

Associação da COVID-19 às superinfecções e coinfeções bacterianas multirresistentes: revisão integrativa

Association of COVID-19 to multidrug-resistant bacterial superinfections and coinfections: an integrative review

Adriano Ramos Pereira Filho¹ , Alessandra Navarini² , Lycia Mara Jenné Mimica² 

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença pandêmica que pode estar relacionada a eventos concomitantes ou secundários à sua manifestação, como as coinfeções e superinfecções bacterianas. Outro aspecto relevante nessa hipótese é a participação de agentes multirresistentes no cuidado em saúde e no uso consciente dos antibacterianos. **Objetivo:** Descrever os agentes participantes nas coinfeções e (ou) superinfecções bacterianas multirresistentes associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados conforme a literatura científica de março de 2020 a junho de 2021. **Método:** Revisão integrativa (RI) da literatura, descritiva e estruturada conforme as suas seis fases características. Para tal, o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a PubMed foram nossas bases de busca. **Resultados:** Esta RI obteve estudos de diferentes métodos e países que realçaram uma importante participação de pacientes do sexo masculino com COVID-19, bem como o uso de imunossuppressores, imunomoduladores e antibióticos previamente as infecções bacterianas multirresistentes. As bactérias Gram-negativas foram evidentes tanto na coinfeção quanto na superinfecção, se destacando pelo seu perfil de resistência principalmente as classes dos beta-lactâmicos, quinolonas, macrolídeos e sulfonamidas; e produtoras das enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), Metallo-beta-lactamases (MBL) e carbapenemases. Nas Gram-positivas presentes se destacaram *Staphylococcus aureus* metilina resistentes (MRSA) e *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina (VRE) com resistência às outras classes analisadas. **Conclusão:** As bactérias Gram-negativas foram mais presentes nos episódios de coinfeção e superinfecção multirresistentes associadas à COVID-19, cujo perfil de resistência abrangeu as classes dos beta-lactâmicos, quinolonas, macrolídeos e sulfonamidas, bem como a produção das enzimas ESBL, MBL e carbapenemase. MRSA e VRE são destaques entre as Gram-positivas identificadas, sendo estas resistentes às outras classes colocadas em análise na amostra.

Palavras-chave: COVID-19, Superinfecção, Coinfeção, Bactérias, Antibacterianos.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a pandemic disease that may be related to concomitant or secondary events to its manifestation, such as bacterial coinfections and superinfections. Another relevant aspect of this hypothesis is the participation of multidrug-resistant agents in health care and the conscious use of antibacterial agents. **Objective:** The aim of this study was to describe the bacteria that participated in multidrug-resistant bacterial coinfections and superinfections associated with COVID-19 in hospitalized patients according to the scientific literature from March 2020 to June 2021. **Method:** Integrative review (IR) of the literature, this descriptive study was structured according to its six characteristic phases. To this end, the Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) and PubMed were our search bases. **Results:** This IR obtained studies from different methods and countries that highlighted an important participation of male patients with COVID-19, as well as the use of immunosuppressants, immunomodulators, and antibiotics prior to multidrug-resistant bacterial infections. The Gram-negative bacteria were evident in coinfection and superinfection, standing out for their resistance profile, especially the classes of beta-lactams, quinolones, macrolides, and sulfonamides, as well as the producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), metallo-beta-lactamases (MBL), and carbapenemases enzymes. In the Gram-positive bacteria present, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VRE) stood out with resistance to the other analyzed classes. **Conclusion:** The Gram-negative bacteria were more present in episodes of coinfection and superinfection multidrug-resistant in COVID-19, whose resistance profile encompassed the classes of beta-lactams, quinolones, macrolides, and sulfonamides, as well as the producers of ESBL, MBL, and carbapenemases enzymes. MRSA and VRE were prominent among the identified Gram-positive bacteria, and they were resistant to other classes analyzed in the sample.

Keywords: COVID-19, Superinfection, Coinfection, Bacteria, Antibacterial agents.

¹Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo, Curso de Graduação em Enfermagem – São Paulo (SP), Brasil.

²Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ciências Patológicas – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Adriano Ramos Pereira Filho. Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 61, 12º andar – Vila Buarque, 01221-020 – São Paulo (SP), Brasil.

E-mail: adrianoramo@hotmail.com

Trabalho recebido: 04/12/2021. Trabalho aprovado: 15/09/2022. Trabalho publicado: 23/11/2022.

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor-Chefe).

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um RNA-vírus zoonótico que se manifestou, pela primeira vez, nas últimas semanas de 2019 em Wuhan, na China, o qual é responsável por provocar uma condição clínica ainda pandêmica conhecida como COVID-19. Esse é um microrganismo da família *Coronaviridae*, cuja hipótese de origem considera os morcegos e o pangolim-malaio em razão da proximidade genética entre os CoVs encontrados nesses animais e o atual. Ao interagir com as células humanas, o SARS-CoV-2 demonstrou afinidade pelos receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), valendo-se de uma das proteínas que o coronavírus é capaz de decodificar, a glicoproteína espicular ou proteína S viral, para se distanciar da ação dos anticorpos, passar pela clivagem ocasionada mediante a TMPRSS2 (serina protease transmembranar do tipo II), procedendo com a ativação viral, fusão de membrana vírus-célula e a invasão celular. A entrada dele na célula também pode ocorrer por meio da fusão vírus-endossomo com o auxílio da clivagem pela enzima catapsina-L⁽¹⁻³⁾.

