

AVALIAÇÃO DE COINFECÇÃO ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA.

Nathalia Braz Vieira¹

Melissa de Freitas Cordeiro Silva²

1. Acadêmica do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Salesiano, Vitória/ES.
2. Professora do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Salesiano, Vitória/ES.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diversos procedimentos de rotina no hospital são responsáveis por tornar um paciente susceptível às infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS). A exemplo, tem-se a ventilação mecânica, que é utilizada na maioria dos pacientes graves com COVID-19. O conhecimento dos microrganismos nessas infecções é fundamental para a tomada de decisão terapêutica. **OBJETIVO:** Verificar a incidência de microrganismos nas amostras de aspirado traqueal em pacientes com COVID-19 internados em UTI'S de um hospital de Cariacica/ES, quais espécies microbianas mais frequentes e a relação do crescimento microbiano com a evolução dos pacientes. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo observacional de prontuários com amostras de aspirado traqueal coletadas de pacientes positivos para COVID-19 internados no ano de 2020 nas UTIs do hospital. Foi avaliado a presença de coinfeção, o crescimento microbiano e as espécies observadas. Também foi realizada a correlação do crescimento microbiano e a evolução dos pacientes através do teste exato de Fisher. **RESULTADOS/DISSCUSSÕES:** Observou-se uma taxa de 58% de coinfeções em aspirado traqueal, sendo a espécie *Pseudomonas aeruginosa* a mais frequente. Não houve relação positiva entre coinfeção e a evolução dos pacientes. **CONCLUSÃO:** A coinfeção é um agravante comum em pacientes submetidos à ventilação mecânica, porém não está fortemente associada a óbitos em pacientes com COVID-19 grave de Cariacica/ES.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several routine hospital procedures are responsible for making a patient susceptible to infections. For example, there is mechanical ventilation, which is used in most critically ill patients with COVID-19. Knowledge of the microorganisms in these infections is essential for therapeutic decision-making. **OBJECTIVE:** To verify the incidence of microorganisms in tracheal aspirate samples in patients with COVID-19 admitted to the ICU of a hospital in Cariacica/ES, which microbial species are more frequent and the relationship of microbial growth with the evolution of patients. **METHODOLOGY:** An observational study of medical records was carried out with tracheal aspirate samples collected from COVID-19

positive patients admitted in 2020 in the hospital's ICUs. The presence of coinfection, microbial growth and observed species were evaluated. The correlation of microbial growth and patient evolution was also performed using Fisher's exact test. **RESULTS/DISCUSSIONS:** There was a 58% rate of coinfections in tracheal aspirates, with the species *Pseudomonas aeruginosa* being the most frequent. There was no positive relationship between coinfection and patient outcome. **CONCLUSION:** Co-infection is a common aggravating factor in patients undergoing mechanical ventilation, but it is not strongly associated with death in patients with severe COVID-19 from Cariacica/ES

INTRODUÇÃO

Diversos procedimentos de rotina no hospital são responsáveis por tornar um paciente susceptível às infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS). A exemplo, tem-se a ventilação mecânica que é um método utilizado para o suporte na respiração do paciente quando há insuficiência respiratória aguda ou crônica ¹, como é o caso da maioria dos pacientes que evoluem para forma grave da doença ocasionada pelo novo Coronavírus SARS-Cov-2, caracterizando a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ².

Os pacientes com COVID-19 que desenvolvem a forma grave da doença, tem normalmente os níveis de citocinas pro-inflamatórias alterados, esse aumento está relacionado com diversos problemas, como a insuficiência respiratória. O tratamento nos casos graves é feito com medicação específica e o uso de oxigenoterapia por ventilação mecânica. Isto aumenta o risco de coinfeções bacterianas e fúngicas nos pacientes graves com COVID-19 podendo contribuir com o tempo de internação e maior risco de mortalidade ³.

