



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

EDUARDA GAMBINI BERALDO

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE
PACIENTES ADULTOS COM COVID-19 ADMITIDOS EM
TERAPIA INTENSIVA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
LONDRINA – COMPARAÇÃO ENTRE A PRIMEIRA E
SEGUNDA ONDAS DA PANDEMIA**

Londrina
2024

EDUARDA GAMBINI BERALDO

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E
LABORATORIAL DE PACIENTES ADULTOS COM
COVID-19 ADMITIDOS EM TERAPIA INTENSIVA NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA –
COMPARAÇÃO ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA
ONDAS DA PANDEMIA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós Graduação de Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, como requisito para obtenção do título de Mestre pela Universidade Estadual de Londrina - UEL.

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango

LONDRINA - PR

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

- E24p Beraldo, Eduarda Gambini.
Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes adultos com COVID-19 admitidos em terapia intensiva no Hospital Universitário de Londrina - comparação entre a primeira e a segunda ondas da pandemia / Eduarda Gambini Beraldo. - Londrina, 2024.
102 f. : il.
- Orientador: Jaqueline Dario Capobiango.
Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2024.
Inclui bibliografia.
1. COVID-19 - Tese. 2. Epidemiologia - Tese. 3. Infecção Hospitalar - Tese. 4. Resistência a Múltiplos Medicamentos - Tese. I. Capobiango, Jaqueline Dario. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 61

EDUARDA GAMBINI BERALDO

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E
LABORATORIAL DE PACIENTES ADULTOS COM
COVID-19 ADMITIDOS EM TERAPIA INTENSIVA NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA –
COMPARAÇÃO ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA
ONDAS DA PANDEMIA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós Graduação de Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, como requisito para obtenção do título de Mestre pela Universidade Estadual de Londrina - UEL.

Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobiango
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Marsileni Pelisson
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 12 de junho de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder sempre a serenidade que me permitiu não ser dominada pelo medo ou aflições, e também, por me garantir a coragem para mudar as coisas que pude.

Aos meus pais, Décio e Marina, que sempre me deram amor e não me negaram o mundo. Essa generosidade com certeza me ajudou a nunca desistir. Sei que não conheceram o universo acadêmico, mas agradeço por me educarem com a disciplina e a instrução que vêm do Senhor. Hoje me sinto como quem ajunta um tesouro por honrá-los como pai e mãe.

Aos meus irmãos, Fernando e Henrique, meus últimos amores incondicionais. Obrigada pela cumplicidade, pelo apoio e pelo orgulho que sempre depositaram em mim. A vocês dedico não só esse trabalho, mas todas as minhas conquistas, especialmente aquelas que foram possíveis não só por sacrifícios meus, mas também, indiretamente, seus.

A Dra Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho, minha primeira chefe após a residência médica e que me abriu as portas do HU. Obrigada por acreditar em mim e por ter sido tão generosa em doar incondicionalmente não só conhecimento, como também experiências de vida. Esse trabalho é também fruto de seus conselhos e incentivos. Pra sempre será minha referência maior, inspiração e amiga a quem contar o resto da vida.

A equipe da CCIH do HU: Renata Belei, minha eterna referência de enfermeira controladora de infecção e a quem guardo um eterno carinho; Joseani Pascual primeira parceira de trabalho, pronta sempre a me escutar e a vibrar com minhas conquistas; Marcos Tanita, o infectologista mais cortês, meu exemplo de inteligência e conhecimento; Cibely Bono, que tanto me ajudou nas adversidades de quem faz controle de infecção; Sandra, contadora de histórias, cuja alegria faz desaparecer qualquer preocupação; Neuza Figueira, minha mãe no meu trabalho, conselheira e refúgio para meus dilemas; Marsileni Pelisson, a melhor microbiologista que uma controladora de infecção poderia trabalhar, sempre disposta a ensinar e com zero ambição; Marcia Perugini, cujo amor ao que faz deixa os de fora sem saber se está

trabalhando ou se divertindo; Gilselena Kerbauy, presenteada com o dom da didática que me inspira tanto; Izabel, que tive pouco contato, mas logo percebi a dedicação e disciplina; e Danielle Ruiz, cuja gentileza me cativou desde o início e que se tornou uma grande amiga e exemplo de infectopediatra.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, cujo generoso trabalho me abriu os olhos para o mundo acadêmico e muito contribuiu para eu chegar até aqui.

Ao aluno Yunes, pela perseverança em me ajudar na coleta de dados e preencher uma planilha que não parecia ter fim.

Por último, mas em especial, a Profa. Dra Jaqueline Dario Capobianco, minha orientadora, meu guia e minha inspiração. Te admirei desde a primeira vez que te conheci. Não poderia ter uma mentora mais inteligente e íntegra, com você aprendi muito mais que teoria, aprendi também valores humanos. Agradeço por confiar em mim e por me incentivar a adentrar no mundo acadêmico. Obrigada pela sua paciência, dedicação e auxílio, em todos os momentos, dos mais prazerosos aos mais difíceis.

“A coragem é a primeira das qualidades humanas porque garante todas as outras.”

Winston Churchill

RESUMO

BERALDO, Eduarda Gambini. **Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes adultos com COVID-19 admitidos em terapia intensiva no Hospital Universitário de Londrina – comparação entre a primeira e segunda ondas da pandemia.** 2024. 102 páginas. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

Introdução: A pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo SARS-CoV-2, foi impactante sua elevada morbimortalidade. Estudar casos de pacientes com COVID-19 é de importância clínica e epidemiológica, pois permite entender as características progressivas da doença e fatores de gravidade. **Objetivo:** Analisar parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, admissionais e evolutivos, de casos de COVID-19 hospitalizados no Hospital Universitário de Londrina, em dois períodos, marcados pelas duas grandes ondas da pandemia. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo e transversal, no qual foram analisados pacientes maiores que 18 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19, por RT-PCR ou teste de antígeno, admitidos em unidade de terapia intensiva em dois períodos, de abril a setembro de 2020 e de janeiro a junho de 2021. Foi conduzido um modelo de regressão logística em análise univariada para determinar fatores relacionados ao óbito por COVID-19. As variáveis com valor-p inferior a 0,1 foram selecionadas para o modelo múltiplo e determinou-se a Razão de Chances como fator de risco ou de proteção ao óbito, sendo considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. Foi utilizado um Nomograma, calculadora gráfica para o cálculo de pontuação de probabilidade de óbito, de acordo com o modelo de regressão logística multivariado. Para a variável Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) foi aplicado um modelo de contagem de Poisson, para definir diferenças entre o número de IRAS nos dois períodos. **Resultados:** No primeiro período, idade avançada, hepatopatia, evolução com disfunção renal e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) foram preditores do óbito. No segundo período, idade avançada e necessidade de VMI também estiveram associados com maior chance de óbito, assim como hipoxemia à admissão e maior tempo até a admissão na UTI. Em contrapartida, no período 2, apresentaram menor chance de óbito, pacientes com o uso de cateter nasal de O₂ (sem necessidade de VMI), ClCr > 50mg/dl após 7 dias de internação e o uso de dexametasona 6mg/dia. Quanto aos exames laboratoriais, níveis elevados de LDH à admissão no primeiro período e aumentos precoces nos níveis de proteína C reativa e D-Dímero no segundo período estiveram associados ao óbito. Evidenciamos o aumento no número de IRAS e de infecções por microrganismos multirresistentes, além de menor chance de uso de antibioticoterapia na admissão do paciente com COVID-19 no segundo período, comparado ao primeiro período. **Conclusão:** O presente trabalho pode auxiliar no manejo clínico e terapêutico dos pacientes com COVID-19, uma vez que identificou fatores associados ao óbito que podem ser utilizados como parâmetros prognósticos na condução de pacientes com a doença. Além disso, evidenciou o impacto da pandemia de COVID-19 nas taxas de infecções nosocomiais e de resistência antimicrobiana em um serviço de saúde terciário no Paraná.

Palavras-chave: COVID-19; Epidemiologia; Antibióticos; Infecção Hospitalar; Resistência a Múltiplos Medicamentos.

ABSTRACT

BERALDO, Eduarda Gambini. **Clinical, epidemiological and laboratory profile of adult patients with COVID-19 admitted to intensive care units at the Hospital Universitário de Londrina – comparison between the first and second waves of the pandemic.** 2024. 102 pages. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

Introduction: The pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, had a great impact due to high morbidity and mortality. The study of cases of patients with COVID-19 is important to understand the progression of the disease and severity factors. **Objective:** This study analyzed the clinical, epidemiological, and laboratory admission and evolutionary parameters of patients with COVID-19 who were hospitalized at the University Hospital of Londrina during two periods, which were marked by the two major waves of the pandemic. **Materials and methods:** This descriptive, retrospective, and cross-sectional study included patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection, as determined by RT-PCR or antigen test, who were admitted to the intensive care unit (ICU) in two periods: from April to September 2020 and from January to June 2021. A logistic regression model was constructed in univariate analysis to ascertain factors associated with mortality from SARS-CoV-2 infection. Variables with a p-value less than 0.1 were selected for the multiple model, and the odds ratio was determined as a risk or protective factor for death, with $p < 0.05$ being considered statistically significant. A nomogram, a graphical calculator, was employed to ascertain the probability of death score by the multivariate logistic regression model. Concerning the healthcare-associated infection (HAI) variable, a Poisson counting model was utilized to discern the discrepancies between the number of HAIs in the two periods. **Results:** During the initial period, advanced age, liver disease, progression to renal dysfunction, and the necessity for invasive mechanical ventilation (IMV) were identified as predictors of mortality. In the second period, advanced age, and the necessity of IMV were also identified as predictors of mortality, as were hypoxemia at the time of admission and a longer interval until admission to the ICU. Conversely, in period 2, patients who utilized a nasal O₂ catheter (without the necessity for IMV), exhibited CrCl $> 50\text{mg/dl}$ following a seven-day hospitalization and received dexamethasone at a dosage of 6mg/day demonstrated a diminished probability of mortality. Additionally, elevated LDH levels at the time of admission during the initial period and rapid elevations in reactive C protein and D-Dimer levels during the subsequent period were associated with mortality. Furthermore, there was an increase in the number of HAIs and infections due to multi-resistant microorganisms, as well as a lower likelihood of administering antibiotic therapy upon admission of a patient with SARS-CoV-2 infection in the second period. **Conclusion:** The present work offers a valuable contribution to the management of patients with COVID-19, as it identifies factors associated with mortality that can be utilized as prognostic parameters of the disease. Moreover, it underscores the influence of the SARS-CoV-2 pandemic on the incidence of nosocomial infections and antimicrobial resistance in a tertiary healthcare facility in Paraná.

Key-words: COVID-19; Epidemiology; Anti-Bacterial Agents; Cross Infection; Drug Resistance Multiple.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

INTRODUÇÃO

Figura 1 – Estrutura do coronavírus 19

Figura 2 – Resumo de medicamentos de acordo com as fases da COVID-19 26

ARTIGO 1

Figura 1 – Nomograma das variáveis relacionadas com óbito no período 1 59

Figura 2 – Nomograma das variáveis relacionadas com óbito no período 2 59

ARTIGO 2

Figura 1 – Principais microrganismos isolados em pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central (IPCS/CVC) e infecção de trato urinário associada a cateter vesical de demora (ITU/CVD) por período (1: período 1, 2: período 2) 78

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

Tabela 1 – Lista de variantes do vírus SARS-CoV-2	23
Tabela 2 – Resumo do tratamento da COVID-19	28
Tabela 4 – Interpretação da curva ROC	43

ARTIGO 1

Tabela 1 – Idade, tempo de sintomas e tempo até admissão e de permanência em terapia intensiva	55
Tabela 2 – Sinais e sintomas à admissão, comorbidades e hábitos de vida nos dois períodos	55
Tabela 3 – Necessidade de suporte de oxigênio, tempo de ventilação mecânica invasiva, características tomográficas e clearance de creatinina	56
Tabela 4 – Aspectos laboratoriais na admissão e após 7 dias de internação nos dois períodos	57
Tabela 5 – Corticoterapia, anticoagulação e evolução com tromboembolismo na internação nos dois períodos	57
Tabela 6 – Variáveis relacionadas com óbito no período 1	58
Tabela 7 – Variáveis relacionadas com óbito no período 2	58

ARTIGO 2

Tabela 1 – Características dos pacientes conforme uso de antibiótico à admissão, resultados de hemoculturas, presença de infecções nosocomiais e infecção por microrganismos multidroga-resistentes nos dois períodos	79
Tabela 2 – Topografias das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por período	79

Tabela 3 – Microrganismos isolados nas culturas dos casos de IRAS por período 80

Tabela 4 – Perfil de resistência e taxa de óbitos dos principais bacilos Gram-negativos isolados nas culturas dos casos de infecções relacionadas a assistência à saúde por período 80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Ag	Antígeno
AIC	Critério de informação Akaike
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	Area Under the Curve
BGN	Bacilo Gram-negativo
CGP	Coco Gram-positivo
CICr	Clearance de creatinina
CNO ₂	Cateter nasal de Oxigênio
CR	Resistente a carbapenêmicos
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenêmicos
CRPA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes aos carbapenêmicos
COVID-19	Doença por coronavírus 2019
DM	Diabetes mellitus
ECN	Estafilococo coagulase negativo
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EPI	Equipamento de proteção individual
ERC	Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos
ERV	Enterococos resistente a vancomicina
FiO ₂	Fração inspiratória de O ₂
HNF	Heparina não fracionada
HU	Hospital Universitário
IL-6	Interleucina-6
IPCS	Infecção primária de corrente sanguínea
IPCS-CVC	Infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central
IRAS	Infecção Relacionada a Assistência à Saúde

ISC	Infecção de sítio cirúrgico
ITU	Infecção de trato urinário
ITU-CVD	Infecção de trato urinário associada a cateter vesical de demora
JAK	Janus quinase
LDH	Lactato desidrogenase
MAF	Máscara de alto fluxo
MDR	Multidrogarresistente
MR	Multirresistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
NDM	New Delhi metalobetalactamase
NHC	Ribonucleosídeo N-hidroxicitidina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAV	Pneumonia associada a ventilação
PCR	Proteína C reativa
PR	Resistente a polimixina
RNA _m	Ácido ribonucleico do tipo mensageiro
ROC	Receiver Operation Characteristic
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase – polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave
SAT	Saturação de oxigênio
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SSTI	Skin and Soft Tissue Infections
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TMPRSS2	Protease transmembrana serina 2
TVP	Trombose venosa profunda
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VMI	Ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Descrição do Agente Etiológico	18
1.2 Meios de Transmissão	19
1.3 Período de Incubação e Transmissibilidade	20
1.4 Suscetibilidade e Imunidade	21
1.5 Manifestações Clínicas, Complicações e Fatores de Risco	21
1.6 Variantes do Vírus SARS-CoV-2	22
1.7 Diagnóstico	23
1.7.1 Diagnóstico Clínico	23
1.7.2. Diagnóstico Laboratorial	24
1.7.3. Diagnóstico por Imagem	25
1.8 Tratamento	26
1.9 Primeira e Segunda Ondas da Pandemia	28
1.10 Infecção Relacionada a Assistência à Saúde (IRAS)	29
1.10.1 Infecção de sítio cirúrgico (ISC)	30
1.10.2 Infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter venoso central (IPCS-CVC)	30
1.10.3 Pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva (PAV)	30
1.10.4 Infecção do trato urinário associado a cateter vesical de demora (ITU-CVD)	31
1.11 Microrganismos multidroga-resistentes (MDR)	32
1.12 Impacto da Pandemia nas IRAS	34
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVO	38
3.1 Objetivo Geral	38
3.2 Objetivos Específicos	38
4. MATERIAL E MÉTODO	39
4.1 Desenho do Estudo	39
4.2 Cenário da Pesquisa	39
4.3 Amostra de Estudo	39
4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	39
4.5 Coleta de Dados	40
4.6 Procedimentos de Coleta de Dados	40
4.7 Análise Estatística	41
4.8 Aspectos Éticos	43
5. RESULTADOS	44

Artigo 1: Fatores associados ao óbito por COVID-19 em UTI: uma comparação entre as duas grandes ondas do início da pandemia	45
Artigo 2: Infecções relacionadas à assistência à saúde em UTI em dois períodos da pandemia de COVID-19	60
6. CONCLUSÃO	81
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICES	91
APÊNDICE A	92
ANEXOS	95
ANEXO A	96

1 INTRODUÇÃO

Apesar da mudança nos padrões de adoecimento e morte da população, com um aumento das doenças degenerativas e redução significativa de doenças de etiologia infecciosa, as síndromes virais continuam a ser emergentes e reemergentes no cenário mundial, como por exemplo a pandemia do vírus SARS-CoV-2, com início no fim de dezembro de 2019 e que ainda se arrasta nos períodos atuais (WHO, 2020a).

Os primeiros casos de pneumonia por SARS-CoV-2 foram identificados em Wuhan, capital da província de Hubei, na China, em dezembro de 2019 (Huang, 2020). Inicialmente relatados em pacientes com pneumonia de origem desconhecida, logo foi reconhecido o patógeno como uma nova cepa de coronavírus, sendo, em seguida, denominado como Coronavírus 2 da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), devido a semelhança filogenética com o SARS-CoV (Guan, 2020; Zhu, 2020).

O vírus se espalhou rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China e, logo, atingindo países do mundo todo. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, o mais alto nível de alerta pela OMS, devido à disseminação entre vários países e que requer uma resposta internacional coordenada e imediata (WHO, 2020a). Em fevereiro de 2020 a doença pelo SARS-CoV-2 foi nomeada como COVID-19 e em 11 de março de 2020, a OMS elevou o estado de contaminação à pandemia de COVID-19 (WHO, 2020a).

No Brasil, em fevereiro de 2020, foi declarado Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional, sendo o primeiro caso de COVID-19 confirmado em 24 de fevereiro (Brasil, 2022). Em 20 de março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária da COVID-19 em todo o território nacional (Brasil, 2022). Em 12 de março de 2020, os primeiros seis casos de COVID-19 foram confirmados no Paraná e em 17 de março, o primeiro caso em Londrina (SESA, 2020).

Algumas das estratégias sugeridas pela OMS para o controle da epidemia inicialmente foram: rápida identificação, diagnóstico e gestão dos casos e implementação de um sistema de isolamento e rastreamento de contatos (WHO, 2021a). Posteriormente, outras medidas de intervenção foram sendo sugeridas aos

países como forma de conter a doença, como o uso de máscaras e o distanciamento social (Ferguson, 2020).

Mundialmente, até meados de maio de 2024, foram confirmados no mundo 775.481.312 casos de COVID-19, sendo que destes, somavam-se mais de 7 milhões de mortes (WHO, 2024). No Brasil, segundo dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, até meados de junho de 2024, foram notificados 38.806.622 casos de COVID-19, com mais de 700 mil mortes (Brasil, 2024).

Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19, em função da tendência de queda nas mortes por COVID-19, o declínio nas hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva relacionadas com a doença, bem como os altos níveis de imunidade da população ao SARS-CoV-2 (PAHO, 2023).

1.1 Descrição do Agente Etiológico

O vírus SARS-CoV-2 causa uma síndrome respiratória aguda, de elevada transmissibilidade e de distribuição global, que varia de casos leves (cerca de 80%), graves, com dispneia, hipoxemia e comprometimento de mais de 50% dos pulmões (relatado em 14% dos casos) e críticos, com insuficiência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos (cerca de 5%). A taxa geral de letalidade chega a 2,3%, variando de acordo com a faixa etária e condições clínicas associadas (Wu, C., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 é um betacoronavírus (são quatro os gêneros conhecidos de coronavírus: alfa, beta, gama e delta), pertencente ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos (Ren, 2020; Woo, 2009).

Coronavírus são vírus de RNA de fita positiva envelopados de tamanho médio, cujo nome deriva de sua aparência característica semelhante a coroa em micrografias eletrônicas (Masters, 2013). O genoma codifica quatro ou cinco proteínas estruturais, S, M, N, HE e E. A proteína spike (S) encontra-se no envelope viral, medeia a ligação e a fusão do receptor com a membrana da célula hospedeira e nela se encontram os principais antígenos alvos dos linfócitos citotóxicos. A proteína de membrana (M) desempenha um papel importante na montagem viral. A proteína nucleocapsídeo (N) pode estar envolvida na regulação da síntese de RNA viral. A glicoproteína

hemaglutinina-esterase (HE) é encontrada apenas nos betacoronavírus e permite a adsorção inicial do vírus à membrana da célula hospedeira. Finalmente, a proteína do envelope pequeno (E), juntamente com M e N, é necessária para a montagem e liberação adequada do vírus (Figura 1) (Masters, 2013; Peiris, 2009).

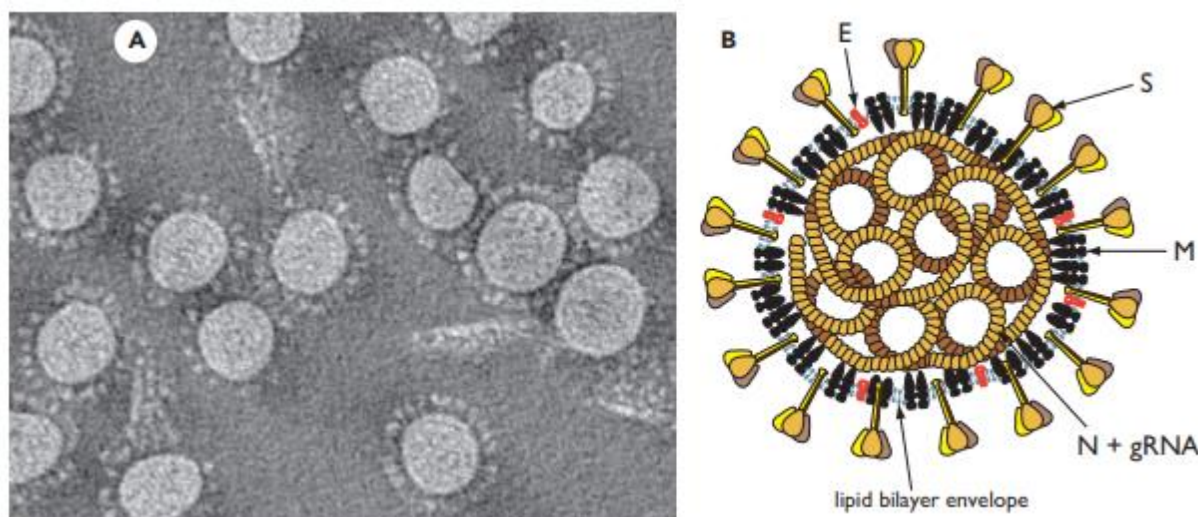


FIGURA 1 – Estrutura do coronavírus. A: Imagem tomográfica crioelétrica de vírions purificados. B: Esquema mostrando as principais proteínas estruturais do vírion coronavírus: S, proteína spike; M, proteína de membrana; E, proteína do envelope; e N, proteína do nucleocapsídeo (Figura de Masters et al, 2013).

