

Artigo Original

Open Access

Infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 internados em UTI adulto: incidência e atuação farmacêutica

Kauanna OLIVEIRA¹ , Deisy FILIPAK¹ , Karina da Silva AGUIAR¹ , Marcela Bechara CARNEIRO¹ 

¹Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brasil.

Autor correspondente: Filipak D, dfilipak@erastogaertner.com.br

Submetido em: 30-03-2023 Reapresentado em: 22-08-2023 Aceito em: 01-09-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo investigar a incidência de infecções por bactérias em pacientes infectados pelo SARS-COV-2 internados em unidades de terapia intensiva (UTIs) de um hospital oncológico do Sul do Brasil e descrever a atuação do farmacêutico no manejo de antimicrobianos. **Métodos:** Neste estudo observacional descritivo, com coleta de dados retrospectivos, foram incluídos todos os pacientes com COVID-19, confirmada através de exame de reação em cadeia da polimerase (PCR), internados em UTIs adulto no Hospital Erasto Gaertner no período de maio de 2020 a agosto de 2021. Foram analisados os dados demográficos e clínicos coletados em prontuário. Também foram relacionados o número e a classificação das intervenções farmacêuticas realizadas no período. **Resultados:** De 192 pacientes internados com COVID-19 na UTI, 104 (54%) apresentavam diagnóstico oncológico, sendo 62 (60%) diagnosticados com câncer sólido e 42 (40%) hematológicos. O tempo de internamento observado foi, em média, igual a 9,5 dias (DP:6,4), sendo que a maior parte dos pacientes demandou procedimentos invasivos. Destes, 44 (23%) apresentaram pneumonia associada a ventilação (PAV) e 32 (17%) pacientes desenvolveram infecção de corrente sanguínea (ICS). As bactérias mais prevalentes foram *Acinetobacter baumannii* com perfil multirresistente e *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina. Foram realizadas 60 intervenções farmacêuticas no gerenciamento do uso de antimicrobianos, sendo as mais prevalentes: adição, descontinuidade, descalonamento, cálculo e ajuste de dose. No que diz respeito ao desfecho clínico, 147 (77%) dos pacientes internados com COVID-19 foram a óbito, sendo que parte destes apresentou coinfeções como PAV (n=36) ou ICS (n=28). **Conclusões:** Os resultados obtidos foram condizentes com a literatura, em que as taxas de coinfeção e uso de antimicrobianos foram altas. Além disso, as intervenções farmacêuticas descritas reforçam a importância deste profissional na assistência ao paciente e na equipe multidisciplinar frente ao uso racional de antimicrobianos.

Palavras-chave: COVID-19, antimicrobianos, UTI, infecção, farmacêutico.

Bacterial infections in patients with COVID-19 admitted to an adult ICU: incidence and pharmaceutical performance

Abstract

Objective: The present study aimed to determine the incidence of bacterial infection in patients infected with SARS-COV-2 admitted to intensive care units (ICUs) of an oncological hospital in southern Brazil and to demonstrate the role of the pharmacist in the management of antimicrobials. **Methods:** In this descriptive and retrospective observational study, all patients with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR) examination, admitted to adult ICUs at Erasto Gaertner Hospital from May 2020 to August 2021 were included, and demographic and clinical data were evaluated through medical records, in addition to the number and classification of pharmaceutical measures. **Results:** Of 192 patients hospitalized with COVID-19 in the ICU, 104 (54%) had an oncological diagnosis, 62 (60%) with solid cancer and 42 (40%) with hematological diagnosis. Regarding the length of hospital stay, the patients were hospitalized for an average of 9.5 days (SD:6.4), treated with invasive procedures. Of these, 44 (23%) had ventilator-associated pneumonia (VAP) and 32 (17%) patients developed a bloodstream infection (BSI). The most prevalent bacteria were *Acinetobacter baumannii* with a multiresistant profile and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Sixty pharmaceutical measures were taken to manage the use of antimicrobials, the most prevalent being: addition, discontinuity, de-escalation, calculation and dose adjustment. With regard to clinical outcome, 147 (77%) of patients hospitalized with COVID-19 died. As for the co-infected patients, 36 (82%) of the patients with VAP and 28 (88%) with ICS died. **Conclusions:** The results obtained were consistent with the literature, in which the rates of co-infection and use of antimicrobials were high. In addition, pharmaceutical interventions demonstrate the importance of this professional in patient care and in the multidisciplinary team regarding the rational use of antimicrobials.