Destaca-se a importância da adesão às precauções de contato e respiratórias em razão da efetividade que elas têm na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2. Destaca-se, ainda, a imunização de toda a população sem restrições associadas à sua aplicação enquanto a única medida protetiva à COVID-19. Essa doença tende a ocasionar sinais e sintomas mais severos em populações com determinadas características e(ou) condições crônico-degenerativas prévias; como os indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos com cardiovasculopatias e diabetes *mellitus*, por exemplo⁽²⁻⁴⁾.

Embora ainda não exista um tratamento específico e eficaz para a COVID-19, são utilizadas, na prática, outras medidas visando compensar as alterações fisiopatológicas mais evidentes nos casos graves, tais como: oxigenoterapia, antibioticoterapia, se houver a suspeita ou confirmação de infecção bacteriana, reposição volêmica e alívio dos sintomas com a finalidade de intervir nas chances de mortalidade. Durante a pandemia, surgiram diferentes estratégias em relação à medicalização precoce ou utilizada nos quadros graves da doença, barrando-a por contraindicação ou insuficiência científica. Os corticosteroides, análogos da vitamina D, anti-helmínticos, antivirais e antibióticos são classes especiais relacionadas a esse ponto^(3,5).

Uma revisão sistemática da literatura demonstrou que há incertezas em relação aos “benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana”⁽⁶⁾. Em adição a isso, uma diretriz publicada em junho de 2020⁽⁷⁾ indicou que os antibacterianos podem ser utilizados em pacientes com COVID-19 somente se houver evidência ou suspeita de infecção bacteriana. Portanto o

seu uso de forma profilática em pacientes com COVID-19 não mostrou bases consistentes, sendo um risco para a manifestação de eventos adversos, resistência antimicrobiana e aumentos das despesas hospitalares.

Além disso, somam-se mais preocupações aos pacientes hospitalizados por causa da COVID-19, essas correspondentes às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde/Infecções Hospitalares (IRAS/IH), coinfeções ou superinfecções. Bactérias, fungos, vírus e protozoários foram documentados como ocasionadores desses eventos⁽⁸⁻¹³⁾.

As IRAS/IH são processos infecciosos consequentes da estadia do indivíduo no ambiente hospitalar e abrangem ainda algumas situações detectadas após a alta. Em geral, a sua incidência é autônoma em relação ao meio ambiente, isto é, mais dependente do meio endógeno que exógeno. Elas estão relacionadas com os pacientes e procedimentos componentes da atenção à saúde, porém podem afetar qualquer pessoa que frequente o hospital. A infecção nosocomial é um evento detectado com base em dados clínicos e laboratoriais, na qual o recorte de tempo varia conforme a unidade que o paciente se encontra. Na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), por exemplo, a variação é de até 48 horas após o momento de alta⁽¹⁴⁾.

Quando a infecção é diagnosticada ou está incubada no momento em que o paciente é admitido no hospital, considerando a ausência de histórico de admissão anterior, trata-se de uma infecção comunitária. Se houver piora desse processo após a admissão, sem indícios da manifestação de outro microrganismo, ainda se classifica como tal. Além do mais, considera-se como coinfeção quando dois agentes infecciosos atuam simultaneamente^(9,14).

A superinfecção, por sua vez, é um evento que sofre influência da terapia medicamentosa antibiótica, resultando na colonização oportunista de um patógeno secundário em indivíduos imunossuprimidos por patógenos primários^(9,15). *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e VRE são exemplos de patógenos oportunistas relacionados à assistência à saúde, além de serem bactérias multirresistentes, isto é, microrganismos não suscetíveis a, pelo menos, um antibacteriano em três ou mais classes de antibióticos⁽¹⁶⁾.

Considerando a relevância das bactérias multirresistentes no cuidado em saúde e no uso consciente de antibióticos, bem como interessando-se em realçar a participação desses agentes no cenário pandêmico, objetiva-se aqui descrever os agentes participantes nas coinfeções e superinfecções bacterianas multirresistentes associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados conforme a literatura científica de março de 2020 a junho de 2021.

MÉTODOS

Esta é uma revisão integrativa (RI) da literatura. A sua estruturação metodológica é composta por seis fases vitais⁽¹⁷⁾, as quais deram forma a esta RI.

Este estudo foi submetido apenas à avaliação da Comissão Científica do Curso de Enfermagem (CCE) da faculdade de origem dos autores, que o aprovou no Protocolo nº 013/21. A coleta de dados ocorreu após a aprovação no local indicado. Além disso, a Lei nº 9.610/1988, que discorre sobre a preservação dos direitos autorais, é a referência ética para a escrita deste estudo⁽¹⁸⁾.

Na primeira fase, têm-se as seguintes questões: quais bactérias multirresistentes participam nas coinfeções e(ou) superinfecções associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados? Qual é o perfil de resistência em relação a elas? Não se utilizou o acrônimo PICO (Problema, Intervenção, Controle e *Outcome*) para a construção das questões de pesquisa; elas foram determinadas a partir da justificativa e do objetivo deste estudo. A busca foi realizada em julho de 2021 nas seguintes bases de dados: Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Os operadores booleanos “AND” e “OR” auxiliaram na combinação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), resultando em: (“COVID-19”) AND (Superinfecção OR Coinfecção) AND (Bactérias OR Antibacterianos). Tal qual para os *Medical Subject Headings* (MeSH): (“COVID-19”) AND (Superinfection OR Coinfection) AND (“Bacteria” OR Anti-Bacterial Agents). Assim, no Portal Regional da BVS, foi aplicada a primeira combinação, que se refere aos DeCS, junto aos filtros de idioma (português *or* inglês) e ano de publicação (2020 *or* 2021). Os MeSH foram aplicados à busca no PubMed, na qual não foi necessário empregar filtros, pois os artigos foram diretamente referentes aos anos de 2020 e 2021. Igualmente, o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹⁹⁾ foi utilizado visando à organização deste estudo.

