



**Health
Residencies
Journal (HRJ).
2023;4(21):35-41**

Artigos Temáticos

DOI:
[https://doi.org/10.51723/
hrj.v4i21.784](https://doi.org/10.51723/hrj.v4i21.784)

ISSN: 2675-2913

Qualis: B2

Recebido: 11/02/2023

Aceito: 06/11/2023

O uso de antimicrobianos na covid-19: uma análise usando a dose diária definida

The use of antimicrobials in covid-19: a nanalysis using the defined daily dose

Hellen Gonçalves Ramos¹ , Felipe Ferreira¹ , Thayane da Silva Roriz¹ 

¹ Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS

Correspondência: hellen.ramos@hotmail.com

RESUMO

Em pouco mais de dois anos de pandemia pelo SARS-CoV-2, foram registrados mais de 655 milhões de casos de covid-19 e 6 milhões de mortes no mundo. Mesmo com a vacinação da população, em alguns casos ocorrem a progressão da doença, internação, sepse e infecções secundárias, tornando necessário o emprego de medicamentos, entre eles, os antimicrobianos. Nesse contexto, tem-se evidenciado o aumento na prescrição empírica de antimicrobianos com o objetivo de tratar infecções secundárias a covid-19. Frente a estes dados, o presente estudo teve como objetivo analisar o perfil de consumo de antimicrobianos durante a pandemia de SARS-CoV-2, nos meses de maio a outubro de 2020 e 2021, em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público secundário do DF. Comparando os períodos, nos quais a unidade internou exclusivamente pacientes com covid-19, é possível observar aumento no consumo de vancomicina, meropenem, ertapenem e polimixina B. Comparativamente ocorreu redução no consumo de ceftriaxona, piperacilina+tazobactam, ampicilina+sulbactam e linezolida. Com o avanço da pandemia foi encontrado um aumento no consumo de antimicrobianos empregados no tratamento de infecções por bactérias com elevada resistência aos demais agentes. Tal mudança pode tanto causar quanto resultar da emergência de patógenos resistentes na unidade de terapia intensiva estudada.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Unidades de terapia intensiva; Anti-infecciosos; Hospitais públicos.

ABSTRACT

In just over two years of the SARS-CoV-2 pandemic, more than 655 million cases of covid-19 and 6 million deaths were recorded worldwide. Even with the vaccination of the population, in some cases, disease progression, hospitalization, sepsis and secondary infections occur, making it necessary to use drugs, including antimicrobials. In this context, there has been an increase in the empirical prescription of antimicrobials with the aim of treating infections secondary to covid-19. In view of these data, the present study aims to analyze the profile of antimicrobial consumption during the SARS-CoV-2 pandemic, from May to October 2020 and 2021, in an Intensive Care Unit of a secondary public hospital from the DF. Comparing the periods in which the unit admitted exclusively patients with

covid-19, it is possible to observe an increase in the consumption of vancomycin, meropenem, ertapenem and polymyxin B. In comparison, there was a reduction in the consumption of ceftriaxone, piperacillin+tazobactam, ampicillin+sulbactam and linezolid. With the advancement of the pandemic, an increase in the consumption of antimicrobials used in the treatment of infections by bacteria with high resistance to the agents was found. Such a change can both cause and result from the emergence of resistant pathogens in the studied intensive care unit.

Keywords: SARS-CoV-2; Intensive care units; Anti-infectives; Public hospitals.

INTRODUÇÃO

Em pouco mais de dois anos de pandemia pelo SARS-CoV-2, há registros de mais de 655 milhões de casos de covid-19 e 6 milhões de mortes no mundo até dezembro de 2022¹. A patologia causada pelo vírus SARS-CoV-2 recebeu o nome de covid-19, que se caracteriza por ser uma doença infecciosa que afeta o trato respiratório, cuja contaminação acontece por meio de gotículas respiratórias e aerossóis².