1.2 Meios de Transmissão

A principal forma de transmissão é a respiratória direta de pessoa a pessoa, através principalmente do contato próximo (dentro de aproximadamente 1 metro), quando uma pessoa infectada tosse ou espirra, por meio de gotículas respiratórias (Meyerowitz, 2021).

Embora não seja considerada a principal via de transmissão, ela também pode ocorrer através de mãos ou superfícies (fômites) contaminadas por secreções, por exemplo, em um aperto de mão seguido de toque nos olhos, nariz ou boca (WHO, 2021b; Zhou, J., 2020).

O SARS-CoV-2 também pode ser transmitido por meio da inalação de partículas respiratórias menores (aerossóis) que podem permanecer suspensas no ar, por distâncias maiores que 1 metro e por períodos mais longos. No entanto, não está

claro até que ponto esse modo de transmissão contribuiu para a pandemia (Klompas, 2020).

A transmissão por aerossóis é destacada em circunstâncias especiais, quando uma pessoa infectada produz gotículas respiratórias por um período prolongado (mais de 15 minutos a horas) em um espaço fechado com ventilação inadequada. Nesse caso, uma concentração suficiente de partículas respiratórias pode permanecer em suspensão, podendo causar infecções em pessoas que estiverem a mais de 1 metro da pessoa infectada ou que passem por aquele espaço logo após a saída desta (Brasil, 2022).

Alguns procedimentos médicos em vias aéreas, como por exemplo, intubação orotraqueal ou aspiração de vias aéreas, podem produzir aerossóis capazes de permanecer suspensos no ar por horas, que podem ser inalados por outras pessoas que não estejam utilizando equipamento de proteção individual (EPI) apropriado (Brasil, 2022).

Portanto, a infecção ocorre por meio da exposição a fluídos respiratórios de três maneiras: inalação de partículas de aerossol; deposição de gotículas respiratórias nas membranas mucosas expostas na boca, no nariz ou nos olhos, por respingos diretos; e tocar diretamente membranas mucosas com as mãos sujas por fluídos respiratórios contendo vírus ou indiretamente por tocar superfícies (WHO, 2021b).

1.3 Período de Incubação e de Transmissibilidade

O período de incubação é estimado entre 1 e 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias (Linton 2020).

Ao longo do curso da infecção, muito permanece desconhecido sobre o risco de transmissão entre pacientes e cuidadores. O que se pode afirmar é que a transmissão da doença pode ocorrer já no período de incubação, geralmente 48 horas antes do início dos sintomas, na chamada fase pré-sintomática; de pessoas sintomáticas, nesse caso, a discussão é por quanto tempo transmitem, uma vez que, embora a eliminação viral diminua após o início dos sintomas, muitos pacientes eliminam RNA viral não infeccioso por períodos prolongados (Furukawa, 2020). E, por fim, há alguma evidência de transmissão a partir de portadores assintomáticos, os

quais, têm menos probabilidade de transmitir o vírus do que aqueles que desenvolvem sintomas. Há indícios de que podem transmitir a doença, o que reforçou a necessidade de medidas de controle e prevenção da doença em todos os grupos de infectados (Johansson, 2021).

1.4 Suscetibilidade e Imunidade

Pelo potencial pandêmico, a suscetibilidade a infecção é geral, ou seja, não depende de idade, sexo, etnia e localização geográfica. Quanto à imunidade, ainda não se sabe por quanto tempo a infecção em humanos garante proteção contra novas infecções. Estudos corroboraram que de 90 a 99% dos indivíduos infectados desenvolveram anticorpos neutralizantes entre duas e quatro semanas após a infecção e, indivíduos com infecção leve ou assintomática tendem a ter níveis mais baixos de anticorpos do que aqueles com doença grave. Além disso, há indícios de possibilidade de reinfeção pelo vírus SARS-CoV-2, apesar de incomuns no período de 90 dias após a primoinfecção (Brasil, 2022).

1.5 Manifestações Clínicas, Complicações e Fatores de Risco

A infecção sintomática pela SARS-Cov-2 pode variar desde casos leves (40%) ou moderados (40%), até casos graves (15%), que necessitam de suporte de O₂ e críticos (5%), que evoluem com complicações (WHO, 2020b).

Os casos leves caracterizam-se por sintomas inespecíficos, como tosse, odinofagia ou coriza, acompanhados ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, astenia e/ou cefaleia. Casos moderados, por sua vez, incluem os indivíduos que evoluem com persistência ou piora progressiva dos sintomas leves, como tosse persistente, febre persistente diária, adinamia, prostração, hiporexia, piora da diarreia, além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade. Os casos graves constituem a síndrome respiratória aguda grave (síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou cianose de face). E para os que evoluem como casos críticos, as principais manifestações são sepse, choque séptico, insuficiência

respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (Brasil, 2022).

Dentre as complicações associadas à COVID-19, frequentemente podem ocorrer manifestações mentais e neurológicas, como encefalopatia, agitação, acidente vascular cerebral, meningoencefalite, prejuízo no olfato e/ou paladar, ansiedade, depressão e distúrbios de sono, mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios (Mao, 2020; Spinato, 2021).

Além disso, após a fase aguda da doença, os indivíduos infectados, independente da severidade ou não da infecção, podem sofrer com efeitos persistentes, em vários sistemas, incluindo pulmonares, cardiovasculares e nervosos, como também sinais e sintomas psicológicos, alterações essas denominadas “condições pós-covid-19” (WHO, 2021c).

Vale ressaltar que, ao longo da pandemia, foi possível observar fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença grave. Com relação as características clínicas, a idade avançada e a presença de comorbidades são condições associadas ao aumento do risco de internação hospitalar e mortalidade (Petrilli, 2020). Entre as comorbidades: doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças pulmonares, câncer (em particular malignidades hematológicas, câncer de pulmão e doença metastática), doença renal crônica, transplante de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas, imunossupressão, cromossomopatias com estado de fragilidade imunológica (como a síndrome de Down), obesidade e tabagismo (Wu, C., 2020; Dai, 2020).

1.6 Variantes do Vírus SARS-CoV-2

Vírus como o SARS-CoV-2 evoluem continuamente à medida que ocorrem alterações no código genético (causadas por mutações genéticas ou recombinação viral) durante a replicação do genoma. Ao longo da pandemia, o SARS-CoV-2 sofreu mutações consistentes resultando em variantes diferentes do vírus SARS-CoV-2 original (CDC, 2023).

O impacto das novas variantes está na possibilidade de reinfecções, escape vacinal, resposta a medicamentos, eficácia de vacinas. Algumas mutações ou combinações de mutações podem fornecer ao vírus vantagem seletiva como maior

transmissibilidade ou capacidade de evitar a resposta imune. As mutações são detectadas por sequenciamento completo (CDC, 2023).

Na tabela abaixo, segue a lista das principais variantes identificadas e monitoradas. A identificação delas começou a ocorrer em setembro de 2020 e entre as variantes conhecidas, encontram-se: a alfa, identificada pela primeira vez no Reino Unido (Twahig, 2021); a beta, na África do Sul (Tegally, 2021); a gama, no Brasil (Faria, 2021); a delta, na Índia; e a Ômicron, novamente na África do Sul (Kamble, 2023).

Tabela 1 – Lista de variantes do vírus SARS-CoV-2

Variantes	Alfa	Beta	Gamma	Delta	Ômicron
Linhagem	B.1.1.7	B.1.351	P.1	P.1.617.2	B.1.1529 e linhagens descendentes
Data da primeira amostra identificada	Setembro de 2020	Maio de 2020	Novembro de 2020	Dezembro de 2020	Novembro de 2021
País onde houve a primeira identificação da variante	Reino Unido	África do Sul	Brasil	Índia	África do Sul

Fonte: CDC, 2023

1.7 Diagnóstico

1.7.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico pode ser feito com base no quadro clínico, com anamnese e exame físico adequados no paciente, associado a investigação epidemiológica, considerando o histórico de contato próximo ou domiciliar nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com pessoas já confirmadas para COVID-19. Entretanto, como o quadro clínico inicial é caracterizado por uma síndrome gripal, as características clínicas podem não ser específicas ao mesmo tempo que podem ser similares às infecções por outros vírus respiratórios que possam estar em circulação (Brasil, 2022).

1.7.2 Diagnóstico Laboratorial

Biologia Molecular

A biologia molecular é a tecnologia padrão ouro para confirmar o diagnóstico de COVID-19. Esta permite identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostras de secreção respiratória, por meio das metodologias de RT-PCR (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction*) em tempo real ou amplificação isotérmica mediada por *loop* com transcriptase reversa (*reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification*, RT-LAMP). O exame está indicado em indivíduos sintomáticos com suspeita de COVID-19, uma vez que a avaliação clínica por si só não é precisa na previsão do diagnóstico de COVID-19 e um resultado de teste positivo pode subsidiar decisões sobre terapia, isolamento e, potencialmente, rastreamento de contatos (Hayden, 2023).

Sorologia

Os testes sorológicos para coronavírus detectam anticorpos e, com isso, medem a resposta imune humoral do hospedeiro à infecção atual ou passada, ao contrário dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (RT-PCR) que detectam RNA viral. Os anticorpos anti-SARS-CoV-2 normalmente tornam-se detectáveis mais de duas semanas após o início dos sintomas. Desse modo, a sorologia tem baixa sensibilidade para excluir com segurança o diagnóstico da COVID-19 quando os anticorpos não são detectados na fase aguda da doença, sendo o RT-PCR a modalidade diagnóstica de escolha para infecção aguda (Hanson, 2020).

Entretanto, os testes de anticorpos podem ser úteis como complemento do RT-PCR em momentos posteriores à infecção, sendo úteis em dois cenários diagnósticos: na avaliação de pacientes individuais com alta suspeita clínica de COVID-19 quando os resultados dos testes de diagnóstico molecular são repetidamente negativos ou esses testes não foram realizados, além de serem úteis para avaliações de suspeita de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças. Em ambas as situações, o melhor momento de dosagem é 3 a 4 semanas do quadro clínico (Hanson, 2020).

Testes rápidos

Os testes rápidos são imunoensaios que utilizam a metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral e detectam antígenos (Ag) virais do SARS-CoV-2 em amostras coletadas de nasofaringe, devendo ser utilizados para a identificação da infecção ativa (fase aguda) (Brasil, 2022). Tem alto valor preditivo positivo e sua sensibilidade é baixa, principalmente após os 5 dias de infecção. Portanto, para um desempenho ideal, os testes Ag devem ser realizados dentro de 5 dias após o início dos sintomas; se a suspeita clínica de COVID-19 permanecer elevada, um resultado negativo de Ag deve ser confirmado por RT-PCR padrão; e, um único teste Ag tem alta especificidade, sendo que um resultado positivo não precisa ser confirmado e pode ser usado para orientar decisões de tratamento e isolamento (Hayden, 2023).

Exames laboratoriais inespecíficos

Características tomográficas, como o grau de acometimento, e também características laboratoriais particulares foram associadas a piores prognósticos e desfecho. Entre as alterações laboratoriais observadas, encontram-se: linfopenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, lactato desidrogenase elevado (LDH), marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C reativa [PCR], ferritina) e citocinas inflamatórias (ou seja, interleucina 6 [IL-6] e fator de necrose tumoral-alfa [TNF-alfa]) elevados, dímero D elevado, tempo de protrombina elevado (PT), troponina elevada, elevada creatina fosfoquinase (CPK) e indicadores de lesão renal aguda (Zhou, F., 2020).

1.7.3 Diagnóstico por Imagem

A pneumonia pela COVID-19 leva a alterações tomográficas bastantes características e entre as alterações compatíveis encontradas, destacam-se: opacidade em vidro fosco periférico, bilateral; opacidade em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada; e/ou sinal de halo reverso. Essas alterações podem estar ou não associadas com consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”) (Topal, 2023).

1.8 Tratamento

O tratamento da COVID-19 evoluiu desde o início da pandemia. No início, enquanto a doença era desconhecida, sintomáticos e suporte clínico e, por vezes, intensivo, eram as únicas armas contra o vírus. À medida que estudos foram sendo realizados, drogas antivirais e moduladoras da inflamação passaram a ser autorizadas para o tratamento da COVID-19. A figura abaixo ilustra as medicações para tratamento conforme a fase clínica da doença e a sua gravidade.

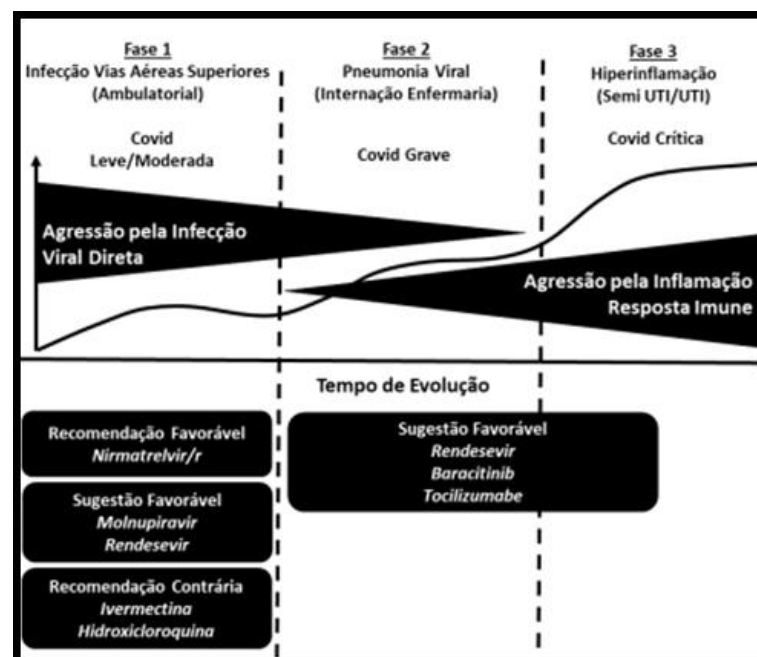


FIGURA 2 – Resumo de medicamentos de acordo com as fases da COVID-19 (Figura do site da Sociedade Brasileira de Infectologia, 2023).

Primeiramente reconhecida no tratamento da COVID-19, a corticoterapia está indicada para todos os pacientes com doença grave hipoxêmica (Sat<94% em ar ambiente). A dexametasona na dose de 6 mg intravenosa ou oral por 10 dias (ou até a alta) foi o corticoide estudado, mas dose equivalente de outro glicocorticoide pode ser substituída se a dexametasona não estiver disponível, como metilprednisolona 32 mg, prednisona 40 mg e hidrocortisona 160mg (Horby, 2020).

Entre os antivirais, há três opções terapêuticas. O rendesevir, um pró-fármaco que atua como um análogo do trifosfato de adenosina e compete pela incorporação em cadeias nascentes de RNA pela RNA polimerase dependente de RNA do SARS-

CoV-2 (Gilbert, 2023), está indicado para o tratamento de COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos (≥ 28 dias e pesando ≥ 3 kg), ambulatoriais ou hospitalizados, com COVID-19 leve a moderada com alto risco de progressão para doença grave, devendo ser iniciado dentro de sete dias do início dos sintomas (Bhimraj, 2023).

O nirmatrelvir é um inibidor peptidomimético da protease principal do SARS-CoV-2 (Mpro). O ritonavir associado tem a função de potencializar o nirmatrelvir (Gilbert, 2023). Está indicado em casos leves a moderados de COVID-19 que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave em adultos e crianças (≥ 12 anos e pesando ≥ 40 kg) (Bhimraj, 2023).

Já o molnupiravir é um agente antiviral nucleosídeo, que é incorporado ao RNA SARS-CoV-2 pela RNA polimerase viral, levando à inibição da replicação (Gilbert, 2023). Indicado para pacientes ambulatoriais com ≥ 18 anos com COVID-19 leve a moderada, com alto risco de desenvolvimento para doença grave, sem outras opções de tratamento. Deve ser iniciado até 5 dias dos sintomas e é contraindicado para gestantes (Bhimraj, 2023).

Por fim, as duas últimas classes de medicações aprovadas para tratamento da COVID-19 são os anticorpos monoclonais e imunomoduladores: o tocilizumabe, um antagonista do receptor de interleucina 6 (IL-6), que está indicado entre adultos hospitalizados com COVID-19 grave ou crítica progressiva que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica (Bhimraj, 2023); e o baricitinibe, um inibidor oral de Janus quinase (JAK), que pode prevenir a fosforilação de proteínas-chave envolvidas na transdução de sinal que leva à ativação imunológica e inflamação (Zhang, 2020), sendo uma opção para pacientes moderados a graves, que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou pacientes com baixo fluxo de O_2 com evolução para altos níveis de suporte respiratório apesar do uso da dexametasona, sendo uma alternativa ao uso tocilizumabe quando este não estiver disponível (Bhimraj, 2023).

A tabela 2 resume as opções terapêuticas descritas, conforme a gravidade do paciente com COVID-19.

Tabela 2 – Resumo do tratamento da COVID-19

Situação	Tratamento
Sem hospitalização ou hospitalizado assintomático ou com sintomas leve/moderado, sem fator de risco para progressão da doença.	Sintomático
Não hospitalizado COVID-19 leve a moderada com alto risco de progressão da doença	Nirmatrelvir/ritonavir ou Rendesevir ou Molnupiravir
Hospitalizado, com quadro leve (sem comprometimento pulmonar), mas paciente com alto risco para progressão da doença.	Rendesevir
Hospitalizado, com doença moderada, quadro pulmonar, sem suplementação de oxigênio e paciente com alto risco de progressão da doença.	Rendesevir
Hospitalizado, com doença grave (Sat< 94% e/ou relação PaO ₂ /FiO ₂ <300) que necessita de oxigênio suplementar.	Rendesevir + Dexametasona com ou sem Tocilizumabe ou Baricitinibe na evolução
Hospitalizado, doença grave (Sat< 94% e/ou relação PaO ₂ /FiO ₂ <300) que necessita de ventilação mecânica ou ECMO.	Dexametasona + Rendesevir + Tocilizumabe

Fonte: Sanford Guide, 2023

1.9 Primeira e Segunda Ondas da Pandemia

No primeiro um ano e meio de pandemia, observou-se duas ondas de transmissão, com períodos de elevação acentuada de casos, e consequentemente, hospitalizações e óbitos.

A primeira delas, logo no início da pandemia, nos primeiros meses, com diferenças de país para país, a depender da disseminação do vírus. A partir da elevação do número de casos, mediante o risco de exceder a capacidade dos sistemas de saúde, decretou-se confinamentos rigorosos, envolvendo medidas de distanciamento social em muitos países que começaram a sofrer com a elevação de casos de COVID-19. Estas medidas restritivas, apesar de ter levado a impactos econômicos e psicossociais, foram eficazes no abrandamento da pandemia, possivelmente reduzindo muitos milhões de infecções e evitando a morte de muitos (Balachi, 2021).

Com a flexibilização dos bloqueios e restrições, após uma queda do número de casos, houve um novo aumento progressivo e rápido de novos casos de COVID-19, causando uma segunda onda da pandemia com um número ainda maior de vítimas – mais de 40.000 novos casos por dia em novembro de 2020 na Europa – em uma faixa etária mais baixa comparada à primeira onda (ECDC, 2021).

Países maiores e heterogêneos, como os Estados Unidos e o Brasil, que à época lideravam globalmente o número de mortes relacionadas com a COVID-19, pareceram experimentar uma mistura entre a primeira onda ainda em curso e uma segunda onda em certas regiões geográficas locais. Além disso, nesse novo pico, o aumento contínuo de novos casos diários de COVID-19 também foi acompanhado por um aumento no número de mortes, sugerindo que a nova onda não refletiu as melhorias nas estratégias diagnósticas e terapêuticas (Diaz, 2021).

Além do relaxamento das medidas de isolamento, o surgimento de variantes virais novas, com taxas de transmissibilidade e morbidade mais altas e a possibilidade de reinfeção em função da queda de anticorpos, também foram fatores que contribuíram para a nova onda de casos (WHO, 2021a; ECDC, 2021).

1.10 Infecção Relacionada a Assistência à Saúde (IRAS)

A identificação, a prevenção e o controle das IRAS representam fundamentos para a intervenção sobre o risco em serviços de saúde, antes que o dano alcance o paciente. Dessa forma, com o intuito de promoção da saúde a população, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é responsável por definir os critérios diagnósticos e os métodos para a prevenção e controle das IRAS no Brasil, coordenando as ações e estabelecendo um sistema homogêneo de avaliação e divulgação dos indicadores nacionais. São esses critérios que possibilitam a identificação do perfil endêmico da instituição e a ocorrência de eventos, assim como as situações infecciosas de interesse para o monitoramento dos riscos, a partir de informações de qualidade, fidedignas e representativas da realidade nacional (Anvisa, 2017).

Entre as principais topografias de IRAS, alvos de monitoramento pela Anvisa, estão: infecção de sítio cirúrgico, infecção primária de corrente sanguínea, infecção do trato respiratório e infecção do trato urinário. As três últimas são de notificação

obrigatória quando associadas a dispositivo invasivo (cateter venoso central, ventilação mecânica invasiva, cateter vesical de demora) e seus critérios são descritos abaixo.

1.10.1 Infecção de sítio cirúrgico (ISC)

São infecções relacionadas a procedimentos cirúrgicos, em pacientes internados ou ambulatoriais, que ocorre nos primeiros 30 dias após a cirurgia ou até 90 dias, se houver colocação de implantes e com apenas um dos seguintes critérios: drenagem purulenta da incisão; cultura de secreção ou tecido positiva, obtida de modo asséptico; presença de abscesso; ou diagnóstico da infecção feito pelo cirurgião. Podem ser classificadas conforme a profundidade da infecção em (Anvisa, 2023):

- ISC incisional superficial – envolve apenas pele e tecido subcutâneo;
- ISC incisional profunda – envolve tecidos moles profundos a incisão; e
- ISC órgão cavidade – envolve qualquer órgão ou cavidade que foi manipulado durante a cirurgia.

1.10.2 Infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central (IPCS-CVC)

Em pacientes maiores que 28 dias de vida, é notificada naqueles em uso de cateter venoso central por um período maior que dois dias consecutivos e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior e apresenta microrganismo patogênico bacteriano ou fúngico, não comensais, isolado em amostra sanguínea, por hemocultura ou por métodos validados de teste microbiológico não baseado em cultura e o microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso (Anvisa, 2023).