A segunda fase metodológica foi iniciada conforme os procedimentos descritos no parágrafo anterior e concluída com base nos tópicos seguintes de determinação dos critérios de inclusão e exclusão, que influenciaram na seleção da amostra final. Logo foram incluídos os estudos que investigaram a ocorrência de coinfeções e(ou) superinfecções bacterianas em pacientes com COVID-19, independentemente de ter ocorrido alguma proveniente de outro agente; estudos que descreveram e(ou) analisaram o perfil de multirresistência aos antibacterianos; realizados com pacientes internados no período de março de 2020 a junho de 2021 ou seus respectivos dados; nos idiomas português e(ou) inglês. Excluíram-se os estudos que não atenderam às questões desta investigação; voltados às infecções por outros agentes, em específico, que

não bactérias; duplicados, cartas de pesquisa e(ou) revisões de literatura.

Na terceira fase da RI, utilizou-se um instrumento adaptado de Souza et al.⁽¹⁷⁾ para auxiliar no registro dos artigos selecionados à amostra final, que foi estruturado com os seguintes elementos: autoria, país, idioma, ano de publicação, objetivo ou questão de investigação, avaliação do rigor metodológico, nível de evidência, resultados e análise da conclusão de acordo com o objetivo do estudo. Os aplicativos Documentos Google® e Planilhas Google® foram utilizados para o armazenamento e organização dos dados. O sistema hierárquico de classificação de evidências de Camanho⁽²⁰⁾ foi usado na classificação dos estudos.

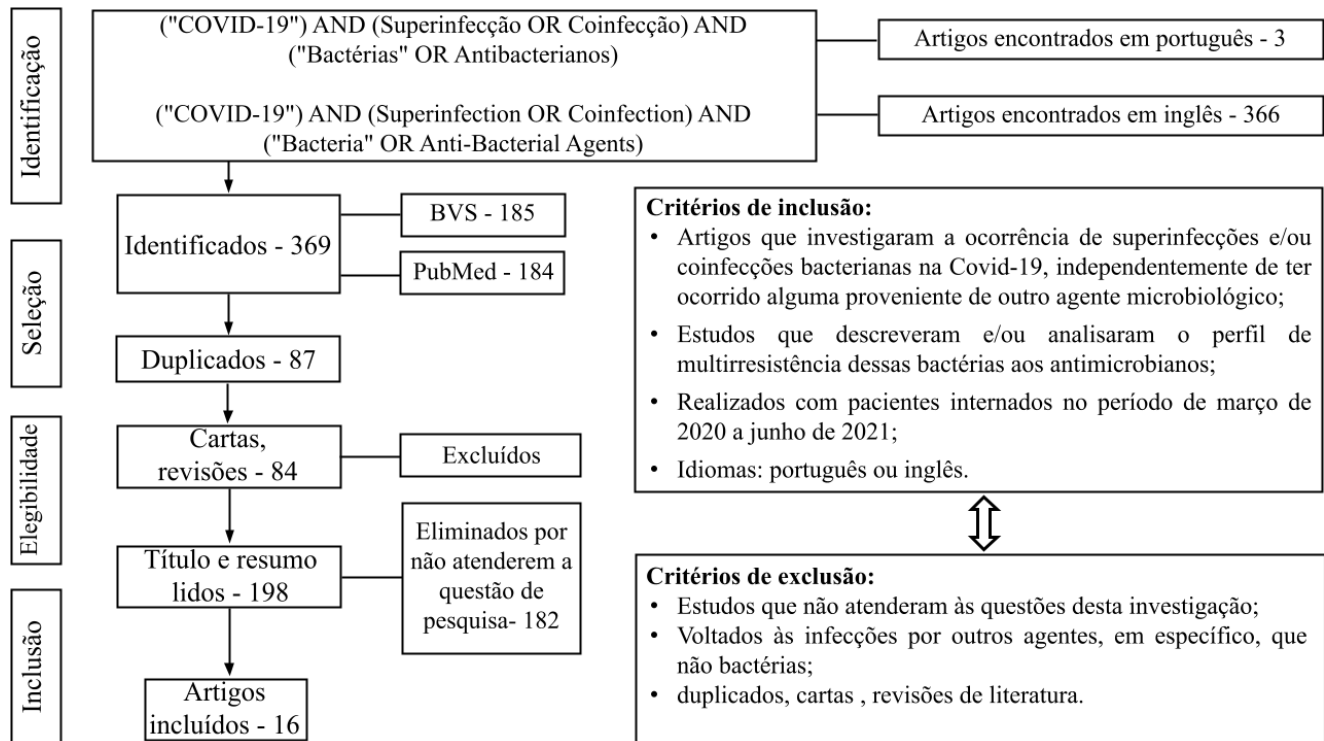
Na quarta fase, correspondente à análise crítica dos artigos incluídos nesta RI, foi realizada a leitura de títulos e resumos para selecionar os artigos que serão lidos na íntegra, baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão: o que resultou em 16 artigos (Figura 1). Por fim, foi determinada e sintetizada a amostra final para fins de conhecimento conforme o instrumento da terceira fase. Na quinta etapa, os resultados são descritos e discutidos e, na sexta etapa, a RI é apresentada; ambas ocorrem conforme exposto em seguida. O elemento gráfico a seguir foi desenvolvido conforme o exemplo presente em Cruz et al.⁽²¹⁾.