O diagnóstico e tratamento dessas infecções tem como auxílio culturas quantitativas e qualitativas de amostras de aspirado traqueal. Estas amostras são muito utilizadas para a determinar a terapia antimicrobiana adequada nessas infecções, possibilitando escolha adequada e o uso racional de antibiótico o que reforça a necessidade de conhecimento dos microrganismos para a tomada de decisões terapêuticas. ⁴

O objetivo deste trabalho foi verificar a incidência de microrganismos nas amostras de aspirado traqueal em pacientes com COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI'S) de um hospital de situado no município de Cariacica, Espírito Santo, Brasil, quais espécies microbianas mais frequentes e a relação do crescimento microbiano com a evolução dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal.

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Salesiano (Unisaes) com número CAAE 48732521.1.0000.5068.

O estudo foi realizado em um hospital de alta complexidade situado no município de Cariacica do estado do Espírito Santo.

A pesquisa clínica procedeu através de um estudo observacional de prontuários de pacientes internados entre março e dezembro de 2020 nas UTÍ's do hospital.

Foram inclusos no estudo pacientes que tiveram amostras de aspirado traqueal coletada nas UTÍ's classificadas específicas para pacientes com COVID-19, com exame de RT-PCR positivo para COVID-19.

Os dados iniciais de triagem de amostras de aspirado traqueal foram fornecidos através de planilhas pelo setor de microbiologia do hospital. Primeiramente retirou-se as amostras coletadas das UTÍ's que não eram classificadas exclusivas para COVID-19. Em seguida realizou-se a revisão dos prontuários dos demais pacientes, verificando a presença de exame de RT-PCR positivo para COVID-19.

Posteriormente para cada paciente que atendeu os critérios da pesquisa foram extraídos dos prontuários a idade, o sexo e a sua evolução para alta, óbito ou transferência.

Classificou-se os microrganismos isolados das amostras de aspirado traqueal conforme a coloração diferencial de GRAM, sendo distribuídos em: Bacilos Gram Negativos, Cocos Gram positivo, leveduras/fungos, amostras com dois isolado e amostras sem crescimento microbiano. Também foi realizado a quantificação de cada espécie de microrganismo isolado das amostras de aspirado traqueal e quantidade de coleta de amostras de aspirado traqueal no ano de 2020 de acordo com os meses, entre os pacientes inclusos. Realizou-se também a associação entre cultura positiva e evolução dos pacientes.

Os dados foram organizados em tabelas e gráficos utilizando o programa Excel. A análise estatística para avaliação de associação entre cultura positiva e evolução do paciente foi realizada utilizando o teste exato de Fisher por meio do software GRAPHPRAD PRISM V5. Foi considerado significativo P-valor < 0.05.

RESULTADOS

A população totalizou 117 pacientes, sendo estes 71% do sexo masculino enquanto 39% pertenciam ao sexo feminino. A média de idade dos pacientes incluídos foi de 71 anos, variando entre 23 à 99 anos.

Com relação a coleta de amostras de aspirado traqueal dos pacientes, foram coletadas 288 amostras de aspirado traqueal, dessas 121 (42%) não tiveram nenhum crescimento microbiano, dentre as amostras que tiveram crescimento microbiano, segundo a classificação de GRAM, obtiveram-se 124 isolados bacilos GRAM negativos, 3 leveduras/fungos e 10 Cocos GRAM positivos, além disso, a amostragem contou com 30 culturas mistas (tabela 1).

Tabela 1: Relação de Microrganismos isolados classificados conforme a coloração diferencial de GRAM em paciente com COVID-19.