Keywords: COVID-19, antimicrobial, ICU, infection, pharmacist.



Introdução

A pandemia ocasionada pelo vírus SARS-COV-2 é a maior da nossa geração deixando milhões de indivíduos infectados e milhões de mortes em todo o mundo¹. Pessoas infectadas que apresentam síndrome respiratória aguda grave (SARS) frequentemente necessitam de cuidados em unidades de terapia intensiva (UTIs), incluindo suporte ventilatório e outras medidas invasivas para sobrevivência².

As UTIs, contudo, são consideradas epicentros de infecções, sobretudo aquelas relacionadas à assistência à saúde IRAS, por superbactérias ou bactérias multirresistentes (MR). Bactérias MR são capazes de sobreviver à ação de um agente antimicrobiano previamente ativo, devido a mecanismos de resistência adquirida através de mudanças fenotípicas³⁻⁶. No âmbito de UTI, as IRAS são preocupantes e apresentam maior índice de mortalidade³⁻⁵. A pneumonia associada a ventilação (PAV) e infecção de corrente sanguínea (ICS) estão dentre as IRAS mais prevalentes que podem evoluir a desfechos fatais^{4,7,8}.

Simultaneamente a este cenário, houve um aumento no consumo de agentes antimicrobianos de forma injustificada durante o tratamento da COVID-19. Algumas razões para esse aumento foram: a falta de diagnóstico rápido da infecção pelo SARS-COV-2, o tratamento experimental da doença com antimicrobianos, o tratamento empírico de coinfeções e o tratamento prolongado e/ou uso de antimicrobiano de amplo-espectro. Com isso, a pressão seletiva por MR tende a aumentar levando a uma limitação do nosso arsenal terapêutico^{1,9,10}.

Por outro lado, pacientes oncológicos são mais vulneráveis às infecções, inclusive por SARS-CoV-2, associada ao desenvolvimento de sintomas graves, tendo em vista seu estado imunocomprometido, mielossupressão, uso de dispositivos invasivos e aumento de exposição aos serviços de saúde¹¹. Tal condição clínica representa um desafio para o uso racional de antimicrobianos, principalmente devido ao maior índice de mortalidade quando comparado a população geral¹².

Como enfrentamento, é imprescindível a implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship Programme*) para promover seu uso adequado. O programa deve ser composto por equipe multidisciplinar, na qual o farmacêutico contribui com a obtenção de melhores resultados na clínica do paciente e redução na seleção de cepas MR¹³⁻¹⁵.

Esse estudo visou investigar a incidência de infecções bacterianas em pacientes infectados pelo SARS-COV-2 internados em UTI de um hospital oncológico do Sul do Brasil e descrever a atuação do farmacêutico no manejo de antimicrobianos nesta população.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital oncológico de referência localizado no estado do Paraná (Erasto Gaertner).

Foram incluídos todos os pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com COVID-19 por exame de reação em cadeia da polimerase (PCR), com notificação Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), internados em UTIs adulto, no período de maio de 2020 a agosto de 2021. A coleta de dados retrospectivos foi realizada no período de novembro de 2021 a julho de 2022.

Foi considerado como coinfeção os casos de pacientes com diagnóstico de COVID-19 e, que durante o internamento, desenvolveram infecção relacionada a assistência à saúde, devido ao uso de dispositivos invasivos: cateter venoso central (CVC) e ventilação mecânica invasiva (VMI). Os pacientes suspeitos foram submetidos à exames microbiológicos para identificação do agente infeccioso e em conjunto com a sintomatologia clínica estabelecer diagnóstico infecção do tipo PAV e/ou ICS por agente microbiológico sensível aos antimicrobianos ou MR.

Foi considerado coinfeção por bactéria MR os casos com resultados de culturas microbiológicas cujo microrganismo identificado apresentou capacidade de crescimento frente à ação de um agente antimicrobiano previamente sensível conforme literatura.

Os pacientes com quadro clínico suspeito de coinfeção mas, sem confirmação diagnóstica baseada no resultado de cultura microbiológica, não foram classificados como coinfectados.