RESULTADOS

Após a aplicação das fases anteriormente descritas, obteve-se, para a composição deste, a amostragem de 16 estudos: 11 foram identificados na BVS Portal Regional e os demais no PubMed; 62,5% (10/16) corresponderam ao ano de 2020; 50% (8/16) dos estudos corresponderam ao nível 3; 25% (4/16) ao nível 2; 12,5% aos níveis 4 e 5, respectivamente. Em complemento, 50% dos estudos foram realizados em países da Europa; seguidos por 25% na América do Norte; 6,25% na África; e o restante na Ásia. Todos foram publicados em inglês.

Onze estudos tiveram mais ou somente pacientes do sexo masculino⁽²²⁻³²⁾, em dois a mesma situação ocorreu com pacientes do sexo feminino^(33,34), e em três esse dado não foi identificado⁽³⁵⁻³⁷⁾. Diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, doenças respiratórias e doenças cardiovasculares foram comorbidades comuns em pelo menos mais de dois estudos^(22,23,25-30,32-34).

Alguns fármacos foram utilizados pelas populações estudadas previamente às infecções bacterianas multirresistentes, bem como: imunossupressores como o ácido micofenólico e corticosteroides^(22-27,29-31,34); imunomoduladores do tipo leronlimab, sarilumabe, tocilizumabe e tacrolimus^(22-27,29-31,34); e os



Fonte: elaboração própria, 2021.

Figura 1 - Fluxograma com as etapas da revisão integrativa. São Paulo, São Paulo, julho de 2021.

antibióticos abrangendo a classe das penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas, carbapenêmicos, quinolonas, glicopeptídeos, tetraciclina e outros^(22-26,28,30-32,34).

Em 62,5% da amostragem, houve episódios de superinfecções bacterianas, ao passo que 25% analisaram apenas os de coinfecção e 12,5%, ambos os tipos.

Em relação às bactérias multirresistentes participantes nos episódios de coinfecção, destaca-se que as Gram-negativas isoladas foram mais resistentes aos seguintes antibióticos: amoxicilina, ácido clavulânico, cefoxitina, eritromicina, clindamicina, piperacilina + tazobactam, ciprofloxacino, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, tigeciclina, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepime, meropenem e imipenem. As espécies *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii* representam esse perfil; além disso, as beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), as carbapenemases e as *New Deli metallo-beta-lactamase* (NDM) foram as principais enzimas modificadoras da resposta bacteriana aos antibióticos relacionadas a elas. As Gram-positivas, em complemento, foram representadas pela *Staphylococcus aureus*, pela *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* e pela *Enterococcus faecalis*, cuja análise de resistência abrange principalmente os oito primeiros antibióticos há pouco mencionados e mais a meticilina à primeira; somente

meticilina, à segunda; os nove primeiros, à terceira; e apenas amoxicilina, gentamicina, piperacilina + tazobactam, ceftriaxona, meropenem e imipenem, à *E. faecalis*. Essas bactérias foram isoladas da corrente sanguínea, trato respiratório, urina e *swab* retal, causando bacteremia, infiltrado pulmonar bilateral, infecção do trato urinário e complicação do curso da COVID-19^(25,27,30,32-34).

Nos episódios de superinfecção as bactérias Gram-negativas também foram predominantes^(22,24-26,28-31,35,36) e caracterizadas por: Enterobactérias produtoras de ESBL, NDM e carbapenemase, representadas pelas espécies *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *E. coli*; bacilos não fermentadores produtores de metallo-beta-lactamases (MBL), havendo resistência a aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, fármacos de fenicol, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas e fosfomicina, sendo encontradas a *Stenotrophomonas maltophilia*, *A. baumannii*, em comum em dois dos estudos, e *P. aeruginosa*, em comum em três. Ademais, as Gram-positivas foram retratadas com intersecção pelas *S. aureus* meticilina resistentes (MRSA) em quatro dos textos^(23,25,26,28) e VRE, em três^(25,31,37); por outro lado, estafilococos coagulase-negativos (SCoN) resistentes à meticilina foram identificadas em apenas um deles⁽²⁶⁾.

A seguir, o Quadro 1⁽²²⁻³⁷⁾ destaca os principais dados por texto conforme a relevância para este estudo.

Quadro 1 – Resultados em destaque por estudo conforme a investigação de coinfeções e(ou) superinfecções bacterianas multirresistentes em pacientes diagnosticados com Covid-19 internados em unidades hospitalares.