Desde os primeiros momentos da pandemia, com a sequência viral do SARS-CoV-2 publicada em janeiro de 2020, havia discussão para criação e desenvolvimento de vacinas, sendo o método essencial de controle da doença, do vírus e de suas implicações³. O Reino Unido foi o primeiro país a autorizar o uso de vacinas contra SARS-CoV-2, chegando ao acesso da população no início de dezembro de 2020⁴.

Com a aprovação emergencial de vacinas em janeiro de 2021, a vacinação da população foi iniciada, porém, seja por falta de efetividade ou de cobertura vacinal, em alguns casos⁵, ocorreu a progressão da doença, internação, sepse e infecções secundárias, tornando necessário o emprego de medicamentos, entre eles, os antimicrobianos².

No Distrito Federal (DF), com o avanço da pandemia, foi criada a diretriz norteadora sobre o diagnóstico e manejo clínico-farmacológico da covid-19 em adultos. Esse documento está na terceira versão publicada e traz condutas a nível ambulatorial e hospitalar, e dentre essas informações, a terapia com antimicrobianos de primeira escolha em casos de pneumonia bacteriana associada, seja ela de comunidade ou hospitalar. Esse documento serviu como guia das prescrições de pacientes com covid-19⁶.

Com a pandemia da covid-19, houve aumento na prescrição empírica de antimicrobianos com o objetivo de tratar infecções secundárias a covid-19. Porém, o uso de antimicrobianos de forma inadequada facilita a

resistência bacteriana, que é considerada uma adversidade de dimensão mundial. Muitos antimicrobianos de amplo espectro têm sido prescritos para pacientes com covid-19 mesmo tendo limitados indícios de que existe coinfeção envolvida. Essa conduta pode trazer problemas futuros e de difícil manejo².

É importante salientar que em 2017 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde, reforçando pontos de atenção envolvendo recursos humanos e suas responsabilidades, uso racional desses medicamentos e protocolos para tratamentos⁷.

Em subsequência, é publicada a Nota Técnica nº 01/2020 como orientações para vigilância epidemiológica e notificação nacional das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), da resistência microbiana (RM) e do consumo de antimicrobianos⁸. E em 2021, é publicada a Nota Técnica nº 06 que vem como implementação do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos para hospitais⁹. Essas duas notas técnicas trazem como notificação obrigatória à ANVISA (em gramas) o consumo de antimicrobianos em hospitais que tenham leitos de UTI adulto, todos os meses (até o 15º dia do mês seguinte ao de vigilância)^{8,9}.

Frente a estes dados, o presente estudo teve como objetivo analisar o perfil de consumo e o uso de antimicrobianos durante a pandemia de SARS-CoV-2, nos meses de maio a outubro de 2020 e 2021, em um hospital público secundário do DF.

MÉTODOS

O estudo analisou de forma retrospectiva, com dados de Dose Diária Definida (DDD) de antimicrobianos, comparando o uso desses medicamentos em períodos de 2020 e 2021, em uma unidade de terapia intensiva (UTI) adulto de um hospital público secundário do Distrito Federal. O hospital em questão dispõe de 40 leitos

de UTI adulto, que passaram a receber exclusivamente pacientes suspeitos ou com diagnóstico de covid-19 em três períodos, de 06/04/2020 a 20/11/2020 (1º período), 13/01/2021 a 28/01/2021 (2º período) e 14/03/2021 a 08/11/2021 (3º período). As datas de início e término de UTI covid foram reportadas pela chefia da unidade.

Os dados foram coletados em outubro de 2022, através do núcleo de controle de infecção hospitalar (NCIH), disponibilizado pela ANVISA. Foram incluídos dados de prescrição de todos os antimicrobianos de notificação obrigatória, na faixa de período determinado pela pesquisa. Não foi necessária a exclusão de nenhum dos períodos de 2020 e 2021, todos os meses estavam com dados completos, sendo possível quantificar os valores em gramas. Para minimizar o viés causado pelos meses de desmobilização e mobilização de leitos, foram estabelecidos os meses de maio a outubro de 2020 e 2021 para a análise dos dados, mantendo assim, a mesma quantidade em meses.