Dados demográficos e clínicos foram coletados em prontuário físico e eletrônico destes pacientes.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, comorbidades pré-existent, presença ou ausência de câncer sólido ou hematológico e status de atividade da doença, tratamento com quimioterapia/radioterapia dentro do período de 30 dias a partir do diagnóstico da COVID-19, resultado de hemograma para verificar presença de neutropenia na admissão, tempo de internamento, necessidade e tempo de uso de dispositivos invasivos, resultados de culturas microbiológicas para confirmação de coinfeção, tempo de uso de antimicrobianos e desfecho clínico.

Também foram identificadas e descritas as intervenções farmacêuticas para a população estudada, realizadas no âmbito do programa de *Stewardship* de antimicrobianos institucional. No hospital investigado já estavam implementadas ações do programa de gerenciamento de antimicrobianos (PGA) para manejo do uso racional desta classe, com participação ativa do farmacêutico clínico junto ao médico infectologista e intensivista. As intervenções, realizadas conforme ferramenta PRAT (*antimicrobial-related problem*) adaptada, estavam registradas e foram coletadas no sistema de gestão hospitalar¹⁶.

A compilação e análise dos dados foram realizadas em Planilha Microsoft Office Excel®.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Hospital Erasto Gaertner – Liga Paranaense de Combate ao Câncer – sob CAAE nº 53098321.5.0000.0098.

Resultados

Foram incluídos 192 pacientes com COVID-19 foram internados em unidades de terapia intensiva do Hospital Erasto Gaertner no período do estudo (Tabela 1).

Destes, 104 (54%) apresentavam diagnóstico oncológico, sendo 62 (60%) diagnosticados com câncer sólido e 42 (40%) com câncer hematológico.

Quarenta e quatro pacientes (23%) apresentaram pneumonia associada a ventilação (PAV) dos quais, 14 (32%) eram oncológicos com diagnóstico de câncer hematológico (n=9) e sólido (n=5). Destes 14 pacientes oncológicos, 11 apresentavam doença em atividade e 8 estavam em tratamento no período. Referente às IRAS, além dos 44 (23%) pacientes que desenvolveram PAV, 32 (17%) pacientes desenvolveram ICS.

Tabela 1. Características e evolução de pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva

Características	
Idade, anos, média (DP)	60 (14)
Gênero, N (%)	
Feminino	85 (44)
Masculino	107 (56)
Comorbidades, N (%)	
Câncer	104 (54)
Hipertensão	93 (48)
Diabetes	64 (33)
Obesidade	44 (23)
Dislipidemia	19 (10)
DPOC	9 (5)
Asma	6 (3)
População oncológica, N (%)	
Câncer sólido	62 (32)
Câncer hematológico	42 (22)
Pacientes com doença em atividade	77 (74)
Pacientes em tratamento com antineoplásico	43 (41)
Pacientes com neutropenia (neutrófilos ≤ 500mm ³)	22 (21)
Evolução	
Uso de antimicrobianos, N (%)	
Durante o internamento	160 (83)
Previamente ao diagnóstico do COVID	56 (29)
Uso de corticosteróides, N (%)	174 (91)
Tempo de permanência em UTI, dias, média (DP)	10 (6)
Tempo de uso de VMI, dias, média (DP)	6 (7)
Tempo de uso de CVC, dias, média (DP)	6 (7)
Pacientes com neutropenia, N (%)	22 (11)
População com PAV, N (%)	44 (23)
Não oncológicos	30 (68)
Câncer sólido	5 (12)
Câncer hematológico	9 (20)
População com ICS, N (%)	32 (17)
Não oncológicos	16 (50)
Câncer sólido	10(31)
Câncer hematológico	6(19)
Desfecho clínico da população com PAV, N (%)	
Alta	8 (18)
Óbito	36 (82)
Desfecho clínico da população com ICS, N (%)	
Alta	4 (12)
Óbito	28 (88)
Desfecho clínico da população estudada, N (%)	
Alta	45 (23)
Óbito	147 (77)

CVC: Cateter venoso central; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; ICS: Infecção de corrente sanguínea; PAV: Pneumonia associada a ventilação; VMI: Ventilação mecânica invasiva. Fonte: Dados coletados no Hospital Erasto Gaertner, ano de 2021|2022

Com relação ao tempo de internamento, os pacientes com infecção associada ao COVID-19 ficaram, em média, 13 dias (DP: 8,05) internados em UTI, sendo submetidos a procedimentos invasivos como inserção de cateter venoso central (CVC) e ventilação mecânica invasiva (VMI), onde o tempo médio de permanência no ventilador mecânico foi de 6,5 (DP: 7,1) e do acesso central foi de 6,4 (DP: 6,8).

