., Baltazar, L. M., Peres, N. T., Caligorne, R. B., & Santos, D. A. (2021). Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *Journal of Hospital Infection*, 113, 145-154.
- Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281-286.
- Smeeth, L., Cook, C., Thomas, S., Hall, A. J., Hubbard, R., & Vallance, P. (2006). Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *The Lancet*, 367(9516), 1075-1079.
- Soto, A., Quiñones-Laveriano, D. M., Valdivia, F., Juscamayta-López, E., Azañero-Haro, J., Chambi, L., & De la Cruz-Vargas, J. A. (2021). Detection of viral and bacterial respiratory pathogens identified by molecular methods in COVID-19 hospitalized patients and its impact on mortality and unfavorable outcomes. *Infection and Drug Resistance*, 14, 2795.
- Sturdy, A., Basarab, M., Cotter, M., Hager, K., Shakespeare, D., Shah, N., & Arnold, A. (2020). Severe COVID-19 and healthcare-associated infections on the ICU: time to remember the basics?. *Journal of Hospital Infection*, 105(4), 593-595.
- Tavares, C. D. A. M., Avelino-Silva, T. J., Benard, G., Cardozo, F. A. M., Fernandes, J. R., Girardi, A. C. C., & Jacob, W. (2020). Ace2 expression and risk factors for covid-19 severity in patients with advanced age. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115, 701-707.
- Thyagarajan, R. V., Mondy, K. E., & Rose, D. T. (2021). Cryptococcus neoformans blood stream infection in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*, 26, e01274.
- Tiri, B., Sensi, E., Marsiliani, V., Cantarini, M., Priante, G., Vernelli, C., & Cappanera, S. (2020). Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work?. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2744.
- Tumbarello, M., Viale, P., Viscoli, C., Trecarichi, E. M., Tumietto, F., Marchese, A., & Bassetti, M. (2012). Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases*, 55(7), 943-950.
- Tyrrill, D. A., Alexander, D. J., Almeida, J. D., Cunningham, C. H., Easterday, B. C., Garwes, D. J., & McIntosh, K. (1978). Coronaviridae: second report. *Intervirology*, 10(6), 321-328.
- Van Laethem, J., Wuyts, S., Pierreux, J., Seyler, L., Verschelden, G., Depondt, T., & Allard, S. D. (2021). Presumed Urinary Tract Infection in Patients Admitted with COVID-19: Are We Treating Too Much?. *Antibiotics*, 10(12), 1493.
- Wakabayashi, T., & Iwata, H. (2021). Outcome, diagnosis, and microbiological profile comparison of community-and hospital-acquired bacteremia: A retrospective cohort study. *Journal of General and Family Medicine*.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411-2420.
- Westblade, L. F., Simon, M. S., & Satlin, M. J. (2021). Bacterial Co-Infections in Coronavirus Disease 2019. *Trends in microbiology*.
- Yi, Y., Lagniton, P. N., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1753.
- Yu, D., Ininbergs, K., Hedman, K., Giske, C. G., Strålin, K., & Özenci, V. (2020). Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PloS one*, 15(11), e0242533.
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 215, 108427.
- Zhao, X., Wang, K., Zuo, P., Liu, Y., Zhang, M., Xie, S., & Liu, C. (2020). Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients—indications for predictive, preventive, and personalized medical approach. *The EPMA Journal*, 11(2), 139.
- Zhu, X., Ge, Y., Wu, T., Zhao, K., Chen, Y., Wu, B., & Cui, L. (2020). Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research*, 285, 198005.