

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - São José do Rio Preto

MATEUS ALEXANDRE MAESTRELA BASILIO

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-PANDEMIA EM
PACIENTES QUE FORAM INFECTADOS PELO VÍRUS SARS-CoV-2**

São José do Rio Preto
2025



MATEUS ALEXANDRE MAESTRELLA BASILIO

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-PANDEMIA EM
PACIENTES QUE FORAM INFECTADOS PELO VÍRUS SARS-Cov-2**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, campus de São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Microbiologia.

Área de Concentração: Bioprodutos: Produção e aplicação em microrganismos

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Gislane Lelis Vilela Oliveira

São José do Rio Preto

2025

B312a Basilio, Mateus Alexandre Maestrella

Avaliação da resistência antimicrobiana pós-pandemia em pacientes que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2 / Mateus Alexandre Maestrella Basilio. -- São José do Rio Preto, 2025

71 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientadora: Gislane Lelis Vilela de Oliveira

1. Pandemia. 2. COVID-19. 3. Antibióticos. 4. Resistência antimicrobiana. 5. Enterobacteriaceae. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O presente estudo contribui cientificamente ao avaliar os níveis de resistência aos antimicrobianos em cepas de bacilos Gram-negativos cultiváveis isolados da microbiota intestinal de pacientes previamente infectados pelo SARS-CoV-2, oferecendo uma visão sobre os possíveis impactos do uso intensificado de antibióticos durante a pandemia da COVID-19. Quando comparados a indivíduos saudáveis, os resultados evidenciam níveis aumentados de resistência antimicrobiana nos pacientes pós-infecção, permitindo a avaliação de efeitos diretos e indiretos da pandemia sobre a microbiota intestinal em nível populacional.

No âmbito clínico e aplicado, os achados indicam que a microbiota intestinal pode atuar como um reservatório de bactérias resistentes aos antimicrobianos mesmo em ambientes comunitários, destacando a importância do controle do uso excessivo de antibióticos. Além disso, reforçam a necessidade do desenvolvimento de estratégias e políticas voltadas ao uso racional de antimicrobianos.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The present study makes a scientific contribution by evaluating antimicrobial resistance levels in cultivable Gram-negative bacilli isolated from the intestinal microbiota of patients previously infected with SARS-CoV-2, providing insights into the potential impacts of intensified antibiotic use during the COVID-19 pandemic. When compared with healthy individuals, the results demonstrate increased levels of antimicrobial resistance in post-infection patients, allowing the assessment of direct and indirect effects of the pandemic on the intestinal microbiota at a population level.

In the clinical and applied context, the findings indicate that the intestinal microbiota may act as a reservoir of antimicrobial-resistant bacteria even in community settings, highlighting the importance of controlling excessive antibiotic use. Furthermore, they reinforce the need for the development of strategies and policies aimed at the rational use of antimicrobials.

MATEUS ALEXANDRE MAESTRELLA BASILIO

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-PANDEMIA EM
PACIENTES QUE FORAM INFECTADOS PELO VÍRUS SARS-CoV-2**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Microbiologia.

Área de Concentração: Bioprodutos: Produção e aplicação em microrganismos

Data da defesa: 09/12/2025

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Gislane Lelis Vilela de Oliveira
UNESP - Instituto de Biociências de Botucatu

Prof^a. Dr^a. Eleni Gomes
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Cury
USP - Universidade de São Paulo

Dedico este trabalho à:

Minha mãe, que me ensinou o valor dos estudos e do trabalho;

Meus avós, que me ensinaram a confiar e a contar com Deus; e

Minha família e amigos, que sei que sempre posso contar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, meu melhor amigo, que está comigo em todos os momentos da minha vida, me capacitando e ensinando a cada dia.

Agradeço às mulheres da minha vida, minha mãe Angélica, minha irmã Vivian e minhas avós Marlene e Regina (em memória e sempre no meu coração), por fazerem de mim o homem que sou hoje, por todo amor, apoio e suporte que me deram ao longo da vida. Estendo também minha gratidão a toda a minha família.

Agradeço à minha orientadora, Professora Dra. Gislane Lelis Vilela de Oliveira, a Gi, por aceitar o desafio de me orientar à distância, por acreditar no meu potencial e no meu trabalho, por tornar o processo leve e agradável, e também por fazer com que eu conseguisse enxergar no futuro. Agradeço igualmente aos colegas do Laboratório LIM, pela ajuda prestada sempre que precisei.

Sou grato pelo apoio, estrutura e suporte oferecidos pelo Hospital Austa e pelo Laboratório Austa, sem eles, a realização deste trabalho seria impossível. Jamais esquecerei o apoio das minhas companheiras de setor, tanto na minha presença quanto na minha ausência; vocês tornaram meus dias mais leves e agradáveis. Agradeço também à equipe da CCIH, por toda colaboração, e aos meus amigos professores da Faculdade Uniterp, pelo incentivo e torcida durante essa jornada.

Agradeço aos pacientes e doadores por aceitarem participar deste estudo.

Por fim, agradeço a mim mesmo, por não esquecer o que um dia sonhei, por me permitir continuar sonhando, por trabalhar incansavelmente para alcançar meus objetivos e por, mesmo após tantos anos de formado, retornar à academia em busca de objetivos que ficaram pelo caminho e me faziam tanta falta.

“Se você tem disposição para correr o risco, a vista do outro lado é espetacular.”
(Meredith Grey, *Grey’s Anatomy*, criação de Shonda Rhimes, 2005, tradução livre).

RESUMO

A pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve um impacto global significativo, afetando milhões de pessoas e sobrecarregando os sistemas de saúde. O uso excessivo de antibióticos durante esse período contribuiu para a disbiose intestinal e o aumento da resistência antimicrobiana (RAM). A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 também pode impactar a microbiota intestinal, prejudicando a resposta imune e favorecendo infecções secundárias, principalmente em pacientes hospitalizados. O uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia favoreceu a expansão de bactérias resistentes, incluindo patógenos oportunistas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a resistência antimicrobiana em pacientes no período pós-COVID-19. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IBILCE-UNESP e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram incluídas amostras de fezes frescas de pacientes pós-COVID-19 ($n = 25$), e indivíduos controles ($n = 25$). As amostras foram semeadas em ágar MacConkey e ágar sangue para o isolamento de Enterobactérias, com posterior identificação bioquímica e teste de sensibilidade aos antimicrobianos por disco-difusão. Foram analisadas variáveis clínicas, microbiológicas e de sensibilidade antimicrobiana por estatística descritiva. A diversidade bacteriana foi avaliada pelo índice de Shannon-Wiener e as diferenças de sensibilidade entre os grupos, pelo teste t de Student. Os microrganismos mais isolados foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, com maior diversidade bacteriana observada no grupo pós-COVID-19 ($H' = 1,61$), em relação ao grupo controle ($H' = 1,18$). A resistência foi mais pronunciada no grupo pós-COVID-19, especialmente para *Escherichia coli*, que apresentou maior resistência à ampicilina, quinolonas e gentamicina. Cepas ESBL positiva de *Escherichia coli* e outras cepas produtoras de AmpC foram isoladas. O teste t de Student mostrou diferença significativa ($p = 0,02$), indicando maior resistência no grupo pós-COVID-19. Concluindo, nosso estudo identificou maior diversidade de bacilos Gram-negativos e níveis mais elevados de resistência aos antimicrobianos nas amostras fecais do grupo pós-COVID-19, sugerindo que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ter contribuído para alterações no perfil bacteriano intestinal e na seleção de cepas resistentes.

Palavras-chave: pandemia; COVID-19; antibióticos; resistência antimicrobiana; *Enterobacteriaceae*.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, had a significant global impact, affecting millions of people and overwhelming healthcare systems. The extensive use of antibiotics during this period contributed to intestinal microbiota dysbiosis and the rise of antimicrobial resistance (AMR). COVID-19 infection can alter the microbiota, impair immune responses, and promote secondary infections, particularly in hospitalized patients. The indiscriminate use of antibiotics during the pandemic favored the spread of resistant bacteria, including opportunistic pathogens. This study aimed to evaluate antimicrobial resistance in post-COVID patients and correlate the findings with clinical symptoms and post-infection conditions. The study was approved by the Research Ethics Committee of UNESP (protocol no. 4.310.336/2020), and all participants signed informed consent forms. Fresh stool samples were collected from post-COVID patients (N=25) and control individuals (N=25). Samples were cultured on MacConkey agar and Blood agar for the isolation of Enterobacteriaceae, followed by biochemical identification and antimicrobial susceptibility testing using the disk diffusion method. Clinical, microbiological, and antimicrobial susceptibility variables were analyzed using descriptive statistics. Bacterial diversity was assessed using the Shannon-Wiener index, and differences in resistance profiles between groups were evaluated using the Student's t-test. The most frequently isolated microorganisms were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae*, with greater bacterial diversity observed in the post-COVID group ($H'=1.61$) compared to the control group ($H'=1.18$). Resistance was more pronounced in the post-COVID group, particularly for *E. coli*, which showed higher resistance to ampicillin, quinolones, and gentamicin. ESBL-producing *E. coli* and AmpC-producing strains were also identified. The Student's t-test revealed a statistically significant difference ($p=0.02$), indicating higher resistance in the post-COVID group. In conclusion, our study found greater bacterial diversity and higher antimicrobial resistance in the post-COVID group, suggesting a direct impact of the pandemic on the spread of AMR through the human microbiome.

Keywords: pandemic; COVID-19; antibiotic; antimicrobial drug resistances; *Enterobacteriaceae*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento do estudo

Figura 2 – Resumo do protocolo de identificação bacteriana.

Figura 3 – Resumo do processo de preparo do antibiograma.

Figura 4 – Teste de disco-aproximação para detecção de ESBL.

Figura 5 – Teste de disco difusão para detecção de AmpC.

Figura 6 – Predominância comparativa de comorbidades na população estudada (%).

Figura 7 – Manifestações Pós-COVID relatadas pelos pacientes do grupo 2 (%).

Figura 8 – Medicamentos utilizados durante o quadro da COVID-19 aguda.

Figura 9 – Perfis de susceptibilidade aos antibióticos das cepas isoladas.

Figura 10 – Cepa de *Escherichia coli* produtora de ESBL.

Figura 11 – Cepa de *Pseudomonas aeruginosa* produtora de AmpC.

Figura 12 – Perfil de susceptibilidade geral.

Figura 13 – Nível de resistência aos antibióticos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e estilo de vida.

Tabela 2 – Dados clínicos/saúde.

Tabela 3 – Espécies bacterianas isoladas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC	Amoxacilina/Ácido clavulânico
AMI	Amicacina
AMP	Ampicilina
AMPC	Adenosina monofosfato cíclico (Cefalosporinase)
AMS	Antimicrobial Stewardship
ATCC	American Type Culture Collection
AZT	Aztreonam
BrCAST	Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
CAZ	Ceftazidima
CCIH	Comissão de controle de infecção hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFE	Cefalexina
CIM	Concentração inibitória mínima
CIP	Ciprofloxacino
CPM	Cefepime
CRO	Ceftriaxona
ERT	Ertapenem
ESBL	β -lactamase de espectro estendido
FOX	Cefoxitina
GEN	Gentamicina
I	Sensível com aumento de exposição
IBILCE	Instituto de biociências, letras, e ciências exatas
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de massa corporal
IMI	Imipenem
MDR	Perfil de multirresistência

MER	Meropenem
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
MH	Mueller-Hinton
NOR	Norfloxacino
PTZ	Piperacilina/Tazobactam
R	Resistente
RAM	Resistência antimicrobiana
RT-PCR	Reação de Transcriptase combinada com a Reação em Cadeia da Polimerase
S	Sensível dose padrão
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SARS-Cov-2	Síndrome respiratória aguda grave 2
SUT	Sulfametoxazol/Trimetoprim
UNESP	Universidade estadual paulista
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	O USO DE ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA	17
1.2	RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	19
1.3	JUSTIFICATIVA.....	21
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3	CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
3.1	DELINIAMENTO, ASPECTOS ÉTICOS E INSTITUIÇÕES.....	24
3.2	CASUÍSTICA E COLETA DE AMOSTRAS	24
3.3	CULTURA E IDENTIFICAÇÃO BACTERIANA.....	25
3.4	TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS	27
3.5	DETECÇÃO FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	29
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4	RESULTADOS	32
4.1	DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES	32
4.2	ETIOLOGIA BACTERIANA ENCONTRADA.....	37
4.3	PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS	38
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida foi associado a uma nova cepa de coronavírus pertencente à mesma família dos vírus que causam a síndrome respiratória aguda grave (SARS), a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), e outros quatro coronavírus humanos associados ao resfriado comum. A cepa foi posteriormente isolada de amostras do trato respiratório inferior de quatro casos em 7 de janeiro de 2020. Um betacoronavírus até então desconhecido foi detectado por meio do sequenciamento imparcial em amostras de pacientes com pneumonia, causando a síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (Cucinota; Vanelli, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020).

O coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é o agente causador da COVID-19 e o seu surto repentino foi declarado como uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (Álvrez-Santa Cruz; Tyrkalska; Candel, 2024).

A COVID-19 já acometeu mais de 778 milhões de indivíduos em todo o mundo, com mais de 7 milhões de mortes confirmadas (World Health Organization, 2025). No Brasil, temos 39.318.227 de casos confirmados e 716.626 mortes até o dia 11/11/2025 (Ministério da Saúde, 2025).

O vírus é transmitido através de gotículas respiratórias e aerossóis, com período médio de incubação de 4 a 5 dias antes do início dos sintomas (Lauer *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020). A doença pode se apresentar de diversas formas, desde quadros assintomáticos, leves-moderados a graves e críticos, apresentando até mesmo risco de vida ou sintomas debilitantes persistentes (Polyak; Abrahamyan; Bego, 2023). Fatores como sexo, idade superior a 65 anos, características demográficas, e presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, imunodeficiências, doença hepática crônica, câncer, doença cardiovascular e obesidade contribuem para o agravamento da doença, piora da evolução e desfecho clínico (Da Silva *et al.*, 2022; Bostanghadiri *et al.*, 2023; Camacho-Moll *et al.*, 2024).

Inicialmente descrita como uma doença respiratória, a COVID-19 também pode acometer o trato gastrointestinal, com sintomas como dor abdominal, náusea, diarreia e vômitos, associados a alterações na microbiota intestinal. Essa disbiose

influencia a gravidade da doença e pode aumentar a suscetibilidade a complicações de longo prazo (Ramos-Casals, Brito-Zéron; Mariette, 2021; Xiang; Liu, 2022; Lamers; Haagmans, 2022). A patogênese da COVID-19 resulta do tropismo do SARS-CoV-2, determinado pela presença do receptor ECA2 em tecidos como nariz, pulmões, rins, coração e trato gastrointestinal, permitindo a infecção de células dos tratos respiratório e gastrointestinal. Estudos indicam que a microbiota intestinal influencia a evolução da doença, e que a infecção por SARS-CoV-2 está associada a alterações na sua composição, correlacionadas com respostas inflamatórias e imunológicas (Patic *et al.*, 2024). Alguns autores relatam que a microbiota intestinal de pacientes com COVID-19 varia dependendo da variante do SARS-CoV-2 envolvida (Upadadhyay *et al.*, 2023; Yokoyama *et al.*, 2024).