Os agentes microbiológicos identificados em resultados de culturas laboratoriais estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Agentes isolados em culturas microbiológicas de pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva

Tipo de infecção	N	Agente MR	N
Microorganismo isolado em cultura de aspirado traqueal			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	MR	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	MR	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	ESBL	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	1	ESBL	1
Microorganismo isolado em hemocultura			
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	MRSA	1
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	10	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	MR	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2	ESBL	1
<i>Candida albicans</i>	2	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	ESBL	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	-	-

ESBL: β-lactamases de espectro estendido; MR: Multirresistente; MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina. Fonte: Dados coletados no Hospital Erasto Gaertner, ano de 2021|2022

As bactérias mais prevalentes causadoras de PAV foram *Acinetobacter baumannii* com perfil multirresistente e *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA). Outros agentes com resistência antimicrobiana identificados nas culturas de aspirado traqueal foram *Pseudomonas aeruginosa* MR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL (β-lactamases de espectro estendido) e *Escherichia coli* ESBL. Já nas amostras de hemocultura foram identificados MSSA, *Staphylococcus coagulase negativa* (ECN), *Enterococcus faecalis* e *Acinetobacter baumannii*MR.

No que diz respeito ao desfecho clínico, 147 (77%) dos pacientes internados com COVID-19 foram a óbito durante o internamento na UTI. No que tange aos pacientes coinfectados, o número de óbitos foi igual a 36 (82%) no casos de PAV e 28 (88%) nos casos de ICS.

Durante o acompanhamento desses pacientes foram realizadas 60 intervenções, descritas Tabela 3. Dentre estas, a maior parte se relacionou ao gerenciamento de antimicrobianos nos casos de coinfeções por bactérias MR em pacientes com COVID-19. Observou-se o uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro, como cefalosporinas de terceira geração e macrolídeos.

Tabela 3: Intervenções farmacêuticas em pacientes COVID-19 coinfectados por bactéria multirresistente internados em UTI

Intervenções	N= 60 (%)
Adição	15 (25)
Descontinuidade	6 (10)
Escalonamento	6 (10)
Ajuste de dose por função renal	6 (10)
Cálculo de dose	6 (10)
Monitoramento laboratorial	5 (8)
Posologia	5 (8)
Desescalamento	4 (7)
Substituição	3 (5)
Tempo de tratamento	3 (5)
Tempo de infusão	1 (2)

Fonte: Dados coletados no Hospital Erasto Gaertner, ano de 2021|2022

Um número representativo de pacientes (29%) fazia uso prévio de antimicrobianos de forma empírica, provenientes de unidades de pronto atendimento ambulatoriais. Durante o internamento neste hospital, foi possível suspender o uso de antimicrobianos para doze pacientes que não apresentaram evidências significativas de coinfeção.

Discussão

Este estudo apontou um número expressivo de coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19 internados em UTI especialmente, pneumonia associada a ventilação mecânica invasiva (23%). Estes achados foram similares a outros estudos conduzidos em ambientes de UTI, considerando-se, contudo, que essa taxa pode variar 14% a 40% entre diferentes centros¹⁷⁻¹⁹.

A maior parte dos pacientes acompanhados nesse estudo (73%) demandaram ventilação mecânica invasiva e apresentaram tempo de permanência médio de 6,5 dias. Destes, 32% desenvolveram PAV. Nossos resultados consistem com um estudo realizado na China que identificou PAV em 10 (31%) pacientes submetidos a VMI²⁰.

As bactérias com maior frequência identificadas neste estudo foram *Acinetobacter baumannii* MR, MSSA, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Nossos achados condizem com literatura que identificaram com maior frequência *Staphylococcus aureus* e outros agentes como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*^{17,19,21}.

