



COVID-19 PANDEMICS AS A CATALYST OF THE NATURAL SELECTION OF MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA.

A PANDEMIA DA COVID-19 COMO CATALISADORA DA SELEÇÃO NATURAL DE BACTÉRIAS MULTIDROGA RESISTENTES.

Antonio Neres Norberg

Doutor em Doenças Parasitárias (UFRRJ). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
antonionorberg@gmail.com

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

Doutor em Direito Internacional pela Universidade Autônoma de Assunção (UAA)
paulonorberg@gmail.com

Fernanda Castro Manhães

Pós-Doutora em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Docente no Programa de Pós-graduação em Cognição e Linguagem (UENF)
castromanhaes@gmail.com

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
bmagnelli@gmail.com

Lígia Cordeiro Matos Faial

Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde (UFF). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
licordeiromatos@yahoo.com.br

Lívia Mattos Martins

Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
liviammartins@gmail.com

Renato Mataveli Ferreira Filho

Acadêmico de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
renatomatavelifilho@gmail.com

Juliana Toledo Campos Arêas

Enfermeira. Agente Administrativa do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC)
auxsecretaria6@famesc.edu.br

Abstract - Resistance to antimicrobial agents turns ineffective treatment with substances to which microorganisms have become adapted and resistant, making it difficult to cure diseases and spreading the drug-resistant infectious agent to other hosts. COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, and antibiotics have no effect against viruses. However, patients severely-ill by COVID-19 often develop bacterial pneumonias, mainly nosocomial-related. Co-infections and superinfections are common in the course of COVID-19, especially among hospitalized patients. The aim of this manuscript is to evaluate, through the analysis of the current scientific literature, possible impacts of the increasing use of antibiotics during the pandemic of COVID-19 on bacterial multi-drug resistance patterns after the post-pandemic period. Analysis of the current scientific literature allows us to determine that the COVID-19 pandemic was a catalytic natural selection event, boosting the emergence of antimicrobial-resistant pathogens at higher rate than expected. A quick increase in the incidence of multidrug-resistant bacteria as secondary infection agents was observed both among patients hospitalised with COVID-19 as among other individuals admitted to healthcare facilities. The circumstances of the health emergency, particularly the disruption of safe antibiotic stewardship protocols was essential for the acceleration of the natural selection of bacteria with multiple resistance factors. There was no significant change in the prevalence patterns of species causing secondary nosocomial infections, but this group of bacteria increasingly presents resistance factors to antibiotics, stretching drug therapy alternatives and increasing morbidity and mortality among hospitalized patients.

Keywords: Multidrug resistance, Bacteria, Pandemics, COVID-19

Resumo - A resistência a agentes antimicrobianos torna ineficaz o tratamento com substâncias às quais os microrganismos se tornaram adaptados e resistentes, dificultando a cura de doenças e difundindo o agente infeccioso para outros hospedeiros. A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, e antibióticos não tem nenhum efeito contra vírus. No entanto, pacientes graves pela COVID-19 frequentemente evoluem para pneumonias bacterianas, na maioria das vezes de origem nosocomial. Coinfecções e sobreinfecções são comuns no curso da COVID-19, especialmente entre pacientes hospitalizados. O objetivo desse trabalho é avaliar, através da literatura científica atual, possíveis impactos do aumento do uso de antibióticos durante a pandemia da COVID-19 nos padrões de multidrogarresistência posteriores ao período pós-pandêmico. A análise da literatura científica atual permite determinar que a pandemia da COVID-19 foi um evento catalizador da seleção natural, acelerando o surgimento de patógenos resistentes a antimicrobianos em níveis superiores ao esperado. Foi observado um rápido incremento na incidência de bactérias multidroga resistentes como agentes de infecção secundária tanto entre pacientes internados com a COVID-19 como nos demais indivíduos internados em

unidades de atenção à saúde. As circunstâncias da emergência sanitária, principalmente o rompimento dos protocolos de aplicação segura de antibióticos foram fundamentais para a aceleração na seleção natural de bactérias com múltiplos fatores de resistência. Não houve uma mudança significativa dos padrões de prevalência das espécies causadoras de infecções secundárias de origem nosocomial, porém esse grupo de bactérias apresenta, com uma frequência cada vez maior, fatores de resistência a antibióticos, estreitando as opções de terapia medicamentosa e elevando a morbidade e mortalidade entre pacientes internados.

Palavras-chave: Multidrogarrresistência, Bactérias, Pandemia, COVID-19

1. INTRODUÇÃO

A evolução seleciona os organismos mais adaptados para a sobrevivência. Resistência a antimicrobianos pode ser definida como a capacidade de um microrganismo (bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos) de evitar a ação do agente antimicrobiano através de métodos que impeçam a atuação dessas substâncias. Essa resistência pode se expressar através de diferentes mecanismos que atuam para impedir a ação dessas substâncias como a produção de enzimas que destroem ou modificam a ação dos antibióticos, redução da permeabilidade da membrana externa, sistemas de efluxo para excreção de substâncias tóxicas ou ainda pela alteração, bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico. O acúmulo de atributos de resistência a antimicrobianos é chamado multidrogarrresistência, que é a não-sensibilidade ou resistência de um microrganismo a uma ampla gama de agentes antimicrobianos. As mudanças nos padrões de resistência a antimicrobianos e o aumento sustentado da prevalência mundial de organismos multidroga resistentes, mesmo antes do surgimento da COVID-19, indicam o risco de uma pandemia silenciosa que afeta a vegetais, animais e ao ser humano, constituindo um problema emergente de Saúde Única (FAO, 2022; CATALANO et al., 2022, RAGHEB et al., 2022, FUGA et al., 2022).