Caso ocorra a identificação de microrganismo considerado contaminante de pele, além dos critérios acima, o paciente precisa apresentar ao menos um sinal ou sintoma, como febre, calafrio ou hipotensão refratária (Anvisa, 2023).

1.10.3 Pneumonia associada a ventilação mecânica invasiva (PAV)

Em pacientes maiores que um ano de idade, é notificada naqueles em uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) por um período maior que dois dias consecutivos

e que na data da infecção o paciente estava em uso de VMI ou o mesmo havia sido removido no dia anterior, associado aos seguintes critérios, que devem ocorrer no período de janela da infecção, que inclui três dias antes e três dias após a data do critério definidor da infecção (Anvisa, 2023):

- Um ou mais exames de imagem seriados com um dos seguintes achados, sendo eles, novo ou persistente ou progressivo: infiltrado, opacificação/consolidação; cavitação ou pneumatocele;
- Pelo menos um dos sinais e sintomas: febre (temperatura: $>38^{\circ}\text{C}$), sem outra causa associada; leucopenia (< 4000 células/mm³) ou leucocitose (> 12000 células/mm³ ou ≥ 15000 células/mm³ e desvio a esquerda com mais de 10% de formas jovens de neutrófilos em pacientes ≤ 14 anos; ou alteração do nível de consciência, sem outra causa aparente, em pacientes ≥ 70 anos;
- Pelo menos dois dos sinais e sintomas: surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção respiratória ou aumento da necessidade de aspiração; apneia ou taquipneia ou dispneia ou tosse (episódio novo ou com agravamento); ausculta com sibilos, roncos ou estertores (episódio novo ou com agravamento); piora da troca gasosa, dessaturação, aumento da demanda de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios, por pelo menos 2 dias.

1.10.4 Infecção do trato urinário associada a cateter vesical de demora (ITU-CVD)

Em pacientes com mais que três anos de idade, é notificada naqueles em uso de cateter vesical de demora por um período maior que dois dias consecutivos e que na data da infecção o paciente estava em uso do cateter ou o mesmo havia sido removido no dia anterior e que apresenta pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre, dor ou desconforto supra púbico, dor ou desconforto lombar, hematúria, urgência miccional; aumento da frequência miccional, disúria; e possui cultura de urina positiva com, no máximo, duas espécies bacterianas com contagem de colônias $\geq 10^5$ UFC/mL, de pelo menos uma espécie (Anvisa, 2023).

1.11 Microrganismos multidroga-resistentes (MDR)

As bactérias, assim como outros microrganismos, possuem alta capacidade de sofrer mutações e adquirir genes de resistência, tornando-se resistentes aos antimicrobianos. A resistência microbiana é um grave problema de saúde pública e está associada ao aumento do tempo de internação, dos custos de tratamento e das taxas de morbimortalidade dos pacientes (OMS, 2020). Como principais fatores de risco para seleção e disseminação da resistência microbiana, destaca-se o uso dos antimicrobianos na comunidade e no ambiente hospitalar associado a práticas inadequadas de controle de infecção (Anvisa, 2021).

O impacto socioeconômico da resistência microbiana é alarmante. Estima-se que anualmente nos Estados Unidos e na Europa 25 mil pessoas morrem por ano devido a infecções causadas por microrganismos MDR enquanto que na China este número pode chegar a 100 mil (O'Neill, 2016).

A definição mais utilizada para o conceito de MDR é “microrganismo resistente a três ou mais classes de antimicrobianos” independente do mecanismo de resistência (Anvisa, 2021).

Em 2017, a OMS classificou os microrganismos MDR de acordo com sua importância epidemiológica sendo que *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e membros da família Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos foram considerados de prioridade crítica. *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, ou com sensibilidade intermediária/resistência à vancomicina foram entre outros, considerados como de alta prioridade para vigilância, pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos (WHO, 2020c).

Acinetobacter baumannii é um cocobacilo Gram-negativos não-fermentador da glicose, oportunista, raramente causando infecção comunitária, amplamente distribuídos no ambiente hospitalar. É intrinsecamente resistente à maioria dos antibióticos β -lactâmicos, sendo que nas últimas décadas emergiram cepas resistentes aos carbapenêmicos (Murray, 2017). *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (CRAB) tem uma alta capacidade de disseminação e sua transmissão está frequentemente relacionada às mãos dos profissionais de saúde e

ao ambiente da assistência, além de equipamentos contaminados. Pacientes com infecção por CRAB possuem 2,5 vezes maior chance de morrer (Lemos, 2014).

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo não-fermentador, capaz de permanecer viável por longos períodos no ambiente hospitalar em superfícies e materiais úmidos (Murray, 2017). É intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos e a emergência de cepas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (CRPA), produtoras de metalo-beta-lactamases, dificultou ainda mais o tratamento e tornou esse microrganismo alvo de vigilância devido à ocorrência de surtos e ao aumento da mortalidade dos pacientes (Ruiz-Garbajosa, 2017).

A ordem Enterobacterales compreende bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose. Várias espécies podem causar infecção, mas *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.* são os principais agentes associados às IRAS (CDC, 2016). A ampla disseminação de ESBL (beta-lactamases de espectro estendido) entre as enterobactérias promoveu um aumento acentuado no uso de carbapenêmicos para o tratamento de infecções graves, contribuindo para a seleção de cepas resistentes aos carbapenêmicos (Logan, 2017). As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) causam infecções graves como infecções de corrente sanguínea, e foram associadas com altas taxas de mortalidade (Anvisa, 2021).

Enterococcus spp. são microrganismos ubiqüitários, altamente adaptados ao ambiente hospitalar e, em seres humanos e em outros animais, compõem a microbiota dos tratos gastrointestinal e geniturinário. A partir da década de 70, as espécies *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, passaram a ser reconhecidas como importante causa de infecções oportunistas no ambiente de assistência à saúde, acometendo, predominantemente, pacientes imunocomprometidos (Murray, 2017). Além disso, esse gênero apresenta uma extraordinária capacidade de adquirir elementos genéticos móveis, carreando genes de resistência a muitos outros antimicrobianos, incluindo, especialmente, glicopeptídeos. Neste contexto, *E. faecium* tem sido a principal espécie associada a resistência à vancomicina (VRE – Enterococo resistente a vancomicina) (Reyes, 2016).

Por fim, *S. aureus* é um importante patógeno humano e animal, causando desde infecções não complicadas de pele e tecidos moles até doenças invasivas graves. *S. aureus* resistentes à meticilina/oxacilina (MRSA), representam um

importante desafio clínico e epidemiológico e estão entre os principais agentes de infecções relacionadas à assistência à saúde em todo o mundo (Majiorakos, 2012).

1.12 Impacto da Pandemia nas IRAS

Diante de todo esse cenário da pandemia de COVID-19, os sistemas de saúde do mundo ficaram sobrecarregados e como consequência, com sérios efeitos na saúde, além de transtornos econômicos e sociais para a população (Balachi, 2021). Entre os efeitos na saúde, acabou por agravar a crise de resistência antimicrobiana em todo o mundo, como pode ser observado pelo aumento significativo das taxas de infecções por bactérias multirresistentes, em países com elevada incidência de casos de COVID-19 (Abelenda-Alonso, 2020).

O impacto da pandemia de COVID-19 no consumo de antibióticos pode ser avaliado por um fenômeno bifásico, conforme as ondas de incidência de COVID-19. Em um primeiro momento, com uma cobertura empírica de todos os casos de pneumonia COVID-19 e alta taxa de internação. E em um segundo momento, com uma fase de acúmulo de internações em unidades de terapia intensiva para pacientes com doença mais grave, com uso de antibioticoterapia de amplo espectro e consequente seleção de microrganismos multirresistentes (Abelenda-Alonso, 2020).

A coinfeção bacteriana observada durante a pandemia de influenza de 2009 foi identificada como fator prognóstico para piores desfechos. Isso acabou por influenciar a recomendação inicial da OMS na pandemia da COVID-19 de antibioticoterapia empírica em casos de pneumonia por COVID-19 (Viasus, 2011; WHO, 2020d). Embora essa mesma recomendação defendesse a redução precoce do uso de antimicrobianos, alguns fatores podem ter dificultado esta prática: o fato de a avaliação microbiológica ter sofrido com salas de emergência saturadas e laboratórios sobrecarregados e, o fato de um tratamento antiviral para o tratamento da COVID-19 não estar disponível, por falta de evidências, no início da pandemia. Diante da falta de um tratamento específico, era difícil a suspensão de antibioticoterapia em pacientes gravíssimos de UTI, o que, por conseguinte, pode ter levado os médicos a prescrever antimicrobianos de amplo espectro com mais frequência (Huttner, 2020).

Além do impacto no gerenciamento de antimicrobianos, o aumento das taxas de resistência antimicrobiana e das IRAS também sofreram influência da pandemia. O próprio aumento do uso de agentes antimicrobianos contribuiu com a pressão seletiva de microrganismos e, conseqüentemente, com a resistência antimicrobiana.

Em resposta à pandemia, os sistemas de saúde tentaram se adaptar rapidamente para conter o potencial de infecção pelo SARS-CoV-2, com pronto isolamento dos pacientes suspeitos e confirmados e demais medidas de prevenção. Porém, se por um lado houve uma maior conscientização sobre a importância da higiene pessoal, particularmente das mãos, da contaminação ambiental e do aumento da utilização de equipamentos de proteção individual (EPI), por outro, é provável que a pandemia também predisps o relaxamento das medidas que impedem a propagação de organismos multidrogarresistentes (MDR) (Rawson, 2020).

O aumento da hospitalização, especialmente na segunda onda, com casos mais graves, aumentou a demanda dos cuidados e o tempo de permanência do paciente. Com isso, as equipes podem ter ficado sobrecarregadas e lapsos na prática rotineira de prevenção de infecções de rotina podem ter ocorrido, bem como a transmissão de patógenos associados aos cuidados de saúde. Isso pode ter influenciado negativamente as medidas básicas de controle de infecção e favorecido a ocorrência de IRAS (Rodrigues-Baño, 2021).

Com uma demanda de internações cada vez maior com o aumento de casos e o receio da falta de EPI's, muitas vezes, a equipe de atendimento foi incentivada a agrupar suas tarefas para cuidar dos pacientes com COVID-19 no intuito de minimizar o uso de tais equipamentos. Isso levou a mais tarefas a serem realizadas durante cada visita ao quarto e a fadiga durante essas visitas pode ter levado à maior pressa em tarefas importantes de tempo crítico, como, por exemplo, desinfetar dispositivos de acesso sem agulha. Além disso, as necessidades de higiene das mãos são mais fáceis de se perder durante os longos episódios de atendimento ao paciente que foram agrupados em muitas tarefas em uma visita (Rawson, 2020; Baker, 2021).

Com pacientes mais graves, mais medidas de suporte invasivas se tornaram necessárias, como intubação orotraqueal, cateter venoso central, hemodiálise, invasões que são portas de entrada para microrganismos e infecções nosocomiais. Isso, aliado ao uso excessivo de antibióticos de amplo espectro, contribuiu para o aumento de microrganismos MDR, como *Acinetobacter baumannii* resistente a

carbapenêmicos (CRAB) e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (Polly, 2022).

Com base em todos esses aspectos observados ao longo da pandemia de COVID-19, este estudo tem como objetivo realizar uma análise dos casos internados por COVID-19 em UTI de adultos no Hospital Universitário de Londrina, referência para COVID-19 na 17ª Região de Saúde do Estado do Paraná. Para tanto, analisamos o perfil clínico, epidemiológico, laboratorial, de imagem e as taxas de IRAS e de bactérias multirresistentes, comparando essas variáveis na primeira e na segunda ondas da doença. Os resultados do presente trabalho poderão auxiliar no manejo clínico e terapêutico dos pacientes, avaliar o impacto do uso de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19 na microbiota hospitalar e, por sua vez, como esta pode afetar os desfechos durante e após a pandemia em consequência da resistência antimicrobiana nos serviços de saúde.

1 JUSTIFICATIVA

Estudar casos de pacientes com COVID-19 é de importância clínica e epidemiológica, permitindo entender as características da doença, a prevalência na população, gravidade da doença, taxas de mortalidade e letalidade, as quais, por sua vez, permitem entender o impacto dessa pandemia na sociedade e auxiliar na condução clínica, diagnóstica e terapêutica.

O conhecimento da situação da pandemia do SARS-CoV-2 em um centro de referência de pacientes com COVID-19 pode oferecer subsídios para o manejo e enfrentamento da doença. A evolução bifásica da pandemia em duas grandes ondas de transmissão e adoecimento oportuniza a comparação de características influenciadas por inúmeros fatores, como surgimento de variantes e vacinas, evolução do manejo terapêutico, mudanças nas prescrições de antimicrobianos e no padrão de resistência bacteriana, que por sua vez, impactam nas taxas de mortalidade e morbidade. Com base nisso, este trabalho tem a finalidade de descrever e analisar o comportamento e a evolução clínico-epidemiológica-laboratorial-imagem de casos de COVID-19 na primeira e segunda ondas da pandemia, no Hospital Universitário de Londrina, eleito como unidade de referência de encaminhamento para atendimento de pacientes com COVID-19 durante a pandemia na 17^a. Região de Saúde do Paraná, Brasil.

2 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar os parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, admissionais e evolutivos, de casos de COVID-19 hospitalizados em UTI de adultos no Hospital Universitário de Londrina, em dois períodos, marcados pelas duas grandes ondas da pandemia, o primeiro de abril a setembro de 2020 e o segundo de janeiro a junho de 2021.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de casos confirmados de COVID-19;
- Verificar possíveis preditores clínicos e laboratoriais de mortalidade;
- Comparar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes e as diferenças quanto a evolução e a gravidade entre a primeira e a segunda ondas da pandemia;
- Comparar o uso de antibióticos, a taxa de IRAS e a incidência de microrganismos MDR entre a primeira e a segunda ondas da pandemia.

3 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Desenho do Estudo

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e transversal, realizado em dois períodos: a primeira onda (abril a setembro de 2020) e a segunda onda (janeiro a junho de 2021).

4.2 Cenário da Pesquisa

A pesquisa teve como cenário, o Hospital Universitário de Londrina (HU), Londrina-PR, um hospital escola público terciário, que foi desafiado com a pandemia, passando, em 2020, de 300 para 450 leitos de internação e de 20 leitos de terapia intensiva de adultos para 95 leitos. Tornou-se centro de referência no atendimento à COVID-19 na 17ª Regional de Saúde do Paraná, cujos municípios pertencentes são: Alvorada do Sul, Assaí, Bela Vista do Paraíso, Cafeara, Cambé, Centenário do Sul, Florestópolis, Guaraci, Ibiporã, Jaguapitã, Jataizinho, Londrina, Lupionópolis, Miraselva, Pitangueiras, Porecatu, Prado Ferreira, Primeiro de Maio, Rolândia, Sertanópolis e Tamarana. Ocorreu uma ampliação de testes realizados no próprio laboratório do HU, incluindo o PCR para SARS-CoV-2 tanto para os pacientes do HU como para os de outros serviços de Londrina. Além disso, nesse cenário, os funcionários do hospital, que também aumentaram, passaram a se dedicar ao atendimento de pacientes com COVID-19, sendo muitos deslocados de suas funções para somarem em um dos momentos mais críticos que a instituição já vivenciou.

4.3 Amostra do Estudo

Foram analisados 971 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR ou teste de antígeno, admitidos no HU e com necessidade de internação em leito de UTI adulto em dois períodos, representados pelas duas ondas da pandemia.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, admitidos nas UTIs de COVID-19 para adultos do HU (UTI 1, UTI 2, UTI 4, UTI 7 E UTI HR) entre abril e setembro de 2020 e janeiro e junho de 2021. Foram excluídos aqueles cujo diagnóstico não foi confirmado por RT-PCR ou teste de antígenos,

aqueles que permaneceram menos que 24h internados na UTI ou aqueles que não contemplavam todas as informações pertinentes à pesquisa, como dados clínicos e laboratoriais incompletos.

4.5 Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir do sistema informatizado e prontuário eletrônico do HU (MEDVIEW), bem como a partir de dados do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HU e fichas de notificação de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HU.

A coleta de dados tanto clínicos quanto laboratoriais foi realizada por meio de uma planilha no software Microsoft Office Excel 2010 com informações epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, tomográficas, tratamento e evolução, conforme o APÊNDICE A.

4.6 Procedimentos de Coleta de Dados

Para a seleção dos pacientes nos arquivos eletrônicos, foram considerados aqueles compreendidos entre abril e setembro de 2020 e entre janeiro e junho de 2021, que apresentavam exame RT-PCR ou teste de antígeno positivo para SARS-CoV-2 e que necessitaram de internação em leito de UTI.

Para isso, a planilha de pacientes internados nas UTIs 1, 2, 4, 7 e HR (Hospital de Retaguarda), acessada pelo Sistema de Gestão de Informações, foi confrontada com a planilha de casos confirmados de COVID-19 do Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar, para assim, filtrar apenas os casos de COVID-19, excluindo os internados em UTI por outras causas. As UTIs 3, 5 e 6 foram excluídas, uma vez que admitiram apenas pacientes com COVID-19 fora do período de transmissão, portanto, passaram antes obrigatoriamente pelas UTIs 1, 2, 4, 7 e HR e já foram incluídos nesse período no estudo.

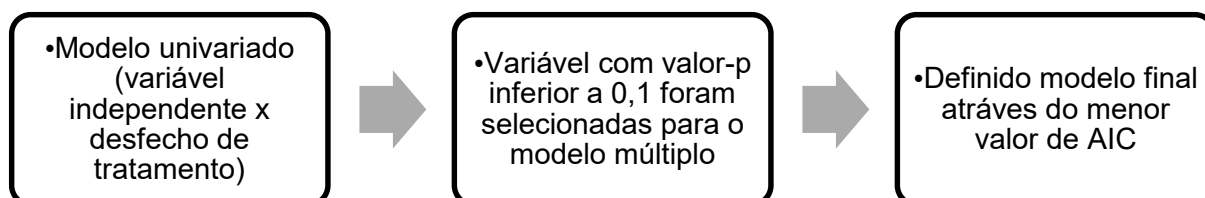
Após confeccionada a lista de pacientes da amostra, foi feita a busca das demais informações no prontuário eletrônico (MEDVIEW) e fichas de IRAS da CCIH. Preenchidos os critérios de inclusão e exclusão, os dados necessários à pesquisa foram coletados e catalogados em planilha.

4.7 Análise Estatística

As características sociodemográficas, clínico-laboratoriais, tratamento, IRAS e microrganismos MDR foram apresentadas segundo o tipo de variável (qualitativa ou quantitativa). Variáveis qualitativas foram apresentadas pelos valores de frequências e porcentagens. Variáveis quantitativas foram apresentadas pelos valores das medianas, valor mínimo e valor máximo e variação interquartil. A comparação dos dados categóricos na análise descritiva foi analisada através do teste Qui-Quadrado, calculado no software estatístico GRAPHPAD PRISM 10, considerando um nível de significância o valor-p menor que 0,05. Já a comparação das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes, calculado no software estatístico Jamovi, também sendo considerado um nível de significância o valor-p menor que 0,05.

Com relação a análise de microrganismos identificados nos pacientes notificados com IRAS, foram considerados como agentes etiológicos até dois microrganismos isolados por cultura.

Foi conduzido um modelo de regressão logística em análise univariada para determinar fatores relacionados ao óbito por COVID-19 em indivíduos internados, seguindo o procedimento de modelagem abaixo:



Para o estudo 1, foi utilizado o método de ajuste do modelo de regressão e se considerou a eliminação bidirecional (eliminação “backward-forward”). Após a definição do modelo final, considerando o menor valor de AIC (Akaike information criteria), a interpretação dos coeficientes do modelo logístico envolveu a sua exponenciação, o que permite que sejam entendidos como Razão de Chances ou Odds Ratio (OR). Adicionalmente, os intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseados no modelo final foram calculados (HILBE, 2015). As análises foram realizadas no software R versão 4.3.1.

No intuito de permitir o cálculo direto das probabilidades para o desfecho estudado, foi utilizada uma calculadora gráfica para pontuação de probabilidade do

modelo de regressão logística final, que possui o nome genérico de nomograma (EVESHAM, 1986). A regressão logística utiliza valores de entrada (x) que são combinados linearmente usando pesos ou valores de coeficientes para prever um valor de saída (y). Dessa forma, a variável de desfecho é modelada para valores binários (0 ou 1) e as chances (odds) são definidas pela razão entre a probabilidade (P) de ocorrer um evento e a probabilidade de não ocorrer (1-P). O logaritmo natural das odds é a predição linear, que é uma combinação linear de preditores binários ou contínuos. A predição linear pode ser usada para calcular a probabilidade para o desfecho em questão, considerando:

$$\text{Predição linear} = \ln(\text{odds}) = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-LP}}$$

A partir disso, calcula-se a pontuação para a respectiva variável explicativa do modelo final, dando-lhe uma pontuação graduada pela probabilidade de o desfecho ocorrer (ZLOTNIK; ABRAIRA, 2015). O nomograma inclui uma linha de pontos para identificar a categoria de fatores de risco, uma linha de todos os fatores de risco indicando os pontos de cada categoria, uma linha de total de pontos para a soma dos pontos de cada risco e, finalmente, uma linha de probabilidade expressando a probabilidade correspondente ao valor total de pontos (os pontos variam de 0 a 100). Quanto maiores os pontos, maior é a probabilidade do desfecho estudado (IASONOS et al, 2008). Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

O objetivo do nomograma é apresentar quais são os efeitos das variáveis no desfecho estudado, transformando a razão de chances em uma pontuação. Representa uma análise específica para a amostra estudada, não necessariamente servindo para qualquer população, mas que pode servir como referência para populações semelhantes a amostra estudada.

Para compreender a performance dos modelos de regressão logísticos na sua capacidade de identificar o óbito a partir de suas variáveis explicativas, foi considerada a área abaixo da curva característica de operação do receptor ou, do inglês, receiver operation characteristic (ROC). O respectivo método analítico é uma função da sensibilidade e especificidade que mede a acurácia para definir o desfecho estudado, na qual possui valor intervalar de 0 a 1. Para interpretar os resultados da área abaixo

da curva ou, do inglês, area under the curve (AUC) ROC foi considerada a classificação apresentada na Tabela 4 (NAHM, 2022).