Embora o uso de antimicrobianos para o tratamento do COVID-19 seja inefetivo, seu uso foi ampliado mundialmente tendo em vista os desafios em eliminar a suspeita de infecção bacteriana associada, baseada em marcadores tradicionais (sinais vitais, contagem de leucócitos, proteína C reativa e exames de imagem), utilizados para direcionar decisões clínicas quanto ao uso desta classe^{10,22}.

Além disso, cabe ressaltar que o número escasso de profissionais de saúde durante o auge da pandemia, e a falta de *expertise* das equipes com relação a geração de aerossóis e disseminação da infecção, possivelmente acarretaram em uma redução do número de pacientes submetidos a investigação microbiológica¹⁰.

O uso de antimicrobianos nesta população foi observado em 160 (83%) casos, o que também foi consistente com outros estudos em que a taxa de antimicrobianos variou entre 70 – 95%^{19-21,23}.

O uso empírico de antimicrobianos corrobora para a seleção de cepas resistentes além de outras consequências como toxicidade e infecção por *Clostridioides difficile*²². Nesse sentido, é fundamental a implementação de programas de *stewardship*, que promovem o uso racional de antimicrobianos através de práticas que instigam a investigação microbiológica, previamente ao início da terapia, e instituem revisões e interrupções da terapia baseado em evidências clínicas¹⁰.

Dos pacientes coinfectados, 30 (40%) eram oncológicos, representando um grande desafio na tomada de decisão quanto a terapia antimicrobiana, tendo em vista a maior susceptibilidade às infecções por inúmeros motivos como: imunodeficiência ocasionada pela doença ou pelo tratamento quimioterápico / radioterápico; mielossupressão; uso de dispositivos invasivos e aumento de exposição aos serviços de saúde²⁴.

Embora a incidência de coinfeção seja maior nesses pacientes quando comparada à população em geral, no estudo multicêntrico realizado por Gudiol (2021) com 684 pacientes onco-hematológicos com COVID-19, foi constatado que os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções foram a neutropenia e o internamento em UTI. Com isso, sugeriu-se que o uso de antimicrobianos nesses casos deveria ser direcionado e não exclusivamente baseado no diagnóstico oncológico²⁵.

Tendo em vista este cenário, programas de *stewardship* que visam a otimização do uso de antimicrobianos a fim de obter melhores resultados na clínica do paciente, com redução de eventos adversos e na seleção de cepas MR são imprescindíveis¹⁴. O *stewardship* durante a pandemia por COVID-19 teve o intuito de apoiar à seleção ideal do tratamento empírico com antimicrobianos e principalmente apoiar a suspensão desse tratamento nos casos de confirmação de infecção por SARS- COV-2. Outro agravante é a escassez de antimicrobianos que é um dos principais motivos para que seu uso seja direcionado à terapia de pacientes com infecção bacteriana confirmada¹⁰.

Assim, o farmacêutico tem atuação vital no manejo de antimicrobianos e contribui de forma efetiva para o programa^{13,15}. A literatura aponta como principais intervenções: liberação de antimicrobianos conforme recurso disponível e necessidade, acompanhamento de espectro de ação e tempo de tratamento, verificação de resultados de cultura e exames laboratoriais, solicitação de exames para concentração plasmática, orientações sobre a administração e coletas de exames, otimização de doses e suspensão de antibioticoterapia¹³. No presente estudo, as 60 intervenções farmacêuticas descritas foram viabilizadas pela atuação do farmacêutico no PGA, no âmbito de UTI. Acredita-se que sua participação ativa na visita à beira-leito e o vínculo com médico intensivista, infectologista e o microbiologista foram fundamentais para o gerenciamento do uso racional dos antimicrobianos nos hospitais estudados.

Nossos resultados exemplificaram a prática clínica do farmacêutico no contexto da Covid-19 junto a equipe multidisciplinar, frente à preservação do nosso arsenal terapêutico e clínica do paciente¹⁵.