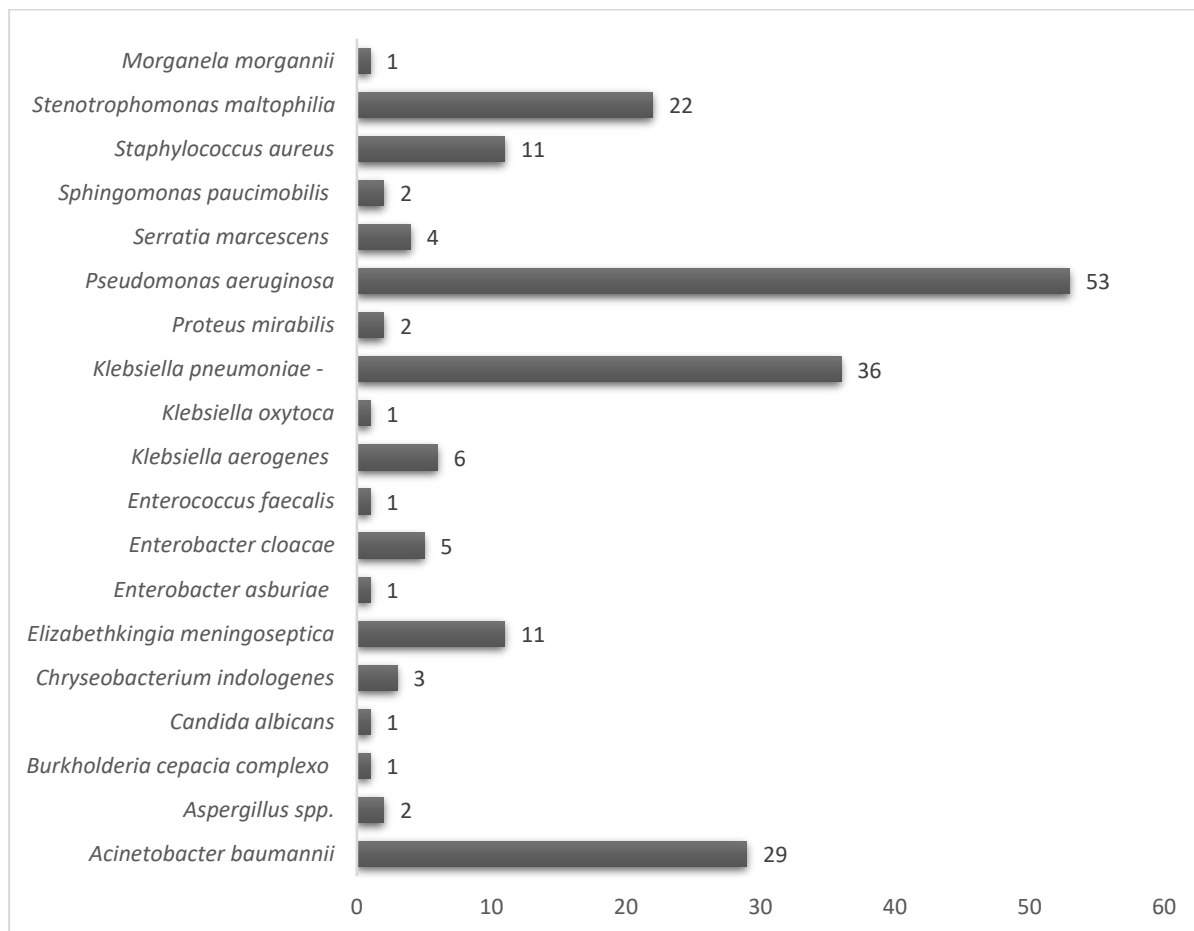
CLASSIFICAÇÃO COLORAÇÃO	
DIFERENCIAL DE GRAM	N %
BACILOS GRAM NEGATIVOS	124 (43,05)
COCOS GRAM POSITIVOS	10 (3,48)
FUNGO/LEVEDURA	3 (1,04)
CULTURA MISTA	30 (10,41)
AMOSTRAS SEM CRESCIMENTO	121 (42,01)
TOTAL	288 (100)

Fonte: Elaboração própria.

O conjunto amostral de isolados microbianos contou com 19 espécies de microrganismos, dentre essas observou-se que a *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada em um maior número de amostras de aspirado traqueal, seguido pela *Klebsiella pneumoniae*. (figura 1)

Também foi possível observar 22 amostras positivas para beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), 7 isolados *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e 24 isolado foram identificados como *Klebsiella pneumoniae* – produtor potencial de carbapenemase (KPC).