A evolução de microrganismos com resistência a antimicrobianos é um fenômeno natural, de seleção dos organismos mais adaptados pela sobrevivência a essas substâncias, mas que encontra condições muito favoráveis entre pacientes com condições de imunocomprometimento, como infectados pelo HIV, diabéticos, indivíduos que receberam transplante de órgãos, grandes queimados e outros pacientes em condições graves, que são susceptíveis a infecções nosocomiais e contribuem para a disseminação de microrganismos multidroga resistentes dentro e fora do ambiente hospitalar (TANWAR et al., 2014).

A resistência a agentes antimicrobianos torna ineficaz o tratamento com substâncias às quais os microrganismos se tornaram adaptados e resistentes, dificultando a cura de doenças e difundindo o agente infeccioso para potenciais hospedeiros. Antibióticos desempenharam um papel importante no declínio de prevalência de doenças infecciosas a partir da sua descoberta e aplicação na medicina humana. Entretanto, organismos resistentes a antimicrobianos despontam hoje em dia como uma das maiores preocupações da Saúde Pública mundial e podem destruir o recente histórico de decréscimo de várias doenças das últimas décadas. Nesse cenário, até mesmo infecções mais comuns e facilmente tratáveis podem se transformar em ameaças mortais na ausência de antimicrobianos eficazes (KLEIN et al., 2019). A globalização e a ampla circulação de pessoas pelo mundo são fatores para que a difusão de organismos resistentes a antimicrobianos afetem todas as áreas e populações no mundo, com maior impacto nos países em desenvolvimento, onde a resistência a antimicrobianos será responsável por 80% das 10 milhões de mortes por doenças infecciosas estimada para as três próximas décadas (LAXMINARAYAN et al., 2020; SULIS, SAYOOD & GANDRA, 2021).

Diversos estudos apontam para altas taxas de resistência a antibióticos entre bactérias mais comumente encontradas como patógenos humanos: *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas; *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporina e carbapenêmicos; *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina; *Salmonella* não-tifoide resistente a fluoroquinolonas; *Shigella* spp. resistente a fluoroquinolonas; *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporina; *Acinetobacter* spp. resistente a amicacina, gentamicina, sulfametoxazol-trimetoprim, carbapenêmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e colistina; e *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, isoniazida e fluoroquinolonas (NIKAIDO, 2009; TANWAR et al., 2014; NORBERG et al., 2021; WHO, 2021; PÉREZ & STIEFEL, 2022; NORBERG et al., 2022; ATRE et al., 2022). Algumas cepas de *Acinetobacter* e *Klebsiella* são pandroga resistentes, ou seja, escapam à ação de todas as classes de antibióticos (EZKENAZI et al., 2022; AL-QURAINI et al., 2022; KARAKONSTANTIS et al., 2022; KANAAN & KASHAN, 2022).

COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, e antibióticos não tem nenhum efeito contra vírus. No entanto, pacientes graves pela COVID-19 frequentemente evoluem para pneumonias bacterianas, na maioria das vezes de origem nosocomial. Coinfecções e sobreinfecções são comuns no curso da COVID-19, especialmente entre pacientes hospitalizados. Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) são colonizados por fungos e bactérias mesmo na fase estável da doença, com rápido avanço na infecção concorrente à doença causada pelo SARS-CoV-2. Sobreinfecções são um

agravo importante, pois a hospitalização de pacientes com COVID-19 geralmente ultrapassa sete dias (DOCHERTY et al., 2020; RIPA et al., 2021), e o risco de desenvolver pneumonia por patógenos adquiridos no ambiente hospitalar aumenta proporcionalmente ao tempo de internação. O uso de aparelhos de ventilação mecânica, um dos procedimentos mais comumente usados em pacientes graves com COVID-19 que ingressam em Unidades de Terapia Intensiva, é associado a uma maior taxa de sobreinfecções por patógenos multidroga resistentes (GIACOBBE et al., 2021). Alguns dos primeiros estudos em Wuhan, China, durante o início da epidemia apontaram que até 50% dos pacientes que evoluíram para o óbito eram portadores de infecções secundárias (ZHOU et al., 2020).