Os dados foram analisados através do programa Microsoft Excel®. Os dados em gramas (g) de todas as UTIs foram tabulados, divididos por medicamentos, meses e anos, constando também o número de paciente/dia. Após a tabulação foram selecionados oito medicamentos que tiveram maior relevância no tratamento de infecções em pacientes em terapia intensiva.

Os dados de consumo, ajustado pela dose diária padrão, foi utilizado como denominador para o número de leitos ocupados, resultando no valor do DDD (Quadro 1). Para fins de comparação com os dados regionais, foi obtido o valor da mediana de cada um dos dois períodos¹⁰.

$$DDD = \frac{\frac{A}{B}}{P} \times 1000$$

A = Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no período de tempo considerado
 B = Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adulto de 70 kg, sem insuficiência renal (definido pela OMS)
 P = Pacientes-dia, no período de tempo considerado

Quadro 1 – Fórmula utilizada para cálculo da DDD.

Fonte: Adaptado de WHO¹⁰.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa do Distrito Federal (FEPECS), por meio do parecer substanciado nº 5.665.368.

RESULTADOS

Os antimicrobianos que tiveram maior consumo durante a análise foram: ampicilina+sulbactam, ceftriaxona, meropenem, ertapenem, piperacilina+tazobactam e vancomicina. A polimixina B foi considerada por ser um antimicrobiano frequentemente utilizado como terapia de infecção multirresistentes¹¹. A linezolida foi incluída na análise por ser usada no tratamento de pneumonias causadas por bactérias gram-positivas, podendo ser utilizada como terapia empírica para cobertura de MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)¹².

Comparando o primeiro e o terceiro período em que o hospital foi convertido exclusivamente para atendimento de pacientes com covid-19, é possível evidenciar aumento no consumo de vancomicina, meropenem, ertapenem e polimixina B. Comparativamente ocorreu redução no consumo de ceftriaxona, piperacilina+tazobactam, ampicilina+sulbactam e linezolida. O segundo período foi excluído da análise por ter durado apenas 15 dias.

Tabela 1 – Consumo em DDD (mediana) no hospital secundário do DF.

Antimicrobianos	1º Período	3º Período
Ampicilina+sulbactam	9,09	7,53
Ceftriaxona	130,03	103,19
Ertapenem	16,00	37,34
Meropenem	611,98	867,32
Piperacilina+tazobactam	314,75	186,59
Polimixina B	128,64	147,42
Vancomicina	157,33	306,14
Linezolida	12,50	0,00

Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

O presente estudo tem como limitação a análise indireta das prescrições, tendo como possível viés a alteração nas prescrições devido ao desabastecimento. Também não foi possível evidenciar o percentual de prescrições guiadas por cultura. O atual modelo de estudo também não levou em consideração a informação individualizada dos pacientes, apenas dados generalizados da unidade.

A prescrição de alguns antimicrobianos se destacou pela diferença entre os dois anos: ampicilina+sulbactam, ceftriaxona, meropenem, ertapenem, piperacilina+tazobactam, vancomicina, polimixina B e linezolida. A mudança abrupta do uso desses medicamentos pode ter várias causas, como mudança nas diretrizes de diagnóstico e manejo clínico-farmacológico da covid-19 em adultos na Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF)⁶. Neste documento foi recomendado ceftriaxona ou ampicilina+sulbactam, associados com azitromicina, como primeira escolha, e o uso de levofloxacino como segunda opção em caso de suspeita de coinfeção bacteriana por microrganismo comunitário. Em casos de pneumonia bacteriana nosocomial: piperacilina+tazobactam⁶. Outras possíveis causas são a piora infecciosa, histórico recente de antimicrobianos ou resultados de culturas como guia.