Diversos estudos relatam o aparecimento de sequelas e sintomas de longo prazo, o que vêm sendo chamado de condição pós-COVID-19 (Halpin; O'Connor; Sivan, 2021; Montani *et al.*, 2022). A condição pós-COVID-19 é definida como uma síndrome pós-viral, que compreende distúrbios do sono, fadiga crônica e mialgia difusa, ocorrendo após a recuperação da infecção aguda com prolongamento dos sintomas por mais de quatro semanas (Lavin; LeBlanc; Helou, 2023). Já outros autores mostraram a persistência desses sintomas por períodos superiores a seis meses, podendo chegar até dois anos pós-infecção (Nalbadian; Desai; Wan, 2023; Qunn; Razak; Cheung, 2023; Bhatnagar *et al.*, 2024). Alguns autores relatam que diversos pacientes em um período de três meses pós-alta hospitalar apresentaram sintomas multissistêmicos persistentes, incluindo disfunções neurocognitivas, autonômicas, gastrointestinais, respiratórias, musculoesqueléticas e psicológicas (Nehme *et al.*, 2020; Kabak, 2022; Mcgreor *et al.*, 2023; Kulkarni; Nayse; Bansod, 2023; Çil).

A evolução de casos leves e/ou moderados para quadros graves e o desenvolvimento da síndrome respiratória grave, e outras disfunções, têm sido associadas à desregulação do sistema imune, com produção maciça de citocinas inflamatórias (Diamond; Kanneganti, 2022). O perfil imunológico do paciente pode interferir na resposta imune durante o quadro infeccioso, sendo que tanto o status imunológico como a resposta clínica e a vacinação podem ser influenciados pela atividade da microbiota intestinal (De Oliveira *et al.*, 2021).

O microbioma humano desempenha um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção da regulação imunológica. Sabe-se que o desequilíbrio da microbiota, conhecido como disbiose, está fortemente relacionado a diversas doenças. Além disso, a microbiota intestinal pode influenciar a ocorrência e a progressão de infecções virais por meio do eixo intestino-pulmão (Wu *et al.*, 2021; Islam *et al.*, 2022). As bactérias comensais intestinais regulam respostas imunes inatas e adaptativas e podem ser afetadas pelo uso de antibióticos, doenças subjacentes, envelhecimento, estresse, maus hábitos alimentares e de estilo de vida (Zhang *et al.*, 2015; Zeinali *et al.*, 2022; Xiao *et al.*, 2023).

Diversos estudos relataram mudanças significativas na microbiota intestinal em pacientes com COVID-19 aguda e na condição pós-COVID-19, incluindo a redução da riqueza e diversidade de microrganismos, além da predominância de agentes oportunistas. Esses desequilíbrios provavelmente contribuíram para a complicação dos casos e o aparecimento de sequelas (Kazmierczak-Siedlecka; Vitale; Makarewicz, 2020; Zuo *et al.*, 2020; Sencio *et al.*, 2021; Romani *et al.*, 2022; Schult *et al.*, 2022; Souza *et al.*, 2025).

O uso de antibióticos em pacientes com COVID-19 contribuiu para a expansão de microrganismos resistentes aos antibióticos na microbiota, caracterizando assim o resistoma, quando comparado com pacientes não-COVID-19 tratados com antibióticos, sugerindo efeitos específicos da COVID-19 no resistoma (Zuo *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2022; Su *et al.*, 2022; Xiang; Liu, 2022).

Sabemos que durante a pandemia da COVID-19 os antibióticos foram amplamente utilizados tanto por pacientes ambulatorias como hospitalizados, o que pode ter contribuído para a desregulação da microbiota humana e para o aumento da resistência bacteriana.

1.1 O USO DE ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA

Os pacientes com COVID-19 poderiam receber terapia antimicrobiana por dois motivos principais. Primeiro, os sintomas da síndrome se assemelhavam aos da pneumonia bacteriana, havendo dificuldade de diferenciação, o que levou à prescrição empírica de antibióticos mesmo antes da confirmação microbiológica. Segundo, pacientes com COVID-19 poderiam desenvolver coinfeções bacterianas secundárias (Knight *et al.*, 2021).

O tipo de antibiótico, o mecanismo de ação, tipo de espectro, e o grau de resistência influenciam a forma como ele afeta a população-alvo e a microbiota. Além dos efeitos específicos relacionados ao tipo de antibiótico ou às alterações na microbiota intestinal causadas por antibióticos particulares, fatores como a dosagem, a duração do tratamento, a via de administração, as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e o espectro de ação também contribuem para modificações variáveis na microbiota intestinal (Yang *et al.*, 2021; Ramakrishna; Patankar, 2023). Os impactos podem ser transitórios ou permanentes, causando danos irreversíveis à microbiota intestinal (Ribeiro *et al.*, 2020). A compreensão dos mecanismos pelos quais os antibióticos afetam a microbiota intestinal é essencial para otimizar seus benefícios terapêuticos, minimizando os danos ao microbioma comensal e a propagação de patógenos resistentes. A resposta da microbiota intestinal aos antibióticos é complexa e variável, sendo influenciada por diversos fatores (Fishbein; Mahmud; Dantas, 2023).

Durante a fase crítica da doença, o uso dos antibióticos se fazia necessário devido a presença de patógenos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* como coinfectantes em pacientes submetidos à ventilação mecânica prolongada e procedimentos invasivos. Destacando ainda que a presença de coinfeções é um fator determinante para o agravamento dos pacientes (Cox *et al.*, 2020, Xiao *et al.*, 2023). A administração de antibióticos durante a infecção por SARS-CoV-2 ou o uso prévio de antibióticos antes da COVID-19 afetou negativamente a resistência aos sintomas, levando a resultados clínicos mais graves, incluindo internação hospitalar e mortalidade em 30 dias (Yang *et al.*, 2023; Scheithauer; Montijn; Mieremet, 2024). Outro estudo destaca que o uso de antibióticos antes da vacinação foi associado a um risco maior de infecção por COVID-19, hospitalização e desfechos graves da doença (Cheung *et al.*, 2023).

Estudos realizados em pacientes com condição pós-COVID-19 têm destacado a predominância de cepas de *Enterobacteriaceae* com fenótipo resistente a antibióticos quando comparados com controles saudáveis, com destaque para as bactérias do gênero *Klebsiella spp.*, evidenciando uma relação da presença desses patógenos na microbiota intestinal com o desenvolvimento de infecções pulmonares e de corrente sanguínea, mostrando ainda a presença desses microrganismos

mesmo após a eliminação viral, associando a disbiose intestinal com a presença de sequelas pós-infecção (Qiu *et al.*, 2020; Bernard-Raichon *et al.*, 2022; Su *et al.*, 2022; Almeida *et al.*, 2023).

1.2 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA PANDEMIA DE COVID-19

Fundamentalmente, a resistência a antibióticos surge nas bactérias por meio de processos de seleção natural ou como parte de suas estratégias de adaptação a condições ambientais desfavoráveis, sendo, entretanto, potencializada pelo uso inadequado desses fármacos (Saha; Sarkar, 2021).

A reprodução bacteriana ocorre por divisão binária, durante a qual podem ocorrer alterações na sequência de nucleotídeos do DNA recém-sintetizados. Essas mutações podem ser pontuais, envolvendo inserções, deleções ou substituições de poucos nucleotídeos, ou afetar regiões maiores do DNA, podendo alterar a função de proteínas de maneira neutra, benéfica ou prejudicial ao microrganismo. Entre os efeitos benéficos, destacam-se as mutações que conferem resistência a antimicrobianos, por meio de alterações estruturais, modificação da permeabilidade celular, superexpressão de bombas de efluxo ou produção de enzimas que neutralizam os fármacos, além disso, genes de resistência presentes no cromossomo bacteriano podem ser adquiridos por transferência horizontal entre bactérias, por meio da troca de material genético entre os microrganismos (Kumar; Arnipalli; Ziouzenkova, 2020; Assef; Santos; Zahner, 2025). A transferência de plasmídeos constitui o principal mecanismo pelo qual genes de resistência a antibióticos são introduzidos em células hospedeiras. Além disso, a presença de antimicrobianos pode estimular essa transferência de elementos de resistência e, simultaneamente, exercer pressão seletiva que favorece a emergência de microrganismos resistentes (Aslam *et al.*, 2018). Embora a resistência seja um fenômeno natural, o uso inadequado e excessivo de antimicrobianos acelera a seleção de microrganismos resistentes, representando um importante desafio para a saúde pública.

No início da pandemia, pesquisadores e autoridades de saúde pública alertaram que a COVID-19 poderia impactar os esforços globais para conter a resistência antimicrobiana (RAM) pela disseminação de microrganismos resistentes (Smith *et al.*, 2023).

O uso de antibióticos em pacientes com SARS-CoV-2, durante a pandemia, superou a incidência de coinfeções bacterianas e infecções secundárias, indicando uma prescrição inadequada e excessiva. Mesmo em contextos com programas estabelecidos de *Antimicrobial Stewardship* (AMS), foram identificadas falhas no uso correto de antibióticos durante a pandemia. Além disso, a vigilância da RAM e a AMS foram colocadas em segundo plano devido ao cenário estabelecido (Rodríguez-Baño *et al.*, 2021). O uso excessivo de antibióticos também foi observado nos casos ambulatoriais e comunitários, principalmente no início da pandemia, com a prescrição da azitromicina. Os reais impactos do uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia ainda são incertos (Shehab; Lovegrove; Budnitz, 2020; King *et al.*, 2020; Smith *et al.*, 2023).

A pandemia de COVID-19 contribuiu ainda mais para o aumento da resistência aos antibióticos, já que uma grande proporção de pacientes infectados com SARS-CoV-2 foram inicialmente tratados com antibióticos (Nadgir; Biswas, 2023). Só no ano de 2021, quase 5 milhões de mortes foram associadas à RAM, incluindo mais de 1 milhão de mortes diretamente atribuíveis à RAM (Werner; Sin, 2024). Estima-se que, até 2050, haverá 1,91 milhões de mortes anuais diretamente causadas por infecções por bactérias resistentes globalmente, além de 8,22 milhões de mortes anuais associadas à RAM. Entre 2025 e 2050, projeta-se um total de 39,1 milhões de mortes atribuídas à essas infecções e 169 milhões de mortes relacionadas à RAM (Naghavi *et al.*, 2024).

Com a pandemia de COVID-19 a resistência bacteriana foi evidenciada como uma questão crítica de saúde global, agravada pelo aumento do uso de antibióticos durante a crise. Embora a pandemia tenha sido amplamente prevalente, as ações para combater a resistência antimicrobiana têm sido insuficientes. O enfrentamento eficaz da RAM requer intervenções políticas robustas e medidas regulatórias que visem às causas raiz, ao mesmo tempo em que minimizam os riscos à saúde pública. O impacto completo da pandemia e suas respostas no desenvolvimento da resistência antimicrobiana assim como no começo da pandemia, ainda não são totalmente compreendidos (Rusic *et al.*, 2021; Karnwal *et al.*, 2025).

Diante do uso intensivo de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19 e da escassez de estudos brasileiros que avaliem como esse cenário pode ter influenciado a presença, diversidade e o perfil de resistência de bacilos Gram-

negativos intestinais, especialmente em indivíduos no período pós-COVID-19, este estudo propõe investigar os BGN cultiváveis isolados de amostras fecais de pacientes previamente infectados pelo SARS-CoV-2. Busca-se determinar se há diferenças significativas na diversidade de espécies e nos padrões fenotípicos de resistência quando comparados a indivíduos controle, contribuindo para a compreensão dos possíveis efeitos microbiológicos indiretos da pandemia sobre a colonização intestinal por cepas resistentes.

1.3 JUSTIFICATIVA

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, afetou mais de 778 milhões de pessoas globalmente, resultando em mais de 7 milhões de mortes confirmadas (World Health Organization, 2025). No Brasil, até o dia 08 de setembro de 2025, foram registradas 716.626 mil mortes confirmadas (Ministério da Saúde, 2025). Antes da pandemia, o mundo já exigia ações urgentes e coordenadas para evitar a crise RAM e suas consequências econômicas e de saúde (Rezasoltani *et al.*, 2020). O uso excessivo de antimicrobianos é um dos principais impulsionadores do desenvolvimento de patógenos resistentes a medicamentos, com a RAM afetando países em todas as regiões e níveis de renda. No entanto, seus fatores impulsionadores e consequências são agravados pela pobreza e desigualdade, sendo que os países de baixa e média renda são os mais impactados. A RAM compromete tanto avanços médicos, quanto procedimentos simples já rotineiros. Além dos impactos em saúde, a RAM pode gerar custos adicionais de até 1 trilhão de dólares em cuidados de saúde até 2050 e perdas no Produto Interno Bruto (PIB) de 1 a 3,4 trilhões de dólares por ano até 2030. (World Health Organization, 2023) Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a RAM representa um desafio significativo para a saúde pública, pois infecções resistentes reduzem as opções terapêuticas, aumentam as taxas de mortalidade e prolongam a duração das internações hospitalares, gerando elevados custos para os sistemas de saúde (CDC, 2022).

Previsões atuais estimam mais de 39 milhões de mortes atribuídas a essas infecções até o ano de 2050 em todo mundo (Naghavi *et al.*, 2024). De acordo com o Ministério da Saúde, a resistência antimicrobiana (RAM) tem se tornado uma preocupação crescente no Brasil, com dados recentes indicando um aumento de casos em várias regiões do país. Esse cenário exige a implementação de políticas de enfrentamento para o controle da situação. A RAM é responsável por cerca de 34 mil mortes anuais no Brasil, além de estar associada a outros 138 mil óbitos. Além disso, o país registra aproximadamente 221 mil mortes devido a infecções bacterianas e cerca de 400 mil casos de sepse a cada ano, destacando a necessidade urgente de medidas de controle eficazes (Ministério da Saúde, 2025).

A pressão gerada pela COVID-19 sobre os sistemas de saúde foi imensa, comprometendo os programas de vigilância de doenças infecciosas. A resistência antimicrobiana, uma pandemia silenciosa em crescimento, viu sua disseminação exacerbada durante este período (Petrakis *et al.*, 2023). Embora esforços globais para conter a RAM tenham sido estabelecidos, a pandemia pode ter interrompido esses esforços, amplificando o problema. Contudo, o impacto exato da pandemia na resistência antimicrobiana ainda é desconhecido e permanece um campo de investigação (Subramanya *et al.*, 2021).