A principal recomendação para evitar a emergência e a disseminação da resistência é otimizar o uso de antibióticos, assegurando que a substância é apropriada para determinado tipo de microrganismo, que seja administrado na dose correta, com a duração correta do tratamento e de maneira que o paciente tenha efeitos colaterais limitados e não siga disseminando o patógeno. No decorrer da pandemia, a urgência para o atendimento de pacientes graves e o risco ou a incidência de coinfeções ou sobreinfecções bacterianas fez com que houvesse uma interrupção nos protocolos de administração segura de antibióticos. O risco de infecções bacterianas concomitantes é ainda mais elevado em pacientes graves pela COVID-19, pois além do estado crítico da virose aguda, a necessidade de procedimentos como o uso de ventilação mecânica e terapêutica medicamentosa com anti-inflamatórios e outras substâncias que causam a diminuição da resposta imune são facilitadores de coinfeções e sobreinfecções (NORBERG et al., 2021). Estima-se que o aumento no uso de antibióticos no tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 possa ter alcançado valores entre 68% (KHAN et al., 2020) e 72% (RAWSON et al., 2020; MENDES-NETO et al., 2021), mesmo entre pacientes em que não havia evidências de coinfeção ou superinfecção bacteriana. O aumento da prescrição de antibióticos de amplo espectro a pacientes nessa situação, pela necessidade de tratamento ou temor de infecção secundária, pode ter contribuído substancialmente para a aceleração do desenvolvimento de mecanismos de multidrogarresistência em microrganismos patogênicos em todo o mundo (HSU, 2020; PATERLINI, 2020; REARDON, 2020; RAWSON et al., 2021; NORBERG et al., 2021; LUCIEN et al., 2021; RIZVI & AHMMAD, 2021; POLLY et al., 2022; SENEGHINI et al., 2022). A falta de protocolos claros e medidas inadequadas de saúde pública em diversos países durante a pandemia da COVID-19 constituem um risco para o aumento da incidência de patógenos resistentes a antibióticos (CARVALHO et al., 2022; CHITUNGO et al. 2022; GUTEMA & HOMA, 2022).

O objetivo desse trabalho é analisar, através da literatura científica atual, possíveis impactos do aumento do uso de antibióticos durante a pandemia da COVID-19 nos padrões de multidrogarresistência posteriores ao período pós-pandêmico.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise da literatura científica recente sobre o impacto da pandemia da COVID-19 na incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes. A seleção de artigos foi através da bibliografia indexada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science.

3. DISCUSSÃO

Uma análise sistemática da literatura científica quanto ao consumo de antibióticos em pacientes com COVID-19 conduzida por Khan et al. (2022) indicou que o aumento médio do uso dessas substâncias foi de 68% durante a pandemia. A análise inferiu que o aumento do consumo desse tipo de medicamento foi mais acentuado em países menos desenvolvidos, com a utilização até 95% superior ao período pré-pandêmico. Os autores apontam que esse maior consumo em países com menos recursos sugere que a antibioticoterapia possa ter sido realizada sem estratégias adequadas de administração, afetando diretamente o nível de resistência a antibióticos.

A avaliação do impacto da pandemia da COVID-19 sobre a incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo foi realizada por Polly et al. (2022). Foram identificadas 8869 infecções associadas à hospitalização, das quais 5143 (57,9%) causadas por agentes bacterianos, e 2641 (29,7% do total) consideradas multidroga resistentes. Uma parcela importante desses pacientes, 1257 indivíduos (14,1% do total) estavam internados em Unidades de Terapia Intensiva. Os patógenos multidroga resistentes com aumento mais notável na prevalência foram *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, com incremento de 108,1% em relação ao período anterior à pandemia, e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, com incidência de 94,7% superior à do período pré-pandêmico. Os autores ressaltam a necessidade de elevar os padrões de controle de infecções hospitalares e de elaborar

melhores estratégias para prescrição de antibióticos a fim de mitigar os efeitos da nova realidade da multidrogarresistência bacteriana impulsionada na era da COVID-19.

Dias et al. (2021) realizaram uma análise de tendência de infecções por bactérias Gram negativas e o uso de antimicrobianos em 99 hospitais do estado do Paraná, Brasil, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Os resultados demonstraram uma forte relação entre a incidência de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos e a incidência de casos de COVID-19. Esses pesquisadores sugerem que essa relação estatística seja resultado da prescrição empírica de antibióticos, elevando as taxas de bactérias resistentes a carbapenêmicos.

Arteaga-Livias et al. (2022) relataram um surto de *Klebsiella pneumoniae* multidroga resistente em um hospital no Peru e atribuíram esse fenômeno ao uso irracional de antibióticos entre pacientes internados com COVID-19. Os autores concluem que mesmo com o decréscimo dos casos de COVID-19, a permanência de cepas multidroga resistentes no ambiente hospitalar permanecerá como um risco à vida dos futuros pacientes e um desafio terapêutico mesmo após a pandemia.

Um estudo retrospectivo realizado com dados de 9135 pacientes hospitalizados na Argentina mostrou que a incidência geral de isolamento de bactérias resistentes a carbapenêmicos foi 2,5 vezes superior ao índice registrado no período pré-pandêmico, sendo os microrganismos mais prevalentes naquele país: *Klebsiella pneumoniae* (34,77%), *Acinetobacter baumannii* (17,78%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,78%) e *Proteus mirabilis* (14,61%). Os autores assinalam que existem poucos estudos na América Latina sobre efeitos da pandemia da COVID-19 na incidência de bactérias resistentes aos carbapenêmicos, mas que o alarmante incremento das taxas de resistência na Argentina são comparáveis a outros estudos similares no mundo e podem refletir uma tendência regional (CASTRO et al., 2022).

Uma pesquisa realizada por López-Jácome et al. (2022) em 46 unidades hospitalares no México avaliou as taxas de resistência aos antimicrobianos no segundo semestre de 2019 e no segundo semestre de 2020 em hemoculturas. As taxas de resistência a antibióticos por *Staphylococcus aureus* subiram de 15,2% para 36,9% para oxacilina; 25,7% para 42,8% para eritromicina; e 24,8% para 43,3% para clindamicina. Para os isolados de *Klebsiella pneumoniae* as taxas de resistência a carbapenêmicos subiram de 13% para 23,4% para imepenem e de 11,2% para 21,4% para meropenem. Os autores afirmam que o incremento nas taxas de resistência são consequência de erros protocolares nas estratégias de antibioticoterapia.