| Autores | Material analisado/ testes realizados | Sexo/idade | Tipo de infecção evidenciada | Momento de detecção bacteriana | Bactéria identificada e perfil de resistência | Total de pacientes/ desfecho |
|---|--|--|------------------------------------|---|--|---|
| Qu et al. ⁽³⁵⁾ ; nível de evidência 2; país de origem foi a China. | Amostras de escarro e fluido de lavagem broncoalveolar para o sequenciamento genético, fenotípico e transcriptômico. | Não consta. | Superinfecção. | Quando o paciente já estava gravemente enfermo pela Covid-19. | <i>P. aeruginosa</i> com genes de resistência contra aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, fosfomicina e fármacos de fenicol. | Um paciente foi incluído no estudo. Não consta o desfecho. |
| Moretti et al. ⁽²²⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foi a Bélgica. | Prontuário do paciente; análise estatística. | 72% eram do sexo masculino; mediana de 62 anos de idade. | Superinfecção. | Média, 16 dias após a internação na UTI e 13 dias após a intubação. | <i>K. pneumoniae</i> e <i>K. oxytoca</i> produtoras de ESBL; <i>P. aeruginosa</i> produtora de <i>Verona integron-encoded metallo-β-lactamase</i> (VIM), suscetível apenas ao aztreonam. | 31 pacientes; 17 morreram. |
| Bardi et al. ⁽²³⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foi a Espanha. | Prontuário eletrônico; análise estatística. | 77% do sexo masculino; mediana de 61 anos de idade. | Superinfecção. | Média de nove dias após a internação na UTI. | <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA). | 140 pacientes; 51 morreram. |
| Gaibani et al. ⁽²⁴⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foi a Itália. | Amostras de lavado broncoalveolar; cultura e sequenciamento genético; análise estatística. | 71% do sexo masculino; mediana de 68 anos de idade. | Superinfecção. | Não consta. | <i>A. baumannii</i> resistente aos carbapenems. | 24 pacientes; 8 morreram. |
| Kubin et al. ⁽²⁵⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foram os Estados Unidos da América (EUA). | Prontuário eletrônico; análise estatística. | 290 do sexo masculino; mediana de 67 anos de idade. | a) coinfeção; b) superinfecção. | Se coinfeções, até 72h da admissão; se superinfecção, a partir de 4 até >28 dias. | Enterobactérias resistentes à ceftriaxona e carbapenems (a, b); <i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina (a, b); MRSA (a, b). | 516 pacientes; 168 morreram. |
| Lardaro et al. ⁽³³⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foram os EUA. | Prontuário eletrônico; análise estatística. | 50,4% dos indivíduos incluídos eram mulheres; média de 62,8 anos de idade. | Coinfeção. | 24–72h após a admissão hospitalar. | <i>S. epidermidis</i> resistente à meticilina. | Seis pacientes; todos receberam alta. |
| Falcone et al. ⁽²⁶⁾ ; nível de evidência 2; país de origem foi a Itália. | Acompanhamento prospectivo dos pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2; análise estatística. | 73,9% eram do sexo masculino; mediana de 71 anos de idade. | Superinfecção. | De 11 a 29,75 dias de internação hospitalar. | Enterobactérias produtoras de ESBL, NDM e KPC; MRSA e SCoN meticilina resistentes. | 69 pacientes foram incluídos no estudo; 13 morreram. |
| Nori et al. ⁽²⁷⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foram os EUA. | Sistema de informação laboratorial e dados do prontuário eletrônico; análise estatística. | 59% eram do sexo masculino; mediana de 62 anos de idade. | Coinfeção. | Média de 6 dias após o resultado do SARS-CoV-2 para culturas respiratórias e 7 para hemoculturas. | Enterobactérias produtoras de NDM; MRSA. | 152 pacientes; 42 admitidos no momento de análise; 24 de alta; 86 óbitos. |

Continua...

Quadro 1 – Continuação.