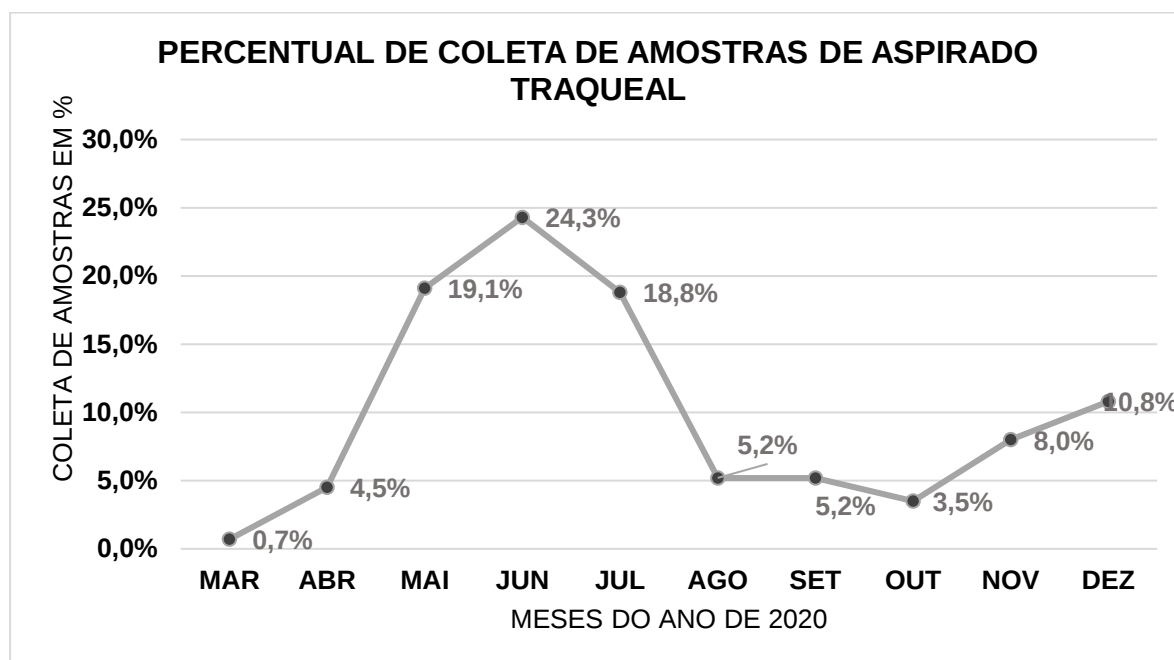
Figura 1: Distribuição de espécie de microrganismos isolados das amostras de aspirado traqueal coletado dos pacientes internados nas UTI's diagnósticos com COVID-19.



Fonte: elaboração própria, 2021.

Com relação aos meses do ano, o mês de Junho teve a maior taxa de coleta de amostras de aspirado traqueal e o mês de Março, sendo este o primeiro mês de relato de casos desse estudo, teve o menor percentual de coleta como demonstrado na (figura 2).

Figura 2: Percentual da coleta de amostras de aspirado traqueal, em pacientes com COVID-19 nas UTI's de estudo no decorrer dos meses no ano de 2020.



Fonte: elaboração própria, 2021.

Após a análise estatística (tabela 2), observou-se que o *P-Valor* foi de 0,064 não mostrando uma associação positiva entre evolução do paciente e presença de microrganismos no aspirado traqueal, segundo o teste exato de Fisher.

Tabela 2: Associação entre o crescimento de microrganismos isolados em amostras de aspirado traqueal e a taxa óbitos e alta.

EVOLUÇÃO DO PACIENTE	N	%	CULTURAS NEGATIVAS (%)	CULTURAS POSITIVAS (%)	<i>P-Valor</i>
ALTA	119	42,5	56(49,56)	63(37,72)	0,064

ÓBITO	161	57,5	57(50,44)	104 (62,27)
Total	280	100	113(100)	167(100)

Fonte: elaboração própria, 2021.

DISCUSSÕES:

A ligação do vírus Sars cov 2 nas células das vias aéreas inferiores acontece através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), essa enzima é encontrada abundantemente no trato respiratório⁵. Nos pacientes graves com COVID-19, os níveis de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias se encontram em estado aumentado, formando a “tempestade de citocinas”. Esse aumento exagerado causa danos aos tecidos, principalmente aos tecidos pulmonares, comprometendo a função desses órgãos, podendo causar a insuficiência respiratória⁶. Quando há insuficiência respiratória é utilizada a ventilação mecânica como um dos tratamentos, porém o uso da ventilação mecânica aumenta a chances de coinfeções, que estão diretamente relacionadas com o aumento da taxa de mortalidade e o maior tempo de internação do paciente³.

