

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA  
INFECÇÕES BACTERIANAS SECUNDÁRIAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM  
USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

Thalia Gatti Zanco  
Profª Orientadora: Dra Juliana Caierão

Porto Alegre  
2021

THALIA GATTI ZANCO

INFECÇÕES BACTERIANAS SECUNDÁRIAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM  
USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia, pelo Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Juliana Caierão.

Porto Alegre  
2021

## Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus pela vida, por todas as oportunidades proporcionadas a mim e por me dar forças para ultrapassar todos os obstáculos para realizar os meus sonhos.

Costumo dizer que pessoas precisam de pessoas, e sem dúvidas, eu não estaria prestes a realizar o meu sonho em ser Farmacêutica se eu não tivesse tido essas pessoas trilhando esse caminho comigo.

A minha família que me apoia em todas as minhas escolhas, principalmente meus pais, Rejane e Gilmar, pelo incentivo em todos os momentos da graduação e por sempre acreditarem no meu potencial compreendendo todas as vezes em que precisei me ausentar para a concretização desse sonho. Amo vocês.

Ao meu namorado Lucenio, que foi fundamental em todos os momentos, que me acompanha desde à época de pré-vestibular sempre acreditando muito em mim. Foi meu alicerce diariamente em Porto Alegre. Amo você.

As minhas amigas da faculdade, em especial a Mariana, Natália e Júlia que durante todos esses anos de graduação, batalharam todos os dias junto comigo, seja estudando para as provas ou em momentos de descontração. Também agradeço a minha amiga Tatiana, que me auxiliou em diversos momentos da graduação. A Thassia, que além de vizinha e colega, sempre foi meu ombro amigo em diversos momentos. A vocês que fizeram esses longos anos serem mais leves, toda a minha gratidão.

A minha orientadora, Dra Juliana Caierão, obrigada por aceitar esse desafio em pouco tempo e repassar todo teu conhecimento.

Estendo meus agradecimentos a toda a comunidade da Faculdade de Farmácia da UFRGS (FACFAR), que presta serviços de excelência a todos os alunos. Aos meus professores, obrigada pelo ensino de qualidade que nos proporcionam.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2. De forma geral é uma doença moderada, entretanto, alguns pacientes desenvolvem a forma mais grave da doença evoluindo para a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) e acabam necessitando de hospitalização para suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI). Esses pacientes acabam sendo mais propensos ao desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) como infecções bacterianas secundárias e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em decorrência da VMI. O problema da ocorrência dessas infecções bacterianas secundárias é o aumento nos custos e no tempo de internação, bem como da mortalidade intra hospitalar desses pacientes. O alto uso de antimicrobianos vistos na pandemia da COVID-19 acaba exercendo uma pressão seletiva sobre as populações bacterianas, levando ao agravamento da resistência antimicrobiana (AMR), o que é um desafio para a saúde global.

**Palavras-chave:** COVID-19, ventilação mecânica invasiva (VMI), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), infecções bacterianas secundárias.

## LISTA DE ABREVIATURAS

SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2

VMI - Ventilação Mecânica Invasiva

IRAS - Infecções relacionadas à assistência à saúde

PAV - Pneumonia associada à ventilação mecânica

AMR - Resistência antimicrobiana

SARA - Síndrome da angústia respiratória aguda

DP - Desvio padrão

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

IQR - Intervalo interquartil

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| Introdução .....  | 5  |
| Infecções associadas aos cuidados com a saúde em pacientes intubados .....                            | 7  |
| Pacientes com COVID-19: necessidade de VMI e ocorrência de infecções bacterianas, incluindo PAV ..... | 9  |
| Conclusão .....   | 20 |
| Referências Bibliográficas .....  | 21 |

## 1. Introdução

A COVID-19 (*Coronavirus Disease-19*) é uma doença respiratória aguda causada por um novo membro da família Coronaviridae, o SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave - coronavirus 2). Desde que foi identificado na província de Hubei, em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, o vírus se disseminou por, pelo menos, 216 países, territórios ou áreas localizadas nos cinco continentes e se tornou uma ameaça global (Brito *et al.*, 2020; Lai *et al.*, 2020).

De fato, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elevou o *status* da epidemia de COVID-19 para uma pandemia em 12 de março de 2020. A nível global, de acordo com a OMS, no dia 27 de setembro de 2021, haviam sido registrados 231.551.680 casos confirmados de COVID-19, culminando em 4.743.708 mortes notificadas (OMS, 2021). Conforme dados coletados pelo Ministério da Saúde no mesmo dia, o número de casos confirmados no Brasil chegou à marca de 21 milhões, com 594.443 mil mortes (Ministério da Saúde, 2021).

Pacientes que evoluem para casos graves da doença necessitam, muitas vezes, de hospitalização, especialmente para suporte ventilatório com uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) (Gutiérrez *et al.*, 2019). Tais indivíduos tornam-se suscetíveis ao desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), as quais são uma das principais causas de mortalidade entre pacientes críticos, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (David, 1998).

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é um exemplo de IRAS frequentemente observada em pacientes na UTI. Essas infecções, quando ocorrem em pacientes com COVID-19, têm considerável impacto no manejo e no desfecho clínico (Zhou *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020). Ainda, a ocorrência de PAV pode levar ao prolongamento do uso da VMI, ao maior consumo de antimicrobianos e, também, ao aumento no tempo e nos custos de internação (Vincent *et al.*, 2010), tornando o prognóstico desses pacientes mais desfavorável (Inchai *et al.*, 2015).

A disseminação do SARS-CoV-2 em todo o mundo foi seguida por um alto consumo de antimicrobiano, o que pode ser exemplificada por alguns relatos que demonstram que 70% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 receberam pelo

menos um antimicrobiano durante a internação (Rawson *et al.*; 2020; Langford *et al.*, 2020). Esse fato esteve relacionado, ao menos inicialmente, à preocupação com infecções bacterianas comunitárias concomitantes em pacientes com COVID-19 (Lucien *et al.*, 2021). Além disso, o tratamento empírico com antimicrobianos em pacientes com COVID-19 esteve fortemente baseado na experiência de epidemias virais anteriores, como a de Influenza, durante a qual a frequência de ocorrência de coinfeções respiratórias bacterianas era relativamente alta (11-35% dos casos) causadas, principalmente, por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (Huttner *et al.*, 2020; Klein *et al.*, 2016). No entanto, esse sinergismo entre vírus e bactéria não se confirmou para o SARS-CoV-2, o que justificou um desencorajamento da utilização de antimicrobianos de forma empírica em pacientes com COVID-19 (Lansbury *et al.* 2020; Contou *et al.*, 2020).

Apesar disso, o aumento no uso de antimicrobianos ao longo da pandemia gera uma preocupação mundial, já que acelera a emergência e a disseminação da resistência antimicrobiana (*Antimicrobial Resistance* - AMR), que é um evento que ocorre naturalmente ao longo do tempo durante o processo de evolução bacteriana, por meio de alterações/trocas genéticas. No entanto, o uso irracional e excessivo de antimicrobianos, como o que vem sendo observado em algumas situações ao longo da pandemia de COVID-19, vem acelerando a aquisição e disseminação desses mecanismos de resistência entre as bactérias, sendo um grande desafio para a saúde global, visto que os tratamentos se tornam muitas vezes não eficazes aumentando o risco de desfechos desfavoráveis para os pacientes (OMS, 2021). A otimização do uso de antimicrobianos é essencial no combate à AMR, devendo ser eles reservados aos casos com forte suspeita ou confirmados de infecção bacteriana, preservando a eficácia dos antimicrobianos e minimizando a pressão seletiva sobre as bactérias, garantindo que a escolha do antimicrobiano seja efetiva, que a dose correta seja administrada, pelo tempo adequado e que alcance os melhores resultados com o menor número de efeitos colaterais possíveis (Dryden *et al.*, 2011; Lucien *et al.*, 2021).