Além disso, os impactos sociais são significativos, uma vez que populações vulneráveis, como idosos, imunossuprimidos e pacientes portadores de doenças crônicas, são os mais afetados. A falta de tratamentos adequados pode aumentar a desigualdade no acesso à saúde, sobrecarregando os sistemas hospitalares e comprometendo a qualidade de vida da população. Portanto, a investigação da RAM no contexto pós-pandemia é essencial para compreender o impacto real da COVID-19 na disseminação de cepas resistentes, e para direcionar políticas de combate à resistência bacteriana.

2 OBJETIVO GERAL

Realizar a caracterização e a resistência antimicrobiana de bactérias cultiváveis da microbiota fecal de pacientes que foram acometidos pela COVID-19.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar a seleção e recrutamento de pacientes que foram acometidos pela COVID-19 e que realizaram tratamento/isolamento domiciliar.
2. Avaliar o uso de antimicrobianos na infecção e pós-infecção desses pacientes;
3. Identificar os bacilos Gram-negativos presentes nas fezes de pacientes que foram acometidos pelas diferentes formas de COVID-19;
4. Identificar o perfil de sensibilidade/resistência das bactérias isoladas, assim como a presença de mecanismos de resistência bacteriana.

3 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO, ASPECTOS ÉTICOS E INSTITUIÇÕES

Este estudo observacional prospectivo faz parte de um projeto guarda-chuva aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista (IBILCE), processo nº 4.310.336/2020 (Anexo 1). Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

O recrutamento de indivíduos sem diagnóstico de COVID-19 (Grupo 1 – controle) e dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, com tratamento e isolamento domiciliar (Grupo 2) foi realizada por chamadas voluntárias.

A amostragem incluída no projeto foi por conveniência, de acordo com a possibilidade de acesso aos pacientes pelo pesquisador envolvido na instituição parceira de novembro de 2024 a novembro de 2025.

3.2 CASUÍSTICA E COLETA DE AMOSTRAS

Foram incluídos 50 pacientes, sendo 25 do grupo controle e 25 do grupo pós-COVID-19. Os pacientes que foram acometidos pela COVID-19, maiores de 18 anos, foram selecionados após apresentação de teste positivo pregresso, sendo considerado o Teste da Reação de Transcriptase combinado com a Reação em Cadeia Polimerase (RT-PCR) para SARS-CoV-2 ou teste rápido positivo para o SARS-CoV-2. Pacientes menores de 18 anos e sem teste RT-PCR ou Teste rápido positivo para SARS-CoV-2 não foram incluídos.

Os dados clínicos de todos os pacientes foram registrados, incluindo dados demográficos, antropométricos, testes realizados para COVID-19 (RT-PCR, teste rápido, anticorpos IgM/IgG, anticorpos totais), presença de comorbidades e medicamentos de uso contínuo, sintomas detalhados, sequelas/sintomas persistentes pós-COVID-19 e dados sobre vacinação, através de questionário elaborado em parceria com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Austa (Anexo 3).

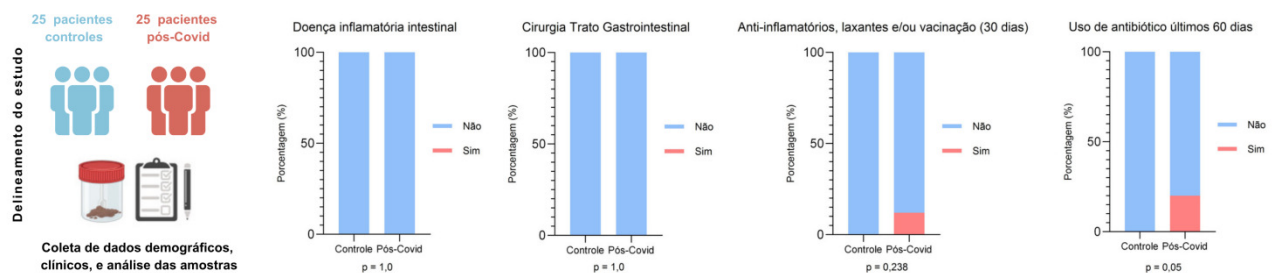
Os critérios de exclusão aplicados ao grupo controle foram: presença de doenças inflamatórias intestinais; histórico de cirurgias do trato gastrointestinal (como bariátrica, colecistectomia ou apendicectomia); uso de anti-inflamatórios ou

laxantes, e vacinação nos últimos 30 dias; além do uso de antibióticos e/ou imunossupressores nos últimos 60 dias.

O grupo controle apresentou ausência de todos esses critérios de exclusão. Já no grupo pós-COVID, relatou-se o uso de anti-inflamatórios em 12% ($n = 3$) dos doadores e o uso de antibióticos em 20% ($n = 5$), não sendo esses fatores considerados critérios de exclusão para esse grupo. O teste exato de Fisher foi utilizado para o cálculo do valor de p .

As amostras de fezes foram coletadas em frasco coletor universal pelos próprios indivíduos e armazenadas em freezer -80°C . Todas as amostras de fezes foram armazenadas no Austa até a finalização do projeto de pesquisa, conforme ilustra a **Figura 1**.

Figura 1 - Delineamento do estudo



Fonte: O autor.

3.3 CULTURA E IDENTIFICAÇÃO BACTERIANA

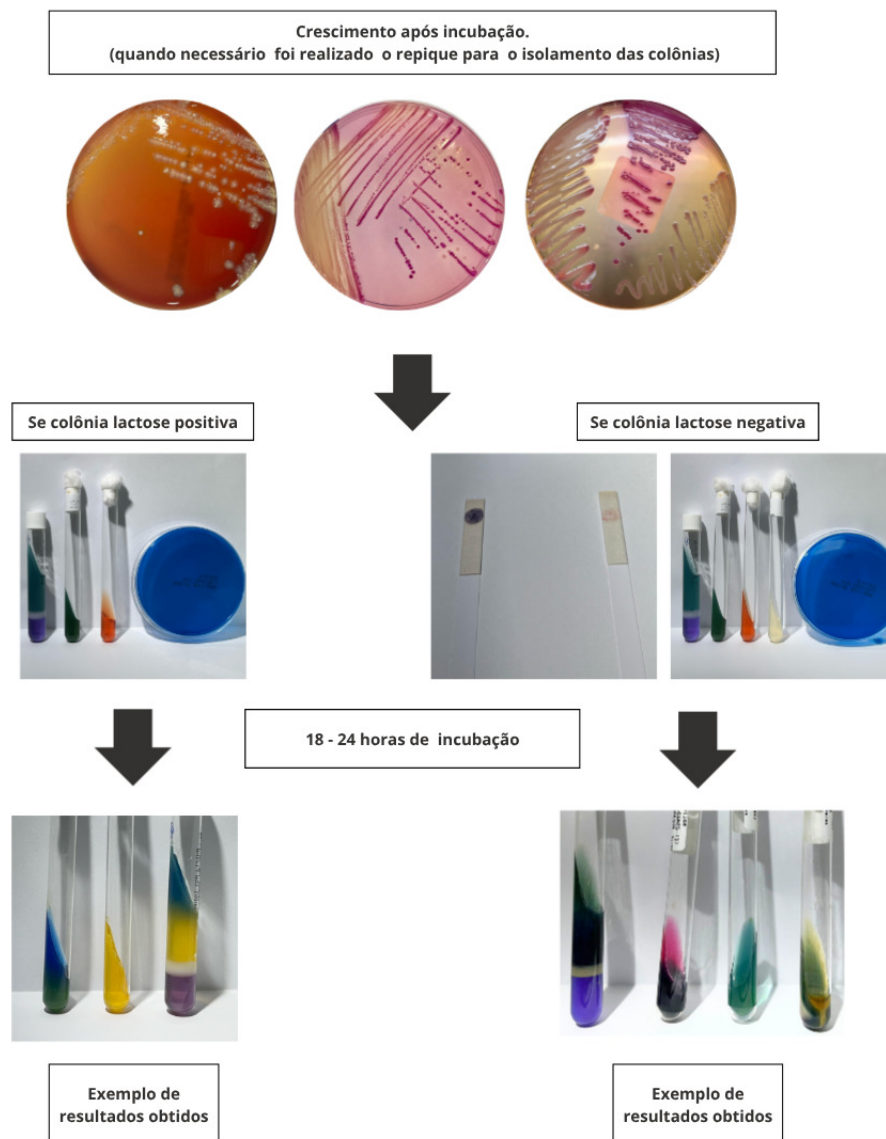
As amostras de fezes frescas foram semeadas com alça bacteriológica de 10 microlitros, em meio de enriquecimento Brain Heart, sendo incubadas por um período de 18 a 24 horas por $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, após esse período as amostras foram semeadas por esgotamento em ágar MacConkey e ágar Sangue (placas de 90 mm) com alça bacteriológica de 1 microlitro e encubadas por 18 a 24 horas a $35^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ em condições aeróbicas.

Após o tempo de incubação, e a obtenção de colônias isoladas com diferentes aspectos morfológicos foram identificadas de acordo com rotina bioquímica de identificação padronizada pelo Hospital Austa, considerando como triagem a fermentação ou não da lactose em ágar MacConkey e diferenças coloniais em ágar Sangue. As provas utilizadas foram: para colônias lactose positiva: Rugai,

Citrato, Triplice e DNase; e para colônias lactose negativa: Rugai, Citrato, Triplice, DNase, Oxidase, Fenilalanina, e quando necessário Kit NF II (Probac do Brasil). A **Figura 2** mostra de forma resumida o processo de identificação bacteriana.

Testes controles foram realizados de forma conjunta à rotina de identificação, utilizando cepas de referência comerciais American Type Culture Collection (ATCC), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Todos os meios de cultura para identificação bacteriana foram cedidos pelo Hospital Austa.

Figura 2 - Resumo do protocolo de identificação bacteriana.



Fonte: O autor.

3.4 TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

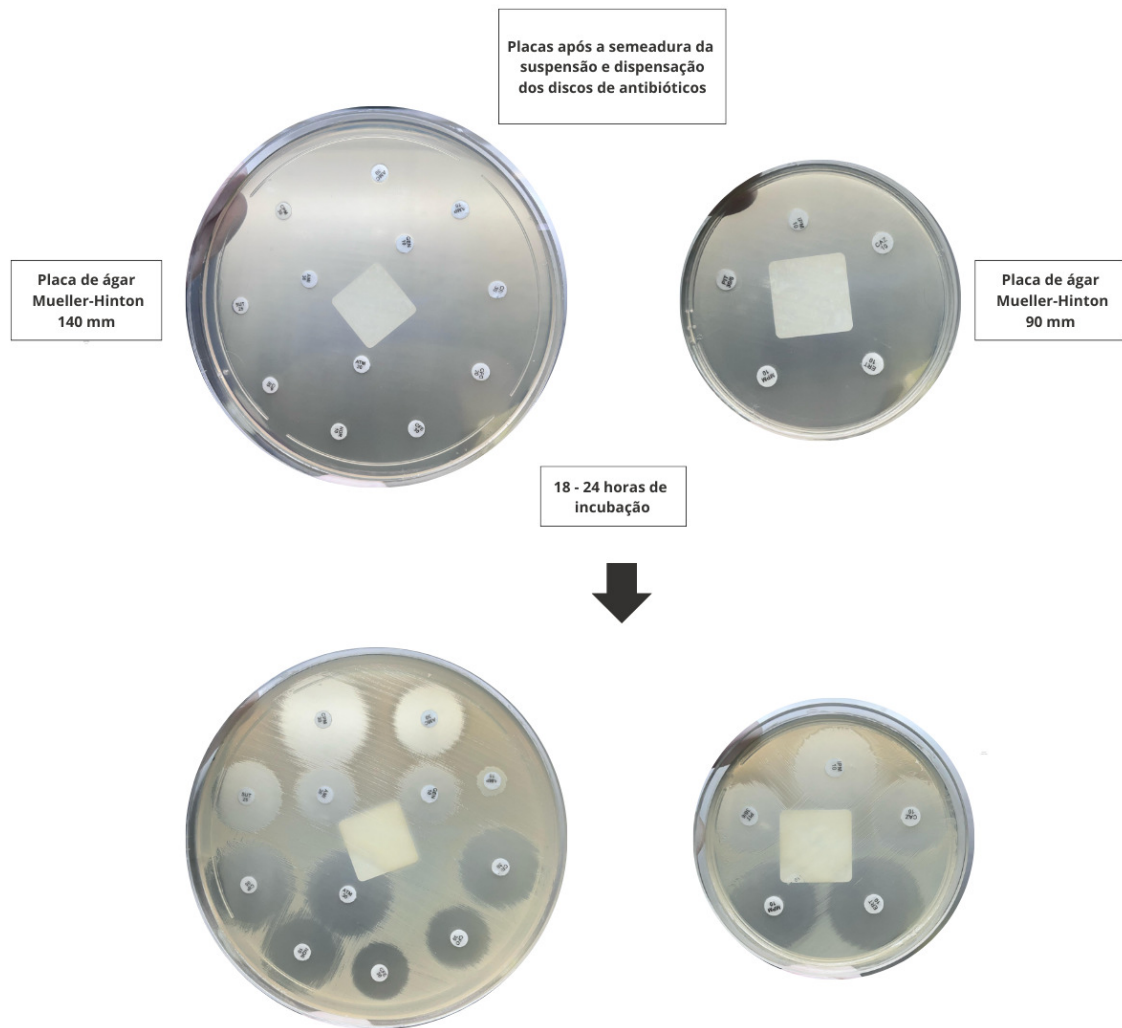
Após a identificação das cepas isoladas na cultura primária, foi realizada a caracterização do perfil de sensibilidade pelo método de Disco-difusão (Kirby Bauer) segundo o Manual de Disco-difusão do Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST) 2024. As colônias dos isolados foram suspensas em solução fisiológica estéril 0,9% equivalente ao padrão de turbidez 0,5 da escala de McFarland que corresponde a $1,2 \times 10^8$ UFC/mL, com posterior semeadura em placas 140x15mm contendo meio Mueller-Hinton (MH), 15 minutos após a preparação da suspensão, utilizando um swab umedecido na suspensão, espalhando o inóculo uniformemente sobre toda a superfície assegurando que não houvesse falhas entre as estrias. A dispensação dos discos ocorreu também em até 15 minutos após a semeadura. A **Figura 3** ilustra o processo de preparo dos antibiogramas de forma resumida.