No presente trabalho observou-se que, dentre os pacientes analisados a maior parte da população foi composta por pacientes do sexo masculino totalizando 71% da amostragem e a média de idade foi de 71 anos corroborando com outros estudos⁷. O percentual elevado de pacientes do sexo masculino pode ser explicado através das diferenças entre o sistema imune de homens e mulheres. As mulheres possuem maior quantidade de células TCD4+ e maior atividade das células TCD8+, o que permite um melhor desempenho no combate a infecções, como a COVID-19⁸.

Com relação a classificação de GRAM, observou-se que dentre os isolados 43% eram Bacilos gram negativos (BNG's), corroborando com outros estudos semelhantes⁹. As bactérias GRAM negativas possuem 3 camadas principais sendo elas: membrana celular interna, membrana celular externa e ainda a parede celular do peptidoglicano com cadeias peptídicas parcialmente reticuladas, essa morfologia das bactérias GRAM possibilita uma maior resistência aos antibióticos, isso justifica a importância da avaliação precoce de amostras de aspirado traqueal para melhor condução dos casos^{10,11}.

Outro fator que influencia na resistência aos antibióticos atuais e consequentemente no agravamento das infecções são os mecanismos de resistências bacterianas, que dificultam o tratamento dos pacientes, aumentando tempo de internação e o custo¹². Alguns exemplos de mecanismos de resistência são: a alteração da permeabilidade, em que a membrana do microrganismo perde porinas impedindo a passagem de antimicrobianos; alteração do sítio

de ação do antimicrobiano; as bombas de efluxos que jogam os antimicrobianos para fora da célula bacteriana; a degradação dos antimicrobianos através da produção de enzimas e a transferência dos genes de resistências¹³, no presente trabalho observou-se a presença beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), e *Klebsiella pneumoniae* produtor potencial de carbapenemase (KPC), ambas atuam produzindo enzimas que degradam um número considerável de antibióticos e o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) que atua com o mecanismo de resistência de alteração da permeabilidade da membrana através de produção da proteínas ligadoras da penicilina^{14, 15, 16}.

Nos dados coletados observou-se que a maior parte dos isolados pertenciam a espécie *Pseudomonas aeruginosa*, seguido pela espécie *Klebsiella pneumoniae* e em terceiro lugar a espécie *Acinetobacter baumannii*. Ambas as espécies, podem adquirir mecanismos de resistências fatais, e estão entre os microrganismos considerados de prioridade 1 - crítico, para a criação de novos antibióticos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁷.

A espécie *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno considerado comum em infecções relacionadas ao uso de ventilação mecânica, ela também é considerada a maior causa de mortalidade em pacientes imunocomprometidos¹⁸, como os pacientes graves com COVID-19 internados em UTI'S. Essa espécie tem diversos mecanismos de resistências que contribuem para a sua fácil disseminação, dentre eles destaca-se a presença da porina de canais OprF mais fechados, explicando a baixa permeabilidade da espécie, além disso essa porina está relacionada com a produção de biofilme pelas *Pseudomonas*, sendo este outro mecanismo de resistência importante dessa espécie¹⁹.

Segundo o painel COVID-19 do estado do Espírito Santo²⁰, no dia 28 de Junho de 2020 foram confirmados 2008 casos de COVID-19 em um só dia, sendo o período entre os meses de Junho e Agosto considerado o primeiro pico de pacientes positivo para o vírus Sars cov2 no Espírito Santo, neste mesmo período também ocorreu o primeiro pico de incidências de mortes por COVID-19 no Espírito Santo, estes dados corroboram com a taxa de 24% de coleta de amostras de aspirado traqueal no mês de Junho, sendo essa a maior taxa de coleta de amostras de aspirado traqueal em pacientes com COVID-19 nas UTI's desse estudo.