Os resultados apresentados por Polly et al. (2022), Dias et al. (2021), Arteaga-Livias et al. (2022), Castro et al. (2022) e López-Jácome et al. (2022) são condizentes com as sugestões de Khan et al. (2022), Carvalho et al. (2022), Chitungo et al. (2022) e Gutema & Homa (2022) quanto aos reflexos da antibioticoterapia sem critérios adequados em países menos desenvolvidos no aumento das taxas de incidência de bactérias multidroga resistentes ainda no decorrer da pandemia da COVID-19.

Os pesquisadores García-Meniño et al. (2021) alertam para as consequências do surto de cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de enzimas que hidrolisam carbapenêmicos entre pacientes com COVID-19 na Espanha. Essa cepa foi considerada um desafio terapêutico pela dificuldade do controle da infecção e as escassas opções de alternativas medicamentosas disponíveis.

Estratégias de administração de antibióticos foram apontadas por Moreira et al. (2022) como fundamentais para o controle do avanço da resistência bacteriana a essas substâncias em um hospital de Valência, na Espanha. Os autores relatam que no contexto da pandemia o consumo de antibióticos aumentou em 79,9%. Houve queda de sensibilidade a antibióticos nas espécies *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecium*, e não foram observadas alterações na sensibilidade de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. O aumento da resistência a antibióticos por três tipos de bactérias foi considerado aceitável e dentro do esperado. As estratégias de administração desses fármacos apontadas como bem-sucedidas por Moreira et al. (2022) na Espanha podem diminuir a possibilidade de surgimento de novas cepas como a observada por García-Meniño et al. (2021) no mesmo país, porém tornam-se menos eficazes após a colonização do ambiente e pacientes pela cepa multidroga resistente, diminuindo o horizonte de opções terapêuticas.

Os pesquisadores Fontana et al. (2022) indicaram que ao longo de dois meses em que a Policlínica da Universidade de Roma, Itália, se transformou em uma unidade de atendimento exclusiva a pacientes com COVID-19, as taxas de incidência de organismos multidroga resistentes saltaram de 18% para 34,6%. As bactérias mais representativas desse grupo foram: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Streptococcus* resistentes a macrolídeos, *Staphylococcus* coagulase-negativa resistente a glicopeptídeos e *Enterococcus* resistentes a vancomicina. Os autores consideraram que a infecção concorrente por bactérias multidroga resistentes era uma ameaça à vida desses pacientes tão importante quanto a pneumonia pelo SARS-CoV-2, e

que o salto na incidência de bactérias multidroga resistentes foi resultado de antibioticoterapia empírica não justificada em pacientes internados nessa unidade hospitalar.

Serapide et al. (2022) investigaram os padrões de multidrogarresistência bacteriana antes e durante a epidemia de COVID-19 em um hospital na Itália. Entre as bactérias Gram negativas isoladas, 67,8% foram consideradas multidroga resistentes, com maior frequência entre pacientes com COVID-19 (74,2%) que entre pacientes que não desenvolveram a COVID-19 (60,3%). As espécies de bactérias mais prevalentes foram *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Na comparação temporal entre o período anterior à pandemia e na atualidade, foi observado um aumento na prevalência geral de bactérias multidroga resistentes, e dentro desse grupo de patógenos, *Acinetobacter baumannii* transformou-se na espécie predominante a partir da pandemia da COVID-19. Todas as cepas de *A. baumannii* isoladas a partir da pandemia foram consideradas multidroga resistentes. Os autores ponderaram que o aumento da multidrogarresistência bacteriana mantinha correlação direta com a pandemia da COVID-19 e que a superlotação do hospital, equipe de profissionais de saúde insuficiente, o uso inadequado de equipamentos de proteção individual e a demora no isolamento dos pacientes colonizados por bactérias multidroga resistentes foram fatores coadjuvantes nas mudanças no padrão de resistência aos antibióticos.

Shbaklo et al. (2022) realizaram um estudo observacional sobre multidrogarresistência nas infecções de origem nosocomial antes e durante a pandemia em um hospital italiano. Um aumento significativo nas taxas de incidência de infecções por bactérias multidroga resistentes foi observado no decorrer da pandemia da COVID-19: *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos passou de 14% dos isolados para 23%; *Escherichia coli* produtora de betalactamase subiu de 9% para 11,5%; *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos aumentou de 1,5% para 5%; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos aumentou de 3% para 4%. Os autores alertam que a mudança dos padrões de resistência com o transcurso da pandemia da COVID-19 são sinais da necessidade urgente da adoção de melhores protocolos para a antibioticoterapia, além de medidas de controle mais eficazes de infecções hospitalares, a fim de conter a disseminação hospitalar de bactérias multidroga resistentes.

Embora seja claro o avanço na incidência de bactérias multidroga resistentes na Itália nas três pesquisas em análise, as diferentes composições dos conjuntos de prevalência de espécies bacterianas apontadas por Fontana et al. (2022), Serapide et al. (2022) e Shbaklo et al. (2022) devem refletir a continuidade de padrões de infecção

nosocomial anteriores à pandemia da COVID-19. Essa heterogeneidade constitui um risco para o aumento da diversidade de cepas com mecanismos diversos de multidrogarresistência com possível disseminação atual e posterior à pandemia.