Tabela 4 – Interpretação da área sob a curva

Área abaixo da curva ROC	Interpretação
$0,9 \leq \text{AUC}$	Excelente
$0,8 \leq \text{AUC} < 0,9$	Bom
$0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$	Razoável
$0,6 \leq \text{AUC} < 0,7$	Ruim
$0,5 \leq \text{AUC} < 0,6$	Sem efeito

Fonte: Nahm, 2022

Para o estudo 2, foi utilizado um modelo de regressão logística univariado para análise do desfecho óbito. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Para a variável IRAS, foi elaborado um modelo de contagem, ou seja, com o uso da distribuição de Poisson, para identificar se entre os dois períodos houve maior ou menor número de IRAS (VIEL, 1994). Para as variáveis resistência a antibióticos e uso de antibiótico no momento da admissão, o modelo empregado foi binário, ou seja, uma regressão logística, para analisar sua associação com o período de internação.

4.8 Aspectos Éticos

O presente estudo faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Perfil clínico epidemiológico e aplicação de tecnologias para mapeamento, compreensão e o controle da disseminação da COVID-19 nos municípios pertencentes a 17ª regional de saúde”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UEL – parecer nº 4.374.235 (Anexo 2).

O trabalho dispensou a realização de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que a coleta de dados da pesquisa ocorreu de forma retrospectiva e não intervencionista, com levantamento de dados de prontuário de forma ética e garantindo o sigilo da identificação do paciente, bem como seu diagnóstico, conforme aprovado pelo Comitê de Ética.

4 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de dois artigos submetidos para publicação em revistas indexadas nas principais bases de dados da saúde, discriminados abaixo:

Artigo 1:

Fatores associados ao óbito por COVID-19 em UTI: uma comparação entre as duas grandes ondas do início da pandemia.

Esse artigo será submetido à revista: Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

Artigo 2:

Infecções relacionadas à assistência à saúde em UTI em dois períodos da pandemia de COVID-19.

Esse artigo será submetido à revista: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Título: Fatores associados ao óbito por COVID-19 em terapia intensiva: uma comparação entre as duas grandes ondas do início da pandemia

Autores:

EG Beraldo ¹, YAK Geha ², M Pelisson ³, CMDM Carrilho ⁴, F M Pieri ⁵, JD Capobianco ⁶

¹ Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

² Curso de Medicina, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

³ Departamento de Patologia e Análises Clínicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

⁴ Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Universitário de Londrina, Londrina, PR, Brasil

⁵ Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

⁶ Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Autor correspondente:

Eduarda Gambini Beraldo – Hospital Universitário de Londrina – Av. Robert Koch, 60, Londrina-PR, Brasil, CEP 86038-350.

E-mail: eduarda.gambini@uel.br - eduardagambiniberaldo@gmail.com

Resumo

Estudar casos de pacientes com COVID-19 é de importância clínica e epidemiológica, pois permite entender características da doença e fatores de gravidade. Analisamos parâmetros clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes com COVID-19 internados em um hospital escola do sul do Brasil, em dois períodos, representados pelas duas primeiras ondas no início da pandemia. Estudo descritivo, que selecionou pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno, admitidos em terapia intensiva em dois períodos, o primeiro, de abril a setembro de 2020 e o segundo, de janeiro a junho de 2021. Foi conduzido um modelo de regressão logística em análise univariada e posterior análise multivariada para determinar os fatores relacionados ao óbito por COVID-19, na sequência, foi realizado o cálculo de pontuação de probabilidade de óbito por meio de nomograma. Verificamos que idade avançada, hipoxemia, hepatopatia, evolução com disfunção renal e necessidade de ventilação mecânica invasiva foram associados ao óbito. Adicionalmente, níveis elevados de LDH à admissão e aumento nos valores de PCR e D-Dímero também foram associados com o óbito e, como fator protetor, o uso de dexametasona 6mg no manejo terapêutico dos pacientes. O estudo contribuiu para a definição do benefício da dexametasona para casos graves de COVID-19 e de variáveis associadas a desfechos desfavoráveis. Reforçamos a importância da avaliação rotineira de marcadores clínicos e laboratoriais durante a internação por COVID-19 para determinação de prognóstico e auxílio no manejo terapêutico.

Palavras-chave: COVID-19; Epidemiologia; Fatores de Risco.

Título corrente: Fatores associados ao óbito por COVID-19.

Introdução

As síndromes virais continuam a ser emergentes e reemergentes no cenário mundial, como por exemplo durante a pandemia do vírus SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave), iniciada no fim de dezembro de 2019 (1). Até meados de maio de 2024, foram confirmados no mundo 775.481.312 casos de Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19), sendo que destes, somavam-se mais de 7 milhões de mortes (2). Em junho de 2024, o Brasil era o sexto país em número de casos confirmados no ranking mundial, com mais de 38 milhões de casos e o segundo país em mortes acumuladas, com mais de 700.000 mortes registradas (3).

Pertencente ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae, o SARS-CoV-2 é um betacoronavírus (4) que causa uma síndrome respiratória aguda, de elevada transmissibilidade e de distribuição global, que varia de casos leves (cerca de 80%), graves, com dispneia, hipoxemia e comprometimento de mais de 50% dos pulmões (relatado em 14% dos casos) até casos críticos, com insuficiência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos (cerca de 5%) (5,6). A taxa geral de letalidade chega a 2,3%, variando de acordo com a faixa etária e condições clínicas associadas (7).

Nos primeiros 18 meses da pandemia, observou-se duas ondas de incidência, períodos caracterizados pela elevação acentuada de casos, e consequentemente, de hospitalizações e óbitos. À medida que o mundo se recuperava dos danos causados pela primeira onda de COVID-19, com o relaxamento do lockdown, ocorreu a rápida disseminação do SARS-CoV-2, que levou ao surgimento de novas linhagens genéticas. As chamadas “variantes de preocupação” (8), que se mostraram mais transmissíveis e mais resistentes a vacina e infecção natural (9), agravando o cenário mundial com uma nova onda de casos e mortes (10).

O conhecimento da situação da pandemia do SARS-CoV-2 em um centro de referência de pacientes com COVID-19 pode oferecer subsídios no manejo e no enfrentamento da doença. A evolução bifásica da pandemia em duas grandes ondas de transmissão e adoecimento, permite comparar as características evolutivas da pandemia, com mudanças influenciadas por inúmeros fatores – como o surgimento de variantes e vacinas, adequações no manejo terapêutico, mudanças nas prescrições de antimicrobianos e no padrão de resistência bacteriana – que, por sua vez, impactam nas taxas de mortalidade e morbidade. Com base nisso, este trabalho tem a finalidade de descrever e analisar a evolução clínico-epidemiológica-laboratorial de casos de COVID-19 admitidos em UTI (unidade de terapia intensiva) na primeira e segunda ondas da pandemia, em um Hospital Universitário (HU) no sul do Brasil, eleito como unidade de referência de encaminhamento para atendimento de pacientes com COVID-19 durante a pandemia.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo e transversal, no qual foram analisados os dados de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno, com necessidade de internação em leito de UTI do Hospital Universitário de Londrina (HU), Londrina-PR. Os casos analisados foram de dois períodos, representados pelas duas ondas da pandemia, sendo o primeiro período (PER 1), de abril a setembro de 2020 e o segundo (PER 2), de janeiro a junho de 2021. Não foram elegíveis para o estudo aqueles que permaneceram menos que 24h internados na UTI.

Os dados foram coletados a partir do sistema informatizado e prontuário eletrônico (MEDVIEW), bem como a partir de dados do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HU. A coleta de dados foi realizada por meio de uma planilha no software Microsoft Office Excel 2010 com informações epidemiológicas (sexo, idade), clínicas (sinais e sintomas, tempo de sintomas, comorbidades, necessidade de suporte de oxigênio, uso de ventilação mecânica invasiva), laboratoriais (contagem de linfócitos, PCR, LDH, D-Dímero, creatinina, troponina, procalcitonina), tomográficas, de tratamento (corticoterapia e anticoagulação) e desfecho (óbito).

Na análise descritiva, a comparação das variáveis qualitativas foi analisada através do teste Qui-Quadrado, calculado no software estatístico GRAPHPAD PRISM 10; e das variáveis quantitativas através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes, calculado no software estatístico Jamovi. Em ambos foi considerado um nível de significância o valor-p < 0,05.

Foi conduzido um modelo de regressão logística em análise univariada para determinar fatores relacionados ao óbito por COVID-19 em indivíduos internados. As variáveis com valor-p < 0,1 foram selecionadas para o modelo múltiplo. Após a definição do modelo final, considerando o menor valor de AIC (Akaike information criteria), determinou-se a Razão de Chances ou Odds Ratio (OR) para definição de risco ou proteção ao óbito, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Em seguida, foi utilizado um nomograma para avaliar os efeitos dessas variáveis no desfecho, transformando a razão de chances (Odds Ratio) em uma pontuação de probabilidade de óbito. As análises foram realizadas no software R versão 4.3.1.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, número do parecer: 4.374.235, com Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) número: 38855820.6.0000.5231.

Resultados

Foram analisados os prontuários de 1.048 pacientes, sendo excluídos 77 por permanecerem menos de 24 horas em leito de UTI. Dos 971 restantes, 262 foram pacientes selecionados do PER 1 e 709 do PER 2. No PER 1, 160 (61%) pacientes foram a óbito, no PER 2, 463 (65%).

O sexo masculino foi o mais presente tanto no PER 1, com 168 (64,2%) homens, como no PER 2, com 417 (58,8%) homens. Quanto a idade, no PER 1 a mediana foi de 67 anos (1º e 3º quartis: Q1 = 56 e Q3 = 75) e no PER 2 foi de 60 anos (1º e 3º quartis: Q1 = 48 e Q3 = 67).

O tempo de sintomas à admissão foi um pouco maior no PER 2. No PER 1, a mediana foi de 7 dias (Q1 = 4 e Q3 = 9), enquanto que no período 2 foi de 9 dias (Q1 = 7 e Q3 = 11). O tempo até a admissão na UTI foi maior no segundo período, mas o tempo de permanência na UTI, foi similar nos dois períodos, como pode ser observado na Tabela 1. Quando comparado o tempo de permanência na UTI com o desfecho, no PER 1, entre os pacientes que foram de alta, a mediana do tempo de permanência na UTI foi de 7 dias, enquanto que entre os que foram a óbito, de 11 dias (valor-p < 0,001). No PER 2, a mediana do tempo de permanência na UTI foi de 8 dias para os pacientes que foram de alta e de 10 dias para os que foram a óbito (valor-p = 0,078).

Quanto aos sintomas à admissão hospitalar, nos dois períodos a hipoxemia foi o sinal mais prevalente e a dispneia, o sintoma mais prevalente. No PER 1 os pacientes apresentaram maior frequência de febre, tosse, odinofagia, anosmia, mialgia e sintomas nasais, em relação ao PER 2, no qual, a hipoxemia foi mais frequente do que no primeiro. No segundo período somente 29,1% dos pacientes apresentaram febre e 48,1% tosse (Tabela 2).

Nos dois períodos foi observado maior frequência de doença cardiovascular pré-existente, seguido de diabetes e obesidade, nessa ordem no PER 1, enquanto que no PER 2, a obesidade foi a segunda comorbidade mais frequente, seguida de diabetes (Tabela 2).

Apenas dois pacientes no primeiro período não necessitaram de suporte de oxigênio durante a internação. A maioria dos pacientes (72,7%) evoluíram para intubação orotraqueal com necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI). Todos os pacientes do PER 2 necessitaram de suporte ventilatório, sendo 606 (85,5%) VMI e 103 (14,5%) não invasiva. Mais pacientes no PER 2 necessitaram de ventilação mecânica (85,5% vs 72,7%, no PER 1), enquanto o uso de máscara de alto fluxo (MAF) e cateter nasal de O₂ (CNO₂) foram mais frequentes no PER 1 (21,1% vs 14,2% no PER 2 e 6,2% vs 0,3% no PER 2, respectivamente). Dos que evoluíram para intubação orotraqueal no PER 1, a maioria (n = 126; 66,7%) necessitou de mais de 7 dias de VMI. No PER 2, 79% dos pacientes (n = 479) necessitaram

de mais de 7 dias de VMI. Esses dados podem ser observados na Tabela 3.

Com relação às características tomográficas, no PER 2 foi detectado maior frequência de padrão típico e com maior comprometimento pulmonar, em comparação ao PER 1, como se observa na Tabela 3.

Foi avaliado o clearance de creatinina (ClCr) na admissão e após 7 dias de internação. A maioria dos pacientes apresentou função renal normal à admissão nos dois períodos, apesar de que no PER 1 houve maior frequência de disfunção renal à admissão. Quanto à evolução da função renal, a maioria dos pacientes evoluiu com disfunção renal nos dois períodos (Tabela 3).

Os exames laboratoriais foram analisados na admissão e após 7 dias de internação. Tanto na admissão, como após 7 dias de internação, os pacientes do PER 2 apresentaram valores mais elevados de lactato desidrogenase (LDH) em comparação aos pacientes do PER 1. A distribuição dos demais exames foi bem semelhante nos dois períodos. Os resultados estão demonstrados na Tabela 4.

A maior parte dos pacientes nos dois períodos recebeu corticoterapia para manejo terapêutico da COVID-19, sendo que o corticoide mais utilizado foi a dexametasona 6mg. A maioria dos pacientes, tanto no PER 1 como no PER 2, também recebeu anticoagulação e, em sua maior parte, profilática. Além disso, a evolução para evento tromboembólico durante a internação foi maior entre os pacientes do segundo período. Esses resultados podem ser observados na Tabela 5.

Verificou-se que no PER 1, intubação orotraqueal, idade avançada e presença de hepatopatia na admissão, além do aumento da creatinina (Cr) após 7 dias de internação estiveram associados com maior chance de óbito, como pode ser observado na Tabela 6.

No PER 2, intubação orotraqueal e idade avançada também estiveram associadas com maior chance de óbito, da mesma forma que a hipoxemia à admissão e o maior tempo até admissão na UTI. Em contrapartida, o uso de cateter nasal de O₂ (sem necessidade de VMI), ClCr >50 após 7 dias de internação e uso de dexametasona 6mg, tiveram associação com menor chance de óbito no PER 2.

DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou 971 pacientes com COVID-19 grave e crítico, que necessitaram de internação em leito de UTI nos dois períodos de pico durante os dois primeiros anos da pandemia, com alta mortalidade. Observou-se diferença nas frequências de algumas variáveis clínicas, laboratoriais, de imagem e tratamento na comparação desses dois momentos, as quais podem ser explicadas por inúmeros fatores. Um deles, o surgimento de variantes virais novas, com taxas de transmissibilidade e morbidade mais altas (5,11), como a variante Gamma, originada na região amazônica, evidente em janeiro de 2021 e que foi a causa da segunda onda no Brasil (12). Outro fato diz respeito ao desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas obtidas com o maior conhecimento da doença ao longo da evolução da pandemia (13).

Petrilli e col. avaliaram 5.279 pacientes com doença grave por COVID-19 e também encontraram maior frequência de homens na amostra estudada por ele, porém houve associação do sexo masculino com o óbito, diferentemente do nosso estudo (14). Vários outros estudos também mostram a associação do sexo masculino com maior gravidade e óbito por COVID-19 (15) e isso pode ser explicado por inúmeros fatores. Um deles é a diferença imunológica impulsionada pelos hormônios sexuais, bem descrito por Elgendy e col., onde o bloqueio dos receptores de estrogênio aumentou a mortalidade por infecção por SARS-CoV em camundongos fêmeas, sugerindo um papel destes na modulação das respostas a infecções virais. Da mesma forma, foram postuladas teorias sobre o benefício do bloqueio da testosterona (hormônio associado a menor resposta imunológica) (16). Apesar disso, a diferença hormonal não explicaria a diferença de morbimortalidade entre homens e mulheres também verificada em idosos, quando os níveis de estrógeno (fator protetor) e de testosterona (fator de risco) declinam. Nessa fase, fatores como genética e comportamento podem explicar essa diferença: evidências mostram maior expressão do receptor de enzima

conversora de angiotensina-2 (ACE2), que atua como receptor do SARS-CoV-2, em homens (17); e é bem descrito diferenças no estilo de vida de acordo com o gênero, como a maior adesão destas às medidas preventivas, como lavagem frequente das mãos, uso de máscara facial e permanência em isolamento em casa (18).

A primeira série detalhada de casos de COVID-19, incluiu 1.099 pacientes internados na China, dos quais 173 apresentavam doença grave e eram mais velhos do que aqueles com doença não grave (19). Muitos outros estudos também mostraram essa correlação de idade avançada com doença mais grave e óbito (20). Nosso estudo, com uma amostra apenas de pacientes graves e críticos, se caracterizou por uma população majoritariamente idosa que evoluiu. Além do fator gênero, como discutido acima, outra explicação para essa constatação é a imunossenescência, que contribui para o declínio da função imunológica, levando a uma capacidade reduzida de resposta à doença grave por COVID-19 em pacientes idosos (21). Isso se deve à diminuição da linfopoiese e da maturação de células B e T na medula óssea e no timo (22), acúmulo de células T CD4⁺ e CD8⁺ com telômeros curtos e sem proteína de superfície coestimuladora CD28, tornando-as não responsivas à estimulação antigênica (23). Além disso, eventos genéticos e epigenéticos, como a hipometilação do DNA, modificação de histonas e remodelação da cromatina, que se acumulam ao longo da vida, podem favorecer o escape imunológico relacionado ao SARS-CoV-2 (24).

Em grande parte, as comorbidades identificadas nos pacientes do nosso estudo, associadas à admissão hospitalar pela COVID-19 são similares às associadas a outras doenças infecciosas graves que necessitam de internação em leito de UTI (25). A doença cardiovascular foi a comorbidade mais frequente em ambos os períodos que avaliamos, apesar disso, não foi um fator independente associado ao óbito. Esse resultado é corroborado por um estudo italiano, que observou a hipertensão arterial sistêmica como comorbidade mais frequente nos pacientes com COVID-19, e que também não foi um fator independente associado à mortalidade (20).

Das comorbidades identificadas em nosso estudo, observou-se que pacientes com hepatopatia tiveram 60 vezes mais chance de óbito comparados aos pacientes sem a comorbidade no primeiro período. Shao e col. demonstraram que a lesão hepática durante o tratamento da COVID-19, bem como a doença hepática gordurosa e a cirrose pré-existentes, estão significativamente associadas à gravidade da doença e mortalidade. Possivelmente, fígados cirróticos e gordurosos geram mais células que expressam a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que facilita a entrada e infecção do vírus SARS-CoV-2 (26). Isso pode também explicar a relação entre obesidade e gravidade na COVID-19, uma vez que está associada a doença hepática gordurosa (27). Curiosamente, observamos um aumento da frequência de obesidade no segundo período em relação ao primeiro (45,1% e 28,4%, respectivamente), mas não houve relação direta com o óbito na segunda onda.

Com relação as manifestações clínicas, como avaliamos casos com necessidade de internação em UTI, portanto, com doença grave e crítica, observamos a hipoxemia e a dispneia como o sinal e o sintoma mais frequentes à admissão. Além disso, notamos uma diferença no perfil de manifestações clínicas nos dois períodos avaliados, com uma redução na frequência de febre e tosse no PER 2, quando a hipoxemia foi mais frequente, o que pode estar associado à cepa viral circulante. Em seu estudo, no início da pandemia na China, em janeiro de 2020, Chen e col., avaliaram 99 pacientes com COVID-19. A maioria apresentava febre (83%) ou tosse (82%) e um terço dos pacientes apresentava falta de ar (31%), o que se assemelha ao primeiro período do nosso estudo, com pacientes da primeira onda em 2020 (28). Um estudo brasileiro que também comparou casos da primeira com a segunda onda, a partir de dados de vigilância epidemiológica, também evidenciou maior frequência de hipoxemia na segunda onda, com um aumento em 72%, comparado à primeira onda (29).

Conforme a publicação de Zhao e col., a maioria dos pacientes com pneumonia por COVID-19 apresentava características de imagem típicas, como opacidades em vidro fosco (30). O mesmo foi observado em nosso estudo, onde 84,7% dos pacientes do PER 1 tinha padrão típico para pneumonia de COVID-19 e no PER 2, 90,4%. Além disso, no segundo período mais da metade dos pacientes (56,7%) apresentaram mais de 75% de acometimento pulmonar. Estudos demonstraram que o escore quantitativo da tomografia pode desempenhar

um papel importante não só no diagnóstico de pneumonia por COVID-19, mas também na determinação da gravidade da doença e na previsão da mortalidade relacionada (31). Porém, como não tivemos muitos pacientes com pouca lesão para analisar a diferença de óbito entre os grupos, isso pode ter sido o motivo de, na nossa análise, não observarmos a relação direta da extensão da alteração tomográfica com o óbito.

Nossa pesquisa também demonstrou que os pacientes que evoluíram para intubação orotraqueal morreram com mais frequência. A VMI, apesar de ser importante para o suporte de órgãos em pacientes graves com COVID-19 e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), também é um fator de risco para complicações, como infecções relacionadas a assistência à saúde e, conseqüentemente, aumentando morbidade e mortalidade (32,33). No primeiro período do estudo, os pacientes intubados apresentaram uma chance 33 vezes maior de morrer em relação aos não intubados, enquanto que no PER 2, a chance foi quase 10 vezes maior de óbito entre os intubados.

Mais da metade dos pacientes tanto no PER 1 como no PER 2 necessitaram de tempo de VMI prolongado (>7 dias), apesar disso, não houve associação dessa variável com óbito. Em seu estudo, Bastos e col., verificaram uma duração mediana da permanência na UTI de 23 dias e a duração mediana da VMI entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram de 36 (24 - 49) e 20 (18 - 37) dias, respectivamente (32). Outros pesquisadores também encontraram associação de VMI e idade avançada com o óbito entre pacientes gravemente enfermos com COVID-19 (34), o que corrobora com nossos resultados.

Outros estudos também identificaram vários biomarcadores séricos como indicadores prognósticos de gravidade e mortalidade em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (14,34). A liberação de substâncias pró-inflamatórias desempenha um papel crucial para condições hiperinflamatórias graves, incluindo síndrome de liberação de citocinas, SRAG e danos pulmonares, que podem levar a alta mortalidade em pacientes gravemente doentes com COVID-19 (35). Assim como em outros estudos (34-36), observamos uma associação de níveis elevados de LDH à admissão e aumentos precoces nos níveis de PCR, D-Dímero e Cr com o óbito, definidos como fortes indicadores de mau prognóstico em pacientes com COVID-19 grave.

Foi demonstrado que a infecção por COVID-19 pode levar à disfunção endotelial, o que resulta em vasoconstrição e, conseqüentemente, isquemia e redução do aporte de O₂ para os órgãos. No estado de hipóxia, as células dos tecidos iniciam o metabolismo anaeróbico, o que aumenta os níveis de LDH (37). Portanto, altos níveis de LDH podem estar associados a danos a múltiplos órgãos por COVID-19 e lesão de isquemia-reperfusão, refletindo seu papel como marcador de mau prognóstico dos doentes com COVID-19.