No presente estudo não se observou associação positiva entre coinfeção microbiana e óbito dos pacientes COVID-19 internados em UTI, diferentemente, (Liu, 2021)²¹ em pacientes chineses, relatou associação entre suspeita de coinfeção bacteriana e morte do paciente, assim como, (Soriano, 2021)²² encontrou relação positiva entre infecção bacteriana e óbito dos pacientes, na Espanha. A diferença dos resultados observados pode ser devido ao período de coleta dos dados. Ambos os trabalhos adotaram períodos curtos de coleta enquanto o presente trabalho utilizou dados de todo o ano de 2020, incluindo épocas de alta incidência de casos e de média ou baixa.

CONCLUSÃO:

A ventilação mecânica é um procedimento frequente em casos de COVID-19 grave e que pode aumentar as chances de coinfeções bacterianas. O conhecimento dos microrganismos é fundamental para auxiliar na tomada de decisão terapêutica. O trabalho mostrou uma taxa de 58% de coinfeções em aspirado traqueal, sendo a espécie *Pseudomonas aeruginosa* a mais frequente. Não se observou relação entre coinfeção e a evolução dos pacientes. Pretende-se em futuros estudos, aumentar o grupo amostral e incluir a análise de pacientes diagnosticados com pneumonia associada a ventilação mecânica

REFERÊNCIAS

1. Recomendações brasileira de ventilação mecânica 2013. Parte I. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2014, v. 40, n. 4. pp. 327-363. Disponível em / Available in: < SciELO - Brasil - Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I >. Acesso em / Access in: 30, Outubro de 2021.
2. Escosteguy CC, Eleuterio TA, Pereira AGL, Marques MRVE, Brandão AD, Batista JPM. COVID-19: estudo seccional de casos suspeitos internados em um hospital federal do Rio de Janeiro e fatores associados ao óbito hospitalar. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 30, n. 1, 2020. Disponível em / Available in: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222021000100301&lng=en&nrm=iso>. Acesso em / Access in: 22, Março 2021.
3. Branco A, Lourençone EMS, Monteiro AB, Fonseca JP, Blatt CR, Caregnato RCA. Educação para prevenir pneumonia associada ao ventilador na unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Enfermagem. 2020, v. 73, n. 6. Disponível em / Available in: < SciELO - Brasil - Education to prevent ventilator-associated pneumonia in intensive care unit Education to prevent ventilator-associated pneumonia in intensive care unit >. Acessado em / Access in: 31, Outubro de 2021.
4. Corrêa RA, Luna CM, Anjos JCFV, Barbosa EA, Cláudia Juliana de Rezende CJ, Rezende AP, et al. Cultura quantitativa de aspirado traqueal e lavado broncoalveolar no manejo de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 40, p. 643-651, 2014. Disponível em / Available in: <SciELO - Brasil - Cultura quantitativa de amostras de fluidos endotraqueal aspirados e BAL no manejo de pacientes com pneumonia associada ao ventilador: um ensaio clínico randomizado* ** Cultura quantitativa de amostras de fluido endotraqueal aspirado e BAL no manejo de pacientes com pneumonia associada ao ventilador: um ensaio clínico randomizado* **> Acesso em / Access in: 02, Novembro 2021.

5. dos Reis AFC, Lacerda ACG, Silva VF, Rosa ML, Pereira HBM, & da Silva Parrini KCM. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA SEPSE POR SARS-COV-2. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA SEPSE POR SARS-COV-2, 1-388. Disponível em/ Available in: < <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7245/7107> >. Acesso em/ Access in: 08 Novembro 2021.

6. Accorsi DX, dos Santos IAM, Accorsi JX, Bohac S, & Chin CM. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. 2020. Ulakes Journal of Medicine, 1. 2020 Disponível em/ Available in: <COVID-19 e o Sistema Nervoso Central | ULAKES JOURNAL OF MEDICINE >. Acesso em/ Access in: 08 Novembro 2021.

7. de Oliveira SPK, Silva SA, de Araújo CL, Cavalca GVS, de Lira CAG, Silva EKR, Nóbrega RTQ. Pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes com covid-19: avaliação das culturas de aspirados traqueais. 2021. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 25, 101089. Disponível em/ Available in: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7936777/>>. Acesso em/ Access in: 10 Novembro 2021.