Conforme já citado, o subgrupo de pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2, que, muitas vezes, evoluem com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), apresenta risco aumentado de internação e, conseqüentemente, de

desenvolver IRAS. O longo tempo de internação em UTI e o tempo prolongado em VMI são uns dos principais fatores que justificam a maior suscetibilidade desses pacientes às infecções bacterianas secundárias (Zhou *et al.*, 2020; Nseir *et al.*, 2021).

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão bibliográfica descritiva para o melhor entendimento da ocorrência de infecções bacterianas secundárias em pacientes com COVID-19, especialmente naqueles em uso de VMI, descrevendo a epidemiologia dessas infecções bacterianas e a mortalidade nesse grupo de pacientes.

## **2. Infecções associadas aos cuidados com a saúde em pacientes intubados**

Nas UTIs, é comum pacientes com dificuldades respiratória e metabólica necessitarem de VMI, método de ventilação artificial que garante a manutenção das trocas gasosas essenciais ao organismo. Apesar dos óbvios benefícios ao paciente, a desvantagem da VMI é que expõe os pacientes ao risco consideravelmente aumentado de adquirir PAV (Silva *et al.*, 2014).

Um dos fatores que justificam a maior suscetibilidade desses pacientes à PAV é a formação de biofilme bacteriano no tubo traqueal, dificultando ou, até mesmo, evitando a eliminação das bactérias presentes neste dispositivo médico, o que favorece o desenvolvimento da infecção (Gil-Perotin *et al.*, 2012). Cabe mencionar, também, que o bloqueio de defesas naturais como tosse e movimentos ciliares das células epiteliais ciliadas do trato respiratório superior não permitem o *clearance* fisiológico, fazendo com que esses pacientes se tornem densamente colonizados e, portanto, mais suscetíveis a infecções do trato respiratório inferior (Craven *et al.*, 1995; Oliveira *et al.*, 2014). De fato, é bem reconhecido que, se os pacientes utilizarem VMI por longos períodos, é virtualmente impossível a não ocorrência de PAV, o que contribui para o aumento dos custos e do tempo de internação, bem como da mortalidade intra-hospitalar nesses pacientes críticos (Ranzani *et al.*, 2016, Lima *et al.*, 2017, Oliveira *et al.*, 2014; Barbaresco, 2010; Tuon *et al.*, 2012).

A PAV atinge, aproximadamente, 25% dos pacientes submetidos à ventilação mecânica, com incidência de 2 a 16 episódios/1.000 internações (Woske *et al.*, 2001; Chastre *et al.*, 2002). De fato, a PAV foi reconhecida como uma das mais importantes causas evitáveis de morbidade e mortalidade em pacientes gravemente enfermos (*Institute of Healthcare Improvement*, 2008). Então, políticas de prevenção da pneumonia associada aos cuidados com a saúde podem reduzir significativamente a morbidade, a mortalidade e os custos de saúde associados a doenças críticas (Delaney *et al.*, 2006).

O *Medical Information Mart for Intensive Care III* (MIMIC III) é um banco de dados de acesso gratuito que compila os dados associados à saúde de cerca de 60.000 pacientes que permanecem na UTI no *Beth Israel Deaconess Medical Centro* (Luo *et al.*, 2021). Dessa base de dados, foram avaliados 8.182 pacientes com idade  $\geq 18$  anos submetidos à VMI na UTI. Esses indivíduos foram divididos em grupo PAV (n= 537) e grupo não-PAV (n= 7626). O risco de mortalidade apresentado em 90 e 180 dias de pacientes com PAV foi de 1465 vezes maior em relação aos pacientes não PAV ( $p < 0,001$ ) (Luo *et al.*, 2021).

As PAVs são, majoritariamente, causadas por patógenos oportunistas, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e Enterobactérias, como *K. pneumoniae* e outros gêneros/espécies (Lima *et al.* 2017, Oliveira *et al.* 2014; Barbaresco, 2010; Tuon *et al.* 2012). *P. aeruginosa* está, tradicionalmente, envolvida em infecções respiratórias crônicas e a formação de biofilme parece ser um importante fator de virulência nesses pacientes. Da mesma forma, a capacidade de sobreviver em superfícies inanimadas do ambiente hospitalar de *Acinetobacter baumannii* parece facilitar a formação de biofilme e justificar sua elevada prevalência em IRAS. Além disso, por serem, frequentemente, bactérias com perfil de multirresistência, estão associadas à recidiva de quadros de PAV, o que foi observado, por exemplo, em 7 (77%) dentre 9 casos de PAV estudados na Espanha, sendo a sobrevivência bacteriana no biofilme associada à persistência microbiana e falha no tratamento utilizado (100% vs 29%;  $p = 0,021$ ) (Gil-Perotin *et al.*, 2012).

A origem dos microrganismos causadores da PAV pode ser endógena ou exógena. As fontes exógenas são principalmente provenientes de aerossóis do ar

contaminado, dispositivos médicos (umidificador, circuito ventilatório, cateter e broncoscópio), profissionais de saúde e outros pacientes. As fontes endógenas são representadas pela microbiota oral, faríngea e gástrica do paciente (Safdar *et al.*, 2005; Joseph *et al.*, 2010). Os microrganismos atingem o trato respiratório inferior principalmente por microaspiração de secreções orofaríngeas ou secreções que são aspiradas para a orofaringe por refluxo gástrico; e secundariamente por extensão direta de uma infecção contígua, inalação de aerossóis contaminados ou por disseminação hematogênica de microrganismos de outros locais de infecção (Oliveira *et al.*, 2014).

### **3. Pacientes com COVID-19: necessidade de VMI e ocorrência de infecções bacterianas, incluindo PAV**

De forma geral, a infecção pelo SARS-CoV-2 é de gravidade moderada, sendo, na maioria das vezes, autolimitada e sem necessidade de tratamento específico, apenas sintomático (Brandão *et al.*, 2020). O período de incubação do vírus é, em média, de três a sete dias, podendo durar até 14 dias e mudar de acordo com a linhagem em questão. As manifestações clínicas mais comuns dessa infecção viral são febre (presente em 44% a 89% dos indivíduos), tosse (68%) e fadiga (38%) (Guan *et al.*, 2020; Jim *et al.* 2020; Bonet *et al.*, 2021). Nos casos com maior gravidade, há comprometimento das vias respiratórias inferiores, com ocorrência de dispneia, sibilância, pneumonia viral, SARA, falência múltipla de órgãos e óbito (Chen *et al.*, 2020). Dados indicam que a lesão imune progressiva associada às respostas imunes adaptativas inadequadas pode ser um dos mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 causa doença grave e resultados fatais, ou seja, a presença de um ou mais sintomas é dependente da interação entre SARS-CoV-2 e hospedeiro, sendo a resposta imune do paciente decisiva para a progressão da doença para formas mais graves da COVID-19 (Rong-Hui *et al.* 2020).

A maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresenta comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular e diabetes *mellitus* (Emami *et al.*, 2020). Além dessas comorbidades, a presença de DPOC e obesidade, estão associadas a um pior prognóstico, com maior letalidade (Bastos *et al.*, 2020), como foi observado em um estudo que abrangeu 31

municípios da China continental em janeiro de 2020, de um total de 1.590 casos hospitalizados, 399 (25,1%) tinham alguma comorbidade, sendo 16,9% hipertensão, 3,7% doenças cardiovasculares, 1,9% doenças cerebrovasculares, 8,2% diabetes, 1,8% infecções por hepatite B, 1,5% de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 1,3% doenças renais crônicas, 1,1% malignidade e 0,2% relataram imunodeficiência. Ainda, 130 (8,2%) pacientes relataram ter duas ou mais comorbidades, condição mais comumente observada em casos graves se comparado aos não graves (40,0% vs 29,4%) (Guan *et al.*, 2020). Na Espanha, dentre 208 pacientes, com média de idade de 63 anos, as comorbidades que se destacaram foram hipertensão arterial (47,1%), obesidade (34,6%), doenças cardiovasculares (25,2%), diabetes (22,1%), insuficiência renal crônica (18,9%) e doenças pulmonares crônicas (14,9%) (Ronda *et al.*, 2021). Esses pacientes mais graves costumam evoluir para SARA, que ocorre, em média, 10 dias após o início dos sintomas devido a migração do SARS-CoV-2 para o trato respiratório inferior e, como consequência, produzir sintomas característicos de falta de ar, dispneia severa e fadiga (Lauretani *et al.*, 2020).