Um estudo retrospectivo da análise de culturas de 2479 amostras de urina colhidas antes e durante a pandemia da COVID-19 demonstrou um aumento da resistência a antibióticos em quase todas as bactérias Gram negativas isoladas de urina de mulheres na Romênia. Os resultados obtidos por Mares et al. (2022) evidenciaram o aumento de resistência a quinolonas por *Klebsiella* spp. de 16,87% antes da pandemia para 35,51% no transcurso pandêmico, enquanto o aumento de resistência a quinolonas por *Pseudomonas* spp. subiu de 30,3% para 77,41% durante a pandemia. *Enterococcus* spp. apresentou fenótipos com sensibilidade à penicilina com maior frequência no período pandêmico quando comparado ao pré-pandêmico, o que pode ser indicativo de uma maior colonização desses pacientes por *Enterococcus faecalis*. *E. faecium* é menos sensível aos antimicrobianos beta-lactâmicos que *E. faecalis* devido à baixa afinidade das proteínas de ligação na membrana citoplasmática à penicilina nessa espécie bacteriana (SHIADEH et al., 2019).

Jeon et al. (2022) realizaram uma análise temporal dos padrões de consumo de antimicrobianos e de multidrogarresistência em infecções bacterianas no período anterior à pandemia e no período corrente da pandemia pelo SARS-CoV-2 na Coreia do Sul. Foi observado um aumento do uso de antibióticos de 3,4% nas enfermarias e 5,8% nas Unidades de Terapia Intensiva durante o período pandêmico. A prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina sofreu um aumento de 7,4% nas enfermarias e um decréscimo de 31,4% nas Unidades de Terapia Intensiva, porém há que se considerar que já havia uma tendência declinante acentuada da incidência desse fenótipo bacteriano no período pré-pandêmico. *Enterococcus* resistentes à vancomicina apresentaram uma incidência 49% maior nas enfermarias e 26,7% a mais nas Unidades de Terapia Intensiva, com destaque para uma maior prevalência de *Enterococcus faecium* em relação a *Enterococcus faecalis*. Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos mostraram um incremento na incidência de 22,4% nas enfermarias e 36,4% nas Unidades de Terapia Intensiva durante o período da pandemia. Destaca-se nesse grupo *Klebsiella pneumoniae*, que foi dominante na amostragem e apresentou um incremento na incidência de 45,4% entre pacientes internados nas enfermarias e 67,6% entre os internados em Unidades de Terapia Intensiva. *Escherichia coli* aumentou a incidência em 58% nas enfermarias. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos teve uma redução significativa na prevalência, com redução de 18,6% e 24,6% nas enfermarias e Unidades de Terapia

Intensiva, respectivamente. *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos aumentou 21,1% nas enfermarias e diminuiu em 25,7% nas Unidades de Terapia Intensiva. Os resultados obtidos por Jeon et al. (2022) apresentam resultados mistos em relação às tendências temporais de incidência de bactérias multidroga resistentes, o que pode ser consequência do êxito de algumas medidas de controle em relação a algumas espécies bacterianas, mas que não surtiram o controle eficaz para as demais. O aumento da prevalência de *Enterococcus faecium* em relação a *Enterococcus faecalis* é sugestivo de uma seleção natural pela antibioticoterapia, uma vez que *E. faecium* apresenta maior propensão ao desenvolvimento de fatores de resistência (SHIADEH et al., 2019).

A antibioticoterapia empírica em pacientes com COVID-19 pode ter consequências para além do tempo de internação no desenvolvimento da resistência a antibióticos de bactérias que compõem o microbioma intestinal. Kang et al. (2022) verificaram que o tratamento com antibióticos resultou em um significativo aumento na incidência de cepas de bactérias com diferentes mecanismos de resistência no microbioma intestinal em pacientes que tiveram COVID-19 após a alta médica. Os autores ainda apontaram uma heterogeneidade na composição individual das espécies que adquiriram resistência no microbioma de cada paciente, porém *Escherichia coli* foi a espécie que reuniu o maior número de mecanismos de resistência quando comparada às cepas encontradas em pacientes do grupo de controle. Os pesquisadores indicam que o uso empírico de antibióticos tem um grande impacto negativo na transformação do padrão de resistência a antibióticos após o tratamento da COVID-19, com efeito duradouro nesses pacientes. Concluem que é necessário o estabelecimento de protocolos de tratamento que evitem a antibioticoterapia desnecessária e que haja uma vigilância das possíveis consequências dessa resistência a antimicrobianos na era pós-COVID-19. A colonização do microbioma com a persistência de bactérias multidroga resistentes constitui um risco uma vez que muitos desses patógenos são oportunistas e podem emergir como infecções futuras. Esses indivíduos também seguirão como disseminadores de bactérias resistentes aos antibióticos para o ambiente, alcançando novos hospedeiros, configurando um reflexo multiplicador negativo da antibioticoterapia mal planejada durante o tratamento ou profilaxia na internação pela COVID-19. Gladstone et al. (2021) verificou que linhagens que antes não eram classificadas como multidroga resistentes adquiriram rapidamente genes de resistência a medicamentos, revelando uma grande capacidade de *Escherichia coli* de compartilhar horizontalmente genes de resistência. Essa capacidade amplifica sobremaneira a disseminação da resistência para outras cepas que não possuíam esses genes, porém trazem distintas variações adaptativas em seu patrimônio genético, ampliando a

variabilidade e tornando mais complexos os controles e tratamentos futuros. O mesmo pode ocorrer também, em coeficientes distintos, entre outras espécies de bactérias.