8. dos Reis DM, Gama LPSR, Teixeira IA, de Paula FGP, Ferreira NN, Oliveira RF, Silva CL. A influência dos hormônios sexuais na resposta imunológica da COVID-19: uma revisão integrativa. 2021. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 13(11), e9073-e9073. Disponível em/ Available in: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/9073/5556>>. Acesso em/ Access in: 10 Novembro 2021.

9. Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Hallal RC, & Moreira JDS. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 30, 540-548. Disponível em /Available in: < <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/833cbTLPwM7SPSqMc7p3RNL/?lang=pt#> >. Acesso em/ Access in: 10 Novembro 2021.

10. Oplustil C.P.; Zoccoli C.M., Tobouti N.R, Sinto S.I. Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2010.

11. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, Trautmann M. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria?. 2017. GMS hygiene and infection control, 12. Disponível em/Available in: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388835/>>. Acesso em/ Access in: 10 Novembro 2021.

12. da Costa ALP, Junior ACSS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP), v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

Disponível em/Available in: < Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura | da Costa | Estação Científica (UNIFAP)> Acesso em/ Access in: 25 de Mar de 2021

13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Módulo 3: Resistência Microbiana – Mecanismos e Impactos Clínicos, 2007. Disponível em/Available in: <Módulo 3: Resistência Microbiana - Mecanismos e Impacto Clínico (anvisa.gov.br)> Acesso em/ Access in: 23 de Novembro de 2021.

14. Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2010, v. 46, n. 1, pp. 23-27. Disponível em/Available in: <SciELO - Brasil - Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar>. Acesso em/ Access in: 24 Novembro 2021.

15. Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, d'Azevedo PA. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2009, v. 84, n. 5, pp. 501-506. Disponível em/Available in: <SciELO - Brasil - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade>. Acesso/ Access in: 24 Novembro 2021.

16. Araújo LDLC, Azevedo FHC. Estudo da enzima beta-lactamase e sua relação com a resistência aos antibióticos. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e663974594-e663974594, 2020. Disponível em/Available in: < SciELO - Brasil - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade>. Acesso/ Access in: 24 Novembro 2021.

17. Tacconelli E, Magrini N, Kahlmeter G, Singh N. Lista de prioridade global de bactérias resistentes a antibióticos para orientar a pesquisa, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos. 2017. Organização Mundial da Saúde, 27, 318-327. Disponível em/ Available in: < WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf> Acesso em/Access in: 16 de Novembro de 2021

18. Barbier F, Andreumont A, Wolff M, Bouadma L. Pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada ao ventilador: avanços recentes na epidemiologia e na gestão. 2013 *Opinião atual na medicina pulmonar*. 19(3), 216-228. Disponível em/ Available in: <

Pneumonia adquirida no hospital e pneumo associado ao respirador... : Opinião atual em Medicina Pulmonar (lww.com) >. Acesso em/Access in: 16 Novembro 2021.

19. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Resistência a antibióticos em *Pseudomonas aeruginosa*: mecanismos e estratégias terapêuticas alternativas. 2019. *Avanços da biotecnologia*, 37(1), 177-192. Disponível em/ Available in: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975018301976>

> Acesso em/Access in: 16 de Novembro de 2021.

20. Governo do Estado do Espírito Santo. PAINEL COVID-19 – ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. 2021. Disponível em/ Available in: <COVID-19 - Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo (coronavirus.es.gov.br)>. Acesso em/Access in: 23 Novembro 2021.

21. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Características clínicas e tratamento de antibióticos em pacientes com infecção bacteriana suspeita com COVID-19. 2021. *Imunofarmacologia internacional*, 90,107157. Disponível em/ Available in: < Tratamento de características clínicas e antibióticos em pacientes com infecção bacteriana suspeita com COVID-19 - ScienceDirect>. Acesso em/Access in: 23 Novembro 2021.

22. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, de Pablo R. Baixa incidência de co-infecção, mas alta incidência de infecções adquiridas pela UTI em pacientes gravemente doentes com COVID-19. 2021. *O Diário da Infecção*. Disponível em/ Available in: <Baixa incidência de co-infecção, mas alta incidência de infecções adquiridas na UTI em pacientes gravemente doentes com COVID-19 ([nih.gov](https://www.nih.gov))>. Acesso em/Access in: Acesso em: 23 Novembro 2021.