Em boletins de segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde emitidos pela ANVISA, nos anos de 2020 e 2021, foi divulgado o consumo de antimicrobianos em DDD, usando a mediana (Tabela 2)¹³. Os valores são semelhantes aos que foram encontrados neste trabalho, tendo em discordância apenas três medicamentos, sendo eles: ampicilina+sulbactam, piperacilina+tazobactam (em 2021 aumentou o uso no DF enquanto no hospital de estudo teve uma queda) e Polimixina B (que em 2020 teve seu maior consumo no DF, enquanto no hospital o consumo maior foi em 2021). É importante ressaltar que os valores gerados nos boletins apresentados pela ANVISA têm como referência doze meses e o presente estudo tem como período de pesquisa somente os períodos de UTI covid, que totalizaram duas amostras de oito meses em cada ano.

Foram obtidos esses valores descritos na Tabela 1 através do uso da fórmula preconizada pela Organização mundial da saúde (OMS)¹⁰, utilizando a mediana

Tabela 2 – Consumo em DDD (mediana) no DF.

Antimicrobianos	2020	2021
Ampicilina+sulbactam	20,29	21,80
Ceftriaxona	61,85	41,40
Ertapenem	12,52	17,26
Meropenem	236,27	266,67
Piperacilina+tazobactam	124,71	134,97
Polimixina B	161,36	145,91
Vancomicina	77,88	83,16
Linezolida	32,12	29,45

Fonte: Adaptado de ANVISA¹³.

como fator de referência nos resultados, considerando os períodos que a UTI foi exclusivamente covid (maio a outubro de 2020 e 2021). Foi observado que ertapenem, meropenem, vancomicina e polimixina B aumentaram o consumo no terceiro período de covid, ao contrário do que foi esperado, a expectativa era que com o avançar da pandemia, pacientes elegíveis de terapia intensiva usariam menos antimicrobianos durante a internação.

Ceftriaxona, piperacilina+tazobactam, ampicilina+sulbactam e linezolida diminuíram o consumo, apesar de serem terapias iniciais indicadas pela diretriz norteadora da SES-DF, com exceção da linezolida. Tal alteração foi paralela ao aumento no consumo de meropenem, indicando uma possível preferência da prescrição do mesmo em detrimento da piperacilina+tazobactam, que foram muito utilizadas no primeiro ano de pandemia e no segundo ano menos usada.

É importante considerar a racionalidade do emprego de terapia antimicrobiana empírica em pacientes com covid-19. No presente estudo não foi levantado o percentual de prescrições de antimicrobianos guiadas por culturas, porém o aumento no consumo de carbapenêmicos e a queda no de piperacilina+tazobactam e ampicilina+sulbactam pode indicar maior emprego de carbapenêmicos de forma empírica. Tal emprego é preocupante se considerar o estudo de Langford et al.¹⁴ que encontrou uma taxa de infecções iniciais (infecção aguda concomitante a covid-19) com identificação de 3,5% e infecções

secundárias (posteriormente diagnosticadas) com 14,3% da amostra.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma diretriz sobre prevenção e controle de bactérias gram-negativas com perfil de resistência. O documento traz dados sobre custo, mortalidade e outros desfechos clínicos associados a essas bactérias¹⁵. Em uma análise de custo envolvendo bactérias resistentes a carbapenêmicos, por exemplo, em caso de surto por essas bactérias em cinco hospitais no Reino Unido em 10 meses, o custo seria de 1,1 milhão de euros¹⁶. Em metanálise apresentada, 26-44% das mortes em sete estudos, eram relacionadas a bactérias resistentes a carbapenêmicos, e a mortalidade relacionadas a bactérias resistentes é duas vezes maior que bactérias sensíveis a carbapenêmicos, relata outro estudo analisado¹⁷. Tendo esses dados como reflexão, a resistência bacteriana é de extrema preocupação e deve ser prevenida.