| Autores | Material analisado/ testes realizados | Sexo/idade | Tipo de infecção evidenciada | Momento de detecção bacteriana | Bactéria identificada e perfil de resistência | Total de pacientes/ desfecho |
|--|---|--|-------------------------------------|---|---|--|
| Farfour et al. ⁽³⁶⁾ ; nível de evidência 4; país de origem foi a França. | Amostra brônquica, swab retal; culturas, testes de sensibilidade antimicrobiana e sequenciamento genético. | Não consta. | Superinfecção. | De 22 de março a 30 de abril de 2021. | Enterobactérias produtoras de NDM-5. Foram identificados genes de resistência contra aminoglicosídeos, beta- lactâmicos e quinolonas. | Seis pacientes; um admitido no momento de análise; cinco altas. |
| Hosoda et al. ⁽³⁴⁾ ; nível de evidência 5; país de origem foi o Japão. | Escarro, sangue e parâmetros laboratoriais; cultura e perfil genético de virulência. | Apenas uma paciente do sexo feminino com 87 anos de idade. | Coinfecção. | A partir das amostras coletadas no 7º dia de internação hospitalar. | <i>K. pneumoniae</i> resistente à ampicilina. | Um paciente; óbito por insuficiência respiratória ao 9º dia de internação. |
| Sharifipour et al. ⁽²⁸⁾ ; nível de evidência 2; país de origem foi o Irã. | Amostras endotraqueais em quatro estágios, repetidas no intervalo aproximado de três dias; cultura, testes bioquímicos e de sensibilidade antimicrobiana. | 11 indivíduos masculinos e 8 femininos; a idade variou entre 38 e 92 anos, com média de 62,1 anos de idade. | Superinfecção. | A partir do 2º até o 27º dia de internação na UTI. | <i>A. baumannii</i> produtor de MBL e sensível apenas a colistina com uma taxa de 48%; MRSA sensível apenas à tetraciclina e vancomicina. | 19 pacientes; 18 morreram; 1 teve alta. |
| Kampmeier et al. ⁽³⁷⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foi a Alemanha. | Amostras de sangue, drenagem pleural e de esfregaço anorretal; cultura e teste de suscetibilidade antimicrobiana. | Não consta. | Superinfecção. | De 23 a 26 dias após a entrada nos serviços. | <i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina (VRE). | Três pacientes incluídos. Não consta o desfecho. |
| Mohamed et al. ⁽²⁹⁾ ; nível de evidência 5; país de origem foram os EUA. | Escarro e amostras de sangue; cultura e antibiograma. | Apenas um paciente do sexo masculino com 64 anos de idade. | Superinfecção. | No quinto dia de internação. | <i>S. maltophilia</i> sensível apenas a trimetoprima/ sulfametoxazol e levofloxacino. | Um paciente; morte no 12º dia de internação. |
| Montrucchio et al. ⁽³⁰⁾ ; nível de evidência 4; país de origem foi a Itália. | Swab retal; culturas, testes genéticos e de suscetibilidade antimicrobiana. | Quatro masculinos e três femininos; mediana de 54 anos de idade. | a) coinfecção; b) superinfecção. | Média de 13 dias após a admissão hospitalar e de 12 dias em relação à UTI. | <i>K. pneumoniae</i> produtora de ESBL (a); <i>K. pneumoniae</i> produtora de carbapenemase (KPC; b). | Sete pacientes; dois morreram. |
| Cataldo et al. ⁽³¹⁾ ; nível de evidência 3; país de origem foi a Itália. | Swab retal; cálculos e análise de incidência de infecções da corrente sanguínea. | 41 do sexo masculino; média de 62 anos de idade. | Superinfecção. | Média de 13 dias após a admissão na UTI (intervalo de 3 a 34 dias). | <i>Pseudomonas spp.</i> resistente à piperacilina/tazobactam e carbapenem; VRE; Enterobactérias produtoras de ESBL. | 57 pacientes; 18 óbitos ocorreram. |
| Ramadan et al. ⁽³²⁾ ; nível de evidência 2; país de origem foi o Egito. | Amostras de sangue, escarro, aspirados endotraqueais; cultura, testes genéticos, antibiograma e análise estatística. | 144 do sexo masculino; 51 a 70 (36,2%) foi a faixa etária mais comum. | Coinfecção. | Entre um e sete dias após o início da Covid-19. | As Gram-positivas foram resistentes a alguns antibióticos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas. As Gram-negativas foram produtoras de ESBL, CTX-M, NDM-1 e KPC. | 260 pacientes; 24 óbitos ocorreram. |

Fonte: elaboração própria, 2021.

DISCUSSÃO

Esta RI obteve mais estudos envolvendo pacientes do sexo masculino com COVID-19, que é um fator de risco independente adicional nos quadros mais severos dessa patologia, além das principais comorbidades realçadas e do uso de medicamentos imunossupressores que favorecem esse desfecho^(3,38-40). As bactérias Gram-negativas foram mais evidentes tanto na coinfeção quanto na superinfecção, destacando-se pelo seu perfil de resistência principalmente às classes dos beta-lactâmicos, quinolonas, macrolídeos e sulfonamidas; sendo produtoras das enzimas ESBL, MBL e carbapenemase. Nas Gram-positivas, destacaram-se MRSA e VRE com resistência às outras classes analisadas.

O uso de corticosteroides na COVID-19 apresenta controvérsias, as quais contemplam os aspectos positivos no controle sintomático e negativos no que se refere ao seu uso em pacientes críticos, o que incide no aumento dos índices de mortalidade e modificação da população de linfócitos, predispondo os indivíduos a superinfecções. Do mesmo modo, o uso de imunomoduladores trouxe benefícios em relação à sintomatologia, mas também foram participantes nos episódios de infecções fúngicas e bacterianas graves⁽³⁹⁾. Em acordo, a amostragem deste trabalho indicou o uso de corticosteroides e(ou) imunomoduladores pela população estudada e evidenciou infecções bacterianas multirresistentes com ênfase nos episódios de superinfecção associados às bactérias Gram-negativas^(22-27,29-31,34).

O uso de antibióticos previamente às infecções foi uma realidade em 7 dos 16 estudos da amostragem. Sabe-se que as prescrições de antibióticos de modo empírico foram mais frequentes nesta pandemia e que isso pode resultar no seu uso inadequado e desenvolvimento de agentes multirresistentes, havendo os adicionais casos de automedicação a esse cálculo. Chen et al.⁽⁴¹⁾ recomendaram o seu emprego no tratamento empírico conforme os sintomas clínicos dos pacientes com COVID-19, a identificação precoce do agente bacteriano, as diretrizes e testes de sensibilidade locais, aplicando os agentes corretos às espécies sensíveis. Vellano e Paiva⁽⁴²⁾ narram que a procalcitonina pode ser um biomarcador importante no emprego de antibióticos na COVID-19, pois possibilita diferenciar e confirmar a ação patogênica bacteriana, e complementam com a consequente tempestade inflamatória decorrente do consumo de antibióticos na ausência de bactérias. Ao passo que Mason et al.⁽⁴³⁾, por meio da hipótese de que a contagem de células brancas e proteína C reativa é capaz de distinguir uma pneumonia associada à comunidade da COVID-19, evidenciam que ambos os parâmetros diminuíram após a terapia com antibióticos no primeiro caso, não ocorrendo o mesmo em relação à COVID-19. Cabe distinguir que esse é um assunto mais extenso do que

este trabalho se propôs a explorar, mas outros lhe deram mais atenção^(6,7,44-46).