A leitura e interpretação dos halos de inibição seguiu a padronização contida no documento Tabelas de pontos de corte para interpretação de Concentração Inibitória Mínima (CIMs) e diâmetros de halos (2024), classificando as cepas frente aos antibióticos em: sensível dose padrão (S), sensível com aumento de exposição (I), o antigo intermediário, e resistente (R). Utilizando as tabelas das *Enterobacterales*, *Pseudomonas spp.*, e *Acinetobacter spp.*

O nível de resistência será determinado de acordo com o número de classes de antimicrobianos em que cada cepa apresentou resistência: resistente (1–2 antimicrobianos) ou multirresistente (≥ 3 antimicrobianos), excluindo as resistências intrínsecas (Magiorakos *et al.*, 2012).

Testes controles foram realizados de forma conjunta à rotina de identificação, utilizando cepas de referência comerciais *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), segundo o documento Controle interno de qualidade de rotina e estendido para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e Disco-Difusão conforme recomendações do BrCAST-EUCAST (2023).

Figura 3 - Resumo do processo de preparo do antibiograma.



Fonte: O autor

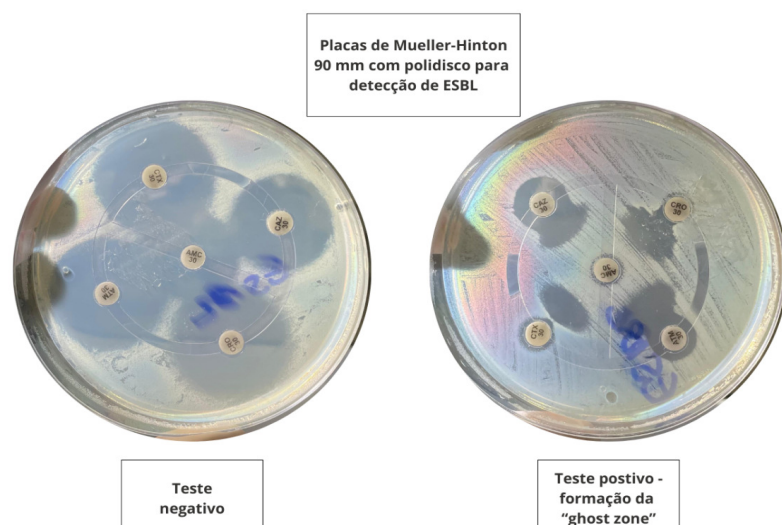
Os antibióticos testados foram: Beta-lactâmicos – amoxicilina/ácido clavulânico (AMC); ampicilina (AMP); cefalosporinas – cefalexina (CFE), cefoxitina (FOX), ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO), e cefepima (CPM); Carbapenêmicos – ertapenem (ERT), imipenem (IPM) e meropenem (MER); e piperacilina/tazobactam (PTZ); Aminoglicosídeos – amikacina (AMI) e gentamicina (GEN); Quinolonas ciprofloxacino (CIP), e norfloxacino (NOR); Sulfonamidas e inibidores de folato - sulfametoxazol-trimetoprima (SUT), e Macrolídeos – aztreonam (AZT).

3.5 DETECÇÃO FENOTÍPICA DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos podem envolver a produção de enzimas que inativam o fármaco, modificações no sítio-alvo, redução da permeabilidade, efluxo ou a presença de genes de resistência (Oplustil *et al.*, 2023).

Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) produzem enzimas capazes de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas, incluindo compostos oximiino- β -lactâmicos (cefuroxima, cefalosporinas de terceira e quarta gerações e aztreonam), mas não cefamicinas ou carbapenêmicos. A maioria das ESBLs pertence à classe A de Ambler e é inibida por inibidores de β -lactamase (EUCAST, 2017). A detecção de ESBL foi realizada pela técnica de Disco-aproximação, utilizando um polidisco comercial (DME®), após a preparação do inóculo e semeadura em placa o polidisco foi aplicado e posteriormente incubado. Após o tempo de incubação observou a presença ou ausência da formação de uma zona fantasma (*ghost zone*) entre qualquer antimicrobiano marcador e o disco contendo ácido clavulânico, quando presente indicou a positividade do teste (**Figura 4**). O teste era realizado quando havia resistência dos antibióticos da classe das Cefalosporinas, principalmente sensibilidade da cefoxitina, frente à resistência dos outros antibióticos da classe.

Figura 4 - Teste de disco-aproximação para detecção de ESBL.

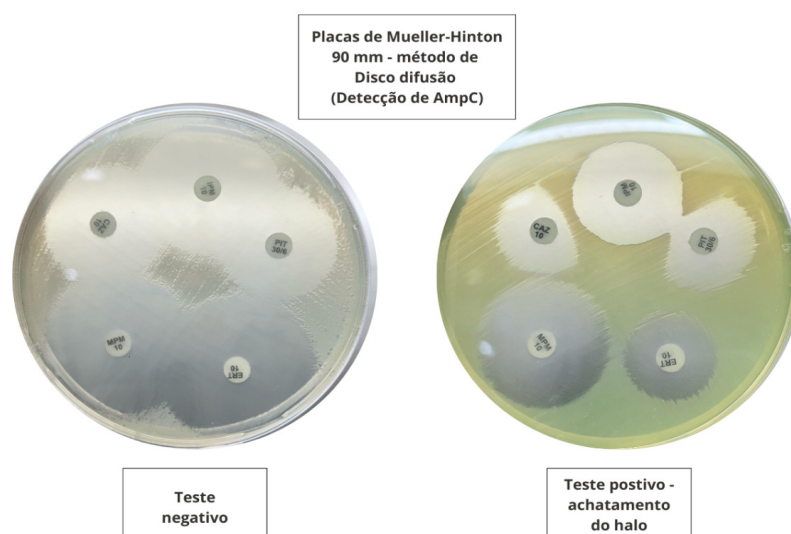


Fonte: O autor.

As *Enterobacteriaceae* que produzem β -lactamases AmpC adquiridas, também podem ser identificadas pelo método de disco-difusão. Essas enzimas hidrolisam penicilinas, cefalosporinas (incluindo as de terceira geração, mas geralmente não as de quarta geração) e monobactâmicos (EUCAST, 2017). Microrganismos do grupo CESP, como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii* e *Hafnia alvei*, bem como outros, como *Aeromonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, podem expressar o gene cromossômico ampC. Outras bactérias como *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Salmonella spp.* podem apresentar, eventualmente, a produção de AmpC mediada por plasmídios (Oplustil *et al.*, 2023).

A detecção foi realizada durante a leitura do antibiograma, observando o achatamento do halo de inibição entre imipenem e ceftazidima (**Figura 5**).

Figura 5 - Teste de disco difusão para detecção de AmpC.



Fonte: O autor.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram registrados e tabulados em planilhas do Microsoft Office Excel e transferidos para o GraphPad Prism 8 (*GraphPad Software*, EUA), realizando análises estatísticas utilizando um nível de significância 0,05 (5%). As amostras foram caracterizadas por meio de tabelas de frequência para as variáveis

categóricas, e por medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, valores mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas.

Foi estimado o índice de Shannon-Wiener para determinar o grau de biodiversidade bacteriana nos diferentes grupos (Grupo 1 – controle e Grupo 2 – pós-COVID-19), utilizando a fórmula $H' = -\sum_{i=1}^S p_i \cdot \ln p_i$, onde p_i é a abundância relativa de cada espécie e $\ln p_i$ é o logarítmo natural das frequências relativas de cada espécie, e S é o número de espécies amostradas (Silva *et al.*, 2019).

Os dados relativos à sensibilidade aos antimicrobianos foram descritos por meio de gráficos de barras e heatmaps que apresentam as frequências relativas de cepas resistentes, intermediárias e sensíveis, de acordo com os gêneros isolados. Os dados com distribuição normal foram avaliados pelo teste *t* de Student pareado ou não pareado e pela análise de variância (ANOVA) de uma, duas ou três vias. O teste *t* de Student foi utilizado para verificar se há diferenças significativas no nível de resistência entre os grupos analisados, com as seguintes hipóteses testadas: Hipótese nula (H_0): Não há diferença significativa no nível de resistência entre os dois grupos analisados. Hipótese alternativa (H_1): Existe uma diferença significativa no nível de resistência entre os dois grupos analisados. Os dados categóricos foram analisados utilizando o teste exato de Fisher para a análise das diferenças entre os grupos para os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES

Foram incluídos 50 pacientes no estudo: 25 indivíduos que não tiveram diagnóstico de COVID-19, representando o grupo controle, e 25 indivíduos que tiveram a infecção pelo vírus SARS-Cov-2, apresentando a forma leve da doença, realizando o tratamento domiciliar (Grupo 2 - Pós-COVID). As características demográficas e estilo de vida estão detalhadas na **Tabela 1**.

Nos dois grupos o sexo feminino foi o mais prevalente, 68,0% e 72,0% respectivamente. A idade dos pacientes variou de 18 a 80 anos, sendo a faixa etária entre 18 e 39 anos de maior predominância nos dois grupos. O Grupo 1 apresentou uma idade média de 35,32 anos, e o Grupo 2, idade média de 45,36 anos. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), a classificação variou de eutróficos a obesidade grau III, apresentando uma média de 27,34 no Grupo controle e 28,94 no Grupo 2, com IMC semelhante nas duas populações.

Com relação a profissão dos pacientes, por motivos de colonização bacteriana em profissionais da saúde, o dado foi dividido em ‘Profissionais da saúde’ e ‘Não profissionais da saúde’, o Grupo 1 obteve a presença de 36,0% de profissionais da saúde e 64,0% de não profissionais da saúde, já o Grupo 2 apresentou uma maior porcentagem de profissionais da saúde (60,0%). Essa porcentagem está dividida entre médicos, biomédicos, técnicos de patologia, técnicos de radiologia e equipe de enfermagem. Referente aos hábitos de vida, avaliamos tabagismo, etilismo e realização de atividade física, referente aos dois primeiros parâmetros notamos uma semelhança nos dois grupos, já a atividade física se mostrou mais presente na vida dos pacientes do Grupo 1 (64,0%). Portanto, ao analisar os três parâmetros, observamos um estilo de vida saudável e equilibrado nos dois grupos.

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes na condição pós-COVID-19 e controles.

Parâmetros	Grupo 1 (Controle)	Grupo 2 (Pós-COVID-19)
	População = 25	População = 25
Gênero, n (%)		
Feminino	17 (68,0%)	18 (72,0%)
Masculino	8 (32,0%)	7 (28%)
Idade (anos)		
Mediana (intervalo)	30 (18 - 66)	44 (25 - 80)
Média	35,32	45,36

Desvio padrão	12,82	16,35
Faixa etária, n (%)		
18 - 39	16 (64,0%)	11 (44,0%)
40 - 49	6 (24,0%)	3 (12,0%)
50 - 59	1 (4,0%)	7 (28,0%)
≥ 60	2 (8,0%)	4 (16,0%)
IMC, n (%)		
Baixo peso	1 (4,0%)	-
Intervalo normal	11 (44,0%)	8 (32,0%)
Sobrepeso	5 (20,0%)	6 (24,0%)
Obesidade classe I	5 (20,0%)	8 (32,0%)
Obesidade classe II	2 (8,0%)	2 (8,0%)
Obesidade classe III	1 (4,0%)	1 (4,0%)
Mediana (intervalo)	26,14 (18,34 - 44,37)	29,39 (19,04 - 41,03)
Média	27,34	28,94
Desvio padrão	17,22	5,58
Profissão, n (%)		
Profissional da saúde	9 (36,0%)	15 (60,0%)
Não profissional da saúde	16 (64,0%)	10 (40,0%)
Tabagismo, n (%)		
Sim	1 (4,0%)	3 (12,0%)
Não	24 (96,0%)	22 (88,0%)
Etilismo, n (%)		
Sim	3 (12,0%)	4 (16,0%)
Não	22 (88,0%)	21 (84,0%)
Atividade física, n (%)		
Sim	16 (64,0 %)	15 (60,0%)
Não	9 (36,0 %)	10 (40,0%)

IMC = Índice de massa corporal

Fonte: O autor.

Os dados clínicos e de saúde dos pacientes estudados foram agrupados de forma resumida na **Tabela 2**, os indivíduos do Grupo 1 apresentam uma porcentagem menor de doenças crônicas (20,0%) em comparação ao grupo 2 (44,0%) e as doenças crônicas relatadas foram hipertensão e diabetes. Quando perguntado sobre processos infecciosos frequentes, somente os pacientes do Grupo 2 relataram a presença desses processos (24,0%), sendo relatados candidíase vaginal (1), infecção do trato urinário (1), infecções de pele (2), infecções das articulações (1) e infecções respiratórias altas (2) e baixas (2), com 12,0% dessa população relatando o uso de antibiótico nos últimos 60 dias.

O uso de medicamentos de uso contínuo também foi observado nos dois grupos, sendo que o Grupo 2 apresenta um maior índice (68,0%), incluindo medicamentos para hipertensão, diabetes, assim como ansiolíticos, anticoncepcionais, anticoagulantes, repositores hormonais e vitaminas. As duas populações apresentavam comorbidades para o agravamento da infecção da COVID-19, se enquadrando em grupos de risco, 24,0% no Grupo 1 e 48,0% no Grupo 2 (**Figura 6**).

Todos os participantes foram vacinados contra a COVID-19. Um total de doze (48,0%) pacientes do Grupo 2 relataram apresentar sequelas pós-COVID-19 (**Figura 7**). O uso de medicamentos durante o quadro infeccioso foi relatado por 60,0% dos pacientes e os medicamentos utilizados estão detalhados na **Figura 8**.

Tabela 2 - Dados clínicos dos pacientes na condição pós-COVID-19 e controles.