Observamos que os pacientes do segundo período, evoluíram com mais frequência para tromboembolismo venoso (TEV). Isso pode ser explicado pelo fato de formas mais graves da doença exercerem um estado pró-trombótico induzido pelo vírus, manifestado pela formação de microtrombos ou trombos em vasos maiores, devido à imunotrombose não controlada (38). Com uma doença mais grave na segunda onda da pandemia, eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, foram complicações comuns entre os pacientes internados.

Por fim, quando analisamos o manejo terapêutico, nossos resultados se alinham aos da literatura e ao estudo RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY) (39), que evidenciam que o uso da dexametasona na dose de 6mg reduz as mortes em pacientes com necessidade de suporte de O₂, mostrando-se um fator protetor. Por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, os corticosteroides reduzem o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, o edema pulmonar e o dano alveolar, melhorando, conseqüentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória em SRAG (40). Na nossa casuística, os pacientes que receberam 6mg de dexametasona ao dia, durante 10 dias, apresentaram 64% menos chance de evoluir para o óbito do que os pacientes que não receberam a dexametasona nessa dose, que incluiu tanto os que não receberam nenhum corticoide como os que receberam doses mais elevadas de corticoides, corroborando com o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde utilizado como referência para tratamento dos pacientes com COVID-19 no HU (40).

Entre as dificuldades encontradas, citamos que apesar de haver um protocolo básico de exames laboratoriais para coleta à admissão de casos de COVID-19 no hospital estudado, os exames de troponina e procalcitonina não foram coletados para todos os pacientes.

Entretanto, esse estudo se mostra relevante, pois apresenta achados importantes e uma amostra adequada para análise (971 pacientes). Nossos resultados assemelham-se com os resultados nacionais observados durante a segunda onda. Em fevereiro de 2021, a rápida disseminação da variante Gamma foi associada a um aumento acentuado no número de casos no Brasil, acompanhado por um aumento no número de casos de SRAG e, consequentemente, levando ao aumento de hospitalizações e morte, com sinais de colapso do sistema de saúde (31).

Em conclusão, encontramos associações de idade avançada, hipoxemia à admissão, presença de hepatopatia, evolução com disfunção renal e necessidade de ventilação mecânica invasiva com o óbito. Além disso, marcadores de inflamação, como PCR, LDH e D-Dímero também foram associados a resultados desfavoráveis, sendo importante considerar a avaliação rotineira desses marcadores durante a internação por COVID-19 para determinação de prognóstico e, consequentemente, auxiliar no manejo terapêutico.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os profissionais de saúde do Hospital Universitário de Londrina que, juntos, não mediram esforços para cuidar dos pacientes gravemente enfermos pela COVID-19. Adicionalmente, agradecemos ao Programa de Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina que apoiou a publicação deste estudo.

Referências

1. WHO (World Health Organization). *Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. WHO (World Health Organization). Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total). 2024. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde, 2021. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2024..
4. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1015-24.
5. Brasil. Ministério da Saúde: Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2022.
6. WHO (World Health Organization). *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance*. Geneva: World Health Organization; 2020.
7. Wu Z, McGoogan JM, Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama* 2020; 323: 1239-1242.

8. WHO (World Health Organization). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Geneva: World Health Organization; 2023.
9. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al., SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 409-424.
10. Lin L, Liu Y, Tang X, He D, The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021; 9: 775224.
11. ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). *Situation updates on COVID-19*. Estocolmo: European Center for Disease Prevention and Control; 2021.
12. Nicolete VC, Rodrigues PT, Fernandes ARJ, Corder RM, Tonini J, Buss LF, et al., Epidemiology of COVID-19 after Emergence of SARS-CoV-2 Gamma Variant, Brazilian Amazon, 2020-2021. *Emerg Infect Dis* 2022; 28: 709-12.
13. Diaz RS, Vergara TRC, The COVID-19 second wave: a perspective to be explored. *Braz J Infect Dis* 2021; 25: 101537.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al., Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: 1966.
15. Fabião J, Sassi B, Pedrollo EF, Gerchman F, Kramer CK, Leitão CB, et al., Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. *Braz J Med Biol Res* 2022; 55: 11711.
16. Elgendy IY, Pepine CJ, Why are women better protected from COVID-19: Clues for men? Sex and COVID-19. *Int J Cardiol* 2020; 315: 105-106.
17. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W, Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 756-759.
18. De La Vega R, Ruíz-Barquin R, Boros S, Szabo A, Could attitudes toward COVID-19 in Spain render men more vulnerable than women? *Glob Public Health* 2020; 15: 1278-1291.
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1708-1720.
20. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al., Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *Jama Intern Med* 2020; 180: 1345-1355.
21. Napoli C, Coscioni E, Trama U, Strozzi MG, Benincasa G, An evidence-based debate on epigenetics and immunosenescence in COVID-19. *Curr Res Immunol* 2023; 4:100069.
22. Goronzy JJ, Weyand CM, Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat. Rev. Immunol* 2019; 19: 573-583.
23. Dimitiru IE, The life (and death) of CD4+ CD28(null) T cells in inflammatory diseases. *Immunology* 2015; 146: 185-193.

24. Ray D, Yung R, Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clin. Immunol* 2018; 196: 59-63.
25. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A, Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018; 392: 75-87.
26. Shao J, Liang Y, Li Y, Ding R, Zhu M, You W, et al., Implications of liver injury in risk-stratification and management of patients with COVID-19. *Hepatol Int* 2021; 15: 202-212.
27. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al., Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-453.
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020; 395: 507-513.
29. Bastos L, Ranzani O, Souza TM, Hamacher S, Bozza F, COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 82-83.
30. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J, Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol* 2020; 214: 1072-1077.
31. Topal U, Yilmaz G, Sahin AS, Are the thorax Computed Tomography findings of ICU patients diagnosed with COVID-19 pneumonia related to the duration of hospital stay and mortality? *J Infect Chemother* 2023; 29: 495-501.
32. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, Gräf DD, Zorzo IW, Maccari JG, et al., Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020; 32: 487-492.
33. Fleuren LM, Tonutti M, Bruin DP, Lalisang RCA, Dam TA, Gommers D, et al., Risk factors for adverse outcomes during mechanical ventilation of 1152 COVID-19 patients: A multicenter machine learning study with highly granular data from the Dutch Data Warehouse. *Intensive Care Med* 2021; 9: 32.
34. Casillas N, Ramon A, Torres AM, Blasco P, Mateo J, Predictive Model for Mortality in Severe COVID-19 Patients across the Six Pandemic Waves. *Viruses* 2023; 15: 2184.
35. McElvaney JO, McEvoy NL, McElvaney O, Carrol TP, Murphy M, Dunlea DM, et al., Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2020; 202: 812–821.
36. Liu Y, Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, et al., Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020; 50: 825–832.
37. Ashraf A, Liaquat A, Shabbir S, Bokhari SA, Tariq Z, Furrukh Z, et al., High level of lactate dehydrogenase and ischaemia–reperfusion injury regulate the multiple organ dysfunction in patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2023; 99: 576-581.

38. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon D, Tassel BWV, et al., Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol* 2021, 21: 319–329.
39. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
40. Brazil. Ministry of Health. SUS Collaborating Center: Technology Assessment and Excellence in Health – CCATES. Dexamethasone for treating patients with COVID-19. Brasília: Ministry of Health; 2021.

Tabelas e Figuras

Tabela 1. Idade, tempo de sintomas e tempo até admissão e de permanência em terapia intensiva

	Período 1	Período 2	
	Mediana (min-máx)	Mediana (min-máx)	Valor-p
Idade (anos)	67 (18-101)	60 (15-97)	<0,001
Tempo de sintomas (dias)	7 (1-30)	9 (1-23)	<0,001
Tempo até admissão na UTI (dias)	2 (1-20)	3 (1-20)	<0,001
Tempo de permanência na UTI (dias)	9 (1-78)	9 (1-175)	0,390

Dados reportados em mediana e entre parênteses os valores mínimo e máximo. Aplicado teste de Mann-Whitney para amostras independente, com $p < 0,05$ estatisticamente significativa.

Tabela 2. Sinais e sintomas à admissão, comorbidades e hábitos de vida nos dois períodos

	Período 1		Período 2				
	n = 262	%	n = 709	%	OR	IC95%	Valor-p
Sinais e sintomas							
Febre	134	51,1%	206	29,1%	2,55	1,9-3,4	<0,01
Tosse	183	69,8%	341	48,1%	2,50	1,8-3,3	<0,01
Odinofagia	43	16,4%	58	8,3%	2,20	1,4-3,3	<0,01
Dispneia	223	85,1%	538	75,9%	1,81	1,2-2,6	<0,01
Hipoxemia (SatO ₂ <92%)	214	81,7%	683	96,3%	0,16	0,1-0,2	<0,01
Dor abdominal	15	5,7%	20	2,8%	2,0	1,0-4,0	0,031
Diarreia	25	9,5%	54	7,6%	1,27	0,7-2,0	0,329
Vômitos	20	7,6%	31	4,4%	1,80	1,0-3,2	0,043
Ageusia	26	9,9%	46	6,5%	1,58	0,9-2,6	0,069
Anosmia	30	11,5%	42	5,9%	2,0	1,2-3,3	<0,01
Fadiga	58	22,1%	121	17,1%	1,38	0,9-1,9	0,070
Mialgia	71	27,1%	105	14,8%	2,13	1,5-3,0	<0,01
Cefaleia	34	12,9%	81	11,4%	1,15	0,7-1,7	0,506
Sintomas nasais	29	11,1%	27	3,8%	3,14	1,8-5,4	<0,01
Comorbidades e hábitos de vida							
Doença cardiovascular	170	64,8%	393	55,4%	1,48	1,1-1,9	<0,01
Diabetes mellitus	115	43,9%	228	32,2%	1,65	1,2-2,1	<0,01
Pneumopatia	27	10,3%	62	8,7%	1,19	0,7-1,9	0,454
Nefropatia	28	10,7%	44	6,2%	1,80	1,1-2,9	0,018
Hepatopatia	13	5,0%	9	1,3%	4,06	1,7-10,0	<0,01
Demências	22	8,4%	20	2,8%	3,15	1,7-5,9	<0,01
Doenças hematológicas	1	0,4%	5	0,7%	0,53	0,0-3,9	0,568
Imunossupressão	20	7,6%	32	4,5%	1,74	0,9-3,1	0,055
Obesidade	77	28,4%	320	45,1%	0,50	0,3-0,6	<0,01
- Obesidade grau 1	44	57,1%	185	57,8%	0,97	0,5-1,6	0,915
- Obesidade grau 2	17	22,1%	71	22,2%	0,99	0,5-1,8	0,983
- Obesidade grau 3	16	20,8%	64	20,0%	1,04	0,5-1,9	0,878
Alcoolismo	10	3,8%	34	4,8%	0,78	0,3-1,5	0,515
Tabagismo	61	23,3%	134	18,9%	1,30	0,9-1,8	0,130

Dados reportados em valores absolutos e porcentagem. O teste qui-quadrado foi aplicado, com $p < 0,05$ estatisticamente significativa. OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confiança, SatO₂: saturação de oxigênio.

Tabela 3. Necessidade de suporte de oxigênio, tempo de ventilação mecânica invasiva, características tomográficas e clearance de creatinina

	Período 1		Período 2		OR	IC 95%	Valor-p
	n = 262	%	n = 709	%			
Suporte de O ₂	260	99,2%	709	100%	0,0	0,0-0,7	0,019
- CN O ₂	16	6,2%	2	0,3%	23,18	5,7-102,1	<0,01
- MAF	55	21,1%	101	14,2%	1,61	1,1-2,3	<0,01
- VMI	189	72,7%	606	85,5%	0,45	0,3-0,6	<0,01
Tempo de ventilação mecânica invasiva							
<7 dias	63	33,3%	127	21,0%	1,88	1,3-2,7	<0,01
7-14 dias	68	36,0%	259	42,7%	0,75	0,5-1,0	0,099
>14 dias	58	30,7%	220	36,3%	0,77	0,5-1,1	0,157
Padrão tomográfico							
Típico	222	84,7%	641	90,4%	0,58	0,3-0,8	0,012
Atípico	222	84,7%	641	90,4%	0,58	0,3-0,8	0,012
Normal	12	4,6%	20	2,8%	1,65	0,8-3,4	0,172
Não fez	3	1,1%	1	0,2%	8,20	1,2-106,7	0,030
Acometimento tomográfico							
<50%	69	31,1%	74	11,5%	3,45	2,3-4,9	<0,01
50-75%	74	33,3%	205	32,0%	1,06	0,7-1,4	0,710
>75%	79	35,6%	362	56,5%	0,42	0,3-0,5	<0,01
Clearance de creatinina (admissão)							
<20	25	9,5%	46	6,5%	1,52	0,9-2,5	0,104
20-50	76	29,0%	141	19,9%	1,64	1,1-2,2	<0,01
>50	161	61,5%	520	73,6%	0,57	0,4-0,7	<0,01
Clearance de creatinina (após 7 dias)							
<20	91	34,9%	227	32,5%	1,13	0,8-1,5	0,423
20-50	46	17,6%	129	18,5%	0,95	0,6-1,3	0,818
>50	124	47,5%	342	49,0%	0,96	0,7-1,2	0,801

Dados reportados em valores absolutos e porcentagem. O teste qui-quadrado foi aplicado, com $p < 0,05$ estatisticamente significativo. OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confiança, O₂: oxigênio, CNO₂: cateter nasal de oxigênio, MAF: máscara de alto fluxo, VMI: ventilação mecânica invasiva.

Tabela 4. Aspectos laboratoriais na admissão e após 7 dias de internação nos dois períodos

	Admissão			Após 7 dias		
	Período 1 Mediana	Período 2 Mediana	Valor-p	Período 1 Mediana	Período 2 Mediana	Valor-p
Linfócitos (/mm ³)	658 (150-3.677)	647,5 (67-6.620)	0,735	885,5 (46-3.933)	901 (74-12.150)	0,576
PCR (mg/dL)	143,4 (0,5-432,4)	143,85 (0,45-499,9)	0,820	91,8 (1,1-510,8)	89,95 (0,59-537)	0,869
LDH (U/L)	384 (38,4-2.439)	479,5 (125,4-1.779)	<0,001	391 (165-916)	458 (251-2.220)	0,234
Creatinina (mg/dL)	1,13 (0,51-23,8)	1,04 (0,38-19,24)	0,008	1,58 (0,24-10,95)	1,49 (0,23-16,8)	0,373
D-Dímero (ng/mL)	612 (56,87-60.483)	614 (140-79.775)	0,964	1.388 (218-20.009)	1.478 (155-67.212)	0,160
Troponina (ng/L)	17 (1-2.425)	13 (1,475-97.844)	<0,001	NR	NR	
PCT (ng/mL)	0,195 (0,05-2,45)	0,26 (0,02-100)	0,458	NR	NR	

Dados reportados em mediana e entre parênteses os valores mínimo e máximo. O teste de Mann-Whitney para amostras independentes foi aplicado, com $p < 0,05$ estatisticamente significativo. PCR: proteína-C-reativa, LDH: lactato desidrogenase, PCT: procalcitonina, NR: não realizado

Tabela 5. Corticoterapia, anticoagulação e evolução com tromboembolismo na internação nos dois períodos

	Período 1		Período 2		OR	IC 95%	Valor-p
	n = 262	%	n = 709	%			
Corticoterapia	231	88,2%	701	98,9%	0,08	0,0-0,1	<0,01
- Dexametasona 6mg	209	90,5%	601	85,7%	0,70	0,4-1,0	0,063
- Dexametasona 20mg ou outros corticoides	22	9,5%	100	14,3%	0,55	0,3-0,9	0,017
Anticoagulação	258	98,5%	702	99%	0,64	0,2-1,9	0,480
- Anticoagulação profilática	217	84,1%	500	71,2%	2,13	1,4-3,1	<0,01
- Anticoagulação terapêutica	41	15,9%	202	28,8%	0,46	0,3-0,6	<0,01
Tromboembolismo	23	3,5%	171	24,1%	0,30	0,1-0,4	<0,01

Dados reportados em valores absolutos e porcentagem. O teste qui-quadrado foi aplicado, com $p < 0,05$ estatisticamente significativo. OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confiança.

Tabela 6. Variáveis relacionadas com o óbito no período 1

	Odds Ratio	IC 95%	Valor-p
Tubo orotraqueal	33,1	12,2 – 109,9	<0,01
Idade	1,11	1,1 – 1,12	<0,01
Hepatopatia	60,3	6,1 – 85,3	<0,01
Cr (após 7 dias)	1,34	1,10 – 1,64	<0,01
LDH (admissão)	1,01	0,99 – 1,02	0,040
D-Dímero (após 7 dias)	1,01	0,99 – 1,02	0,095
Dexametasona 6mg	0,9	0,3 – 2,45	0,866

Aplicado modelo de regressão logística em análise multivariada: AIC: 182,41; Pseudo R² de McFadden: 0,50; Área sob a curva ROC = 0,83. IC: intervalo de confiança, Cr: creatinina, LDH: lactato desidrogenase.

Tabela 7. Variáveis relacionadas com o óbito no período 2

	Odds Ratio	IC 95%	Valor-p
Intubação orotraqueal	9,97	4,48 – 24,53	<0,01
Idade	1,10	1,01 – 1,11	<0,01
CNO ₂	0,13	0,08 – 0,27	<0,01
CICr >50 (após 7 dias)	0,27	0,16 – 0,41	<0,01
D-Dímero (após 7 dias)	1	0,99 – 1,01	0,007
PCR (após 7 dias)	1	0,99 – 1,01	0,002
Sat <92% na admissão	6,68	2,01 – 22,2	0,001
Dexametasona 6mg	0,4	0,2 – 0,82	0,006
Tempo até admissão UTI (dias)	1,10	1,01 – 1,22	0,012
Tempo total de VMI (dias)	1,1	0,95 – 1,2	0,071
Sexo	1,49	1,00 – 2,45	0,056

Aplicado modelo de regressão logística em análise multivariada: AIC: 544,3; Pseudo R² de McFadden: 0,43; Área sob a curva ROC = 0,84. IC: intervalo de confiança, CNO₂: cateter nasal de oxigênio, CICr: Clearance de creatinina, PCR: proteína-C-reativa, SatO₂: saturação de oxigênio, UTI: unidade de terapia intensiva, VMI: ventilação mecânica invasiva.

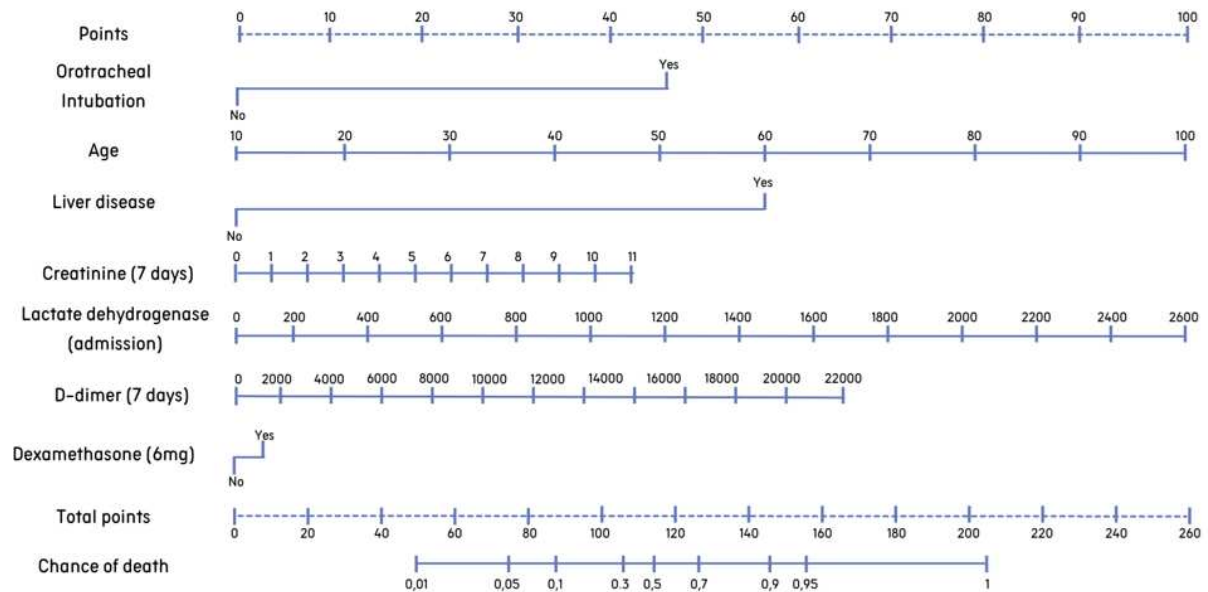


Figura 1. Nomograma das variáveis relacionadas com óbito no período 1. Pontuação da probabilidade de óbito: pontua-se inicialmente pela presença ou pelo valor quantitativo de cada variável relacionada ao óbito; em seguida, soma-se todos os pontos e o valor total é relacionado a linha de probabilidade de óbito, que varia de 1 a 100%.