Geralmente, 1 em cada 7 pacientes hospitalizados com COVID-19 adquire uma infecção bacteriana secundária mais grave, como a pneumonia, e, dentre os pacientes que vêm a óbito, 50% deles cursaram a hospitalização com uma dessas infecções (Gerberding, 2020). Conforme o estudo de Langford *et al.* 2020, a prevalência de coinfeção bacteriana de fase inicial (pacientes que deram entrada no hospital) e infecção bacteriana secundária respiratória em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 3,5% e 14,3%, respectivamente. Esses dados reforçam que, ao contrário da epidemia de Influenza, a coinfeção bacteriana com o SARS-CoV-2 não tem sido um achado comum. Ao mesmo tempo, os dados alertam para a suscetibilidade desses pacientes a IRAS secundárias à COVID-19.

Rong-Hui *et al.* (2020) descrevem uma coorte de pneumonia em pacientes com COVID-19, onde, de 179 indivíduos que foram hospitalizados no Hospital Pulmonar de Wuhan entre 25 de dezembro de 2019 e 7 de fevereiro de 2020, 136 (76%) foram diagnosticados com pneumonia por SARS-CoV-2, ou seja, apresentaram quadro mais grave de COVID-19. O tempo médio  $\pm$  desvio padrão (DP) entre o início dos sintomas e a internação foi de  $9,7 \pm 4,3$  dias. A média  $\pm$  DP

da idade foi de  $57,6 \pm 13,7$  anos (variação de 18 a 87 anos), e 97 (54,2%) eram homens. Desses 179 pacientes iniciais, 21 (11,7%) pioraram em um curto período e morreram de falência de múltiplos órgãos, especialmente insuficiência respiratória e cardíaca, sendo o tempo  $\pm$  DP da admissão à morte de  $13,7 \pm 8,3$  dias. Dentre os 21 pacientes que vieram a óbito, 10 possuíam infecções bacterianas respiratórias secundárias, as quais foram documentadas em um estágio tardio da doença.

Em outro estudo realizado na Espanha, de 712 pacientes (idade média de 73 anos; 59% homens) com COVID-19, 113 (16%) tiveram infecções secundárias causadas por bactérias ou fungos. As infecções mais frequentes foram as respiratórias (Teresa *et al.*, 2020). No Hospital Clinic de Barcelona, hospital universitário que atendeu pacientes com COVID-19, entre fevereiro e abril de 2020, a infecção bacteriana secundária no trato respiratório foi diagnosticada em pacientes com uma ou mais culturas positivas de sangue, fluidos pleurais, escarro de boa qualidade ( $> 25$  leucócitos polimorfonucleares e  $<25$  células epiteliais) e lavado broncoalveolar. Dentre os 989 pacientes incluídos no estudo, 38 pacientes (3,84%) foram diagnosticados com 44 episódios de infecções bacterianas secundárias, principalmente causadas por *P. aeruginosa* e *E. coli*, com um tempo médio desde a admissão hospitalar até o diagnóstico de infecção de 10,6 (DP  $\pm$  6,6) dias. A mortalidade geral foi de 9,8% (97/989) (Garcia-Vidal *et al.*, 2021). A tabela 1 apresenta a etiologia das infecções bacterianas em pacientes hospitalizados com COVID-19 deste e de outros estudos publicados ao longo da pandemia.

Os pacientes com COVID-19 que evoluem para SARA podem necessitar de VMI por longos períodos (média de 9,1 dias (DP 5,5), aumentando as chances de infecções hospitalares em geral, e, especialmente, PAV (Cox *et al.*, 2020). Dentre 1.099 pacientes hospitalizados (faixa etária 35-58 anos) em janeiro de 2020 em 550 hospitais chineses, 5% foram admitidos em UTI, com 2,3% necessitando ventilação mecânica e 1,4% evoluindo para óbito (Guan *et al.*, 2020). A prevalência cumulativa de desfecho primário (admissão à UTI, VMI ou morte) foi de 6,1% (Guan *et al.* 2020).

No entanto, outros estudos demonstram que uma proporção significativamente maior de pacientes hospitalizados com COVID-19 terá hospitalizações prolongadas ou exigirá internação em UTI, aumentando a

suscetibilidade deles a infecções bacterianas secundárias (Spernovasilis & Kofferidis, 2020). Na Espanha, por exemplo, dentre 208 pacientes (57,7% do sexo masculino) com COVID-19, 23,5% (n=38) necessitaram internações em UTI. Destes, 86,8% (n=33) necessitaram de VMI, sendo que 26 vieram a óbito (12,5%). Os pacientes que apresentaram infecção bacteriana respiratória representaram 9,6% (20 pacientes), ou seja, 1 em cada 10 pacientes admitidos com pneumonia por SARS-CoV-2 tinha infecção bacteriana secundária e destes, 16 foram internados em UTI (80%) (Ronda *et al.*, 2021).

Entretanto, quando se trata de paciente em uso de VMI, o preocupante percentual de infecções bacterianas aumenta significativamente, tal como observado por Ippolito *et al.* 2021, demonstrando que 1 a cada 2 pacientes com COVID-19 em uso de VMI desenvolve PAV. Blonz e colaboradores (2021) relataram uma taxa de incidência bruta de PAV em pacientes com COVID-19 de 48,9% em concordância com taxas de incidência variando de 44 a 79% visto em outros estudos na Europa (Razazi *et al.*, 2020; Luyt *et al.*, 2020; Maes *et al.*, 2021; Rouzé *et al.*, 2021; Rouyer *et al.*, 2021; Gamberini *et al.*, 2020). Em contraste, estudos realizados na China e no Reino Unido relataram que apenas 13,9% e 6,1%, respectivamente, dos pacientes com COVID-19 na UTI tiveram infecções bacterianas secundárias (Fu *et al.*, 2020; Hughes *et al.*, 2020).

O dano alveolar pode aumentar a possibilidade de ocorrência de infecção bacteriana secundária e diminuir a disponibilidade de antimicrobianos no parênquima pulmonar, o que pode explicar, mesmo em uso de antimicrobianos, a taxa de reincidência de PAV com múltiplas ocorrências e dificuldade de erradicação de *P. aeruginosa* (Mason, 2020; Luyt *et al.*, 2020). Ao encontro disso, Rouyer e colaboradores (2021) relataram que dentre 100 pacientes com COVID-19, 79 necessitaram VMI com 42 (53,2%) casos de PAV, sendo que 12 deles (28%) apresentaram uma recorrência de PAV.