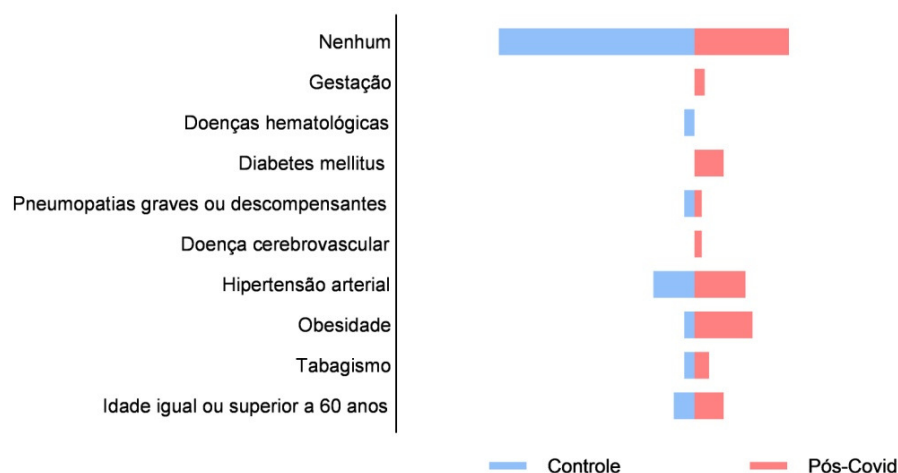
Parâmetros	Grupo 1 (Controle)	Grupo 2 (Pós-COVID)
	População = 25	População = 25
Doença crônica, n (%)		
Sim	5 (20,0%)	11 (44,0%)
Não	20 (80,0%)	15 (56,0%)
Infecções frequentes, n (%)		
Sim	0	6 (24,0%)
Não	25 (100%)	19 (76,0%)
Uso de antibióticos nos últimos 60 dias, n (%)		
Sim	0	3 (12%)
Não	25 (100%)	22 (88,0%)
Medicamentos de uso contínuo, n (%)		
Sim	11 (44,0%)	17 (68,0%)
Não	14 (56,0%)	8 (32,0%)
Tempo de positividade (meses)		
Mediana (intervalo)	0	23,0 (1 - 54)
Média	0	22,16
Desvio padrão	0	18,47
Vacinação COVID-19, n (%)		
Sim	25 (100%)	25 (100%)
Não	0	0
Grupo de risco (comorbidades), n (%)		
Sim	6 (24,0%)	12 (48,0%)
Não	19 (76,0%)	13 (52,0%)
Sequelas pós COVID-19		

Sim	0	12 (48,0%)
Não	0	13 (52,0%)
Uso de medicamentos na COVID-19		
Sim	0	15 (60,0%)
Não	0	10 (40,0%)

Fonte: O autor.

A evolução para quadros graves da COVID-19 pode estar associada a diversos fatores, como idade, condições físicas e presença ou ausência de comorbidades. Entre os principais grupos de risco identificados na população estudada observou-se que a obesidade e o diabetes foram prevalentes no grupo 2, com 19,51% e 9,76%, respectivamente, em comparação ao grupo controle, que apresentou 3,45% e 0%. Em contrapartida, a hipertensão arterial mostrou-se distribuída de forma relativamente homogênea entre os dois grupos, com 13,79% e 17,07%, respectivamente. A proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos também foi semelhante entre os grupos, com 6,90% e 9,76%. Outras comorbidades foram mencionadas e estão representadas na **Figura 6**.

Figura 6 - Predominância comparativa de comorbidades na população estudada (%).

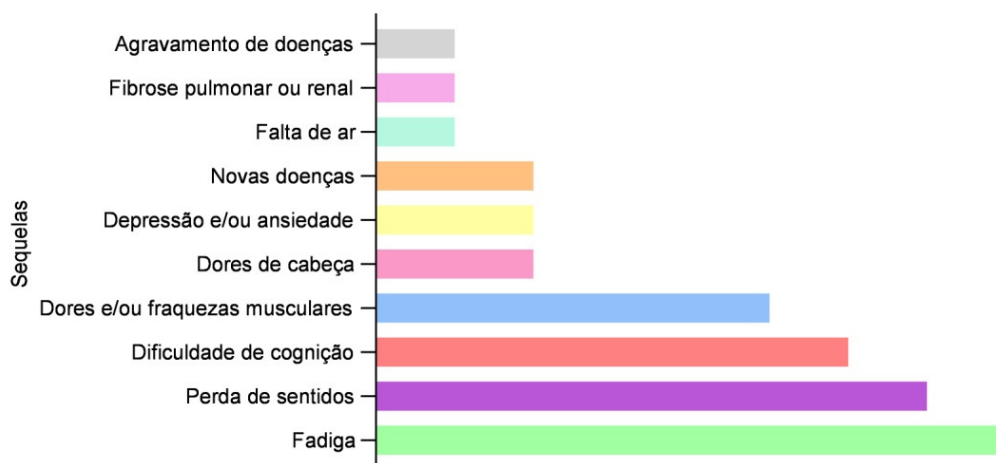


Fonte: O autor.

Os participantes do estudo relataram o desenvolvimento de sequelas pós-COVID-19, algumas passageiras e outras duradouras, tendo como predomínio fadiga, cansaço, fraqueza, e mal-estar (32,0%), perda de sentidos (paladar e/ou olfato) (28,0%), dificuldades cognitivas (linguagem, raciocínio, concentração e/ou

memória) (24%), dores e/ou fraquezas musculares (20,0%), dores de cabeça (8,0%), depressão e/ou ansiedade (8,0%), desenvolvimento de novas doenças (queda de cabelo e sinusite de repetição) (8,0%), agravamento de doenças pré-existentes (4,0%), fibrose pulmonar e/ou renal (4,0%), e falta de ar ou dificuldade para respirar (4,0%) (**Figura 7**).

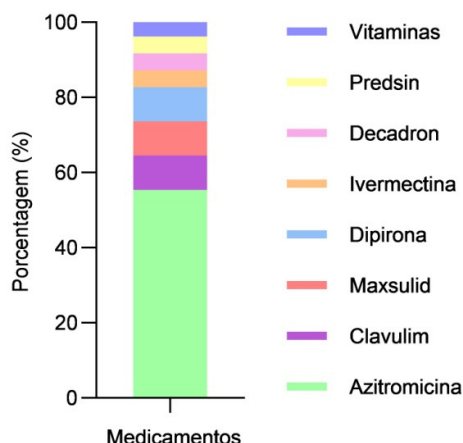
Figura 7 - Manifestações pós-COVID-19 relatadas pelos pacientes do Grupo 2 (%).



Fonte: O autor.

Para o tratamento da COVID-19 os pacientes fizeram uso de diversos medicamentos, como antibióticos, anti-inflamatórios, corticoides, antiparasitários e vitaminas. Na população estudada os antibióticos foram os mais utilizados com cerca de 63,6%, sendo a Azitromicina o antibiótico mais utilizado (54,5%), seguido pelo Clavulin (9,1%). Além dos antibióticos também foram utilizados os anti-inflamatórios Maxsulid (9,1%) e Dipirona (9,1%), os corticoides Predsin e Decadron com 4,5% cada, Ivermectina (4,5%) e polivitamínicos (4,5%). Os dados dos medicamentos utilizados estão ilustrados na **Figura 8**.

Figura 8 - Medicamentos utilizados durante o quadro da COVID-19 aguda.



Fonte: O autor.

4.2 ETIOLOGIA BACTERIANA ENCONTRADA

A **Tabela 3** apresenta a distribuição de isolados bacterianos nas duas populações distintas: o Grupo 1 (controle) e o Grupo 2 (pós-COVID-19), compostos por 25 amostras cada, totalizando 50 amostras. Foram identificadas 42 cepas bacterianas no Grupo 1 e 43 no Grupo 2.

Em ambos os grupos, a bactéria *Escherichia coli* foi a mais prevalente, correspondendo a 64,29% dos isolados no Grupo 1 e 51,16% no Grupo 2. *Klebsiella pneumoniae* apresentou a segunda maior frequência, com 16,67% no Grupo 1 e 18,60% no Grupo 2. Outras espécies, como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* e *Proteus mirabilis*, também foram detectadas em ambos os grupos, com pequenas variações percentuais.

Observou-se ainda que algumas bactérias foram exclusivas de um dos grupos: *Acinetobacter baumannii* foi isolada apenas no Grupo 1 (2,38%), enquanto *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* e *Providencia stuartii* foram encontradas somente no Grupo 2, com frequências variando entre 2,33% e 6,98%.

O índice de diversidade de Shannon-Wiener foi de 1,18 no Grupo 1 e 1,61 no Grupo 2, indicando maior diversidade bacteriana entre os isolados do Grupo pós-COVID-19, ainda que o número total de cepas isoladas tenha sido semelhante entre as duas populações.

Tabela 3 - Espécies bacterianas isoladas dos grupos de estudo.

Bactérias	Grupo 1 (controle)		Grupo 2 (Pós-COVID)	
	População n = 25		População n = 25	
	Isolados (n)	(%)	Isolados (n)	(%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,38%	0	0,00%
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	7,14%	2	4,65%
<i>Escherichia coli</i>	27	64,29%	22	51,16%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	4,76%	3	6,98%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	16,67%	8	18,60%
<i>Morganella morganii</i>	0	0,00%	3	6,98%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,38%	1	2,33%
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Providencia stuartii</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,38%	1	2,33%
<i>Total cepas isoladas</i>	42	100,00%	43	100,00%
Índice de Shannon-Wiener	1,18		1,61	

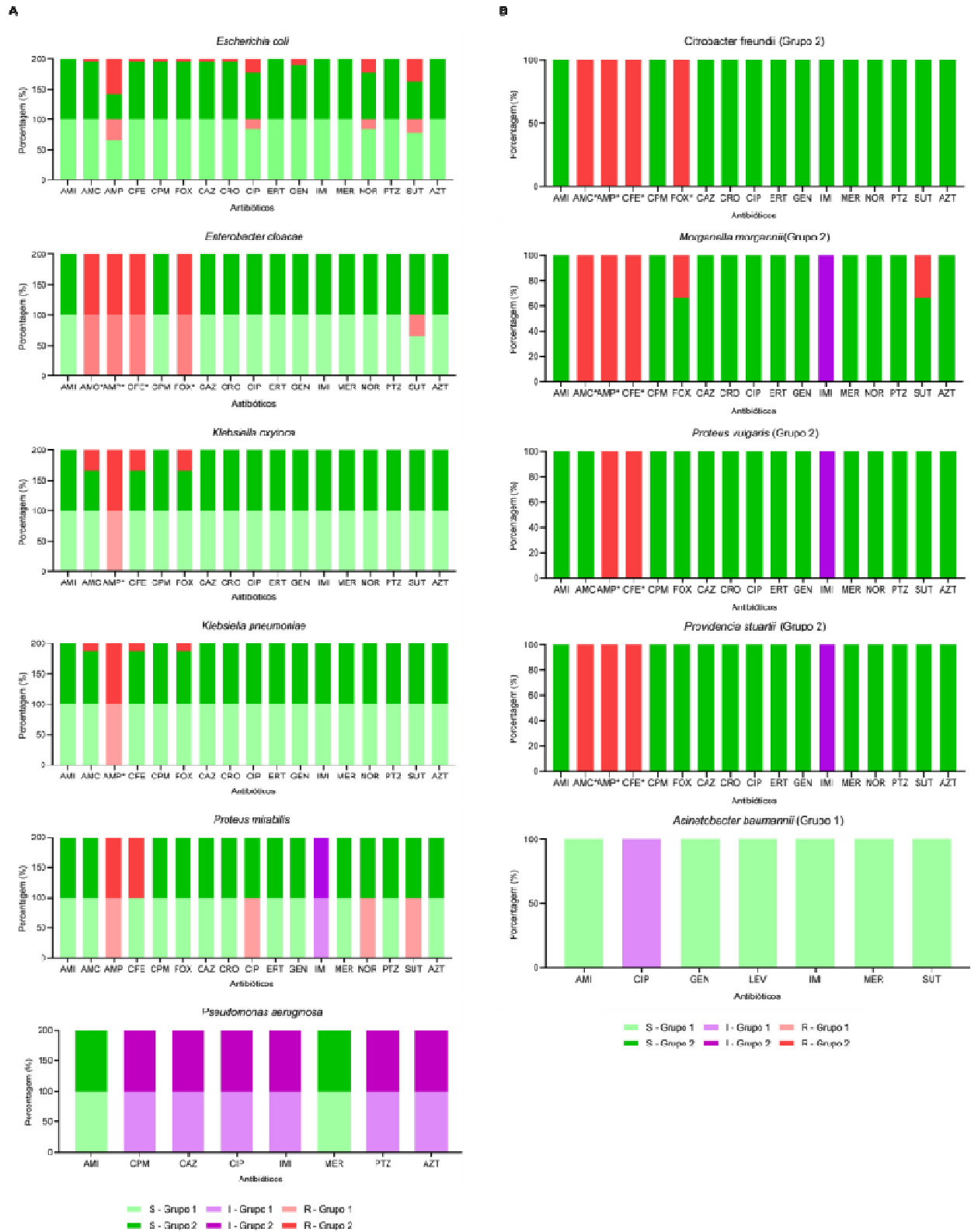
Fonte: O autor.

4.3 PERFIL DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Para determinação do perfil de sensibilidade frente aos antimicrobianos, em um primeiro momento, agrupamos as bactérias isoladas na **Figura 9**, onde a coluna A corresponde as cepas isoladas nos dois grupos, e a coluna B corresponde as cepas isoladas em apenas um dos grupos.

Todos os antibióticos marcados com asterisco (exemplo: AMP*), não foram considerados, visto que algumas bactérias isoladas possuem fenótipo resistente esperado, anteriormente chamado de resistência intrínseca, a esses antibióticos (BrCAST, 2023).

Figura 9 - Perfis de suscetibilidade aos antibióticos das cepas isoladas.



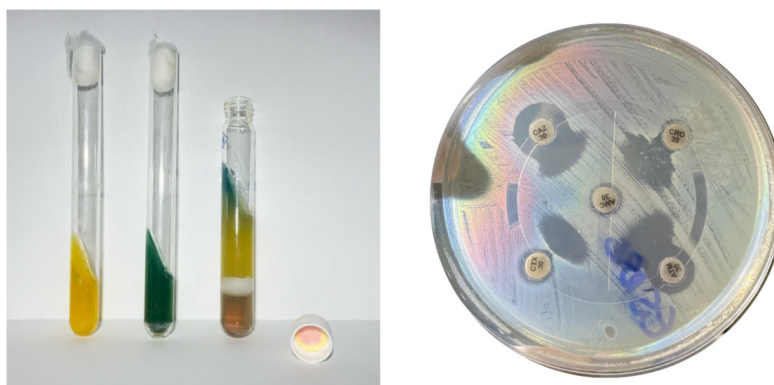
Fonte: O autor.

Ao comparar os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos de *Escherichia coli* dos Grupos 1 e 2, podemos observar algumas diferenças importantes nas porcentagens de sensibilidade (S) e resistência (R) para os antibióticos testados. Para o antimicrobiano ampicilina (AMP), o Grupo 1 apresenta 66,67% de sensibilidade e 33,33% de resistência, enquanto o Grupo 2 mostra uma resistência muito maior, com 40,92% de sensibilidade e 59,09% de resistência. Isso indica que o Grupo 2 é significativamente mais resistente à ampicilina. Quanto aos Quinolonas, ciprofloxacina (CIP) e norfloxacino (NOR), o Grupo 1 apresenta 85,19% de sensibilidade e 14,81% de resistência, enquanto o Grupo 2 tem 77,27% de sensibilidade e 22,73% de resistência. O Grupo 2 também demonstra maior resistência a essa classe antibiótica.

Ainda sobre a *Escherichia coli*, gentamicina (GEN), o Grupo 1 tem 100% de sensibilidade, enquanto o Grupo 2 apresenta 90,91% de sensibilidade, para sulfametoxazol/trimetoprim(SUT), o Grupo 1 apresenta 77,78% de sensibilidade e 22,02% de resistência, enquanto o Grupo 2 apresenta 36,36% de resistência. Portanto o Grupo 2 exibe uma resistência significativamente maior a vários antimicrobianos, quando comparado ao Grupo 1.