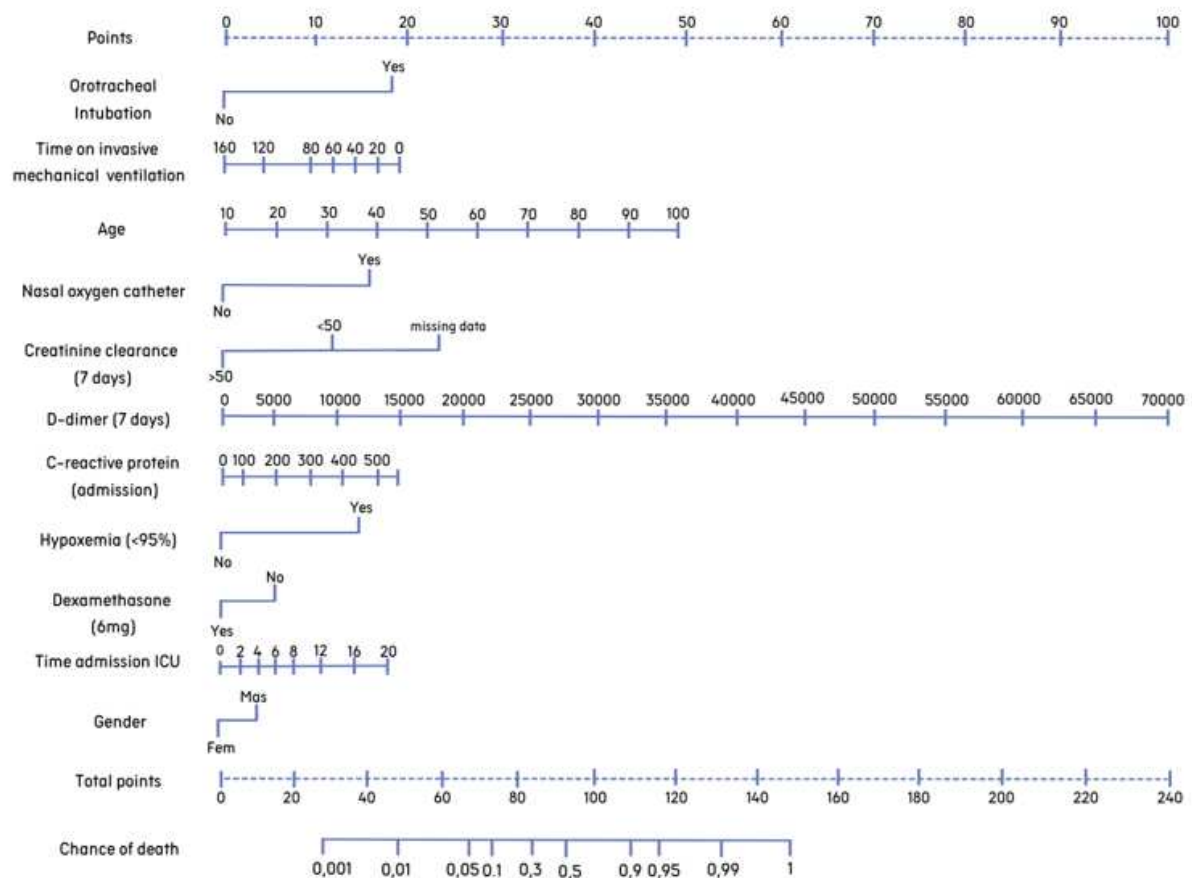


Figura 2. Nomograma das variáveis relacionadas com óbito no período 1. Pontuação da probabilidade de óbito: pontua-se inicialmente pela presença ou pelo valor quantitativo de cada variável relacionada ao óbito; em seguida, soma-se todos os pontos e o valor total é relacionado a linha de probabilidade de óbito, que varia de 1 a 100%.

Título: Infecções relacionadas à assistência à saúde em UTI em dois períodos da pandemia de COVID-19

Título corrente: Infecções relacionadas à assistência à saúde em COVID-19 grave

Eduarda Gambini Beraldo^[1], Yunes Ahmed Kohatsu Geha^[2], Claudia Maria Dantas Maio Carrilho^[3], Lucienne Tibery Queiroz Cardoso^[4], Gilselena Kerbauy Lopes^[5], Marcia Regina Echtes Perugini^[6], Jaqueline Dario Capobiango^[7]

[1]. Universidade Estadual de Londrina, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Londrina, PR, Brasil

[2]. Universidade Estadual de Londrina, Curso de Medicina, Londrina, PR, Brasil

[3]. Hospital Universitário de Londrina, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Londrina, PR, Brasil

[4]. Hospital Universitário de Londrina, Unidade de Terapia Intensiva, Londrina, PR, Brasil

[5]. Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Enfermagem, Londrina, PR, Brasil

[6]. Universidade Estadual de Londrina, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Londrina, PR, Brasil

[7]. Universidade Estadual de Londrina, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Londrina, PR, Brasil

Autor correspondente:

Eduarda Gambini Beraldo – Hospital Universitário de Londrina – Av. Robert Koch, 60, Londrina-PR, Brasil, CEP 86038-350.

E-mail: eduarda.gambini@uel.br - eduardagambiniberaldo@gmail.com

Resumo

Introdução: Descrever e comparar o uso de antibióticos na admissão, a taxa de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e a incidência de microrganismos multidrogarresistentes em pacientes internados com COVID-19 grave na primeira e na segunda onda da pandemia. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo e transversal com 971 pacientes maiores que 18 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno, admitidos em leito de terapia intensiva em dois períodos, de abril a setembro de 2020 e de janeiro a junho de 2021. Para a comparação das diferentes variáveis entre os dois períodos foi utilizado o teste do qui-quadrado e avaliados os fatores relacionados ao óbito por meio de um modelo de regressão logística univariada. Para a variável IRAS foi elaborado um modelo de contagem de Poisson e para as variáveis resistência a antibióticos e uso de antibiótico na admissão, utilizou-se a regressão logística binária. **Resultados:** No segundo período houve redução no uso de antimicrobiano à admissão, aumento na prevalência de IRAS e de infecções por microrganismos multidrogarresistentes (MDR), especialmente *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. Além disso, houve uma maior chance de óbito entre os pacientes que evoluíram com IRAS e que tiveram infecções por microrganismos MDR, independente do período analisado. **Conclusão:** Com a evolução da pandemia detectamos que programas de prevenção e controle de infecção, gerenciamento do uso de antimicrobianos e vigilância de resistência antimicrobiana são essenciais para a promoção de boas práticas entre os profissionais de saúde e, assim, mitigar as taxas crescentes de IRAS e resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: COVID-19; Antibióticos; Infecção Hospitalar; Resistência a Múltiplos Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A sobrecarga dos sistemas de saúde gerada pela pandemia de COVID-19, iniciada em meados de 2020, levou a sérios efeitos na saúde ¹, entre eles, o agravamento da crise de resistência antimicrobiana, como pode ser observado pelo aumento significativo das taxas de infecções por bactérias multirresistentes em países com elevada incidência de casos de COVID-19. ²

O impacto da pandemia de COVID-19 no consumo de antibióticos pode ser avaliado por um fenômeno bifásico, conforme as ondas de incidência do vírus. Em um primeiro momento, em 2020, com uma cobertura empírica antimicrobiana de todos os pacientes com COVID-19 e diagnóstico de pneumonia, pela hipótese de coinfeção bacteriana. Essa conduta foi muito influenciada pela pandemia de influenza de 2009, que foi aliada a alta taxa de internação por complicações bacterianas ^{3,4}. Um segundo momento, em 2021, com uma fase de acúmulo de internações em unidades de terapia intensiva (UTI) para pacientes com doença mais grave, com uso de antibioticoterapia de amplo espectro na evolução e consequentemente, seleção de microrganismos multirresistentes (MR). ²

No início, diante da falta de um tratamento específico, a dificuldade de suspensão de antibioticoterapia empírica em pacientes gravíssimos de UTI, colaborou para a frequente prescrição de antimicrobianos de amplo espectro, contribuindo para a pressão seletiva de microrganismos e, consequentemente, para a resistência antimicrobiana. ⁵

Além da repercussão no gerenciamento de antimicrobianos, as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) também sofreram influência negativa. O aumento da hospitalização, especialmente na segunda onda, com casos mais graves, incrementou a demanda dos cuidados e o tempo de permanência do paciente. Com isso, as equipes sobrecarregadas se tornaram mais propensas aos lapsos na prática de prevenção de infecções,

bem como na transmissão de patógenos associados aos cuidados de saúde.⁶ Além disso, com pacientes mais graves, mais medidas de suporte invasivas se tornaram necessárias, como intubação orotraqueal, cateter venoso central e hemodiálise, procedimentos invasivos que são portas de entrada para microrganismos e catalisadores de IRAS.⁷

Com base em todos esses aspectos observados ao longo da pandemia de COVID-19, este estudo tem como objetivo descrever e analisar as taxas de IRAS e de bactérias MR de pacientes internados em UTI por COVID-19 em um Hospital Universitário (HU) no sul do Brasil, comparando dados da primeira e da segunda ondas da doença.

MÉTODOS

Estudo descritivo e transversal, no qual foram analisados os dados de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno, com necessidade de internação em leito de UTI do Hospital Universitário de Londrina (HU), Londrina-PR, no sul do Brasil. Os casos analisados foram de dois períodos, representados pelas duas ondas da pandemia, sendo o primeiro de abril a setembro de 2020 e o segundo, de janeiro a junho de 2021. Não foram elegíveis para o estudo aqueles que permaneceram menos de 24h internados na UTI.

Os dados foram coletados a partir do sistema informatizado e prontuário eletrônico do HU (MEDVIEW) e a partir de dados das fichas de notificação de IRAS da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HU. A notificação de IRAS baseou-se nos critérios diagnósticos da ANVISA.⁸

A coleta de dados foi realizada por meio de uma planilha no software Microsoft Office Excel 2010 com informações do uso de antibióticos até 48h da admissão, isolamento de microrganismo em material de cultura estéril, evolução com IRAS na internação, topografia

das IRAS e microrganismos identificados nos casos de IRAS. Com relação a análise de microrganismos identificados nos pacientes notificados com IRAS, foram considerados como agente etiológico até dois microrganismos isolados por cultura. Foram considerados microrganismos MR, aqueles resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos, independente do mecanismo de resistência, conforme a definição da ANVISA.⁹

Na análise estatística, as variáveis qualitativas foram apresentadas pelos valores de frequências e porcentagens, sendo a comparação dos dados entre os dois períodos feita pelo teste Qui-Quadrado; e as variáveis quantitativas foram apresentadas pelos valores das medianas, valor mínimo e valor máximo e variação interquartil.

Foi conduzido um modelo de regressão logística em análise univariada para determinar fatores relacionados ao óbito. O número de IRAS, a resistência a antibióticos e o uso de antibiótico na admissão, foram, primeiramente, considerados como variáveis dependentes, analisando sua associação com o período de internação e verificando sua relação com o desfecho. Para a variável IRAS foi elaborado um modelo de contagem de distribuição de Poisson para identificar se entre os dois períodos houve maior ou menor número de IRAS. Para as outras duas variáveis, foi empregado um modelo binário de regressão logística. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, número do parecer: 4.374.235, com Certificado de Aprovação para Apreciação Ética (CAAE) número: 38855820.6.0000.5231.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 1.048 pacientes, sendo excluídos 77 por permanecerem menos de 24h em leito de UTI. Dos 971 restantes, 262 foram pacientes

selecionados do período 1 e, 709 do período 2. No período 1, 160 (61%) pacientes foram a óbito, enquanto que no período 2, 463 (65%).

Avaliamos inicialmente a introdução de antibioticoterapia na admissão hospitalar e observamos que no período 1 a grande maioria dos pacientes recebeu antibiótico na admissão (82,8%, $n = 217$), com redução no período 2 (57,0%, $n = 404$), conforme a Tabela 1. Não houve diferença do tempo mediano de uso da antibioticoterapia, que foi de 5 dias em ambos os períodos, sendo no período 1, 1º. e 3º. quartil de 4 e 7, respectivamente e, no período 2, 1º. e 3º. quartil de 3 e 7, respectivamente.

Após regressão logística, por modelo binomial, observou-se diferença estatística na prescrição de antibióticos na admissão nos dois períodos analisados. Foi detectado uma redução de 72% na chance de utilizar antibiótico na admissão no período 2 (Tabela 1). Adicionalmente, ao avaliarmos se a prescrição de antibiótico à admissão teve relação com óbito, a análise univariada no período 1 mostrou que o uso de antibiótico à admissão aumentou em 1,1 vezes a chance do óbito, contudo, esse valor não foi significativo ($p=0,81$; IC 95% 0,55-2,2). Já no período 2, esse uso aumentou em 1,5 vezes a chance do óbito e foi estatisticamente significativo ($p=0,01$; IC 95% 1,1-2,2).

Avaliamos também os resultados das hemoculturas dos pacientes e observamos que a frequência de culturas positivas entre os dois períodos avaliados foi similar (Tabela 1).

O número de pacientes que evoluiu com IRAS durante a internação foi maior no período 2 comparado ao período 1 (Tabela 1). A mediana do número de IRAS por paciente foi de 1 em ambos os períodos, variando de 1 a 2 infecções no período 1 e de 1 a 6 infecções no período 2, porém no período 2 os pacientes apresentaram mais de uma IRAS com maior frequência. Observou-se um aumento de 24% na chance de o paciente ter um maior número de IRAS no período 2 (coeficiente de contagem: 0,24; $p < 0,01$).

A presença de IRAS teve relação com óbito nos dois períodos, no período 1 a chance

do óbito por IRAS foi maior que no período 2, pois no período 1, os pacientes com IRAS tiveram 1,6 vezes mais chance de óbito em comparação aos pacientes sem IRAS ($p=0,01$; IC 95% 1,1-2,7), enquanto que no período 2, esse aumento foi de 1,3 vezes se o paciente desenvolvesse IRAS ($p=0,01$; IC 95% 1,1-1,6).

Quanto à resistência dos microrganismos isolados nos casos notificados de IRAS, observamos que no período 2 houve uma chance 1,7 vezes maior de infecções por microrganismos MDR do que no período 1 (Tabela 1). Além disso, ao avaliarmos se ter infecção por microrganismo MDR teve relação com o óbito, no período 1 a resistência bacteriana aumentou em 2,5 vezes a chance do óbito ($p < 0,01$; IC 95% 1,3-4,5), que foi maior que no período 2, no qual a resistência bacteriana aumentou em 2 vezes a chance de óbito ($p < 0,01$; IC 95% 1,5-2,7).

Com relação à topografia das IRAS, o local de infecção mais frequente foi o trato respiratório (considerando pneumonia associada e não associada a ventilação, além de traqueobronquite), com 34 (36,4%) casos no período 1 e 232 (51%) casos no período 2; a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) foi a mais comum em ambos os períodos.

Observamos um aumento na frequência de PAV e das infecções de trato urinário, associada ou não a cateter vesical de demora, no período 2, em contrapartida, houve uma redução na frequência de ICS (infecção de corrente sanguínea) (Tabela 2).

Quanto aos microrganismos isolados nas culturas de pacientes com IRAS notificadas, verificamos maior frequência de bacilos Gram-negativos, nos dois períodos, sendo *Acinetobacter baumannii* o microrganismo mais frequentemente encontrado, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. Destaca-se também as infecções por *Candida spp*, onde, se considerarmos todas as espécies junto, ultrapassa a *K. pneumoniae* na frequência de microrganismos isolados (Tabela 3).

Ao avaliarmos os microrganismos por topografia de IRAS, observamos que, em PAV, houve prevalência de bacilos Gram-negativos (BGN) como agentes etiológicos, com *A. baumannii* predominando, seguido da *K. pneumoniae*. Nas infecções primárias de corrente sanguínea associada a cateter (IPCS/CVC), *Estafilococos coagulase negativa* (ECN) lideraram em ambos os períodos. Houve um aumento de IPCS/CVC por *K. pneumoniae* do período 1 para o período 2, passando do terceiro para o segundo microrganismo mais frequente. Com relação às infecções de trato urinário associada a cateter (ITU/CVD), foi visto com mais frequência, como agente etiológico isolado, *Candida sp* (77 isolados), sendo a *C. albicans* a espécie mais identificada (8 no período 1 e 42 no período 2). Essas informações podem ser visualizadas no gráfico 1.

Foi possível observar algumas mudanças no padrão de resistência dos microrganismos isolados na comparação dos dois períodos, como por exemplo, a identificação no período 2 de *A. baumannii* resistentes à polimixina (PR), não identificados no período 1. Com relação a *K. pneumoniae*, foi possível identificar uma melhora no perfil de resistência, enquanto que no período 1, 100% dos isolados eram resistentes a carbapenêmicos e polimixina B, no período 2, reduziu-se para pouco mais da metade (58,2%) e surgiram isolados com melhor perfil de sensibilidade, 17,7% multissensível (MS) e 24,1% multirresistente (MR). O mesmo fato foi observado quanto aos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*. Quase metade (44,5%) eram resistentes a carbapenêmicos (CR) no período 1 e, no período 2, representaram menos de um terço (31,3%). Além disso, no período 2, apesar de pouco frequentes, foram isolados BGN não observados no período 1, como *Serratia marcescens* e a *Providencia stuartii*, esta última, inclusive, com um perfil de resistência ainda não identificado na instituição, produtoras de carbapenemases resistentes aos novos inibidores de betalactamases. Quatro das 5 espécies isoladas de *P. stuartii* eram produtoras de New Delhi metalobetalactamase (NDM). A taxa de óbitos foi maior entre os casos de infecção por *P. stuartii*, seguido de *K. pneumoniae* (Tabela

4).

Quanto aos cocos Gram-Positivos (CGP), menos frequentes na nossa análise, a maioria (77,3%) das amostras com *S. aureus* identificados eram sensíveis à oxacilina (n=17/22). O mesmo foi observado em *Enterococcus spp*, para os quais, dos 11 isolados no período 1, 8 eram sensíveis e apenas 1 era resistente à vancomicina (ERV) e dos 26 isolados no período 2, 26 eram sensíveis e 15 ERV.

Por fim, comparando as médias das taxas e densidades de incidência de IRAS dos períodos analisados nas UTIs da amostra estudada, observamos que houve um incremento importante no período 2, comparado ao período 1. No período 1 a média da taxa de IRAS foi de 16,7, enquanto que no período 2, de 32,6. Com relação à média da densidade de incidência de IRAS, no período 1 foi de 31,6 e no período 2, de 40,8. Houve uma média de pacientes/dia internados maior no período 2, de 362, comparado a 267, no período 1.

DISCUSSÃO

Avaliamos 971 pacientes com COVID-19 e apresentação grave ou crítica, que necessitaram de internação em UTI, durante dois períodos com maior número de casos, nos dois primeiros anos da pandemia. Observamos diferenças nas variáveis associadas a IRAS e microrganismos resistentes entre os dois períodos analisados, que pode ser explicado por um aumento de hospitalizações e casos mais graves na segunda onda e, em consequência, maior tempo de internação, maior necessidade de procedimentos invasivos, maior sobrecarga e fadiga na rotina de trabalho, os quais podem ter colaborado com lapsos na prática de prevenção de infecções e, consequentemente, contribuindo para o aumento de IRAS.^{10,11}

Inicialmente, acreditava-se que a implementação das medidas de controle da pandemia, como higienização de mãos, uso de luvas e aventais, internações em leitos de isolamentos, entre

outros, auxiliariam na redução de infecções nosocomiais. Alguns estudos evidenciaram isso no início ^{12, 13}, porém, com a evolução da pandemia, o aumento de hospitalizações e sobrecarga de trabalho não permitiram que as medidas de prevenção fossem seguidas a contento, o que contribuiu para a disseminação mundial da resistência antimicrobiana e das complicações infecciosas hospitalares e, consequentemente maior morbimortalidade.^{10,11}

Em nossa análise, observamos no decorrer da pandemia, internações com maior frequência de IRAS concomitante à infecção por SARS-CoV-2 na segunda onda de COVID-19, além de identificarmos uma chance 24% maior de evolução com mais de uma IRAS no período 2 comparada ao período 1. Nossos achados indicaram, inclusive, taxas mais elevadas de IRAS em comparação com aquelas relatadas em outros estudos.^{14,15} Em uma coorte de 672 pacientes internados por COVID-19 em um hospital terciário no Sul do Brasil, Debaco e col. observaram taxa de IRAS de 22,2%.¹⁴ Li e col. verificaram que, entre 1.495 pacientes hospitalizados com COVID-19 em um hospital de Wuhan, na China, 102 (6,8%) pacientes adquiriram IRAS, porém, o período de internação analisado foi de janeiro a março de 2020, ou seja, logo no início da pandemia.¹⁵

Ao analisar a taxa média global e a média de densidade de incidência de IRAS nas UTIs analisadas, independentemente de ter ou não COVID-19, verificamos também um aumento considerável no segundo período. Isso demonstra como a pandemia de COVID-19 influenciou no aumento das taxas gerais de infecções nosocomiais.

Entre os tipos de IRAS, os locais de infecção mais frequentes foram o trato respiratório. No estudo brasileiro de Debaco e col, a infecção do trato respiratório foi também a mais frequente, com 69 casos (29,36%).¹⁴ Isso pode estar relacionado à diminuição da função de defesa das vias aéreas após a infecção por SARS-CoV-2,¹⁶ além de procedimentos invasivos, como intubação traqueal e respiração assistida por ventilador durante a hospitalização, constituindo porta de entrada para microrganismos hospitalares.¹⁵

Observamos uma redução na frequência de IPCS no segundo período, sendo superada pelas ITU. Diferentemente da maioria dos outros estudos, no quais, após as infecções respiratórias, as IPCS são as mais frequentes e, em seguida, as infecções urinárias. Em seu estudo com 213 pacientes, Ramos e col documentaram 174 episódios de IRAS em 95 (44,6%) pacientes: 78 PAV, 66 IPCS, 9 IPCS/CVC e 21 ITU.¹⁷

Uma possível explicação para o fato de termos um aumento nas ITU se deve ao principal agente etiológico identificado para esse sítio: *Candida* spp. Candidúria é um evento comum em pacientes hospitalizados, especialmente nos internados em UTI com cateter vesical de demora, pois a maioria dos pacientes com candidúria é assintomática e as leveduras representam meramente colonização.¹⁸ No entanto, pode ser difícil a diferenciação entre colonização e infecção do trato urinário por *Candida* spp., por vários fatores, como a dificuldade em identificar sintomas nos pacientes que se encontram graves e sedados, como disúria, urgência e desconforto suprapúbico; a presença frequente de leucocitúria em pacientes com sonda vesical de demora sem infecção; a presença de pseudo-hifas na urina e o número de colônias na urocultura (ao contrário das uroculturas bacterianas) não ajudam a distinguir a colonização da infecção.¹⁹ Esses fatores podem justificar ter se considerado um caso de infecção e não de colonização por *Candida* spp., uma vez que nossa amostra incluiu apenas pacientes graves e não tratar uma infecção de trato urinário poderia resultar em um desfecho desfavorável, o que pode explicar o aumento de ITU no nosso estudo.