Nos boletins disponibilizados pela ANVISA, foi possível acessar os patógenos mais isolados em amostras de infecção de corrente sanguínea no DF nos anos de 2020 e 2021, no primeiro ano (2020) sendo mais prevalente isolados de *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* e *Pseudomonas aeruginosa*, apresentado perfil de resistência em 78%, 74% e 43% dos isolados, respectivamente. Em 2021 o perfil de isolados segue parecido, mas com perfil de resistência diferente, com prevalência de *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* e *Serratia spp*, apresentado perfil de resistência em 72%, 80% e 63% dos isolados¹³.

Quando se trata de bactérias gram-positivas no DF em 2020, em primeiro lugar de isolados está o *Staphylococcus coagulase negativa*, seguido de *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, com perfil de resistência em 42%, 10% e 14% dos isolados. Em 2021, o *Staphylococcus coagulase negativa* permanece liderando, seguido de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, com perfil de resistência em 59%, 29% e 16% das amostras. Sendo assim, é possível inferir que de 2020 a 2021 o perfil de resistência aumentou, podendo ser uma justificativa para o aumento do uso de alguns antimicrobianos com o decorrer da pandemia¹³.

A literatura indica padrões similares de resistência em unidades de terapia intensiva em outros hospitais, até mesmo fora do país. Em um estudo

realizado por Gaspar et al.¹⁸ apontou que entre as taxas de resistência antimicrobiana estudadas de 2018 a 2020, o *Acinetobacter baumannii* apresentou a maior taxa de resistência aos carbapenêmicos (78,6%), seguidos de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (74,4%), *Klebsiella pneumoniae* resistente à carbapenêmico (62,1%) e *Klebsiella pneumoniae* resistente à polimixina B (15%). Assim como o estudo de Costa et al.¹⁹ mostrou dados parecidos com relação a infecções secundárias em uma UTI covid, os agentes mais frequentes foram *Acinetobacter baumannii* (28,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (22,7%), e a multirresistência estava presente em 96% das infecções por *Acinetobacter baumannii* e em 57% das com *Klebsiella pneumoniae*. Essas infecções secundárias foram associadas a maior tempo de permanência na UTI, uso de ventilação mecânica e maior mortalidade. O estudo de Patrier e Timsit²⁰ traz uma relação direta entre o uso abusivo de carbapenêmicos e a emergência de resistência a antimicrobianos mundialmente agravada pela pandemia de covid-19.

Moolla et al.²¹ traz seus resultados com predominância de infecções secundárias na covid-19 em UTI na cidade do Cabo, África do Sul. Os patógenos mais frequentes eram *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* espécies e estafilococos coagulase negativa, e quando eram infecções pulmonares, estavam associadas a maior tempo de permanência na UTI e mortalidade.

Esses dados podem fornecer uma justificativa para o aumento do consumo de ertapenem, meropenem, vancomicina e polimixina B no terceiro período de covid-19 (segundo ano de pandemia), pela predominância de alguns patógenos em infecções secundárias a covid-19, podendo ter aumentado também a prescrição do esquema com duplo carbapenêmico, que consiste em uso de ertapenem como molécula "suicida" para que o meropenem possa combater a infecção²⁰.

A daptomicina não foi um medicamento que se destacou nos períodos de pandemia, pois não deve ser usado para o tratamento de pneumonia devido à inativação da atividade antimicrobiana pelo surfactante pulmonar, como recomendado por Silverman et al.²², por isso seu uso foi maior em períodos que a UTI não recebeu pacientes com covid-19.

Por fim, o uso dos antifúngicos (anfotericina b, anfotericina b lipossomal, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, micafungina e voriconazol), não foi significativo e não teve aumento durante a pande-

mia, não evidenciando infecções fúngicas associadas, o que correlaciona com os achados de Gaspar et al. (2021)¹⁸, que mostra uma propensão de infecções secundárias bacterianas relacionadas com infecções virais.