Kariyawan et al. (2022) realizaram um amplo estudo bibliográfico e concluíram que a prevalência de bactérias com diversos graus de resistência a antibióticos infectando ou colonizando pacientes com COVID-19 é alta. Entretanto, a composição das bactérias incidentes e os níveis de resistência a antibióticos variam entre cada unidade hospitalar e zonas geográficas, apresentando uma considerável heterogeneidade. Essa variação pode ser atribuída a diferenças nas estruturas hospitalares, padrões e práticas dos profissionais de saúde e até mesmo de acordo com o conceito de multidrogaresistência considerado em cada estudo. Segundo Giacobbe et al. (2021), padrões de coinfeção e sobreinfecção geralmente são reflexos da tendência histórica de espécies microbianas e respectivas cepas mais incidentes, sobretudo as previamente existentes no ambiente hospitalar nos casos de sobreinfecção. Norberg et al. (2021) afirmam que o conhecimento prévio dos agentes microbianos causadores de infecções hospitalares mais prevalentes em cada Unidade de Saúde e os perfis de resistência ou sensibilidade a agentes antibacterianos é imperioso para o desenho de protocolos de administração de antibióticos eficazes, e deve ser sempre acompanhado pela confirmação laboratorial do perfil de sensibilidade em cada caso de infecção secundária ainda que no curso do tratamento para ajustes terapêuticos ou a adoção de medidas de isolamento ou controle.

Bongiovanni et al. (2022) avaliaram as infecções nosocomiais no período da COVID-19 comparadas ao período pré-pandêmico e concluíram que a multidrogaresistência já era um fenômeno em progressão observado há muitos anos e que a pandemia da COVID-19 somente acelerou as tendências que já eram percebidas para cada espécie de bactéria. Dessa forma, o avanço das taxas de prevalência de microrganismos multidroga resistentes como *Acinetobacter baumannii* resistente a polimixina, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina e observados em *Klebsiella pneumoniae* com perfis de resistência múltipla a antibióticos seguiram padrões anteriores, porém potencializados pelas dinâmicas da pandemia da COVID-19, com a hospitalização prolongada, supressão imune dos pacientes, superlotação das enfermarias e alta rotatividade de indivíduos no ambiente hospitalar. Avaliações confiáveis sobre o estado real da resistência a antibióticos no mundo são um grande desafio para a epidemiologia. Entre outras dificuldades, a baixa qualidade dos testes microbiológicos e de suscetibilidade antimicrobiana em países de menor desenvolvimento relativo não permitem compreender com fidelidade a real extensão desse problema (DUNACHIE, DAY & DOLECEK, 2020). Murray et al. (2022) estimaram que para o ano de 2019 – antes, portanto, da pandemia da Covid-19 – entre 1 milhão e 27 milhões de mortes

possam ser atribuídas diretamente a microrganismos multidroga resistentes, dos quais os patógenos mais importantes foram: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Uma análise abrangente realizada por Norberg et al. (2021) no primeiro ano da pandemia apontou que os patógenos que mais frequentemente causam infecções secundárias entre pacientes com COVID-19 são os mesmos relacionados por Murray et al. (2022) para o período pré-pandêmico. A avaliação da literatura realizada neste trabalho constatou que os patógenos prevalentes continuam sendo os mesmos verificados em pesquisas anteriores. Entretanto, as taxas de infecções por bactérias multidroga resistentes sofreram um incremento significativo nesse curto período de tempo, sendo o caso mais notável a emergência de cepas multidroga resistentes de *Acinetobacter baumannii* no decurso da pandemia de COVID-19 (NORBERG et al., 2022; POLLY et al., 2022; DIAS et al., 2022; SERAPIDE et al., 2022). As taxas de morbidade e mortalidade pela infecção concorrente entre o SARS-CoV-2 e bactérias multidroga resistentes são difíceis de estimar em virtude dos poucos estudos relacionados ao impacto das infecções secundárias à COVID-19.

5. CONCLUSÕES

A multidrogarresistência verificada em uma ampla gama de bactérias é um dos principais problemas de saúde pública mundial. A dificuldade no controle desses microrganismos vem crescendo há algumas décadas. A análise da literatura científica atual permite verificar que a pandemia da COVID-19 foi um evento catalizador da seleção natural, acelerando o surgimento de patógenos resistentes a antimicrobianos em níveis superiores ao esperado. Foi observado um rápido incremento na incidência de bactérias multidroga resistentes como agentes de infecção secundária tanto entre pacientes internados com a COVID-19 como nos demais indivíduos internados em unidades de atenção à saúde. As circunstâncias da emergência sanitária, com a diminuição da resposta imune (natural, pela dinâmica da virose, ou induzida, na terapia de suporte aos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave), superlotação de enfermarias, e principalmente o rompimento dos protocolos de aplicação segura de antibióticos foram fundamentais para a aceleração na seleção natural de bactérias com múltiplos fatores de resistência. Não houve uma mudança significativa dos padrões de prevalência das espécies causadoras de infecções secundárias de origem nosocomial, porém esse grupo de bactérias apresenta, com uma frequência cada

vez maior, fatores de resistência a antibióticos, estreitando as opções de terapia medicamentosa e elevando a morbidade e mortalidade entre pacientes internados.