Além do uso de medicações capazes de influenciar na resposta imune e microbiota do hospedeiro, ainda há o importante papel do SARS-CoV-2 em relação ao sistema imunológico e às populações de bactérias dos hospedeiros. Nesse sentido, pode haver a diminuição do conjunto de linfócitos e da diversidade de bactérias intestinais e o aumento de patógenos oportunistas em pacientes com COVID-19, um aspecto capaz de favorecer a progressão e prognósticos negativos caso um segundo patógeno haja concomitante ou sobreposto à infecção inicial, cobrando demais medidas para o restabelecimento da saúde do indivíduo e impactando os índices de mortalidade^(3,41).

Os casos de coinfeção na COVID-19 podem cobrar cuidados mais intensivos e os de superinfecção influenciam no tempo de internação e índice de mortalidade⁽⁴⁷⁾. Em pacientes críticos diferentes procedimentos invasivos são empregados com o objetivo de otimizar o seu prognóstico, contudo são fatores de risco para a manifestação de diferentes microrganismos. Na amostragem, por exemplo, destacaram-se: a oxigenação de membrana extracorpórea venosa (ECMO), a pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva, as infecções relacionadas ao cateter e ao trato urinário.

Em relação às bactérias multirresistentes descritas nos resultados deste trabalho, alguns outros estudos⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ destacam a importante participação de bactérias Gram-negativas multirresistentes na COVID-19, seja de forma concomitante ou secundária, e realçam a importância da prevenção e do controle de surtos mediante a higiene adequada das mãos e ambiental pelos colaboradores, o uso adequado de equipamentos individuais de proteção e as culturas de vigilância. Neles, tiveram-se em comum *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *Klebsiella spp.* multidroga resistentes. Por outro lado, Ripa et al.⁽⁵¹⁾ destacaram mais a presença de bactérias Gram-positivas, em especial nas infecções de corrente sanguínea, salientando-se MRSA e VRE.

Limitações

A primeira corresponde à generalização de dados de estudos de diferentes metodologias e países sem afetar a qualidade dos textos elencados, o que implica cautela e limitação na possibilidade de combinação dos dados. A segunda corresponde à carência na análise de incidência, prevalência e letalidade das coinfeções e das superinfecções causadas por bactérias multirresistentes em pacientes com COVID-19, visto que o desenho metodológico deste trabalho não contemplou essa abordagem. Por último, foi igualmente deixada uma lacuna relacionada às medidas de prevenção e controle associadas às bactérias multirresistentes no cenário da saúde na COVID-19.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa da literatura realçou que as bactérias Gram-negativas multirresistentes foram mais participantes tanto nas coinfeções quanto nas superinfecções com intersecção da participação de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii* nesses eventos e mais outras destacadas em cada caso. Desse modo, as classes como a dos beta-lactâmicos,

quinolonas, macrolídeos e sulfonamidas foram as principais afetadas e as enzimas ESBL, MBL e carbapenemase se mostraram importantes moduladoras do perfil de resistência dos patógenos elencados nesta busca. MRSA e VRE foram as mais presentes entre as Gram-positivas especialmente nas superinfecções, havendo também a resistência às outras classes analisadas na amostra.

Financiamento: nenhum.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos autores: **ARPF:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Obtenção de financiamento, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização. **AN:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Obtenção de financiamento, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização. **LMJM:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Obtenção de financiamento, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização.

REFERÊNCIAS

1. Khalil OAK, Khalil SS. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. Rev Med (São Paulo). 2020;99(5):473-9. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>
2. Vieira MCS, Sardinha DM, Silva MJA, Lima LNGC, Lima KVB. Infecção por SARS-CoV-2. In: Rodrigues YC, Lima KVB. Agentes infecciosos e parasitários de importância na Amazônia brasileira: atualizações em aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares. Bauru: Gradus Editora; 2021. p. 285-304.
3. Manzini S, Rodrigues NJL, Bertozzo TV, Aires IN, Luchesi SB. SARS-CoV-2: sua relação com os animais e potencial doença zoonótica. Vet Zoot. 2021;28:1-13.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 48p. [citado 2021 Jul 05]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
5. Rocha GKR, Gonçalves GA, Moraes RO, Poggian JVM, Barba ML. Recomendações e protocolos de manejo clínico, diagnóstico e tratamento durante a pandemia da COVID-19. Braz J Develop. 2021;7(9):94317-41.
6. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, et al. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. [Internet]. [Porto Alegre]: Hospital Moinhos de Vento; 2020. [citado 2021 Jul 05]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097780/rs_rapida_antibioticoterapia_covid19.pdf
7. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(2):166-96. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200039>
8. Kumar G, Adams A, Hererra M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. Int J Infect Dis. 2021;104:287-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.135>
9. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: a systematic review and meta-analyses. J Med Virol. 2021;93(4):2385-95. <https://doi.org/10.1002/jmv.26740>
10. Segrelles-Calvo G, Araújo GRS, Llopis-Pastor E, Frasés S. *Trichosporon asahii* as cause of nosocomial pneumonia in patient with COVID-19: a triple co-infection. Arch Bronconeumol. 2021;57:46-8. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.007>
11. Hurn E, Dickinson L, Abraham JA. Bacterial meningitis and COVID-19: a complex patient journey. BMJ Case Rep. 2021;14(3):e239533. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239533>
12. Kondo Y, Miyazaki S, Yamashita R, Ikeda T. Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. BMJ Case Reports. 2020;13:e236812. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236812>
13. Kishore R, Dhakad S, Arif N, Dar L, Mirdha BR, Aggarwal R, et al. COVID-19: possible cause of induction of relapse of *Plasmodium vivax* infection. Indian J Pediatr. 2020;87(9):751-2. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03441-6>
14. Hinrichsen SL, Gallindo M, Galvão BHA, Costa IC, Hinrichsen BL. Infecção relacionada à assistência à saúde: importância e controle. In: Hinrichsen SL. Biossegurança e controle