Moolla et al.²¹ também não identificaram aumento de infecções secundárias fúngicas e mortalidade demasiada relacionada a essa coinfeção.

CONCLUSÕES

Com o avanço da pandemia foi encontrado um aumento no consumo de antimicrobianos empregados no tratamento de infecções por bactérias com elevada

resistência aos demais agentes. Tal mudança pode tanto causar quanto resultar da emergência de patógenos resistentes na unidade de terapia intensiva estudada.

Estes dados permitem levantar questões importantes como o provável aumento de resistência bacteriana no DF após o período de pandemia por SARS-CoV-2, e o uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no serviço de terapia intensiva. É necessário que sejam analisados métodos que conscientizem os profissionais da saúde envolvidos no processo de cuidado para o uso racional dos antimicrobianos, emprego da terapia guiada e da adoção de medidas de higiene e proteção, de forma a reduzir a propagação e seleção de patógenos resistentes.

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard [Internet; cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Abreu JAC, Silva FBA. Uma “espada-de-dois-gumes”: bactérias & Covid-19. *Braz J Dev.* 2021;7(5):53750-53769. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7i5.30577>
3. Paltiel AD, Schwartz JL, Zheng A, Walensky RP. Clinical outcomes of a COVID-19 vaccine: implementation over efficacy. *Health Aff (Millwood).* 2021 Jan;40(1):42-52. doi: 10.1377/hlthaff.2020.02054.
4. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):43-55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
5. Reis RP, Leite JGR, Costa GA. Vacinas contra Covid-19: o que podemos dizer nesse momento? *Boletim Científico: Especial Covid-19 (Minas Gerais)* [Internet]. 2021 jan [acesso 2021 out 13];(14-18). Disponível em: https://fazito.com.br/smp/boletim_cient_smp_14covid.htm
6. Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde. Câmara Técnica de Diretrizes e Orientações para o Manejo da COVID-19. Diretrizes sobre o diagnóstico e manejo clínico-farmacológico da COVID-19 em adultos. Versão 3.1. Brasília; 25 mar. 2021 [acesso 2022 nov 11]. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/1264413/DIRETRIZES-SOBRE-O-DIAGNOSTICO-E-MANEJO-CLINICO-FARMACOLOGICO_DA_COVID_19_EM_ADULTO_3.1_Final.pdf
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília; 2017 dez 28.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES N° 01/2020. Orientações para vigilância epidemiológica e notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), da Resistência Microbiana (RM) e do consumo de antimicrobianos. Brasília; 2020 jan 20.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N° 06/2021. Implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) pelos hospitais. Brasília; 2021 dez 10.

10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. Oslo, Norway; 2021.
11. Beganovic M, Daffinee KE, Luther MK, LaPlante KL. Minocycline alone and in combination with polymyxin B, meropenem, and sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Feb 17;65(3):e01680-20. doi: 10.1128/AAC.01680-20.
12. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
13. Boletins e relatórios [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>
14. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
15. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. 76 p.
16. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Mar;23(3):188-196. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.005.
17. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1170-5. doi: 10.3201/eid2007.121004.
18. Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0090-2021. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0090-2021>
19. Costa RL, Lamas CC, Simvoulidis LFN, Espanha CA, Moreira LPM, Bonancim RAB, et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2022;64:e6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202264006>
20. Patrier J, Timsit JF. Carbapenem use in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Feb;33(1):86-91. doi: 10.1097/QCO.0000000000000622.
21. Moolla MS, Reddy K, Fwemba I, Nyasulu PS, Taljaard JJ, Parker A, et al. Bacterial infection, antibiotic use and COVID-19: Lessons from the intensive care unit. *S Afr Med J*. 2021 Apr 15;111(6):575-581.
22. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005 Jun 15;191(12):2149-52. doi: 10.1086/430352.