A mortalidade em pacientes gravemente enfermos que adquiriram pneumonia por SARS-CoV-2 é considerável (Xiaobo *et al.*, 2020). Dentre 52 pacientes adultos em estado crítico com pneumonia por SARS-CoV-2 que foram internados na UTI do hospital Wuhan Jin Yin-tan (Wuhan, China) entre dezembro de 2019 e janeiro de 2020, 32 (61,5%) pacientes morreram em 28 dias, e a mediana de tempo entre a

admissão em UTI até o óbito foi de 7 (IQR 3–11) dias. Em comparação com os sobreviventes, os não sobreviventes desenvolveram mais SARA (26 [81%] vs 9 [45%]) necessitaram mais de VMI (30 [94%] vs 7 [35%]). Dos 37 pacientes que necessitaram de VMI, 30 (81%) morreram em 28 dias. Além disso, a influência da idade foi também observada, já que em comparação aos sobreviventes, pacientes mais velhos (64 vs 51) com comorbidades ou mais propensos a terem doenças crônicas [17 (53%) pacientes *versus* 4 (20%)] apresentaram risco aumentado de morte (Xiaobo *et al.*, 2020). Conforme esperado, as infecções bacterianas têm uma relação com gravidade e desfechos ruins, pois, como demonstrado por Zhou *et al.* (2020) de 191 pacientes internados em dois hospitais chineses, um percentual elevado de pacientes com COVID-19 que não sobreviveram, apresentaram essa complicação: 27 (50%) dos 54 não sobreviventes tiveram infecções bacterianas secundárias a COVID-19 com tempo médio até o óbito de 18,5 dias, e de 32 pacientes que necessitaram de VMI, 31 (97%) morreram. A mortalidade foi ainda maior no estudo de Meawed e colaboradores (2021), no Egito, onde todos os 197 pacientes submetidos à VMI incluídos no estudo morreram durante a internação hospitalar.

Cabe mencionar que a falta de benefícios comprovados do uso de oxigenoterapia nasal de alto fluxo (HFNO) em pacientes que apresentam pneumonia por SARS-CoV-2, juntamente com as preocupações com o aumento do risco de aerossolização, levaram à recomendação de intubação precoce no início da pandemia, o que, conforme já descrito, torna esses pacientes mais suscetíveis à PAV (GRASSELLI *et al.*, 2020).

Até 2020, havia conhecimento relativamente limitado sobre infecção bacteriana secundária entre pacientes com COVID-19 (Lai *et al.*, 2020). Entretanto, com o decorrer da pandemia, certamente o conhecimento vem crescendo exponencialmente. Uma metanálise sobre o tema demonstrou que 15% dos pacientes com COVID-19 apresentaram essas infecções a partir de estudos que utilizam métodos baseados em cultura (Lansbury *et al.*, 2020). No entanto, é bastante possível que esse percentual esteja subestimado, já que é reconhecido o fato de esses métodos terem sensibilidade abaixo do ideal, devido a fatores como a exposição a antimicrobianos antes de as amostras serem coletadas, cultura de

amostras de baixa qualidade, variação na interpretação do crescimento da placa e os desafios associados ao cultivo de organismos fastidiosos (Jain *et al.*, 2015; Metlay *et al.*, 2019). Além disso, embora seja amplamente reconhecido que uma hemocultura deve ser solicitada em pacientes com infecções bacterianas do trato respiratório inferior com o objetivo de tentar aumentar a sensibilidade do diagnóstico microbiológico (Mandell *et al.*, 2007), poucos estudos incluem a hemocultura na avaliação da pneumonia bacteriana secundária a COVID-19 (Langford *et al.*, 2020).

Interessantemente, em um hospital terciário no Egito, de outubro de 2020 a abril de 2021, todas as 197 amostras coletadas por Meawed *et al.* (2021) foram consideradas positivas no exame bacteriológico contendo isolados de agentes etiológicos bacterianos e fúngicos. Esse achado demonstra fortemente uma associação entre a PAV e altas taxas de mortalidade, já que 100% destes pacientes foram à óbito, o que também foi encontrado em um estudo anterior realizado no Irã com 19 pacientes com COVID-19 em uso de VMI, onde todos tinham pneumonia bacteriana secundária e morreram durante a internação hospitalar, exceto um paciente que sobreviveu (Sharifipour *et al.*, 2020).

Reiterando esses achados, vários autores demonstraram que a PAV em pacientes com COVID-19 está associada ao aumento da mortalidade de 28 dias a 30 dias (Xiaobo *et al.*, 2020; Nseir *et al.*, 2021; Giacobbe *et al.*, 2021), com taxas de mortalidade em UTI variando de 29% a 50% em diversos estudos (Gamberini *et al.*, 2020; Rouzé *et al.*, 2021; Luyt *et al.*, 2020; Razazi *et al.*, 2020; Ippolito *et al.*, 2021, Rouyer *et al.*, 2021).

Falcone e colaboradores (2020) descreveram 315 pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados, com 109 episódios de infecções bacterianas secundárias acometendo 69 pacientes (21,9%). Desses episódios, 78 ocorreram em pacientes atendidos em UTI (71,6%) e 68 (62,4%) foram diagnosticados em pacientes submetidos à VMI. O tempo médio desde a admissão até a infecção secundária foi de 19 dias (variação de 11–29,75). Nseir *et al.* (2021) avaliando 568 pacientes com SARS-CoV-2, observaram que 399 (25,3%) apresentaram PAV com mortalidade em 28 dias de 164 pacientes (28,8%).

Cabe ressaltar que vários estudos, principalmente da Alemanha, Itália e Estados Unidos, relatam aumento na frequência de infecções causadas por bactérias multirresistentes durante a pandemia de COVID-19 (Kampmeier *et al.*, 2020; Nori *et al.*, 2020; Porreta *et al.*, 2020; Tiri *et al.*, 2020). No entanto, outros estudos da França e da Espanha não corroboram esses dados (Contou *et al.*, 2020; Garcia-Vidal *et al.*, 2020). Deve-se mencionar, também, um estudo italiano que observou uma redução nas infecções *por Clostridium difficile* em pacientes hospitalizados (Bentivegna *et al.*, 2020), infecção essa sabidamente associada a utilização exacerbada de antimicrobianos, um efeito secundário da ocorrência de infecções bacterianas.

**Tabela 1: Etiologia das infecções bacterianas secundárias observadas em pacientes hospitalizados com COVID-19**

| <b>Autor</b>                   | <b>Total de pacientes incluídos</b> | <b>Pacientes que desenvolveram infecção bacteriana secundária</b> | <b>Tempo médio para desenvolver infecções após admissão hospitalar</b> | <b>Bactérias envolvidas</b>   | <b>Mortalidade geral / Mortalidade associada a infecção bacteriana</b> |
|--------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|--|
| Chen <i>et al.</i> , (2020)    | 99                                  | 1 (1,01%)   | não informado  | <i>A. baumannii</i><br><i>K. pneumoniae</i>   | 10,9 (11%)/<br>não informado   |
| Wang <i>et al.</i> , (2020)    | 69                                  | 1 de 29 analisados (3,44%)  | não informado  | <i>A. baumannii</i>   | 5 (7,5%)/<br>não informado   |
| Falcone <i>et al.</i> , (2020) | 315                                 | 69 (21,9%)  | 19 dias (variação de 11–29,75)   | <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Enterobacter spp</i><br><i>A. baumannii</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. aureus</i>                          | 57 (23,2%)/<br>13 (18,8%)  |
| Contou <i>et al.</i> , (2020)  | 92                                  | 26 (28,26%)   | não informado  | <i>S. aureus</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br>Enterobactérias; <i>P. aeruginosa</i> ;<br><i>Moraxella catarrhalis</i> ;<br><i>A. baumannii</i> . | 45 (49%)/<br>não informado   |