Postulamos uma hipótese de que o aumento nas taxas de resistência antimicrobiana ao longo da pandemia pode ser explicado pelo uso demasiado de antibióticos como tratamento inicial da COVID-19, com o objetivo de tratar uma possível coinfeção bacteriana precoce sobreposta a infecção viral. Ao avaliarmos a introdução de antibioticoterapia na admissão hospitalar, verificamos uma chance 72% menor de prescrição de antibiótico como parte do tratamento inicial da COVID-19 no período 2. Isso porque, ao longo da pandemia, com o

conhecimento da fisiopatologia e testagens de terapias específicas, aprendeu-se que o tratamento recomendado para a COVID-19, uma infecção viral e inflamatória, inclui medicamentos antivirais, corticoides e imunomoduladores. Muitos estudos apontam uma frequência muito baixa de coinfeção bacteriana na COVID-19,^{20,21} evidenciando que ela não é como a infecção por Influenza, no qual a coinfeção bacteriana precoce é muito comum. A maioria dos pacientes com COVID-19 chega à UTI com pneumonia viral em vez de coinfeção bacteriana.²¹ Na meta-análise de Lansbury e col. apenas 7% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 foram relatados como tendo evidência de coinfeção bacteriana.²² Pandak e col., encontraram apenas cinco infecções bacterianas à admissão hospitalar em uma amostra de 584 pacientes com COVID-19, o que representou uma proporção de coinfeção de 0,9%.²⁰

Além da interrupção das medidas de prevenção e controle de infecções, como já relatamos, uma outra consequência do aumento da hospitalização em decorrência da pandemia de COVID-19 foi o aumento do uso de antimicrobianos. Aliado a isso, o aumento nas internações em UTIs, o uso de terapia imunossupressora e o uso de dispositivos invasivos, são outros fatores de risco²³ que, junto ao uso excessivo de antimicrobianos de amplo espectro, impulsionaram o surgimento de bactérias MDR difíceis de tratar em ambientes hospitalares, como: *A. baumannii*, complexo *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales* produtoras de carbapenemase, ERV, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).²⁴

Em nosso estudo, observamos *A. baumannii* como a principal bactéria identificada nos pacientes que evoluíram com IRAS e mais de 90% dos isolados foram resistentes a carbapenêmicos. *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos (CRAB) são comuns em pacientes de UTI e podem causar pneumonia, bem como infecções de corrente sanguínea e trato urinário. O controle da propagação de tais infecções é desafiador porque o microrganismo contamina as superfícies das instalações de saúde e equipamentos médicos compartilhados,

causando surtos nessas instituições.²⁵

Em sua revisão sistemática com estudos que relataram o impacto da pandemia de COVID-19 na prevalência de infecções e colonizações por microrganismos MDR, Abubakar e col. identificaram que a maioria dos estudos (58,3%) relatou um aumento de 1,5 até 621,6% na taxa de infecção/colonização por CRAB durante a pandemia. Em contrapartida, a maioria dos estudos (55,6%) mostrou redução de 10,4 a 40,9% na taxa de infecção por *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos.²² Esses dados corroboram os nossos resultados, que também mostram um aumento nas infecções por *A. baumannii* e uma redução nas infecções por *P. aeruginosa* na comparação dos dois períodos.

No geral, os estudos, nessa mesma revisão, mostraram um aumento na taxa de infecção/colonização por *K. pneumoniae* resistente a carbapenêmicos durante a pandemia.²³ Ao contrário, em nossos resultados, assim como *P. aeruginosa*, as infecções por *K. pneumoniae* tiveram redução no segundo período.

Observamos uma melhora no perfil de resistência dos isolados de *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, com menor resistência aos carbapenêmicos no período 2. Isso pode ser explicado pelo uso acentuado de polimixina, uma vez que o agente mais prevalente encontrado foi CRAB, o que indica a polimixina como alternativa de tratamento. Isso pode ter favorecido o menor emprego de carbapenêmicos nas terapias empíricas e, portanto, aliviado a pressão seletiva sobre outros BGN MDR. Esse entendimento pode ser estendido ao aumento da resistência às polimixinas, que foi muito pouco frequente no período 1 e, o surgimento de infecções por isolados intrinsecamente resistentes à polimixina como *P. stuartii* e *S. marcescens*.

Esse estudo foi relevante e apresentou achados importantes do impacto da pandemia de COVID-19 no aumento das taxas de IRAS e resistência antimicrobiana, com uma amostra adequada para a análise. Entretanto, como limitação podemos apontar o fato de tratar-se de um estudo observacional retrospectivo, no qual os dados foram coletados de prontuário eletrônico,

podendo estar incompletos.

Em conclusão, encontramos aumento na prevalência de IRAS e de infecções por microrganismos MDR, especialmente *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos. Observamos uma maior chance de óbito entre os pacientes que evoluíram com IRAS e que tiveram infecções por microrganismos MDR, independente do período analisado. A redução no uso de antimicrobiano à admissão ao longo da pandemia aponta outros fatores como responsáveis pelo aumento de IRAS e de resistência bacteriana, como o maior tempo de internação e gravidade dos pacientes, que, por sua vez, podem ter determinado maior uso de dispositivos invasivos, maior sobrecarga de trabalho e falha nas medidas de prevenção de infecção, além de maior uso de antimicrobianos de amplo espectro. Portanto, um programa de prevenção e controle de infecção, gerenciamento do uso de antimicrobianos e vigilância de resistência antimicrobiana são essenciais para contribuir com a promoção de boas práticas entre os profissionais de saúde e, por conseguinte, mitigar taxas crescentes de IRAS e resistência antimicrobiana no contexto de uma emergência em saúde.

Declaração de conflito de interesse

Declaramos não termos qualquer tipo de conflito de interesse relacionado a esse estudo.

Agradecimentos

Agradecimento, em especial, a todos os profissionais de saúde do Hospital Universitário de Londrina que não mediram esforços para cuidar dos pacientes gravemente enfermos pela COVID-19. Adicionalmente, agradecemos ao Programa de Fisiopatologia Clínica e Laboratorial da Universidade Estadual de Londrina que apoiou a publicação deste estudo.

Apoio Financeiro

Não houve apoio financeiro.

Referências

1. Balacchi C, Brandi N, Ciccarese F, Coppla F, Lucidi V, Bartalena L, et al. Comparing the first and the second waves of COVID-19 in Italy: differences in epidemiological features and CT findings using a semi-quantitative score. *Emergency radiology*. 2021;28(6):1055-1061.
2. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: a biphasic pattern. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020;41(11):1373.
3. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):738-46.
4. WHO – World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. Geneva: World Health Organization, 2020.
5. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):808-810.
6. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115:1122-1129.

7. Polly M, Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect control*. 2022; 50(1):32-38.
8. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2023. Nota técnica GVIMS/GGTES nº 03/2023. Brasília: Anvisa, 2023.
9. Anvisa – 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. Brasília: Anvisa, 2021.
10. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus E, Varma N, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(10):1748-1754.
11. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1681-1684.
12. Su C, Zhang Z, Zhao X, Peng H, Hong Y, Hunag L, et al. Changes in prevalence of nosocomial infection pre- and post-COVID-19 pandemic from a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2021;21:693.

13. Dib RW, Spallone A, Khawaja F, Feldman A, Cantu S, Chemaly RF. The impact of the COVID-19 pandemic on hospital-acquired infections at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control*. 2023;51(12):1302-1308.
14. Debaco ISS, Kluck HM, Marx R, Rosa PRM, Teixeira C, Bacterial coinfections in covid-19-hospitalized patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2024;70(2):20230469.
15. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9:153.
16. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with covid-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):762–768.
17. Ramos R, Villa S, García-Ramos S, Padilha B, García-Olivares P, Piñero P, et al. COVID-19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary-care hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023;41(5):278-283.
18. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system. *Crit Care Med*. 1999;27(5):887-92.
19. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The national institute for allergy and infectious diseases (NIAID) mycoses study group. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):14-8.

20. Pandak N, Khamis F, Balushi ZA, Chhetri S, Lawati AA, AbouElhamd H, et al. Low rate of bacterial coinfections and antibiotic overprescribing during COVID-19 pandemic: a retrospective study from oman. *Oman Med J*. 2023;38(4):525.
21. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T, Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J Infect*. 2020;81(3):55-57.
22. Lansbury L, Baskaran L, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275.
23. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J, Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and Gram-negative pathogens: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2023;16(3):320-331.
24. Sousa SA, Feliciano JR, Pita T, Soeiro CF, Mendes BL, Alves LG, et al. Bacterial nosocomial infections: multidrug resistance as a trigger for the development of novel antimicrobials. *Antibiotics*. 2021;10(8):942.
25. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R, The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg. Microbes Infect*. 2019;8(1):1747-1759.

Figuras e tabelas

Figura 1: Principais microrganismos isolados em pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), infecção primária de corrente sanguínea associada a cateter venoso central (IPCS/CVC) e infecção de trato urinário associada a cateter vesical de demora (ITU/CVD) por período (1: período 1, 2: período 2).

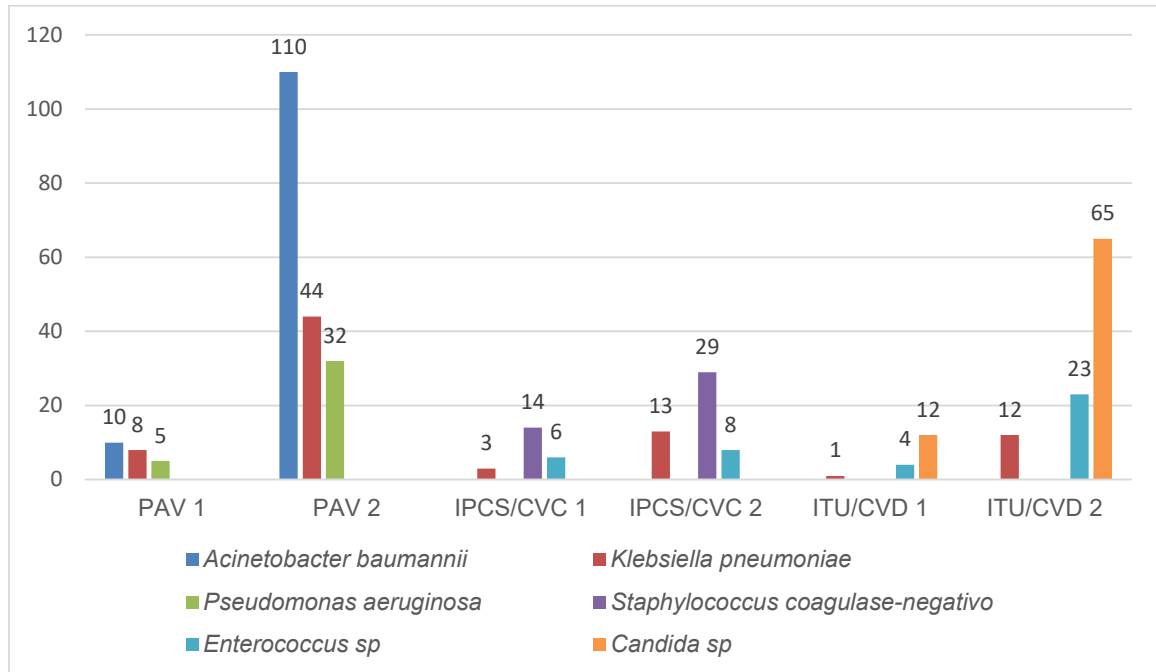


Tabela 1: Características dos pacientes conforme uso de antibiótico à admissão, resultados de hemoculturas, presença de infecções nosocomiais e infecção por microrganismos multidrogarresistentes nos dois períodos.

	Período 1		Período 2		OR	IC 95%	Valor-p
	N	%	N	%			
Antibiótico na admissão	217	82,8%	404	57%	0,28	0,20-0,41	<0,01*
Hemoculturas positivas	65	24,8%	194	27,4	0,87	0,62-1,20	0,42**
Pacientes com IRAS	75	28,6%	297	41,9%	0,55	0,40-0,75	<0,01**
Infecções por MO MDR	73	28,6%	288	40,7%	1,7	1,3-2,1	<0,01*

Dados em valores absolutos e porcentagens. *Regressão logística (modelo binomial), **Teste qui-quadrado(X^2). OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confiança, IRAS: infecção relacionada à assistência a saúde, MO: microrganismo, MDR: multidrogarresistente.

Tabela 2: Topografias das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por período

	Período 1		Período 2		Odds Ratio	IC 95%	Valor-p
	n = 92	%	n = 457	%			
IPCS	8	8,7%	22	4,8%	1,88	0,8-4,2	0,135
IPCS/CVC	22	23,9%	62	13,6%	2,00	1,1-3,4	0,011
PAV	24	26,0%	201	44,0%	0,44	0,2-0,7	<0,01
Pneumonia não-PAV	7	7,6%	16	3,5%	2,27	0,8-5,5	0,072
Traqueobronquite	3	3,3%	15	3,3%	0,99	0,2-3,3	0,991
ITU	9	9,8%	37	8,1%	1,23	0,5-2,6	0,594
ITU/CVD	17	18,5%	102	22,3%	0,78	0,4-1,3	0,414
ISC	0	0	2	0,4%	0,00	0,0-10,7	0,525
IPPM	2	2,2%	0	0	inf.	2,3-inf.	<0,01

Dados em valores absolutos e porcentagens. Teste qui-quadrado (X^2), IC: intervalo de confiança, IPCS: infecção primária de corrente sanguínea; IPCS/CVC: IPCS associada a cateter venoso central; PAV: pneumonia associada a ventilação; ITU: infecção de trato urinário; ITU/CVD: ITU associada a cateter vesical de demora; ISC: infecção de sítio cirúrgico; IPPM: infecção de pele e partes moles.

Tabela 3: Microrganismos isolados nas culturas dos casos de IRAS por período

Microrganismos	Período 1		Período 2		OR	IC 95%	Valor-p
	n = 110	%	n = 571	%			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	17,3%	148	26,0%	0,59	0,3-0,9	0,053
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	15,4%	79	13,8%	1,13	0,6-1,9	0,655
<i>Candida albicans</i>	11	10,0%	57	10,0%	1,00	0,5-1,9	0,996
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	8,2%	48	8,4%	0,97	0,4-1,9	0,937
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	18	16,4%	35	6,1%	2,99	1,6-5,4	<0,01
<i>Enterococcus spp</i>	11	10,0%	42	7,3%	1,39	0,6-2,8	0,343
<i>Candida sp</i> (no <i>albicans</i>)	8	7,3%	41	7,2%	1,01	0,4-2,2	0,972
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,8%	22	3,8%	0,462	0,1-1,7	0,289
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	3,6%	20	3,5%	1,04	0,3-2,9	0,944
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	22	3,8%	0,00	0,0-0,7	0,036
<i>Enterobacter spp</i>	2	1,8%	16	2,8%	0,642	0,1-2,6	0,555
<i>Providencia stuartii</i>	0	0	8	1,4%	0,00	0,0-2,3	0,211
<i>Escherichia coli</i>	2	1,8%	4	0,7%	2,62	0,4-11,3	0,250
Outros	7	6,4%	29	5,2%	1,27	0,5-2,9	0,581

Dados em valores absolutos e porcentagens. Teste qui-quadrado (X^2), OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confiança.

Tabela 4: Perfil de resistência e taxa de óbitos dos principais bacilos Gram-negativos isolados nas culturas dos casos de infecções relacionadas a assistência à saúde por período

	Período 1					Período 2				
	MS	MR	CR	PR	Óbito	MS	MR	CR	PR	Óbito
<i>A. baumannii</i> (n = 167)	0	0	19 (100%)	0	15 (78,9%)	9 (6,1%)	0	130 (87,8%)	9 (6,1%)	125 (84,4%)
<i>K. pneumoniae</i> (n = 96)	0	0	13 (76,5%)	4 (23,5%)	13 (76,5%)	14 (17,7%)	19 (24,1%)	33 (41,8%)	13 (16,4%)	68 (86,0%)
<i>P. aeruginosa</i> (n = 57)	0	5 (55,5%)	4 (44,5%)	0	6 (66,7%)	17 (35,4%)	16 (33,3%)	15 (31,3%)	0	41 (85,4%)
<i>P. stuartii</i> (n = 8)	0	0	0	0	0	0	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0	7 (87,5%)
<i>S. marcescens</i> (n = 22)	0	0	0	0	0	4 (18,2%)	8 (36,4%)	10 (45,4%)	0	15 (68,2%)

Dados em valores absolutos e porcentagens. MS: multissensível, MR: multirresistente, CR: resistente a carbapenêmicos, PR: resistente a polimixina.

5 CONCLUSÃO

O seguinte estudo permitiu avaliar características clínicas, epidemiológicas, e laboratoriais, tanto admissionais, como evolutivas, de pacientes com COVID-19 confirmado, graves e críticos, internados em UTI no Hospital Universitário de Londrina, em dois períodos, correspondentes as duas primeiras ondas da pandemia.

Foi possível encontrar preditores clínicos e laboratoriais de mortalidade. Entre os fatores clínicos, associaram-se ao óbito no primeiro período: idade avançada, presença de hepatopatia, evolução com disfunção renal e necessidade de ventilação mecânica invasiva. No segundo período da pandemia, idade avançada e necessidade de VMI também estiveram associados com maior chance de óbito, da mesma forma que a hipoxemia à admissão e o maior tempo até admissão na UTI. Entre os fatores laboratoriais, níveis elevados de LDH à admissão no primeiro período, assim como elevação precoce dos marcadores de inflamação, como PCR e D-Dímero, no segundo período, estiveram associados ao óbito. Como fator protetor, no segundo período, pacientes que receberam manejo terapêutico com dexametasona na dose de 6mg ao dia, usaram cateter nasal de O₂ (sem necessidade de VMI) e/ou evoluíram com clearance de creatinina >50 tiveram melhor prognóstico.

Identificamos um aumento da hipoxemia à admissão no segundo período, o que reflete o aumento do número de casos de SRAG e hospitalizações.

Adicionalmente, encontramos aumento na prevalência de IRAS e de infecções por microrganismos MDR, especialmente *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos no segundo período. Observamos uma maior chance de óbito entre os pacientes que evoluíram com IRAS e que tiveram infecções por microrganismos MDR, independente do período analisado, apesar de detectarmos uma redução no uso de antimicrobiano à admissão ao longo da pandemia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Demonstramos a importância da avaliação rotineira de marcadores laboratoriais como PCR, LDH, D-Dímero e Clearance de creatinina durante a internação por COVID-19 para determinação de prognóstico e, consequentemente, auxiliar no manejo terapêutico.

No segundo período, o aumento do número de casos de SRAG, hospitalizações e mortes, pode ser em consequência da disseminação da variante Gamma na segunda onda da pandemia.

Portanto, os resultados do presente trabalho podem auxiliar no manejo clínico e terapêutico dos pacientes em outros serviços de saúde, uma vez que identificou fatores preditores do óbito, que podem ser utilizados como parâmetros prognósticos na condução de pacientes com COVID-19.

Verificamos também uma redução no uso de antibióticos à admissão no segundo período, uma vez que no decorrer da pandemia foi verificada a baixa prevalência de coinfeção bacteriana no início do quadro pulmonar, em pacientes com COVID-19.

Porém, evidenciamos o impacto da pandemia de COVID-19 nas taxas de infecções nosocomiais e de resistência antimicrobiana no nosso serviço, que foi referência para COVID-19, no Paraná, no sul do Brasil. Vários fatores podem ter sido responsáveis por esses achados como o maior tempo de internação e gravidade dos pacientes, que por sua vez, determinaram maior uso de dispositivos invasivos, maior sobrecarga de trabalho e falha nas medidas de prevenção de infecção, além de maior uso de antimicrobiano de amplo espectro. Portanto, um programa de prevenção e controle de infecção, associado ao gerenciamento do uso de antimicrobianos e vigilância de resistência antimicrobiana são essenciais para contribuir com mudanças de comportamento e promoção de boas práticas entre os profissionais de saúde e, por conseguinte, mitigar essas taxas crescentes de IRAS e resistência antimicrobiana que ocorreram durante a evolução da pandemia.

REFERÊNCIAS

- ABELENDA-ALONSO, G. *et al.* Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v.30, p. 1-2, 2020.
- ABUBAKAR, U. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and Gram negative pathogens: A systematic review. **J Infect Public Health**, v. 16, p. 320-331, 2023.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS): notificação nacional obrigatória para o ano de 2023**. Nota Técnica GVIMS/GGTES Nº 03/2023, Brasília: Anvisa, 2023.
- ANVISA - 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**. Brasília: Anvisa, 2021.
- ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. Brasília: Anvisa, 2017.
- ASHRAF, A. *et al.* High level of lactate dehydrogenase and ischaemia–reperfusion injury regulate the multiple organ dysfunction in patients with COVID-19. **Postgraduate Medical Journal**, v. 99, p. 576-581, 2022.
- BALACCHI, C. *et al.* Comparing the first and the second waves of COVID-19 in Italy: differences in epidemiological features and CT findings using a semi-quantitative score. **Emergency Radiology**, v. 28, p. 1055-1061, 2021.
- BAKER, M.A. *et al.* The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, p. 1748–1754, 2021.
- BASTOS, G. A. N. *et al.* Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 487-492, 2020.
- BASTOS, L. *et al.* COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, p. 82-83, 2021.
- BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Clinical Infectious Disease**, v.11, p.1-222, 2023.
- BONAVENTURA, A. *et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. **Nature Review Immunology**, v. 21, p. 319–329, 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo**

Ministério da Saúde, 2021. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES/DEIDT/SVS. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (PNO)**, Brasília: Ministério da Saúde, 2^a. ed, 2023a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Informe Técnico Operacional de Vacinação contra COVID-19, 2023** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2023b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019**, Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dexametasona para tratamento de pacientes com COVID-19.** Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES, Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2021.

CASILLAS, *et al.* Predictive Model for Mortality in Severe COVID-19 Patients across the Six Pandemic Waves. **Viruses**, v. 15, p. 218, 2023.

CECCONI, M. *et al.* Sepsis and septic shock. **The Lancet**, v. 392, p. 75-87, 2018.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Science Brief: **Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19**, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2023.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic Resistance Patient Safety Atlas**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2016.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, p. 507-513, 2020.

DAI, M. *et al.* Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter study during the COVID-19 Outbreak. **Cancer Discovery**, v. 10, p. 783-791, 2020.

DE LA VEGA, R. *et al.* Could attitudes toward COVID-19 in Spain render men more vulnerable than women? **Global Public Health**, v. 15, p. 1278-1291, 2020.

DIAZ, R.S. The COVID-19 second wave: a perspective to be explored. **Brazilian Journal Infectious Disease**, v. 25, 101537, 2021.

DIMITIRU, I. E. *et al.* The life (and death) of CD4+ CD28(null) T cells in inflammatory diseases. **Immunology**, v. 146, p. 185-193, 2015.

ECDC - EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL – ECDC. **Situation updates on COVID-19**, Estocolmo: European Center for Disease Prevention and Control, 2021.

ECDC - EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Dados históricos (até 14 de dezembro de 2020) sobre o número diário de novos casos e mortes de COVID-19 notificados em todo o mundo**. Estocolmo: European Center for Disease Prevention and Control, 2020.

ELGENDY, I. Y. *et al.* Why are women better protected from COVID-19: Clues for men? Sex and COVID-19. **Internal Journal Cardiology**, v. 315, p. 105-106, 2020.

EVESHAM, H. A. Origins and development of nomography. **Annals of the History of Computing**, v. 8, 1986.

FABIÃO, J. *et al.* Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. **Brazilian Journal Medical Biology Research**, v. 55, 11711, 2022.

FARIA, N. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. **Science**, v. 372, p. 815–821, 2021.

FERGUSON, *et al.* Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. **Imperial College London**, p. 1-20, 2020.