- de infecções: risco sanitário hospitalar. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 273-81.
15. Hinrichsen SL, Villella TAS, Galvão BHA. Papel do laboratório no controle das infecções. In: Hinrichsen SL. Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 341-5.
 16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde: série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. [Internet]. Brasília: Anvisa; 2021. 103p. [citado 2021 Jul 20]. Disponível em: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>
 17. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo). 2010;8(1):102-6. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
 18. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. [Internet]. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. [citado 2021 Jul 08]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9610.htm
 19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde. 2015;4(2):335-42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
 20. Camanho GL. Editorial: nível de evidência. Rev Bras Ortop. 2009;44(6):1-2. <https://doi.org/10.1590/S0102-36162009000600001>
 21. Cruz MA, Gomes NP, Campos LM, Estrela FM, Whitaker MCO, Lírio JGS. Repercussões do abuso sexual vivenciado na infância e adolescência: revisão integrativa. Ciênc Saúde Coletiva. 2021;26(4):1369-80. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.02862019>
 22. Moretti M, Van Laethem J, Minini A, Pierard D, Malbrain MLNG. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. J Infect Chemother. 2021;27(6):826-33. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>
 23. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Lopez AA, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(3):495-502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
 24. Gaibani P, Viciani E, Bartoletti M, Lewis RE, Tonetti T, Lombardo D, et al. The lower respiratory tract microbiome of critically ill patients with COVID-19. Sci Rep. 2021;11(1):10103. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89516-6>
 25. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. Open Forum Infect Dis. 2021;8(6):ofab201. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab201>
 26. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. J Antimicrob Chemother. 2021;76(4):1078-84. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>
 27. Nori P, Crowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(1):84-8. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>
 28. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. BMC Infect Dis. 2020;20(1):646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
 29. Mohamed MA, Kaur J, Wani F, Kichloo A, Bhanot R. Renal transplant recipient with concurrent COVID-19 and *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia treated with trimethoprim/sulfamethoxazole leading to acute kidney injury: a therapeutic dilemma. Am J Case Rep. 2020;21:e926464. <https://doi.org/10.12659/AJCR.926464>
 30. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtioni A, Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: keep an eye on the ball. J Glob Antimicrob Resist. 2020;23:398-400. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>
 31. Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: an alarming “collateral effect”. J Glob Antimicrob Resist. 2020;23:290-1. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>
 32. Ramadan HKA, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in covid-19 patients: first report from upper Egypt. Infect Drug Resist. 2020;13:3409-22. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272605>
 33. Lardaro T, Wang AZ, Bucca A, Croft A, Glober N, Holt DB, et al. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system. J Med Virol. 2021;93(5):2883-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.26795>
 34. Hosoda T, Harada S, Okamoto K, Ishino S, Kaneko M, Suzuki M, et al. COVID-19 and fatal sepsis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020. Emerg Infect Dis. 2021;27(2):556-9. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204662>
 35. Qu J, Cai Z, Liu Y, Duan X, Han S, Liu J, et al. Persistent bacterial coinfection of a COVID-19 patient caused by a genetically adapted *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonizer. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:641920. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.641920>
 36. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* outbreak: another dark side of COVID-19. Am J Infect Control. 2020;48(12):1533-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.015>
 37. 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. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00820-8>
38. Sousa AHS, Martins SB, Cortez ACL. Influência das comorbidades na saúde dos idosos frente à pandemia da Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2021;10(17):e199101724678. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24678>
 39. Benito LAO, Lima RC, Karnikowski MGO, Silva ICR. Comorbidades e fatores de risco identificados em pessoas que vieram a óbito por síndrome respiratória aguda grave por Covid-19. *REVISIA*. 2021;10(3):607-26. <https://doi.org/10.36239/revisa.v10.n3.p607a626>
 40. Machado ABS, Alves AF, Araújo HR, Barros JF, Teixeira LSF, Moura RS. Terapias imunossupressoras no tratamento de COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Braz J Health Rev*. 2021;4(2):5115-30. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-087>
 41. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(18):7777-85. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
 42. Vellano PO, Paiva MJM. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. *Research, Society and Development*. 2020;9(9):e841997245. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7245>
 43. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(5):1323-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa563>
 44. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2021. [citado 2022 Mar 13]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
 45. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520-31. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
 46. Pettit NN, Nguyen CT, Lew AK, Bhagat PH, Nelson A, Olson G, et al. Reducing the use of empiric antibiotic therapy in COVID-19 on hospital admission. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):516. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06219-z>
 47. Fernandes TP, Abreu CM, Rocha JO, Bianchetti LO, Sales LA, Alves MQ, et al. Infecções secundárias em pacientes internados por COVID-19: consequências e particularidades associadas. *REAC*. 2021;34:e8687. <https://doi.org/10.25248/REAC.e8687.2021>
 48. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):796-803. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa475>
 49. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, Williams MH, Preas M, Schrank G, et al. Rapid spread and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1234-37. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204036>
 50. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020;15:Doc35. <https://doi.org/10.3205/dgkh000370>
 51. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>