REFERÊNCIAS

- [1] AL-QURAINI, M.; RIZVI, M.; AL-JABRI, Z.; et al. Assessment of In-Vitro Synergy of Fosfomycin with Meropenem, Amikacin and Tigecycline in Whole Genome Sequenced Extended and Pan Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Exploring A Colistin Sparing Protocol. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 153, 2022.
- [2] ARTEAGA-LIVIAS, K.; PINZAS-ACOSTA, K.; PEREZ-ABAD, L.; et al. A multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a Peruvian hospital: Another threat from the COVID-19 pandemic. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 2, p. 267–268, 2022.
- [3] ATRE, S. R.; JAGTAP, J. D.; FAQIH, M. I.; et al. Tuberculosis Pathways to Care and Transmission of Multidrug Resistance in India. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 205, n. 2, p. 233–241, 2022.
- [4] BONGIOVANNI, M.; BARILARO, G.; ZANINI, U.; GIULIANI, G. Impact of the COVID-19 pandemic on multidrug-resistant hospital-acquired bacterial infections. **Journal of Hospital Infection**, v. 123, p. 191–192, 2022.
- [5] CARVALHO, F. R. T. DE; TELLES, J. P.; TUON, F. F. B.; et al. Antimicrobial Stewardship Programs: A Review of Strategies to Avoid Polymyxins and Carbapenems Misuse in Low Middle-Income Countries. **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 378, 2022.
- [6] CASTRO, M. G.; UBIERGO, L.; VICINO, M.; ARGARAÑÁ, F. Rising incidence of carbapenem resistant isolates: an Argentinian hospital's experience. More trouble in the aftermath of the COVID-19 pandemic, **Iberoamerican Journal of Medicine**, v. 4, n. 2, p. 92-99, 2022.
- [7] CATALANO, A.; IACOPETTA, D.; CERAMELLA, J.; et al. Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 616, 2022.
- [8] CHITUNGO, I.; DZINAMARIRA, T.; NYAZIKA, T. K.; et al. Inappropriate Antibiotic Use in Zimbabwe in the COVID-19 Era: A Perfect Recipe for Antimicrobial Resistance. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 244, 2022.
- [9] CHOUDHURY, S.; MEDINA-LARA, A.; SMITH, R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 100, n. 5, p. 295-295A, 2022.

- [10] CORREAL, J. C. D.; COSTA, C. H.; UNSER, B. M.; et al. Prevalence and temporal trends of critical infections due to multidrug-resistant bacteria (ESKAPE) in nine tertiary hospitals of Rio de Janeiro in the COVID-19 era. **Journal of Microbiology and Experimentation**, v. 10, n, 3, p. 90-93, 2022.
- [11] DIAS, V. M. DE C. H.; TUON, F.; JESUS-CAPELO, P.; et al. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. **Journal of Hospital Infection**, v. 120, p. 43–47, 2022.
- [12] DOCHERTY, A. B.; HARRISON, E. M.; GREEN, C. A.; et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**, p. m1985, 2020.
- [13] DUNACHIE, S. J.; DAY, N. P.; DOLECEK, C. The challenges of estimating the human global burden of disease of antimicrobial resistant bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 57, p. 95–101, 2020.
- [14] ESKENAZI, A.; LOOD, C.; WUBBOLTS, J.; et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 302, 2022.
- [15] FAO. **Strategic Framework for collaboration on antimicrobial resistance**, FAO, Geneva, 2023.
- [16] FONTANA, C.; FAVARO, M.; MINELLI, S.; et al. Antimicrobial resistance in the times of COVID-19 in a roman teaching hospital. **All Life**, v. 15, n. 1, p. 452–457, 2022.
- [17] FUGA, B.; SELLERA, F. P.; CERDEIRA, L.; et al. WHO Critical Priority *Escherichia coli* as One Health Challenge for a Post-Pandemic Scenario: Genomic Surveillance and Analysis of Current Trends in Brazil. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 2, p. e01256-21, 2022.
- [18] GARCÍA-MENIÑO, I.; FORCELLEDO, L.; ROSETE, Y.; et al. Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19-infected patients: The storm after the storm. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 1, p. 50–52, 2021.
- [19] GIACOBBE, D. R.; BATTAGLINI, D.; ENRILE, E. M.; et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 555, 2021.
- [20] GLADSTONE, R. A.; MCNALLY, A.; PÖNTINEN, A. K.; et al. Emergence and dissemination of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bloodstream infections in Norway in 2002–17: a nationwide, longitudinal, microbial population genomic study. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 7, p. e331–e341, 2021.