FLEUREN, L. M. *et al.* Risk factors for adverse outcomes during mechanical ventilation of 1152 COVID-19 patients: A multicenter machine learning study with highly granular data from the Dutch Data Warehouse. **Intensive Care Medicine**, v. 9, p. 32, 2021.

FURUKAWA, N. W. BROOKS, J. T. SOBEL, J. Evidence supporting transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 while presymptomatic or asymptomatic. **Emerging Infectious Disease**, v. 26, p. 1-6, 2020.

GILBERT, D. *et al.* **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024**. 54 ed. 2023.

GORONZY, J. J. WEYAND, C. M. Mechanisms underlying T cell aging. **Nature Review Immunology**, v. 19, p. 573-583, 2019.

GRASSELLI, G. *et al.* Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **Jama Internal Medicine**, v. 180, p. 1345-1355, 2020.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 1708-20, 2020.

HANSON, K. E. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. **Clinical Infectious Disease**, p. 1-59, 2020.

HARVEY, W. T. *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations, and immune escape. **Nature Review Microbiology**, v. 19, p. 409-424, 2021.

HAYDEN, M. K. *et al.* The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. **Clinical Infectious Disease**, 2023.

HILBE, J. M. **Practical Guide to Logistic Regression**. Chapman and Hall/CRC, 2015.

HORBY, P. W. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. **New England Journal Medicine**, v. 436, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020.

HUTTNER, B.D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology Infectious**, v. 7, p. 808-810, 2020.

IASONOS, A. *et al.* How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. **Journal Clinical Oncology**, v. 8, p. 1364-70, 2008.

JI, D. QIN, E. *et al.* Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. **Journal Hepatology**, v. 73, p. 451-453, 2020.

JOHANSSON, M. A. *et al.* SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, v. 4, p. 1-7, 2021.

KAMBLE, P. *et al.* Omicron variant in COVID-19 current pandemic: a reason for apprehension. **Horm Molecular Biology Clinical**, v. 1, p. 89-96, 2023.

KAUFFMAN, C. A. *et al.* Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. **Clinical Infectious Disease**, v. 30, p. 14-18, 2000.

KLOMPLAS, M. BAKER, M. RHEE, C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2 Theoretical Considerations and Available Evidence. **JAMA**, v. 324, p. 441-442, 2020.

LEMOS, E. V. *et al.* Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 5, p. 416 – 423, 2014.

LIN, L. *et al.* The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. **Front Public Health**, v. 9, p. 1-12, 2021.

LINTON, N.M. *et al.* Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. **Journal Clinical Medicine**, v. 9, p. 1-6, 2020.

LINK-GELLES, R. *et al.* Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection – Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. **MMWR - Morbidity Mortality Weekly Report**, v. 71, p. 1526-1530, 2022.

LIU, Y. *et al.* Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. **J. Thrombotic Thrombolysis**, v. 50, p. 825–832, 2020.

LOGAN, L. K. *et al.* The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. **Journal Infectious Disease**, v. 1, p. 28–36, 2017.

MAGIORAKOS, A. P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology Infectious**, v.3, p. 268 – 281, 2012.

MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, p. 683-690, 2020.

MASTERS PS, PERLMAN S. **Coronaviridae**. Fields Virology, 6 ed, chap. 28, p. 825, 2013.

MCELVANEY, J. O. *et al.* Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 202, p. 812–821, 2020.

MEYEROWITZ, *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Annals Internal Medicine**, v. 174, p. 69-79, 2021.

MURRAY, P. R. ROSENTHAL, K. S. PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NAHM, F. S. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. **Korean Journal Anesthesiol.** v. 75, p. 25-36, 2022.

NAPOLI, C. *et al.* An evidence-based debate on epigenetics and immunosenescence in COVID-19. **Current Respiratory Immunology**, v. 4, p; 1-6, 2023.

NICOLETE, V. C. *et al.* Epidemiology of COVID-19 after Emergence of SARS-CoV-2 Gamma Variant, Brazilian Amazon, 2020-2021. **Emerging Infectious Disease**, v. 3, p. 709-12, 2022.

O'NEILL J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The **Review on Antimicrobial Resistance**, v. 1, p. 1-40, 2016.

PAHO – Pan-American Health Organization. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>

PEIRIS, J. S. M. *et al.* **Coronavírus**. Clinical Virology, 3 ed, p. 1155, 2009.

PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 369, p; 1-15, 2020.

POLLY, M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal Infection Control**, v. 50, p. 32-38, 2022.

RAMOS, R. *et al.* COVID-19 associated infections in the ICU setting: A retrospective analysis in a tertiary-care hospital. **Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica**, v. 5, p. 278-283, 2023.

RAWSON, T. M. *et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, p. 1681-1684, 2020.

RAY, D. YUNG, R. Immune Senescence, Epigenetics and Autoimmunity. **Clinical Immunology**, v. 196, p. 59-63, 2018.

REN, L. L. *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. **Chinese Medical Journal (Engl)**, v. 133, p. 1015-24, 2020.

REYES, K. *et al.* Vancomycin-Resistant Enterococci: Epidemiology, Infection Prevention, and Control. **Infectious Disease Clinical North America**, v. 4, p. 953 – 965, 2016.

RICHARDS, M. J. *et al.* Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. **Critical Care Medicine**, v. 27, p. 887-92, 1999.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J. *et al.* Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine Hygiene**, v. 115, p. 1122–1129, 2021.

RUIZ-GARBAJOSA, P. *et al.* Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. **Rev Esp Quimioter**, v. 1, p. 8 -12, 2017.

SESA - SECRETARIA DO ESTADO DE SAUDE DO PARANÁ. **COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Coronavirus-COVID-19>.

SHAO, J. *et al.* Implications of liver injury in risk-stratification and management of patients with COVID-19. **Hepatology International**. v. 15, p. 202-212, 2021.

SOUSA, S. A. *et al.* Bacterial Nosocomial Infections: Multidrug Resistance as a Trigger for the Development of Novel Antimicrobials. **Antibiotics**, v. 10, p.942, 2021.

SPINATO, G. *et al.* Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, v. 323, p. 2089-2090, 2020.

TEGALLY, H. *et al.* Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. **Nature**, v. 592, p. 438–443, 2021.

The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal Medicine**, v. 384, p. 693-704, 2021.

TOPAL, U. *et al.* Are the thorax Computed Tomography findings of ICU patients diagnosed with COVID-19 pneumonia related to the duration of hospital stay and mortality? **Journal Infectious Chemotherapy**, v. 29, p. 495-501, 2023.

TWAHIG, K. *et al.* Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. **Lancet Infectious Disease**, v. 22, p. 35-42, 2021.

VIASUS, D. *et al.* Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 5, p. 738-46, 2011.

VIEL, J. F. La régression de Poisson en épidémiologie (Poisson regression in epidemiology). **Revue d'Epidemiologie Santé Publique**, v. 42, p. 79-87, 1994.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total)**. 2024. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts**. Geneva: World Health Organization, 2021a.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions**. Geneva: World Health Organization, 2021b.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus**. Geneva: World Health Organization, 2021c.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Geneva: World Health Organization, 2020a.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of Covid-19: interim guidance**. 2020. Geneva: World Health Organization, 2020b.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: draft global action plan on antimicrobial resistance**. 2020c. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance**. World Health Organization, 2020d. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/331446>.

WOO, P. C. *et al.* Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, p. 1117–1127, 2009.

WU, C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **Jama Internal Medicine**, v. 180, p 1-11, 2020.

WU, Z. *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ZHANG, W. *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. **Clinical Immunology**, v. 214, p. 1-6, 2020.

ZHAO, W. *et al.* Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. **American Journal Roentgenology**, v. 214, p. 1072-1077, 2020.

ZHOU, J. *et al.* **Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London.** Pre-print Oxford University, v. 73, p. 1870-1877, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054–62, 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Medicine**, v. 382, p. 727-33, 2020.

ZLOTNIK, A. ABRAIRA, V. **“A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models,”** Stata J.: Promoting Commun. Statist. Stata, v. 15, p. 537–546, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Instrumento de pesquisa utilizado na coleta de dados

Registro	1	2	3
Idade	X	X	X
Sexo	X	X	X
Dias de sintomas antes da admissão hospitalar	X	X	X
Doença cardiovascular	X	X	X
DM	X	X	X
Pneumopatia	X	X	X
Nefropatia	X	X	X
Hepatopatia	X	X	X
Doenças SNC	X	X	X
Doenças Hematológicas	X	X	X
Imunossupressão	X	X	X
Obesidade	X	X	X
Grau 1	X	X	X
Grau 2	X	X	X
Grau 3	X	X	X
Outros	X	X	X
Alcoolismo	X	X	X
Tabagismo	X	X	X
Vacina completa COVID-19 (há mais de 15 dias)	X	X	X
Tipo de vacina	X	X	X
Febre	X	X	X
Tosse	X	X	X
Odinofagia	X	X	X
Dispneia	X	X	X
Sat <92%	X	X	X
Dor abdominal	X	X	X
Diarreia	X	X	X
Vômitos	X	X	X

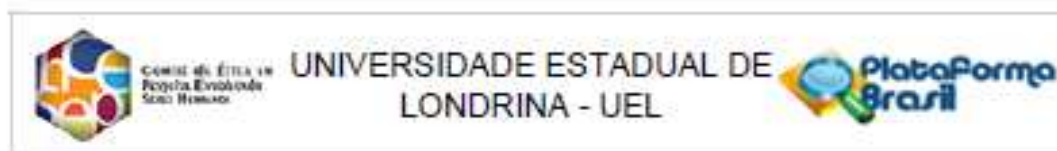
Ageusia	X	X	X
Anosmia	X	X	X
Fadiga	X	X	X
Mialgia	X	X	X
Cefaleia	X	X	X
Sintomas nasais	X	X	X
Outros	X	X	X
Suporte de O ₂	X	X	X
Cateter nasal de O ₂	X	X	X
Máscara de alto fluxo	X	X	X
Intubação orotraqueal	X	X	X
Tempo até transferência UTI	X	X	X
Tempo de permanência em UTI	X	X	X
Tempo de internação total	X	X	X
Tempo de VMI	X	X	X
Padrão Tomografia	X	X	X
Típico (grau de acometimento)	X	X	X
Atípico	X	X	X
Normal	X	X	X
Contagem de linfócitos 1 (admissão)	X	X	X
Contagem de linfócitos 2 (7 dias)	X	X	X
D-Dímero 1	X	X	X
D-Dímero 2	X	X	X
PCR 1	X	X	X
PCR 2	X	X	X
LDH 1	X	X	X
LDH 2	X	X	X
Troponina 1	X	X	X
Troponina 2 (na suspeita de SCA na evolução)	X	X	X
ClCr 1	X	X	X
ClCr 2	X	X	X

Procalcitonina 1	X	X	X
Procalcitonina 2 (na suspeita de infecção na evolução)	X	X	X
IRAS na internação	X	X	X
Tipos IRAS 1	X	X	X
PAV	X	X	X
ITU	X	X	X
IPCS	X	X	X
SSTI	X	X	X
Tipos IRAS 2	X	X	X
PAV	X	X	X
ITU	X	X	X
IPCS	X	X	X
SSTI	X	X	X
Microrganismo multirresistente	X	X	X
Microrganismo 1	X	X	X
Microrganismo 2	X	X	X
Uso de corticoide			
Dexametasona 6mg	X	X	X
Dexametasona 20mg	X	X	X
Antibioticoterapia na admissão	X	X	X
Antibiótico 1	X	X	X
Antibiótico 2	X	X	X
Tipo de anticoagulação	X	X	X
Enoxaparina profilática	X	X	X
Enoxaparina terapêutica	X	X	X
HNF profilática	X	X	X
HNF terapêutica	X	X	X
TVP/TEP	X	X	X
Desfecho (alta ou óbito)	X	X	X

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO E APLICAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA MAPEAMENTO, COMPREENSÃO E O CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DA COVID-19 NOS MUNICÍPIOS PERTENCENTES A 17ª REGIONAL DE SAÚDE

Pesquisador: Jaqueline Dario Capobianco

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38855820.6.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.374.235

Apresentação do Projeto:

De acordo com o documento PB_Informações básicas de 20/10/2020.

Resumo:

Introdução: A doença causada pelo novo Coronavírus 2019 (COVID-19), identificada em Janeiro de 2020 em Wuhan, na China é considerada a pandemia mais impactante na saúde pública dos últimos anos e possui alta taxa de mortalidade. **Objetivo:** Analisar os fatores associados ao desenvolvimento de um novo tipo de Coronavírus (2019-nCoV) entre a população dos municípios pertencentes a 17ª Regional de Saúde do Estado

do Paraná e aplicar tecnologias para mapeamento, compreensão e o controle da disseminação deste agravo para os serviços de saúde. **Materiais e**

método: Estudo epidemiológico, transversal e ecológico. Será realizado também um estudo caso controle para avaliar os fatores associados a gravidade e mortalidade dos pacientes com Covid 19. População será constituída por pessoas diagnosticadas com COVID-19, pelos serviços de saúde, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), atendidos nos municípios pertencentes a 17ª Regional de Saúde

do Estado do Paraná no período de 2020 a 2022. A coleta de dados ocorrerá a partir de Agosto de 2020. A versão do projeto será avaliada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL. **Análise dos dados:** As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências absolutas e relativas;

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

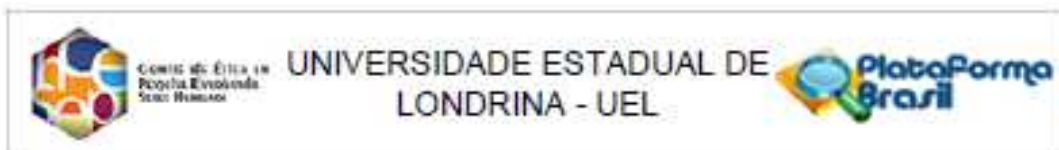
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.067-970

E-mail: cep068@uel.br



Continuação do Parecer: 4.374.236

sendo realizada regressão logística binária para obtenção do Razão de Prevalência e Diferença de Prevalência (DP) e intervalo de

confiança de 95% (IC 95%). A tabulação e análise de dados serão feitas por meio do programa estatístico SPSS versão 20.0. Para as análises ecológicas será utilizado diferentes ferramentas: a) Geocodificação que será obtida pela interpolação linear do endereço completo, com a utilização da ferramenta Google Earth, de acesso livre, na qual serão encontradas as Coordenadas Geográficas dos endereços (latitude e longitude); b) Para a construção dos mapas temáticos das análises de varredura será utilizado o software ArcGIS 10.1.

A associação entre a distribuição dos casos nos municípios será avaliada pela técnica de análise de variações espaciais para detectar e inferir diferenças em sua tendência temporal frente ao

agravo. O projeto será desenvolvido em conformidade com os preceitos éticos estabelecidos pela resolução 466/2012, após anuência do Comitê

Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. Resultados Esperados: O desenvolvimento dessa

proposta permitirá avaliar a distribuição geoespacial dos casos notificados nos municípios do Paraná, atendidos pela 17ª Regional de Saúde,

oportunizará ao serviços de saúde uma reflexão acerca das ações desenvolvidas em prol do controle e acompanhamento deste agravo, com intuito

de subsidiar os gestores na reestruturação das estratégias de vigilância da doença.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo todos os casos notificados/confirmados de Covid-19, coqueluche, doenças exantemáticas febris (sarampo/rubéola), meningites, SRAG e Tuberculose pelos serviços de saúde e registrados no SINAN, residentes nos municípios de abrangência da 17ª RS, em áreas urbanas e rurais. Para o estudo caso controle, serão incluídos todos os casos notificados/suspeitos e notificados/confirmados de Covid-19 internados no HU de Londrina. Serão excluídos os pacientes que não preencherem os critérios de caso suspeito de SRAG conforme recomendações do

Ministério da Saúde

Critério de Exclusão:

Critério de Perdas: Casos com endereço, dados clínicos e laboratoriais, que estiverem em branco, incompletos. Serão excluídos, caso de duplicidade de notificação de acordo com o CID 10 B34.2 será considerado apenas um endereço para análise espacial.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep068@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa - Universidade
Estadual de Londrina

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.374.235

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os fatores associados ao desenvolvimento de um novo tipo de Coronavírus (2019-nCoV) entre a população dos municípios pertencentes a 17ª Regional de Saúde do Estado do Paraná e aplicar tecnologias para mapeamento, compreensão e o controle da disseminação deste agravo para os serviços de saúde.

Objetivo Secundário:

Descrever características sociodemográficas e clínicas dos casos que foram notificados/confirmados para Covid-19;

- Descrever características demográficas e clínicas dos casos de SRAG que foram notificados/suspeitos para Covid-19;
- Estimar a prevalência e a magnitude da associação entre o adoecimento por COVID-19 entre a população geral, por seguimento longitudinal;
- Aplicar as tecnologias geo-espaciais para diagnóstico de clusters e territórios sob risco para ocorrência de epidemias pela COVID-19;
- Investigar a magnitude da epidemia da COVID-19 entre as populações e seus principais determinantes, incluindo as comorbidades;
- Determinar a distribuição geoespacial dos casos de óbito por município contido na 17ª RS.
- Verificar a distribuição e densidade espacial dos casos de óbitos confirmados para COVID-19 por município.
- Estimar o tempo de sobrevida com os dados demográficos e clínicos.
- Calcular a mortalidade e letalidade dos casos confirmados de Covid-19 por município;
- Identificar o desfecho dos casos;
- Avaliar a associação de diferentes fatores clínicos com a gravidade e mortalidade;
- Correlacionar os índices dos agravos de transmissão respiratória por gotículas e aerossóis antes, durante e após a pandemia pela COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o documento PB_informações básicas de 20/10/2020.

Riscos:

Riscos:

Quanto aos riscos, ainda que sejam mínimos, ao coletar as informações dos respectivos prontuários, os pesquisadores devidamente treinados irão garantir o sigilo da identificação do paciente e ainda quanto aos dados institucionais. Vale ressaltar, que a pesquisa se respalda no momento prévio a qualquer procedimento, portanto sem a possibilidade de solicitar que o

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA
SERVIÇO HUMANIZADO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.374.236

paciente autorize a manipulação dos dados do respectivo prontuário para fim de pesquisa ou de outra necessidade administrativa da referida instituição. Caso venha a ocorrer algum risco mínimo durante a realização dessa pesquisa, como por exemplo, conhecimento frente a patologia associada no momento da internação e/ou de outras comorbidades que os pesquisadores terão acesso juntamente com outras informações dos respectivos prontuários; os pesquisadores se comprometem em cumprir os preceitos éticos conforme a Resolução 466/2012 incluindo o sigilo profissional. Isso vale também no tocante a não expor as referidas unidades de

saúde que serão avaliadas. Vale destacar, que não haverá necessidade de expor o nome do paciente no instrumento de coleta dos dados, e sim, apenas organizar o banco de forma numérica e crescente a fim de identificar cada caso. Com isso, os pesquisadores se asseguram do sigilo e da não identificação do paciente, com isso mantendo acesso apenas às informações necessárias descritas para a realização das referidas análises estatísticas. Caso venha a ocorrer a quebra do sigilo por parte de algum membro da equipe deste projeto, o coordenador se compromete em acompanhar todo o ocorrido e ainda se retratar junto ao paciente e à instituição.

Benefícios:

O estudo dos casos de pacientes com COVID-19 tem importância clínica e, principalmente epidemiológica. Nesse sentido, correlacionar esses dados com o mapeamento e distribuição geográfica dentro de uma regional de saúde e/ou estado do Paraná permite que haja avanço nas medidas de prevenção e controle do agravo bem como oferece ferramentas para ações estratégicas em saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou folha de rosto adequadamente preenchida e assinada.

Apresentou declaração de concordância das seguintes instituições: HU, SESA, Secretaria Municipal de Saúde de Londrina.

Apresentou termo de sigilo e confidencialidade assinado.

Apresentou justificativa de dispensa de TCLE: "Por apresentar caráter retrospectivo; por se tratar de levantamento de dados junto a banco de dados ou similar, prontuários ou laudos de exames o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente no referido serviço; por em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; por difícil

localização de familiares, pois os mesmos já não frequentam regularmente o hospital e/ou os consultórios dos médicos responsáveis; por os

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

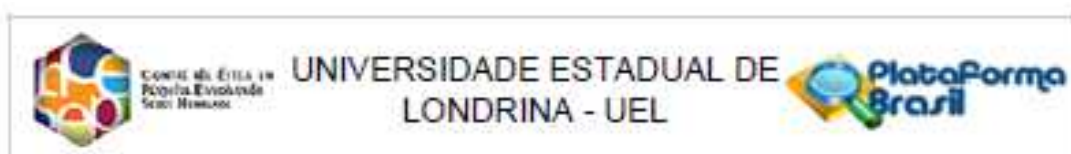
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.374.236

pacientes foram atendidos há tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos para contato com o participante ou seu representante legal."

A data de coleta de dados está prevista para 30/11/2020.

O orçamento previsto é de R\$ 28.460,00 e será custeado pela própria pesquisadora

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência 01) Item riscos do documento PB_ Informações básicas: deve apresentar os riscos da pesquisa, considerando que segunda a resolução 466/2012 toda pesquisa apresenta riscos. O termo de sigilo e confidencialidade é um documento necessário quando na pesquisa há consulta de dados secundários não públicos, mas não é um risco da pesquisa. (Exemplo: o risco da pesquisa é mínimo considerando que não haverá intervenção direta aos participantes da pesquisa, apenas consulta de dados secundários, poderia ocorrer quebra de sigilo dos dados e/ou identificação dos participantes de pesquisa, mas isso será minimizado/evitado através do comprometimento do pesquisador com o termo de sigilo e confidencialidade apresentado. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Pendência 02) esclarecer a data de início da coleta de dados, no cronograma a data está prevista para 30/11, no entanto no resumo e na metodologia está escrito: "A coleta de dados ocorrerá a partir de Agosto de 2020", ressaltamos que o comitê de ética em pesquisa não pode avaliar projetos com coleta de dados já iniciada. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa - Universidade
Estadual de Londrina

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.374.236

- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1621615.pdf	20/10/2020 19:33:42		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	20/10/2020 19:32:37	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AusenciaTCLE.pdf	04/10/2020 19:52:02	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HU.pdf	04/10/2020 18:03:16	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SESA.pdf	04/10/2020 17:59:38	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PREFEITURA.pdf	04/10/2020 17:59:09	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
Outros	SIGILO.pdf	04/10/2020 17:53:53	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	04/10/2020 17:52:22	Jaqueline Dario Capobianco	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-070

E-mail: cep268@uel.br



Conselho de Ensino e
Pesquisa da
Universidade
Estadual de
Londrina

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 4.374.206

Não

LONDRINA, 01 de Novembro de 2020

Assinado por:

Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br