Outro fator importante é a resistência às Cefalosporinas, notada em uma cepa de *Escherichia coli* do Grupo 2 (4,55%), destacando-se entre as demais analisadas por ser ESBL positiva, ou seja capaz de hidrolisar a maioria das penicilinas e cefalosporinas. Essa cepa se mostrou resistente a ampicilina, a todas as cefalosporinas, incluindo cefepime, além dos quinilonas, podendo ser classificada como multirresistente. A cepa foi isolada em paciente do sexo feminino, 49 anos, hipertensa, sobrepeso e diabética. A paciente relatou fazer infecções respiratórias de vias aéreas superiores e de pele com frequência, tendo feito uso de antibiótico (Clavulin) nos últimos 3 meses antes da coleta da amostra fecal. A paciente positivou para a COVID-19 em janeiro de 2022. Representado na **Figura 10**.

Figura 10 - Cepa de *Escherichia Coli* produtora de ESBL.



Fonte: O autor.

Os isolados de *Enterobacter cloacae* apresentam perfis de susceptibilidade semelhantes, com exceção para o SUT, onde o Grupo 1 apresenta 33,33% de resistência, contra 100% de sensibilidade no Grupo 2.

As cepas de *Klebsiella pneumoniae* do Grupo 1 são totalmente sensíveis aos antibióticos testados, enquanto que as cepas isoladas no Grupo 2 apresentam 12,05% de resistência à amoxicilina/ácido clavulânico, cefalexina, e cefoxitina respectivamente. O perfil de resistência se repete nos isolados de *Klebsiella oxytoca*, 33,33% de resistência para os mesmos antibióticos. As outras duas bactérias foram isoladas nos dois grupos, *Proteus mirabilis* com diferenças importantes de resistência a CFE (100%) no Grupo 2, também 100 % de resistência a CIP, NOR e SUT no Grupo 1, tornando a espécie isolada no Grupo 1 mais resistente. As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* não apresentaram diferenças de perfis de resistência.

O perfil de sensibilidade de outras cepas isoladas somente no Grupo 2 *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, e *Providencia stuartii* foi analisado. Assim como 1 *Acinetobacter baumannii* isolado de forma única no Grupo 1. O maior índice de resistência observado vem da *Morganella morganii*, resistente à cefoxitina (FOX) com 33,33%, e sulfametoxazol/trimetoprim (SUT) com 33,33% de resistência. Todas as outras resistências observadas são devido ao perfil resistente esperado. Assim como a classificação Intermediário (I) observada, é devido a padronização de leitura dos halos dessas cepas, por exigirem aumento de exposição à esses antibióticos como tratamento padrão.

Outro achado importante, presente somente no Grupo 2, foi o isolamento de sete cepas AmpC positivas, *Morganella morganii* (2), *Enterobacter cloacae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), e *Proteus vulgaris* (1) todas isoladas de profissionais da saúde, enquanto que as cepas *Citrobacter freundii* (1) e *Klebsiella pneumoniae* (1) foram isoladas em paciente do lar, hipertensa, com obesidade I e positiva para a COVID-19 em setembro de 2020. Nenhum desses pacientes relataram o uso de antibiótico nos últimos 60 dias. Mesmo com leitura sensível dos halos de inibição a terapia com penicilinas de amplo espectro, associadas ou não aos inibidores de betalactamase, cefamicinas, monobactams e cefalosporinas de 1^a a 3^a gerações, está associada à falha terapêutica (**Figura 11**). O *Acinetobacter baumannii* isolado em paciente (profissional da saúde) do Grupo 1 possui padrão de sensibilidade normal.

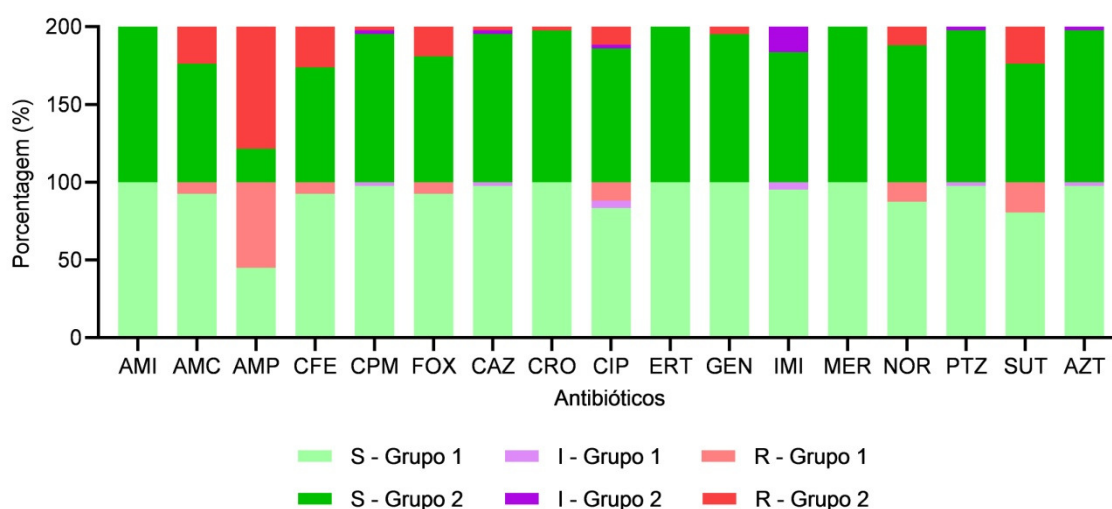
Figura 11 - Cepa de *Pseudomonas aeruginosa* produtora de AmpC



Fonte: O autor.

Após a aplicação do teste t de Student (T.TEST) para comparar os níveis de resistência entre os dois grupos, o valor de p obtido foi de 0,02. Como o valor de p é menor que 0,05, rejeitamos a hipótese nula, que afirmava que não havia diferença significativa no nível de resistência entre os grupos. Assim, podemos demonstrar que existe diferença estatisticamente significativa no nível de resistência entre os dois grupos analisados. Na **Figura 12** observamos as diferenças nos perfis de sensibilidade nos dois grupos.

Figura 12 - Perfil de suscetibilidade geral.



Fonte: O autor.

A análise do perfil de resistência bacteriana revelou variações expressivas entre as espécies estudadas (**Figura 13**). Observou-se que a maioria dos isolados apresentou baixos níveis de resistência à maioria dos antibióticos testados, com exceção de alguns casos específicos que demonstraram resistência elevada a determinados grupos de fármacos.

Entre as Enterobactérias analisadas, as cepas de *Escherichia coli* apresentaram os padrões mais distintos. Enquanto *E. coli* do Grupo 1 mostrou ampla suscetibilidade à quase totalidade dos antimicrobianos testados, *E. coli* do Grupo 2 exibiu resistência intermediária a ampicilina (59,09%), resistência parcial às quinolonas ciprofloxacino e norfloxacino (22,23%) e ao sulfametoxazol/trimetoprim (36,36%). Além disso, essa cepa foi a única entre os isolados analisados que apresentou perfil compatível com a produção de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), evidenciado pela resistência simultânea a cefalosporinas de até terceira geração (cefalexina, ceftriaxona e ceftazidima), cefepime, e ainda resistente a um β -lactâmico com inibidor de β -lactamase, e sensibilidade mantida aos carbapenêmicos. Esse resultado sugere a possível presença de genes, frequentemente associados a plasmídeos e implicados na disseminação de resistência entre cepas de *E. coli* de origem comunitária e hospitalar.

A maior diferença nos níveis de resistência quando comparamos as cepas do grupo 1 com as cepas do grupo 2, são observadas nas cepas de *Escherichia coli*, notavelmente e estatisticamente, observamos um perfil bem mais resistente nas cepas do Grupo 2. Portanto, podemos classificar as cepas de *Escherichia coli* como multirresistentes, já que se mostraram presentes a um número maior e mais diverso de antibióticos (mais de 3) , sendo eles ainda de classes diferentes.

As demais espécies do gênero *Klebsiella* apresentaram perfis de resistência variáveis, porém sem indícios de produção de ESBL. *Klebsiella pneumoniae* do Grupo 2 mostrou resistência moderada (12,55%) a alguns antibióticos β -lactâmicos, enquanto *K. oxytoca* e *K. pneumoniae* do Grupo 1 mantiveram suscetibilidade à maioria dos compostos testados. Entre os isolados de *Proteus mirabilis* e *Proteus vulgaris*, observou-se resistência elevada à ampicilina.

Os isolados de *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii* e *Morganella morganii* apresentaram resistência significativa a alguns antibióticos, mas sem padrão compatível com a presença de ESBL. Esses resultados sugerem mecanismos de resistência intrínsecos, como expressão basal de AmpC β -lactamases, como foi isolado, ou resistência mediada por alterações de permeabilidade de membrana e bombas de efluxo.

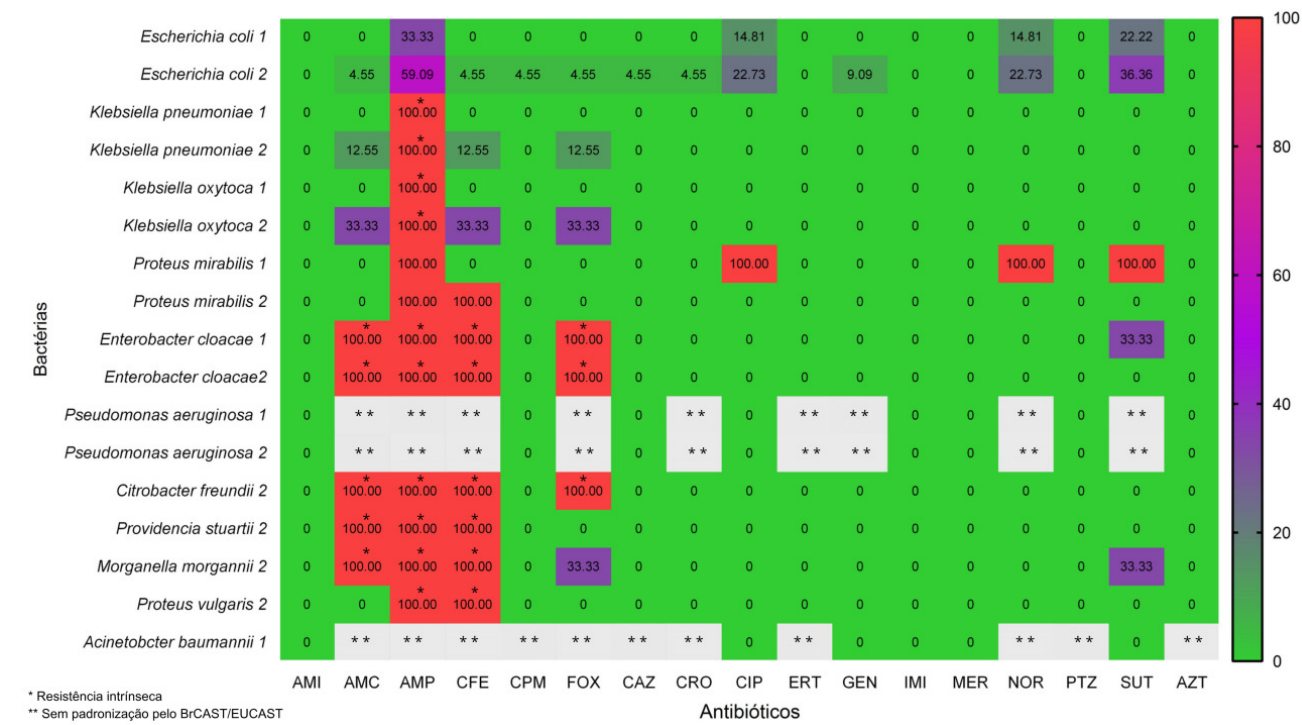
Os bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose isolados não apresentaram níveis de resistência frente aos antibióticos.

Em relação aos antibióticos avaliados, observou-se que os carbapenêmicos (imipenem, meropenem e ertapenem) e os aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) apresentaram os menores índices de resistência entre todas as espécies testadas, configurando-se como os fármacos de maior eficácia frente aos isolados analisados. Por outro lado, a ampicilina e as cefalosporinas de espectro estendido apresentaram maior número de isolados resistentes, refletindo a disseminação de mecanismos de resistência específicos a esses compostos.

De forma geral, os resultados demonstram que o fenótipo ESBL foi detectado exclusivamente em *E. coli* do Grupo 2, enquanto as demais espécies mantiveram perfis de resistência compatíveis com mecanismos intrínsecos ou pontuais. Esses achados reforçam a importância do monitoramento contínuo de cepas produtoras de ESBL, uma vez que esse mecanismo está frequentemente associado à resistência múltipla e à disseminação rápida em ambientes clínicos. Além disso, a manutenção

da eficácia dos carbapenêmicos e aminoglicosídeos destaca sua relevância terapêutica no tratamento de infecções causadas por Enterobactérias resistentes.

Figura 13 - Nível de resistência aos antibióticos.



Fonte: O autor.

5 DISCUSSÃO

A COVID-19 exerceu uma grande pressão sobre os sistemas de saúde, afetando negativamente os programas de controle de doenças infecciosas. A RAM, uma pandemia silenciosa em expansão, teve sua propagação intensificada durante a pandemia (Petrakis *et al.*, 2023). Embora tenham sido implementadas iniciativas globais para combater a RAM, a pandemia pode ter interrompido essas ações, agravando ainda mais a situação. No entanto, o impacto preciso da pandemia na resistência antimicrobiana ainda é incerto e continua sendo uma área de estudo (Subramanya *et al.*, 2021). O que destaca a impotência de estudos sobre RAM no período pós-COVID-19.

Os nossos resultados vão de encontro ao fato de que a pandemia da COVID-19 está associada a disseminação de resistência bacteriana na microbiota intestinal dos acometidos pela doença, conforme relatado por diversos autores em estudos anteriores (Qiu *et al.*, 2020; Bernard-Raichon *et al.*, 2022; Su *et al.*, 2022).