Nosso estudo apresenta algumas limitações importantes que devem ser pontuadas. Consideramos pacientes coinfectados apenas aqueles com resultado de culturas (hemoculturas ou aspirado traqueal) positivas, e, portanto, casos suspeitos ou que não houve tempo hábil para pesquisa microbiológica foram excluídos. Alguns microrganismos identificados podem ser colonizadores e não causadores de infecção. Contudo, a gravidade do quadro clínico destes pacientes, com parâmetros alterados em âmbito de UTI levou à instituição de terapia antimicrobiana. Possivelmente houve subnotificação de pacientes confirmados com COVID-19 e infecção bacteriana, considerando o cenário crítico. Além do estudo ser retrospectivo, foi limitado a um único centro, podendo ser restrito a epidemiologia local e pouco representativo, sendo necessários mais estudos com a população oncológica durante o enfrentamento ao COVID-19 para verificar as taxas de coinfeção.

Conclusão

Neste estudo foi identificada elevada incidência alta de coinfeções, condizente com a literatura em uma população que incluiu pacientes oncológicos. Microrganismos que apresentaram multirresistência aos antimicrobianos como *Acinetobacter baumannii* foram observados com frequência nos pacientes deste

estudo, o que limitou o arsenal terapêutico usado e demandou maior suporte e cuidado da equipe multiprofissional.

O uso racional de antimicrobianos foi otimizado no enfrentamento à COVID-19, considerando a *expertise* do farmacêutico em âmbito de UTI. A realização de intervenções farmacêuticas reforça a importância de programas de *stewardship* principalmente frente a situações extremas como uma pandemia. Nossos achados sugeriram que o farmacêutico a beira-leito teve papel relevante no manejo desta classe, contribuindo para a clínica do paciente.

A população oncológica apresenta particularidades dentro desse contexto sendo necessário mais estudos correlacionados ao tema para melhor embasamento na tomada de decisões clínicas.

Fontes de financiamento

Este estudo foi realizado sem recursos financeiros institucionais ou privados.

Colaboradores

DF, KA, KO e MC: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

- Vaillancourt M, Jorth P. The Unrecognized Threat of Secondary Bacterial Infections with COVID-19. *mBio*. 2020;11(4). DOI:10.1128/mBio.01806-20.
- Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25. DOI: 10.1186/s13054-021-03460-5.
- Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of Intensive Care*. 2011; 1(47). DOI: 10.1186/2110-5820-1-47.
- Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit-Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020; 48 (10).DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
- Vincent J, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009; 302(21).DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
- Fraimow H, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin*. 2011; 27(1). DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.009.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018. DOI: 10.1016/j.ccc.2018.01.009.
- Umsheid CA, Mitchell M, Doshi J. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32(2).DOI: 10.1017/S095026881000095.
- Gasperini B, Cherubini A, Lucarelli M, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Geriatric Hospitalized Patients before and after the COVID-19 Outbreak: Results from a Retrospective Observational Study in Two Geriatric Wards. *Antibiotics*. 2021; 10(1):95. DOI:10.3390/antibiotics10010095.
- Rawson T, Moore L, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9).DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
- Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020;17(3). DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
- Satynarayana G, Enriquez KT, Sun T, et al. Coinfections in Patients With Cancer and COVID-19: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(3). DOI: 10.1093/ofid/ofac037.
- Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5).DOI: 10.1007/s11096-018-0675-z.
- Guisado-gil A, Infante-Domínguez C, Peñalva G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11). DOI:10.3390/antibiotics9110816.
- Parente D, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am*. 2018;102(5).DOI:10.1016/j.mcna.2018.05.009.
- Ricieri MC, Barreto HAG, Pasquini-Netto H. PRAT tool: a harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2021; 42 (735). DOI: 10.4322/2179-443X.073.
- Bardi T, Pintado V, Gomez-rojo M, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3).DOI:10.1007/s10096-020-04142-w.
- Kreitmair L, Monard C, Dauwalder O, et al. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46(9).DOI: 10.1007/s00134-020-06165-5.
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2).DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229).DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223).DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(12).DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.



23. Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5).DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
24. Gowri S, Kyle TE, Tianyi S, *et al.* Coinfections in Patients With Cancer and COVID-19: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(3). DOI:10.1093/ofid/ofac037.
25. Gudiol C, Durà-miralles X, Aguilar-company J, *et al.* Co-infections and superinfections complicating COVID-19 in cancer patients: A multicentre, international study. *Journal of Infection.*2021;83(3).DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.014.