|                                     |               |                               |  |   |                             |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Ronda <i>et al.</i> , (2021)        | 208           | 33 (15,86%)                   | não informado                            | <i>P. aeruginosa</i> ;<br><i>K. pneumoniae</i>  | 26 (12,5%) / não informado  |
| Giacobbe <i>et al.</i> , (2021)     | 586           | 77 de 171 analisados (45,03%) | 10 dias                                  | <i>S. aureus</i> ;<br><i>P. aeruginosa</i> ;<br><i>K. pneumoniae</i>  | 78/171 (46%) / 32/77 (42%)  |
| Garcia-Vidal <i>et al.</i> , (2021) | 989           | 38 (3,84%)                    | 10,6 (DP 6,6) dias                       | <i>P. aeruginosa</i><br><i>E. coli</i>  | 97 (9,8%) / não informado   |
| Tejo <i>et al.</i> , (2021)         | 67            | 29 (43,28%)                   | 8 dias (1-22 dias)                       | <i>K. pneumoniae</i><br><i>A. baumannii</i>   | não informado / 20/29 (69%) |
| Rodrigues <i>et al.</i> , (2021)    | 172           | 72 (41,86%)                   | não informado                            | <i>K. pneumoniae</i><br><i>Staphylococcus</i> coagulase negativo<br><i>P. aeruginosa</i> ;<br><i>Burkholderia cepacia</i> ;<br><i>S. aureus</i> | não informado               |
| Priscilla <i>et al.</i> , (2020)    | não informado | 22                            | não informado                            | <i>Acinetobacter sp</i><br><i>Pseudomonas sp</i><br><i>Klebsiella sp</i> (produtoras de KPC)<br><i>Citrobacter sp</i>                           | não informado               |
| Luyt <i>et al.</i> , (2020)         | 50            | 34 (68%)                      | 10 (8–16) dias                           | <i>Enterobacteriaceae</i><br><i>P. aeruginosa</i>   | não informado / 17 (34%)    |
| Meawed <i>et al.</i> , (2021)       | 197           | 197 (100%)                    | (10 ± 2,5) dias, variando de 9 a 14 dias | <i>K. pneumoniae</i><br><i>A.baumannii</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>E. coli</i>  | 197 (100%)                  |
| Nseir <i>et al.</i> , (2021)        | 568           | não informado                 | 9 dias, variando de 6 a 13 dias          | <i>P aeruginosa</i> ,<br><i>Enterobacter spp.</i><br><i>Klebsiella spp</i>  | 164 (28,8%) / não informado |

Em um estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo conduzido em 11 UTI de 9 centros na Itália, de fevereiro a maio de 2020, foi observado que 586 pacientes com infecções graves por COVID-19 foram internados na UTI necessitando de VMI, totalizando 9.416 dias de ventilação. No geral, 171/586 (29%)

pacientes foram diagnosticados com PAV. A incidência de PAV foi de 18 eventos por 1000 dias de ventilação (IC 95% 16–21). Amostras de lavado broncoalveolar foram obtidas em 79/171 casos (46%), com cultura sendo positiva em 77/79 deles (97%) (Giacobbe *et al.* 2021). Esses dados vêm ao encontro do que foi identificado por Maes e colaboradores (2021), também na Europa, onde os pacientes com COVID-19 desenvolveram PAV com uma taxa de 28/1000 dias de ventilação.

No Brasil, os dados sobre a ocorrência de infecções bacterianas secundárias e PAV em pacientes com COVID-19 são mais limitados e não sistemáticos. Dentre 67 pacientes com diagnóstico confirmado por RT-PCR de COVID-19 atendidos em um hospital terciário do Sul do país, 29 apresentaram pneumonia bacteriana independentemente do uso de VMI, sendo a maioria representada por homens brancos acima de 65 anos. Hipertensão (17,59%), doenças cardiovasculares (16,55%) e diabetes (13,45%) foram as comorbidades mais frequentes nos pacientes com pneumonia bacteriana. A maioria deles apresentava parâmetros laboratoriais compatíveis com infecção e alterações de coagulação, tais como proteína-C reativa de 100 mg/L, leucocitose (> 10.000 céls/ $\mu$ L), dímero-D acima de 1000 ng/mL e ferritina elevada (> 1000ng/mL). O tempo médio entre início dos sintomas de COVID-19 e a primeira cultura de secreção traqueal positiva foi de 14 dias (2-28 dias) e da admissão hospitalar até isolamento do patógeno foi de 8 dias (1-22 dias). *K. pneumoniae* e *A. baumannii* foram os principais microrganismos envolvidos (Tejo *et al.* 2021).

*K. pneumoniae* também foi confirmada em 9 culturas encontradas por Rodrigues *et al.* (2021), em um estudo transversal e prospectivo, realizado no CEMETRON em Rondônia, entre abril e setembro de 2020, em que foram avaliados resultados de culturas bacterianas de pacientes admitidos em UTI durante a pandemia de COVID-19. *K. pneumoniae* predominou nas culturas de aspirado traqueal. Durante o período estudado, foram realizadas 172 culturas, sendo 42% positivas. Dessas, 38,9% hemoculturas e 37,5% aspirados traqueais. Além de *K. pneumoniae*, foram isolados *Staphylococcus* coagulase negativo (31,9%); *P. aeruginosa* (15,3%); *C. albicans* (9,7%); *Burkholderia cepacia* (6,9%) e *S. aureus* (5,6%) (Rodrigues *et al.*, 2021).

Outro estudo brasileiro, realizado em um hospital público do nordeste durante junho e julho de 2020, relatou que, dos 22 pacientes com COVID-19 que evoluíram com PAV, a maior ocorrência foi em homens (68,1%), com idade média de 63 anos. Os agentes etiológicos recuperados dos aspirados traqueais nesse estudo vem ao encontro do que tem sido observado mundialmente em pacientes com COVID-19: *Acinetobacter* spp. (39,1%), *Pseudomonas* spp. (34,7%), Leveduras (13%), *Klebsiella* spp. (8,6%) incluindo as produtoras de carbapenemases do tipo KPC. Nesse estudo, os autores relatam também a participação outros gêneros de *Enterobacterales*, tais como *Citrobacter* spp. (4,3%) (Priscilla *et al.*, 2020).

De fato, a participação importante de *Acinetobacter* spp. na etiologia da PAV tem sido confirmada por vários estudos, nacionais e internacionais (Contou *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Falcone *et al.*, 2020; Tejo *et al.*, 2021; Teresa *et al.*, 2020; Meawed *et al.*, 2021) e o papel oportunista dessa bactéria, frequentemente presente no ambiente hospitalar, sendo recuperada de válvulas e circuitos de ventiladores mecânicos, é, conforme já mencionado, um dos fatores que justificam sua prevalência significativa nesses pacientes, além de sua reconhecida multirresistência aos antimicrobianos, que garante vantagens adaptativas em relação às demais bactérias (Priscilla *et al.*, 2020).

Infecções causadas por *P. aeruginosa* também têm sido observadas em estudos brasileiros, com reiterada frequência, em pacientes com COVID-19, assim como em estudos internacionais. Em junho de 2020 houve aumento no número de casos de *P. aeruginosa* recuperadas de culturas de espécimes de pacientes internados na UTI reservadas para o atendimento de pacientes com COVID-19 no Hospital Promater em Natal-RN. No total, sete pacientes tiveram isolamento desta bactéria, sendo duas recuperadas de hemoculturas e cinco de secreção traqueal. Em cinco pacientes, foi caracterizada IRAS. Interessantemente, nos 6 meses anteriores, havia sido documentada somente uma cultura positiva para *P. aeruginosa* no mesmo hospital, o que caracteriza um surto no mês em questão, possivelmente causado por falhas no processo de limpeza da UTI COVID (Lais *et al.* 2021).

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, com base na revisão de prontuários eletrônicos de pacientes hospitalizados

de 17 de março de 2020 a 3 de maio de 2020 no Hospital Moinhos de Vento, incluindo 88 pacientes consecutivos internados com SARS-COV-2, 29 (32,9%) deram entrada na UTI e 18 (20,5%) necessitaram de VMI. Dentre os 88 pacientes, 9 (10,2%) morreram durante a primeira internação. Esses pacientes apresentavam mediana da idade de 63 anos (IQR 49 - 71); 59 (67%) eram do sexo masculino e 67 (76%) apresentavam pelo menos uma comorbidade. A mediana do tempo de permanência na UTI e a mediana da duração da VMI foi de 23 e 29,5 dias, respectivamente. Em termos de preditores de gravidade, a idade avançada foi a única variável que, de forma isolada, foi associada à necessidade de VMI (Bastos *et al.*, 2020). O estudo não avalia, no entanto, a ocorrência de PAV nesses pacientes.