O estudo realizado por Almeida e colaboradores (2023) evidenciou que a microbiota intestinal de pacientes no período pós-COVID-19 (quadros leves) teve uma predominância de cepas de *Enterobacteriaceae* com um fenótipo resistente à antibióticos em comparação aos controles saudáveis. O estudo coletou fezes entre um e quatro meses após os sintomas iniciais da COVID-19, seguindo protocolo de identificação e teste de sensibilidade semelhantes ao adotado no presente estudo. Como resultado, os pesquisadores observaram aumento de *Enterobacteriaceae* multirresistentes, com predomínio de *Klebsiella pneumoniae* (quinolonas, aminoglicosídeos e sulfonamidas). Encontramos dados semelhantes, baixa diversidade entre os grupos analisados, e a presença de Enterobactérias portadoras de beta-lactamases, incluindo a *Escherchia coli* multirresistente (ESBL positiva) e outras bactérias produtoras de AmpC (*Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*), também em pacientes que apresentaram a forma leve da doença. Duas diferenças significativas podem ser notadas, sendo elas, a diferença do tempo de coleta de amostras entre os dois estudos, e o maior uso de antibióticos pelo grupo controle do estudo de Almeida e colaboradores, enquanto no presente estudo o uso foi zero.

A presença de bactérias multirresistentes colonizando a microbiota intestinal de pacientes ambulatoriais chama a atenção, já que na maioria dos estudos está associada a pacientes que apresentaram quadros moderados a graves da doença (Zuo *et al.*, 2020; Kariyawasam *et al.*, 2022).

Um estudo publicado no ano de 2021 destacou a abundância de genes de resistência à beta-lactâmicos durante a pandemia de COVID-19 no resistoma dos pacientes analisados (Peng *et al.*, 2021), corroborando com os resultados obtidos neste estudo, ou seja, a presença de beta-lactamases entre as cepas isoladas. As beta-lactamases também foram isoladas em estudo com águas residuais de hospitais na Arábia Saudita, incluindo carbapenemases de diversas classes, e outras beta-lactamases mais simples como ESBL e AmpC, assim como foi relatado em nossos resultados (Wang *et al.*, 2022).

Duas bactérias Gram-negativas não fermentadoras de glicose, que comumente não são isoladas em culturas de fezes, foram identificadas nas amostras analisadas, sendo elas a *Pseudomonas aeruginosa* (Grupos 1 e 2) e o *Acinetobacter baumannii* (somente no Grupo 1).

Pseudomonas spp. não é considerada um membro típico do microbioma intestinal e sua colonização no intestino está associada a um risco aumentado de desenvolver infecções pulmonares e mortalidade. Essa geralmente precede infecções pulmonares, a mesma cepa é frequentemente encontrada no intestino e nos pulmões, sugerindo que o intestino atua como um reservatório de *Pseudomonas* que pode ser translocada para o pulmão e outros locais de infecção (Wheatley *et al.*, 2022). A *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada nos dois grupos estudados, sendo um profissional da saúde (médica microbiologista) com provável colonização/disbiose, e outro não profissional da saúde, porém, as duas cepas apresentaram altos perfis de sensibilidade associados.

Adultos saudáveis, como profissionais da saúde, podem estar colonizados na pele, cavidade oral, nasofaringe, trato respiratório, gastrointestinal e vaginal com espécies de *Acinetobacter spp.* e essa colonização, muitas vezes, antecede processos infecciosos em pacientes hospitalizados (CEVS, 2017). Corroborando com o isolamento desse estudo, já que a cepa foi isolada em profissional da saúde (técnico de radiologia), diariamente em contato com pacientes hospitalizados.

Os dois antibióticos citados pelos pacientes do Grupo 2 (**Figura 8**) causam efeitos na microbiota intestinal, amoxicilina/ácido clavulânico, exerce efeitos devastadores no microbioma intestinal, como um aumento acentuado de *Enterobacteriaceae*, associado ao aumento de níveis de resistência (Yang *et al.*, 2021), o que justificaria a presença da cepa de *Escherchia coli* ESBL positiva, já que além de ser o antibiótico utilizado no período da COVID-19, também foi utilizado no período de três meses antes da coleta da amostra fecal pela paciente específica. A azitromicina também apresenta efeitos claros e duradouros sobre o ecossistema intestinal, causando alterações significativas nas populações bacterianas, sendo identificados aumentos substanciais em genes de resistência (Chopik *et al.*, 2023). E esse foi o antibiótico mais utilizado pelos pacientes durante a pandemia.

Estudos recentes relacionam o surgimento de sequelas pós-COVID-19 à disbiose intestinal persistente. An *et al.* (2024) associaram o aparecimento de sequelas de longo prazo à presença de *Enterobacteriaceae* resistentes a antibióticos e à redução de ácidos graxos de cadeia curta, sugerindo o papel da microbiota intestinal nas sequelas prolongadas da doença. Almeida *et al.* (2023) relataram que, além de sequelas pulmonares, a disbiose pode causar comprometimento da memória e alterações no hipocampo, resultando em disfunções cognitivas. Parotto *et al.* (2023) destacaram ainda a inflamação contínua e o risco de invasão por microrganismos resistentes, corroborando os principais sintomas citados neste estudo, como fadiga, perda de sentidos e dificuldades cognitivas.

Outros trabalhos reforçam essa relação entre o desequilíbrio da microbiota e as manifestações pós-COVID-19. Um estudo do nosso grupo de pesquisa identificou alterações significativas na diversidade microbiana e aumento de marcadores inflamatórios, como IL-6 e outros marcadores associados a alguns gêneros bacterianos, e zonulina associada a presença de *Enterobacteriaceae* e *Escherichia-Shigella*, em pacientes com COVID-19 e pós-COVID-19, sugerindo comprometimento da barreira intestinal e possível contribuição para a inflamação sistêmica (Souza *et al.*, 2025). Outro estudo, conduzido com pacientes brasileiros, também apontou mudanças na composição intestinal mesmo meses após a resolução da infecção aguda, com aumento de gêneros potencialmente patogênicos e redução de microrganismos benéficos, especialmente entre aqueles que utilizaram antibióticos na fase aguda. Cerca de 39% dos pacientes relataram sintomas

persistentes, como fadiga, dispneia e alterações cognitivas (Ferreira-Junior *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a hipótese de que a disbiose intestinal pode estar diretamente envolvida na persistência das sequelas e que sua modulação pode representar uma alternativa terapêutica promissora.

6 CONCLUSÃO

Apesar do número reduzido de amostras e da limitação aos microrganismos cultiváveis, os resultados permitiram caracterizar o perfil de resistência de bacilos Gram-negativos intestinais em pacientes no período pós-COVID-19. Observou-se maior diversidade bacteriana nesse grupo, possivelmente associada à infecção prévia pelo SARS-CoV-2, uso de antimicrobianos e fatores inflamatórios ou fisiológicos. Enterobactérias com resistência, incluindo produtoras de ESBL, AmpC e perfis MDR, foram isoladas, inclusive de indivíduos sem internação recente, destacando o papel potencial do trato gastrointestinal como reservatório comunitário de cepas resistentes. Estudos multicêntricos e integrativos são necessários para aprofundar a compreensão do impacto da pandemia sobre a resistência antimicrobiana e subsidiar estratégias de vigilância e controle.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. M. *et al.* Gut microbiota from patients with COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID symptoms. **Gut microbes**, v. 15, n. 2, 5 set. 2023.
- ÁLVAREZ-SANTACRUZ, C.; TYRKALSKA, S. D.; CANDEL, S. The Microbiota in Long COVID. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 2, p. 1330–1330, 22 jan. 2024.
- AN, Y. *et al.* Gut microbiota in post-acute COVID-19 syndrome: not the end of the story. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 24 dez. 2024.
- ASLAM, B. *et al.* Antibiotic resistance: a Rundown of a Global Crisis. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 11, n. 11, p. 1645–1658, out. 2018.
- ASSEF, A.P.D.C.; SANTOS L.M.L.; ZAHNER, V. **Superbactérias resistentes a antimicrobianos**. [s.l.] SciELO - Editora FIOCRUZ, 2025.
- BERNARD-RAICHON, L. *et al.* Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 5926, 1 nov. 2022.
- BHATNAGAR, N. *et al.* Prevalence and patterns of post-COVID-19 symptoms in recovered patients of Delhi, India: a population-based study. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 15, n. 3, p. 229–237, 30 jun. 2024.
- BOSTANGHADIRI *et al.* COVID-19: An Overview of SARS-CoV-2 Variants—The Current Vaccines and Drug Development. **BioMed Research International**, v. 2023, p. 1–29, 29 ago. 2023.
- BrCAST. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. Versão 14.0, 2024.
- BrCAST. Método de disco-difusão para teste de sensibilidade aos antimicrobianos BrCAST-EUCAST Versão 12.0, janeiro de 2024 do EUCAST.
- BrCAST. Fenótipos Esperados Resistentes Versão 1.2 do EUCAST de janeiro de 2023. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Fenotipo-esperado-resistente-27-06-2024.pdf>>. Acesso em: 6 abr. 2025.
- CAMACHO-MOLL, M. E. *et al.* The impact of comorbidity status in COVID-19 vaccines effectiveness before and after SARS-CoV-2 omicron variant in northeastern Mexico: a retrospective multi-hospital study. **Frontiers in Public Health**, v. 12, 12 jun. 2024.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antimicrobial Resistance Threats in the United States, 2021-2022**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html>.

CEVS – Centro estadual de vigilância em saúde. **Manual de Orientação para Controle da Disseminação de Acinetobacter sp Resistente a Carbapenêmicos no Município de Porto Alegre.** [s.l.: s.n.]. Disponível em:

<https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30122749-20120521095513manual-de-controle-da-disseminacao-do-acinetobacter.pdf>.

CHEUNG, K. *et al.* Antibiotic Use Prior to COVID-19 Vaccine Is Associated with Higher Risk of COVID-19 and Adverse Outcomes: A Propensity-Score Matched Territory-Wide Cohort. **Vaccines**, v. 11, n. 8, p. 1341–1341, 8 ago. 2023.

CHOPYK, J. *et al.* Common antibiotics, azithromycin and amoxicillin, affect gut metagenomics within a household. **BMC Microbiology**, v. 23, n. 1, 2 ago. 2023.

ÇIL, B.; KABAK, M. Persistent Post-COVID Symptoms and the Related Factors. **Turkish Thoracic Journal**, v. 23, n. 1, p. 6–10, 21 jan. 2022.

COX, M. J. *et al.* Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. **The Lancet Microbe**, 24 abr. 2020.

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. **Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis**, v. 91, n. 1, p. 157–160, 19 mar. 2020.

DA SILVA, S. J. R. *et al.* Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. **ACS Infectious Diseases**, v. 8, n. 9, p. acsinfecdis.2c00204, 8 ago. 2022.
DE OLIVEIRA, G. L. V. *et al.* Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 635471, 2021.

DIAMOND, M. S.; KANNEGANTI, T.-D. Innate immunity: the First Line of Defense against SARS-CoV-2. **Nature Immunology**, v. 23, n. 2, p. 165–176, fev. 2022.

EUCAST. Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica Versão 2.01 Julho de 2017.

FERREIRA-JUNIOR, A. S. *et al.* Detection of Intestinal Dysbiosis in Post-COVID-19 Patients One to Eight Months after Acute Disease Resolution. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 16, p. 10189–10189, 17 ago. 2022.

FISHBEIN, S. R. S.; MAHMUD, B.; DANTAS, G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1–17, 25 jul. 2023.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, 28 fev. 2020.

HALPIN, S.; O'CONNOR, R.; SIVAN, M. Long COVID and chronic COVID syndromes. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1242–1243, 30 out. 2020.

ISLAM, S. *et al.* Dysbiosis of Oral and Gut Microbiomes in SARS-CoV-2 Infected Patients in Bangladesh: Elucidating the Role of Opportunistic Gut Microbes. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 14 fev. 2022.

KANG, 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. 113882–113882, 1 mar. 2022.

KARIYAWASAM, R. M. *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, 7 mar. 2022.

KAŹMIERCZAK-SIEDLECKA, K.; VITALE, E.; MAKAREWICZ, W. COVID-19 - gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 20, p. 10853–10859, 1 out. 2020.

KING, L. A. *et al.* Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 3, p. e652–e660, 2 ago. 2021.

KNIGHT, G. M. *et al.* Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. **eLife**, v. 10, p. e64139, 16 fev. 2021.

KULKARNI, M. V.; NAYSE, V. J.; BANSOD, C. M. Persistent symptoms and functional health status among Covid-19 patients after discharge from a Covid hospital. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 12, n. 10, p. 2496–2500, out. 2023.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 Pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 5, p. 1–15, 30 mar. 2022.

LAUER, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 9, p. 577–582, 10 mar. 2020.

KARNWAL, A.; *et al.* Addressing the global challenge of bacterial drug resistance: insights, strategies, and future directions. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, 24 fev. 2025.

KUMAR, S. B.; ARNIPALLI, S. R.; ZIOUZENKOVA, O. Antibiotics in Food Chain: The Consequences for Antibiotic Resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 10, p. 688, 13 out. 2020.

LAVIN, A.; LEBLANC, F.; ANTONIOS EL HELOU. The impact of COVID-19 on chronic pain. **Frontiers in pain research**, v. 4, 22 ago. 2023.

LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020.

MAGIORAKOS, A.P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012.

MCGREGOR, G. *et al.* Clinical effectiveness of an online supervised group physical and mental health rehabilitation programme for adults with post-covid-19 condition (REGAIN study): multicentre randomised controlled trial. **BMJ**, v. 384, p. e076506, 7 fev. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RAM no Brasil**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/ram/ram-no-brasil>.

MONTANI, D. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **European Respiratory Review**, v. 31, n. 163, p. 210185, 9 mar. 2022.

NADGIR, C. A.; BISWAS, D. A. Antibiotic Resistance and Its Impact on Disease Management. **Antibiotic Resistance and Its Impact on Disease Management**, v. 15, n. 4, 28 abr. 2023.

NAGHAVI, M. *et al.* Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance 1990–2021: a Systematic Analysis with Forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1199–1226, 28 set. 2024.

NALBANDIAN, A.; DESAI, A. D.; WAN, E. Y. Post-COVID-19 Condition. **Annual Review of Medicine**, v. 74, n. 1, 1 ago. 2022.

NEHME, M. *et al.* COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. **Annals of Internal Medicine**, 8 dez. 2020.

OPLUSTIL, C. P. *et al.* **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. São Paulo: Sarvier, 2004.

PAROTTO *et al.* Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. **Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations**, v. 11, n. 8, 1 jul. 2023.

PATIĆ, A. *et al.* Analysis of Cultured Gut Microbiota Using MALDI-TOF MS in COVID-19 Patients from Serbia during the Predominance of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. **Microorganisms**, v. 12, n. 9, p. 1800, 2024.

PENG, Y. *et al.* Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes. **Journal of Travel Medicine**, 5 maio 2021.

PETRAKIS, V. *et al.* The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Resistance and Management of Bloodstream Infections. **Pathogens**, v. 12, n. 6, p. 780, 1 jun. 2023.

POLYAK, M. J.; ABRAHAMIAN, L.; BEGO, M. G. Editorial: Immune determinants of COVID-19 protection and disease: A focus on asymptomatic COVID and long COVID. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 28 mar. 2023.