- [21] GUTEMA, G.; HOMA, G. Cropping Up Crisis at the Nexus Between COVID-19 and Antimicrobial Resistance (AMR) in Africa: A Scoping Review and Synthesis of Early Evidence. **Cureus**, v. 14, n. 1, p. e21035.
- [22] HSU, J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **BMJ**, p. m1983, 2020.
- [23] JEON, K.; JEONG, S.; LEE, N.; et al. Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. **Antibiotics**, v. 11, n. 4, p. 535, 2022.
- [24] KANAAN, M. H. G.; KHASHAN, H. T. Molecular typing, virulence traits and risk factors of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* spread in intensive care unit centers of Baghdad city, Iraq. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 33, n. 1, p. 51–55, 2022.
- [25] KANG, Y.; CHEN, S.; CHEN, Y.; et al. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 240, p. 113882, 2022.
- [26] KARAKONSTANTIS, S.; IOANNOU, P.; KOFTERIDIS, D. D. In search for a synergistic combination against pandrug-resistant *A. baumannii*; methodological considerations. **Infection**, v. 50, n. 3, p. 569–581, 2022.
- [27] KARIYAWASAM, R. M.; JULIEN, D. A.; JELINSKI, D. C.; et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 11, n. 1, p. 45, 2022.
- [28] KHAN, S.; HASAN, S. S.; BOND, S. E.; CONWAY, B. R.; ALDEYAB, M. A. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 20, n. 5, p. 749–772, 2022.
- [29] KLEIN, E. Y.; TSENG, K. K.; PANT, S.; LAXMINARAYAN, R. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 2, p. e001315, 2019.
- [30] LAXMINARAYAN, R.; VAN BOECKEL, T.; FROST, I.; et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. e51–e60, 2020.
- [31] LÓPEZ-JÁCOME, L. E.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, D.; FRANCO-CENDEJAS, R.; CAMACHO-ORTIZ, A. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. **ANTIMICROBIAL RESISTANCE**, p. 8.

- [32] LUCIEN, M. A. B.; CANARIE, M. F.; KILGORE, P. E.; et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 250–254, 2021.
- [33] MAREȘ, C.; PETCA, R.-C.; PETCA, A.; POPESCU, R.-I.; JINGA, V. Does the COVID Pandemic Modify the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Female Patients? A New Storm? **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 376, 2022.
- [34] MENDES-NETO, A. G.; LO, K. B.; WATTOO, A.; et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1489–1495, 2021.
- [35] MOREIRA, I. O.; DE LA CASA DOMINGO, L.; VALVERDE CANOVAS, J.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption and antimicrobial resistance. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 29, n. Suppl 1, p. A205, 2022.
- [36] MURRAY, C. J.; IKUTA, K. S.; SHARARA, F.; et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.
- [37] NIKAIDO, H. Multidrug Resistance in Bacteria. **Annual Review of Biochemistry**, v. 78, n. 1, p. 119–146, 2009.
- [38] NORBERG, A. N.; NORBERG, P. R. B. M.; SANCHES, F. G.; et al. Paraepidemics: the role of microbial coinfections and superinfections on the COVID-19. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 8, p. 140-153, 2021.
- [39] NORBERG, A. N.; NORBERG, P. R. B. M.; NORBERG, C. M. B. M.; et al. *Acinetobacter* spp. infections among critically-ill patients: shifting up the current and future threatening levels of the versatile opportunistic pathogen. **European Journal of Pharmaceutical and Medical Research**, v. 9, n. 1, p. 42-51, 2022.
- [40] PATERLINI, M. On the front lines of coronavirus: the Italian response to covid-19. **BMJ**, p. m1065, 2020.
- [41] POLLY, M.; DE ALMEIDA, B. L.; LENNON, R. P.; 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 of Infection Control**, v. 50, n. 1, p. 32–38, 2022.
- [42] RAGHEB, S. M.; GOVINDEN, U.; OSEI SEKYERE, J. Genetic support of carbapenemases: a One Health systematic review and meta-analysis of current trends in Africa. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1509, n. 1, p. 50–73, 2022.
- [43] RAWSON, T. M.; MOORE, L. S. P.; ZHU, N.; et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, p. ciaa530, 2020.

- [44] REARDON, S. Antibiotic treatment for COVID-19 complications could fuel resistant bacteria. **Science**, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/antibiotic-treatment-covid-19-complications-could-fuel-resistant-bacteria>>. Acesso em: 7/6/2022.
- [45] RIPA, M.; GALLI, L.; POLI, A.; et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 3, p. 451–457, 2021.
- [46] RIZVI, S. G.; AHAMMAD, S. Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. **The Science of the Total Environment**, v. 807, n. Pt 2, p. 150873, 2022.
- [47] SENEHINI, M.; RÜFENACHT, S.; BABOUEE-FLURY, B.; et al. It is complicated: Potential short- and long-term impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on antimicrobial resistance - An expert review. **Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology**, v. 2, n. 1, p. e27, 2022.
- [48] SERAPIDE, F.; QUIRINO, A.; SCAGLIONE, V.; et al. Is the Pendulum of Antimicrobial Drug Resistance Swinging Back after COVID-19? **Microorganisms**, v. 10, n. 5, p. 957, 2022.
- [49] SHBAKLO, N.; CORCIONE, S.; VICENTINI, C.; et al. An Observational Study of MDR Hospital-Acquired Infections and Antibiotic Use during COVID-19 Pandemic: A Call for Antimicrobial Stewardship Programs. **Antibiotics**, v. 11, n. 5, p. 695, 2022.
- [50] SHIADEH, S. M. J.; PORMOHAMMAD, A.; HASHEMI, A.; LAK, P. Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: a systematic review and meta-analysis. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 12, p. 2713–2725, 2019.
- [51] SULIS, G.; SAYOOD, S.; GANDRA, S. Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 20, n. 2, p. 147–160, 2022.
- [52] TANWAR, J.; DAS, S.; FATIMA, Z.; HAMEED, S. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2014, p. 1–7, 2014.
- [53] WHO. **Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021**. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [54] WHO. **The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind**. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2022.
- [55] 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. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.