Para além da pandemia de COVID-19, outras situações ameaçam a saúde humana e precisam ser manejadas. Dentre elas, a emergência e rápida disseminação da resistência aos antimicrobianos apresenta um sério desafio para a saúde pública global (Ansari *et al.*, 2021). Os vários protocolos de prevenção e tratamento usados para o manejo da pandemia de COVID-19 aumentaram a preocupação com esse tema (Nieuwlaat *et al.*, 2020).

Sendo a UTI a área de maior utilização de antimicrobianos (Vincent *et al.*, 2010) e devido ao grande número de pneumonias causadas pelo SARS-CoV-2 com a necessidade de internação nesse local, pacientes com COVID-19 têm tendência a serem submetidos a diversos cursos de uso de antimicrobianos ao longo da internação, colaborando, sobremaneira, para a pressão seletiva exercida sobre as populações bacterianas (Gerberding, 2020).

Zhou *et al.* (2020), em um estudo em dois hospitais na China, relataram que 95% dos pacientes com COVID-19 fizeram uso de antimicrobianos, embora uma infecção bacteriana secundária tenha sido encontrada em apenas 15% deles. Na análise feita por Langford *et al.* (2021) de um total de 35.263 pacientes, 30.623 foram avaliados para prescrição de antibióticos, dos quais 19.102 (62,4%) receberam pelo menos um antibiótico. Giacobbe *et al.* (2021) relataram que o uso empírico de antimicrobianos foi administrado dentro de 24 horas do início da PAV em 125/171 pacientes (73%). Corroborando com esses dados de uso excessivo de antimicrobianos, Nseir e colaboradores (2021) relataram que o tratamento antimicrobiano foi prescrito para 191 de 205 (93,2%) pacientes com COVID-19. Os

efeitos da pressão seletiva desse uso massivo, e, como descrito, desnecessário em muitas das situações clínicas, somente serão observados ao longo dos próximos anos, sendo um dos legados negativos da pandemia de COVID-19.

#### **4. Conclusão**

A pandemia de COVID-19 trouxe, e continua trazendo, muitos desafios aos médicos e comunidade científica. Embora a maioria apresente infecções moderadas, um percentual de pacientes gravemente enfermos que evoluem para SARA necessita de VMI, especialmente aqueles que apresentam comorbidades como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares e DPOC. Dentre esses pacientes, a PAV ocorre com uma frequência considerável.

Embora fosse esperado que as coinfeções comunitárias tivessem maior ocorrência em pacientes com COVID-19, esse dado não se confirmou ao longo da pandemia. Entretanto, o subgrupo de pacientes mais graves, internados e submetidos a VMI acaba desenvolvendo infecções bacterianas secundárias, e PAV em decorrência da ventilação, cursando com maior tempo de hospitalização, uso de antimicrobianos e mortalidade.

Essas infecções bacterianas secundárias nas vias respiratórias ocorrem em média de 8-19 dias após a internação na UTI e uso de VMI e apresentam frequência relativa nos estudos realizados variando de 1 a 100%. As bactérias mais isoladas têm sido *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e *K. pneumoniae*. Nesses casos, a mortalidade dos pacientes tem sido variável (18 a 69%), podendo atingir 100% em algumas populações específicas.

Uma das implicações dessas infecções bacterianas é o aumento do uso de antimicrobianos, o qual tem poder de exacerbar o problema mundial da resistência bacteriana aos antimicrobianos. Portanto, é importante que se tenha consciência de que, após o controle da pandemia a nível mundial, ainda será necessário o enfrentamento dos efeitos colaterais desse cenário deixado pela COVID-19. O manejo adequado das infecções bacterianas nesses pacientes pode minimizar os

efeitos sobre a resistência bacteriana e, para isso, o conhecimento da frequência de ocorrência e epidemiologia dessas infecções é de fundamental importância.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Ansari S, Hays JP, Kemp A, Okechukwu R, Murugaiyan J, Ekwanzala MD, Ruiz Alvarez MJ, Paul-Satyaseela M, Iwu CD, Balleste-Delpierre C, Septimus E, Mugisha L, Fadare J, Chaudhuri S, Chibabhai V, Wadanamby JMRWW, Daoud Z, Xiao Y, Parkunan T, Khalaf Y, M'Ikanatha NM, van Dongen MBM; Rede Global AMR Insights Ambassador. O impacto potencial da pandemia COVID-19 na resistência global a antimicrobianos e biocidas: uma perspectiva global AMR Insights. *JAC Antimicrob Resist.* 8 de abril de 2021; 3 (2): dlab038. doi: 10.1093 / jacamr / dlab038. PMID: 34192258; PMCID: PMC8083476. Acesso em 06 setembro 2021.
2. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, Gräf DD, Zorzo IW, Maccari JG, Haygert LS, Nasi LA, Gazzana MB, Bessel M, Pitrez PM, Oliveira RP, Scotta MC. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200082>. Acesso em 26 março 2021.
3. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, Martelletti P. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control.* 2021 May;49(5):640-642. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031863; PMCID: PMC7534787. Acesso em 02 setembro 2021.
4. Bonet Beltrán M, Villarte Farré L, Barbé Illa E, Godoy P. Sintomatología inicial de la infección por SARS-CoV-2 en el personal sanitario: ¿qué hemos aprendido? [Initial symptomatology of SARS-CoV-2 infection in healthcare personnel: What have we learned?]. *Atención Primaria.* 2021 Feb;53(2):101960. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.08.009. Epub 2020

Dec 19. PMID: 33454129; PMCID: PMC7749729. Acesso em 21 setembro 2021.

5. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Ventilator-associated pneumonia: impact of bacterial multidrug-resistance on morbidity and mortality. *Crit Care*. 2021; 25: 6–12. Acesso em 15 setembro 2021.
6. BRASIL, Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento COVID-19. Disponível em <<http://plataforma.saude.gov.br/coronavirus/covid-19/>> Acesso em 27 setembro 2021
7. Brito, Sávio Breno P. Isaque O. Braga, Marília M. Moraes Carolina C. Cunha Sydney C. Leão lukary Takenami. Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. ARTIGO DE REVISÃO, *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 56. 2020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200056>. Acesso em 17 agosto 2021.
8. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>. Acesso em 17 setembro 2021.
9. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 10223 DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30211-7. Acesso em 26 março 2021.
10. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620-29. PubMed PMID: 32217835. Acesso em 17 agosto 2021.
11. Clancy, CJ e Nguyen, MH (2020). COVID-19, COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? DOI: 10.1093 / cid / ciaa524. Acesso em 28 março 2021.

12. Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates JAC Antimicrob Resist. 2020. Acesso em 02 setembro 2021.
13. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. Ann Intensive Care . 2020; 10 ( 1 ): 119. 10.1186 / s13613-020-00736-x. Acesso em 02 setembro 2021.
14. Cox, MJ, Loman, N., Bogaert, D., & O'grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. The Lancet Microbe, 1 (1), e11 doi: 10.1016 / S2666-5247 (20) 30009-4. Acesso em 17 agosto 2021.
15. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. Chest. 1995 Aug;108(2 Suppl):1S-16S. doi: 10.1378/chest.108.2\_supplement.1s. PMID: 7634921. Acesso em 09 setembro 2021.
16. DAVID CMN. Complicações infecciosas do paciente em Ventilação mecânica. In: David CMN. ed. Ventilação mecânica: Da fisiologia ao consenso brasileiro. Editora Revinter, Rio de Janeiro, p. 221- 229, 1995. Acesso em 17 agosto 2021.
17. Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ. Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2006. DOI: 10.1186 / cc4912. Acesso em 15 de maio 2021.
18. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000700001>. Acesso em 01 setembro 2021.

19. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov;66(11):2441-3. doi: 10.1093/jac/dkr370. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21926080. Acesso em 31 agosto 2021.
20. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1): e35. PubMed PMID: 32232218. Acesso em 17 agosto 2021.
21. E. Sharifipour , S. Shams , M. Esmkhani , J. Khodadadi , R. Fotouhi-Ardakani , A. Koohpaei , et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* , 20 ( 2020 ) , p. 646 , 10.1186 / s12879-020-05374. Acesso em 15 setembro 2021.
22. FALCONE, Marco et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. 2020. DOI: 10.1093 / jac / dkaa530. Acesso em 26 março 2021.
23. Gamberini, L., Tonetti, T., Spadaro, S. et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. *J intensive care* 8, 80 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00499-4>. Acesso em 15 setembro 2021.
24. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020; S1198-743X (20) 30450-X. DOI: 10.1016 / j.cmi.2020.07.041. Acesso em 02 setembro 2021.
25. Gerberding, J. L. (2020). Antibiotic resistance: the hidden threat lurking behind Covid19. *STAT*, March, 23. Acesso em 09 de junho 2021.

26. Giacobbe, DR, Battaglini, D., Enrile, EM, Dentone, C., Vena, A., Robba, C., Ball, L., Bartoletti, M., Coloretti, I., Di Bella, S., Di Biagio, A., Brunetti, I., Mikulska, M., Carannante, N., De Maria, A., Magnasco, L., Maraolo, AE, Mirabella, M., Montrucchio, G., Patroniti, N., Bassetti, M. (2021). Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Medicine* , 10 (4), 555. <https://doi.org/10.3390/jcm10040555>. Acesso em 03 setembro 2021.
27. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, Menendez R, Bonastre J. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care*. 2012 May 23;16(3):R93. doi: 10.1186/cc11357. PMID: 22621676; PMCID: PMC3580639. Acesso em 09 setembro 2021.
28. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1545-1546. doi: 10.1001/jama.2020.4031. PMID: 32167538. Acesso em 26 agosto 2021.
29. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55(5): 2000547. PubMed PMID: 32217650. Acesso em 17 agosto 2021.
30. Gutiérrez JMM, Borromeo AR, Dueño AL, Paragas ED Jr, Ellasus RO, Abalos-Fabia RS, Abriam JA, Sonido AE, Hernandez MA, Generale AJA, Sombillo RC, Lacanaria MGC, Centeno MM, Laoingco JRC, Domantay JAA. Clinical epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients: protocol for a large-scale systematic review and planned meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Jul 20;8(1):180. doi: 10.1186/s13643-019-1080-y. PMID: 31325967; PMCID: PMC6642735. Acesso em 03 setembro 2021.
31. Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020). COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clinical*

Microbiology and Infection DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.  
Acesso em 26 março 2021.

32. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):181-6. doi: 10.7883/yoken.JJID.2014.282. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25672347. Acesso em 03 setembro 2021.
33. Institute for Healthcare Improvement [homepage da internet]. 5 million lives campaign. getting started kit: prevent ventilator-associated pneumonia - how-to guide. Cambridge (Massachusetts): Institute for Healthcare Improvement; 2008 Jan. Disponível em <<http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventVAP.aspx>> Acesso em 06 setembro 2021.
34. Ippolito, M; Misseri, G; Catalisano, G; Marino, C; Ingoglia, G; Alessi, M; Consiglio, E; Gregoretti, C; Giarratano, A; Cortegiani, Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibióticos* 2021 , 10 , 545. Acesso em 15 setembro 2021.
35. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Blak R, Bramley AM. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015; 373 (5): 415–427. Acesso em 17 agosto 2021.
36. Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9 ( 1 ): 154. 10.1186 / s13756-020-00820-8. Acesso em 02 setembro 2021.
37. Klein, E. Y., Monteforte, B., Gupta, A., Jiang, W., May, L., Hsieh, Y. H., & Dugas, A. (2016). The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and*

other respiratory viruses, 10 (5), 394 - 403. DOI: 10.1111 / irv.12398. Acesso em 09 de junho 2021.

38. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? J Microbiol Immunol Infect. 2020. DOI: 10.1016 / j.jmii.2020.05.013. Acesso em 27 março 2021
39. Lais M. Silva, Lucia Calich, Eduardo Q. Cunha, Mirella A. Cunha, Surto de Colonização/Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em UTI de pacientes com COVID-19: Descrição de casos e medidas adotadas, The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Volume 25, Supplement 1, 2021. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.101369. Acesso em 18 maio 2021.
40. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. Dezembro de 2020; 26 (12): 1622-1629. doi: 10.1016 / j.cmi.2020.07.016. Epub 2020, 22 de julho. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079. Acesso em 06 setembro 2021.
41. Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 27(4), 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>. Acesso em 07 setembro 2021.
42. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>. Acesso em 29 março 2021.

43. Lauretani F, Ravazzoni G, Roberti MF, Longobucco Y, Adorni E, Grossi M, De Iorio A, La Porta U, Fazio C, Gallini E, Federici R, Salvi M, Ciarrocchi E, Rossi F, Bergamin M, Bussolati G, Grieco I, Bróccoli F, Abobrinha I, Ielo G, Morganti S, Artoni A, Arisi A, Tagliaferri S, Maggio M. Assessment and treatment of older individuals with COVID 19 multi-system disease: Clinical and ethical implications. *Acta Biomed.* 11 de maio de 2020; 91 (2): 150-168. doi: 10.23750 / abm.v91i2.9629. PMID: 32420939; PMCID: PMC7569659. Acesso em 07 setembro 2021.
44. Lima JLDC, Alves LR, Paz JNPD, Rabelo MA, Maciel MAV, Moraes MMC. Analysis of biofilm production by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017. doi: 10.5935 / 0103-507X.20170039. Acesso em 26 abril 2021.
45. Luana Kamila Castilho Rodrigues, Camylla Felix Soares, Júlia Teixeira Ton, Neurisvania Soares, Renata Rodrigues Peixoto, Stella Ângelo Zimmerli, Mariana Pinheiro Vasconcelos, Perfil bacteriano de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva no centro de medicina tropical de Rondônia durante a pandemia da COVID-19, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 25, Supplement 1, 2021. DOI: 10.1016 / j.bjid.2020.101428. Acesso em 17 agosto 2021.
46. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, Cerpa M, Joseph GA, Maki G, Zervos MJ, Dely P, Boncy J, Sati H, Rio AD, Ramon-Pardo P. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021 março; 104: 250-254. doi: 10.1016 / j.ijid.2020.12.087. Epub 2021 9 de janeiro. PMID: 33434666; PMCID: PMC7796801. Acesso em 31 agosto 2021.
47. Luo W, Xing R, Wang C. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of intensive care unit patients within 90 days and 180 days. *BMC Infect Dis.* 15 de julho de 2021; 21 (1): 684. doi: 10.1186 / s12879-021-06383-2. PMID: 34266399; PMCID: PMC8280627. Acesso em 03 setembro 2021.

48. Luyt, CE., Sahnoun, T., Gautier, M. et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann. Intensive Care* 10, 158 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00775-4>. Acesso em 15 setembro 2021.
49. Maes, M., Higginson, E., Pereira-Dias, J. et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 25, 25 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>. Acesso em 15 setembro 2021.
50. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med.* 2015 Aug;127(6):607-15. doi: 10.1080/00325481.2015.1074030. Acesso em 30 de maio 2021.
51. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55(4):2000607. Acesso em 03 setembro 2021.
52. Takwa E. Meawed, Sherweet M. Ahmed, Sherif M.S. Mowafy, Ghada M. Samir, Reham H. Anis, Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave, *Journal of Infection and Public Health*, 2021, ISSN 1876-0341. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.003>. Acesso em 15 setembro 2021.
53. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K. Diagnóstico e tratamento de adultos com pneumonia adquirida na comunidade. Uma diretriz oficial de prática clínica da sociedade torácica americana e da sociedade de doenças infecciosas da América. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (7): e45 – e67. Acesso em 17 agosto 2021.
54. Nieuwlaat, Robby et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. DOI: 10.1093 / cid / ciaa773. Acesso em 02 de junho 2021.

55. Nori P, Szymczak W., Puius Y, Sharma A, Cowman K., Gialanella P, et al. Co-patógenos emergentes: New Delhi Metallo-beta-lactamase, produtoras de infecções por Enterobactérias em pacientes com COVID-19 da cidade de Nova York. *Int J Antimicrob Agents* . 2020; 106179 : 106179. 10.1016 / j.ijantimicag.2020.106179. Acesso em 02 setembro 2021.
56. N. Safdar , CJ Crnich , DG Maki The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia and its relevance to the development of effective prevention strategies. 2005. Acesso em 26 agosto 2021.
57. Nseir, S., Martin-Loeches, I., Pova, P., Metzeld, M., Du Cheyron, D., Lambiotte, F., Tamion, F., Labruyere, M., Makris, D., Boule Geronimi , C., Pinetonde Chambrun, M., Nyunga, M., Pouly, O., Mégarbane, B., Saade, A., Gomà, G., Magira, E., Llitjos, JF, Torres, A., Ioannidou, I., grupo de estudo coVAPid (2021). Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Critical care (London, England)* , 25 (1), 177. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03588-4>. Acesso em 15 setembro 2021.
58. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol*. 2014 May-Jun;20(3):152-61. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rppneu.2014.01.002. Acesso em 02 de junho 2021.
59. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2021). Disponível em <<https://covid19.who.int/>> Acesso em 27 setembro 2021.
60. Porretta AD, Baggiani A, Arzilli G, Casigliani V, Mariotti T, Mariottini F, et al. Aumento do risco de aquisição de Enterobacterales resistentes a carbapenem (NDM-CRE) produtores de metalo-beta-lactamase de Nova Déli entre uma coorte de pacientes com COVID-19 em um hospital universitário na Toscana, Itália. *Patógenos*.2020; 9 (8): 635. 10.3390 / pathogens9080635. Acesso em 02 setembro 2021.

61. Priscilla Karen de Oliveira Sá, Sara Almeida Silva, Camila Lopes de Araújo, Géssica Vieira Saraiva Cavalca, Camila Agra Gomes de Lira, Eujessika Katielly Rodrigues Silva, Ingrid Ramalho Leite, Michaela de Miranda Nunes, Raquel Travassos Queiroga Nóbrega, PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM COVID-19: AVALIAÇÃO DAS CULTURAS DE ASPIRADOS TRAQUEAIS, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 25, Supplement 1, 2021. DOI: 10.1016 / j.bjid.2020.101089. Acesso em 09 de junho 2021.
62. Ranzani OT, Forte DN, Forte AC, Mimica I, Forte WC. The value of antibody-coated bacteria in tracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a case-control study. *J Bras Pneumol*. 2016. DOI <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000244>. Acesso em 15 maio 2021.
63. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, et al. Risks of mechanically associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus disease 19. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 699. Acesso em 15 setembro 2021.
64. Rawson, TM, Moore, LS, Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., & Holmes, A. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance (2020). Acesso em 22 de maio 2021.
65. Rodrigues ME, Lopes SP, Pereira CR, Azevedo NF, Lourenço A, Henriques M, Pereira MO. Polymicrobial Ventilator-Associated Pneumonia: Fighting In Vitro *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* Biofilms with Antifungal-Antibacterial Combination Therapy. *PLoS One*. 2017 Jan 23;12(1):e0170433. doi: 10.1371/journal.pone.0170433. PMID: 28114348; PMCID: PMC5256963. Acesso em 17 agosto 2021.

66. Rong-Hui Du, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, Guo GY, Du J, Zheng CL, Zhu Q, Hu M, Li XY, Peng P, Shi HZ. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. Acesso em 17 agosto 2021.
67. Rouyer M, Strazzulla A, Youbong T, Tarteret P, Pitsch A, de Pontfarcy A, Cassard B, Vignier N, Pourcine F, Jochmans S, Monchi M, Diamantis S. Pneumonia associada ao ventilador em COVID-19 Pacientes: A Coorte retrospectiva Estude. *Antibióticos* . 2021; 10 (8): 988. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080988>. Acesso em 15 setembro 2021.
68. Rouzé, A., Martin-Loeches, I., Pova, P. et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 47, 188–198 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>. Acesso em 15 setembro 2021.
69. Silva, Sabrina Guterres da, Nascimento, Eliane Regina Pereira de Salles, Raquel Kuerten de. Ventilator-associated pneumonia: discourse of professionals about prevention. *Escola Anna Nery* [online]. 2014, v. 18, n. 2 [Acessado 9 Setembro 2021], pp. 290-295. ISSN 2177-9465. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20140042>. Acesso em 09 setembro 2021.
70. Simone Cristina Soares Brandão, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Júlia de Oliveira Xavier Ramos, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *J. Vasc. Bras.* 19, 2020. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>. Acesso em 09 setembro 2021.
71. S. Hughes , O. Troise , H. Donaldson , N. Mughal , L. Moore. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective

cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* , 26 (10) (2020) , pp. 1395 - 1399 , 10.1016 / j.cmi.2020.06.025. Acesso em 15 setembro 2021.

72. Spervovasilis, N., & Kofteridis, D. (2020). COVID - 19 and antimicrobial stewardship: What is the interplay? *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-6. doi: 10.1017 / ice.2020.246 Acesso em 10 de abril 2021.

73. Tejo, A.M et al, CARACTERIZAÇÃO MICROBIOLÓGICA DAS PNEUMONIAS BACTERIANAS EM PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19, 2021. doi: 10.1016/j.bjid.2020.101080. Acesso em 18 agosto 2021.

74. Teresa Nebreda-Mayoral, María Antonia Miguel-Gómez, Gabriel Alberto March-Rosselló, Lucía Puente-Fuertes, Elena Cantón-Benito, Ana María Martínez-García, Ana Belén Muñoz-Martín, Antonio Orduña-Domingo, 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*, 2020. Acesso em 05 agosto 2021.

75. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med* . 2020; 9 (9): E 2744. 10.3390 / jcm9092744. Acesso em 02 setembro 2021.

76. Tuon FF, Gortz LW, Penteadó-Filho SR, Soltoski PR, Hayashi AY, Miguel MT. Bacteriological study of bronchoalveolar lavage in the antibiotic management of suspected ventilator-associated pneumonia of patients in surgical intensive care units. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Acesso em 23 agosto 2021.

77. Vincent JL, de Souza Barros D, Cianferoni S. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia: an update. *Drugs*. 2010 Oct 22;70(15):1927-44. doi: 10.2165/11538080-000000000-00000. PMID: 20883051. Acesso em 03 setembro 2021.

78. Violeta Esteban Ronda et al. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-COV-2, *Medicina Clínica*, 2021. doi: 10.1016 / j.medcli.2021.01.002. Acesso em 17 agosto 2021.
79. Woske HJ, Röding T, Schulz I, Lode H. Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care*. 2001;5(3):167-73. <http://dx.doi.org/10.1186/cc1017>. Acesso em 17 setembro 2021.
80. Y. Fu , Q. Yang , M. Xu , H. Kong , H. Chen , Y. Fu , et al. Secondary Bacterial Infections in Critical Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* , 7 (6) (2020) , Artigo ofaa220, 10.1093/ofid/ofaa220. Acesso em 15 setembro 2021.
81. Zhongliang Wang, Bohan Yang, Qianwen Li, Lu Wen, Ruiguang Zhang, Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China, *Clinical Infectious Diseases* , Volume 71, Issue 15, 1st August 2020, Pages 769-777, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>. Acesso em 27 junho 2021.
82. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em 27 junho 2021.
83. Xiaobo Yang et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5). Acesso em 17 agosto 2021.