QUINN, K. L.; RAZAK, F.; CHEUNG, A. M. Diagnosing post-COVID-19 condition (long COVID) in adults. **Canadian Medical Association Journal**, v. 195, n. 2, p. E78–E79, 16 jan. 2023.

QIU, Y. *et al.* Alterations in microbiota of patients with COVID-19: implications for therapeutic interventions. **MedComm**, v. 5, n. 4, 15 mar. 2024.

RAMAKRISHNA, B. S.; PATANKAR, R. Antibiotic-associated Gut Dysbiosis. **J Assoc Physicians India**, v. 71, n. 11, p. 62–68, 1 nov. 2023.

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; MARIETTE, X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 6, p. 315–332, 26 abr. 2021.

RIBEIRO, C. F. A. *et al.* Effects of Antibiotic Treatment on Gut Microbiota and How to Overcome Its Negative Impacts on Human Health. **ACS Infectious Diseases**, v. 6, n. 10, p. 2544–2559, 31 jul. 2020.

RODRÍGUEZ-BAÑO, J. *et al.* Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 10, 27 mar. 2021.

ROMANI, L. *et al.* The Relationship Between Pediatric Gut Microbiota and SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, 8 jul. 2022.

RUSIC, D. *et al.* Antimicrobial Resistance: Physicians' and Pharmacists' Perspective. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 5, 14 out. 2020.

SAHA, M.; SARKAR, A. Review on Multiple Facets of Drug Resistance: A Rising Challenge in the 21st Century. **Journal of Xenobiotics**, v. 11, n. 4, p. 197–214, 13 dez. 2021.

SCHEITHAUER, T. P. M.; MONTIJN, R. C.; MIEREMET, A. Gut microbe–host interactions in post-COVID syndrome: a debilitating or restorative partnership? **Gut Microbes**, v. 16, n. 1, 17 set. 2024.

SCHULT, D. *et al.* Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, 17 fev. 2022.

SENCIO, V. *et al.* Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2018900, 1 jan. 2022.

SHEHAB, N.; LOVEGROVE, M.; BUDNITZ, D. S. US Hydroxychloroquine, Chloroquine, and Azithromycin Outpatient Prescription Trends, October 2019 Through March 2020. **JAMA Internal Medicine**, 6 jul. 2020.

SILVA, M. H. *et al.* Perfil de sensibilidade a antimicrobianos por componentes da microbiota bacteriana ora e retal de primatas não humanos. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, 2019.

SMITH, D. R. M. *et al.* Collateral impacts of pandemic COVID-19 drive the nosocomial spread of antibiotic resistance: A modelling study. **PLoS medicine**, v. 20, n. 6, p. e1004240–e1004240, 5 jun. 2023.

SOUZA, L. S. *et al.* Bacteriome Signature in SARS-CoV-2-Infected Patients Correlates with Increased Gut Permeability and Systemic Inflammatory Cytokines. **Microorganisms**, v. 13, n. 6, p. 1407–1407, 16 jun. 2025.

SU, Q. *et al.* Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, 6 out. 2022.

SUBRAMANYA, S. H. *et al.* The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. **VirusDisease**, 25 maio 2021.

UPADHYAY, V. *et al.* Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability. **MBio**, 9 jun. 2023.

WANG, C. *et al.* Investigation of Antibiotic Resistome in Hospital Wastewater during the COVID-19 Pandemic: Is the Initial Phase of the Pandemic Contributing to Antimicrobial Resistance? **Environmental Science & Technology**, v. 56, n. 21, p. 15007–15018, 2 ago. 2022.

WERNER, G.; SIN, M. A. “Antimicrobial resistance is invisible. I am not.” **Eurosurveillance**, v. 29, n. 47, 21 nov. 2024.

WHEATLEY, R. M. *et al.* Gut to lung translocation and antibiotic mediated selection shape the dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* in an ICU patient. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 6523, 22 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO COVID-19 dashboard**. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial Resistance**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 3 fev. 2020.

WU, Y. *et al.* Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 7, n. 1, 22 jul. 2021.

XIANG, H.; LIU, Q.-P. Alterations of the gut microbiota in coronavirus disease 2019 and its therapeutic potential. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 47, p. 6689–6701, 21 dez. 2022.

XIAO, Z. *et al.* Impact of SARS-CoV2 infection on gut microbiota dysbiosis. **Microbiome Research Reports**, v. 3, n. 1, 6 dez. 2023.

YANG, L. *et al.* The varying effects of antibiotics on gut microbiota. **AMB Express**, v. 11, n. 1, 16 ago. 2021.

YANG, Y.-T. *et al.* Repeated antibiotic exposure and risk of hospitalisation and death following COVID-19 infection (OpenSAFELY): a matched case-control study. **EClinicalMedicine**, v. 61, p. 102064, 1 jul. 2023.

YOKOYAMA, Y. *et al.* Gut microbiota and metabolites in patients with COVID-19 are altered by the type of SARS-CoV-2 variant. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 5 mar. 2024.

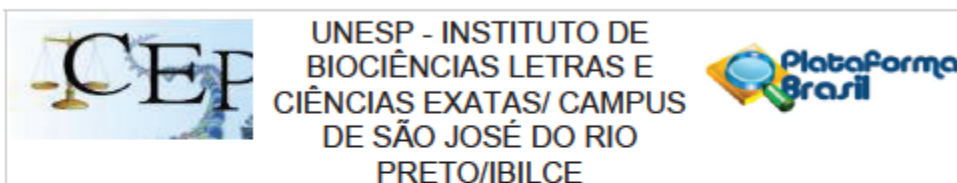
ZEINALI, T. *et al.* Gut bacteria, bacteriophages, and probiotics: Tripartite mutualism to quench the SARS-CoV2 storm. **Microbial Pathogenesis**, v. 170, p. 105704, set. 2022.

ZHANG, Y.-J. *et al.* Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 7493–7519, 2 abr. 2015.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, 24 jan. 2020.

ZUO, T. *et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, v. 159, n. 3, maio 2020.

ZUO, T. *et al.* Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. **Gut**, p. gutjnl-2020-322294, 20 jul. 2020.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da microbiota intestinal e correlação com marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2

Pesquisador: Gislane Lelis Vilela de Oliveira

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 35543720.2.1001.5488

Instituição Proponente: Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas/ Campus de São José do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.173.788

Apresentação do Projeto:

O projeto enfoca possíveis respostas imunológicas de pacientes que contraíram SARS-CoV-2, e que desenvolveram síndrome respiratória aguda grave, refletidas a partir das características da microbiota intestinal. Considerando o papel de tais microrganismos na regulação do sistema imune e na modulação das respostas antivirais no pulmão, o objetivo primário do projeto é avaliar a microbiota intestinal de pacientes com COVID-19 leve-moderada, moderada-grave e crítica e correlacionar estes dados a marcadores inflamatórios sistêmicos e aos dados clínicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos específicos já contemplados no parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já contemplado no parecer anterior.

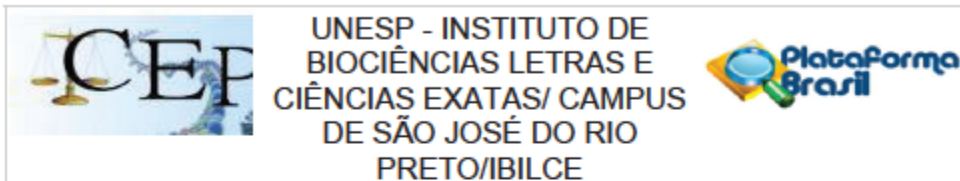
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já contemplado no parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já contemplado no parecer anterior.

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Prédio principal, Ala 1, 1º andar, sala 9.
Bairro: JARDIM NAZARETH **CEP:** 15.054-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3221-2567 **Fax:** (17)3221-2409 **E-mail:** cep.ibilce@unesp.br



Continuação do Parecer: 7.173.768

Recomendações:

Recomenda-se apenas que a proponente revise e adeque a informação contida no cronograma apresentado no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_22909014_E5.pdf", que estabelece o término do projeto em 01/10/2024.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências apontadas no último parecer deste CEP e providências.

Pendência 1: Autorização/TCLE dos Pacientes: É imprescindível que os pacientes forneçam autorização e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para que o pesquisador tenha acesso aos prontuários. Dessa forma, destacamos que o hospital Austa, não possui a prerrogativa de decidir em nome dos detentores dos prontuários.

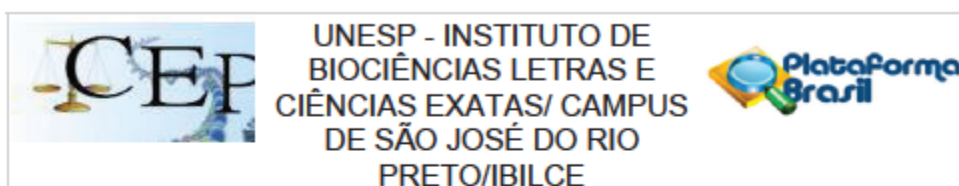
RESPOSTA: Todos os pacientes assinaram e assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE, submetido a este Comitê de Ética em 2020, já contempla a solicitação para acesso aos dados dos prontuários em dois locais diferentes do termo, conforme segue: *¿*Alguns exames que foram realizados a pedido de seu médico serão pesquisados em seu prontuário.*¿* e *¿*Eu entendi o estudo e autorizo desde já o acesso ao meu prontuário.*¿* (vide TCLEs em anexo na Plataforma Brasil). O TCLE foi reformulado para incluir o Hospital Austa e o pesquisador Mateus Alexandre Basílio Maestrella, aluno de mestrado do Programa de Pós-graduação em Microbiologia (IBILCE/UNESP) e funcionário do Laboratório de Microbiologia do Hospital Austa (TCLE_COVID_2024_V5).

ANÁLISE ATENDIDA.

Pendência 2: Declaração do Austa/Termo de Anuência: Deverá ser apresentado uma nova declaração do Austa, confirmando que tem ciência do projeto de pesquisa e que irá contatar os pacientes para solicitar autorização para compartilhar seus contatos. A pesquisadora se compromete a obter o consentimento dos pacientes por meio das assinaturas dos TCLEs, garantindo assim o acesso aos prontuários.

RESPOSTA: Foi solicitado ao diretor do Hospital Austa uma nova declaração confirmando que tem ciência do projeto de pesquisa e se comprometendo a entrar em contato com os pacientes para solicitar autorização para compartilhamento de seus contatos. Todos os pacientes assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (em duas vias e rubrica nas demais páginas). O TCLE que será assinado contempla a informação de que o paciente está de acordo

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Prédio principal, Ala 1, 1º andar, sala 9.
 Bairro: JARDIM NAZARETH CEP: 15.054-000
 UF: SP Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
 Telefone: (17)3221-2567 Fax: (17)3221-2409 E-mail: cep.ibilce@unesp.br



Continuação do Parecer: 7.173.768

com o acesso dos pesquisadores à dados de seu prontuário (TCLE_COVID_2024_V5).
ANÁLISE ATENDIDA.

Pendência 3: Anexar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contendo a respectiva autorização para acesso aos prontuários.

RESPOSTA: O TCLE foi reformulado para incluir o Hospital Austa e o pesquisador Mateus Alexandre Basílio Maestrella, aluno de mestrado do Programa de Pós-graduação em Microbiologia e funcionário do Laboratório de Microbiologia do Hospital Austa (TCLE_COVID_2024_V5). Por outro lado, ressalto que a autorização de acesso aos dados de prontuários já constava no TCLE submetido a este Comitê de Ética em Pesquisa em 2020 (vide TCLEs em anexo na Plataforma Brasil)

ANÁLISE ATENDIDA.

Pendência 4: Inclusão do Austa como Instituição Coparticipante: O Austa deve ser incluído como instituição coparticipante, uma vez que haverá o desenvolvimento de uma etapa da pesquisa. Esta é, portanto, uma instituição que participará do projeto (fornecendo o contato/prontuário dos pacientes), devendo ser incluída no projeto.

RESPOSTA: O Hospital Austa foi incluído como instituição Coparticipante.

ANÁLISE ATENDIDA.

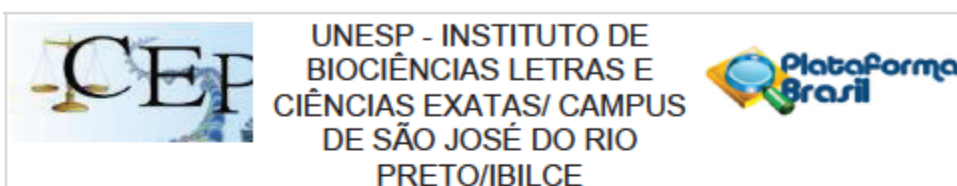
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa, em reunião ordinária de 21 de outubro de 2024, deliberou, por unanimidade, pela aprovação da emenda apresentada ao Projeto de Pesquisa. Os relatórios deverão ser encaminhados anualmente, bem como o relatório final, conforme modelo em nossa página: <https://www.ibilce.unesp.br/#!/comite/etica-em-pesquisa/relatorio-projeto/>

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2290914_E5.pdf	11/10/2024 16:53:28		Aceito

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Prédio principal, Ala 1, 1º andar, sala 9.
Bairro: JARDIM NAZARETH CEP: 15.054-000
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3221-2567 Fax: (17)3221-2409 E-mail: cep.ibilce@unesp.br



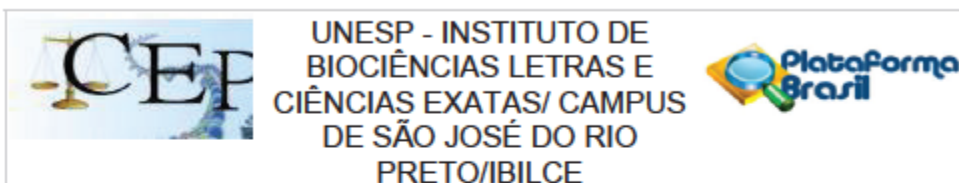
Continuação do Parecer: 7.173.768

Outros	carta_resposta_outubro_2024_assinada.pdf	11/10/2024 16:52:02	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_AUSTA.pdf	11/10/2024 16:29:03	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Microbiota_COVID.pdf	11/10/2024 16:14:58	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2024_V5.pdf	11/10/2024 16:14:39	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_CEP_assinado.pdf	11/09/2024 17:06:19	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Outros	Declaracao_de_concordancia_assinado.pdf	11/09/2024 17:05:27	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2021_V4.pdf	08/02/2021 14:03:30	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2020_V3.pdf	02/12/2020 22:02:38	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoSantaCasa.pdf	25/11/2020 16:30:01	Andrea Carla da Silva Barretto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	01.pdf	25/11/2020 16:29:04	Andrea Carla da Silva Barretto	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencia_IBILCE_UNESP_2020.pdf	03/09/2020 14:19:37	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2020_V2.pdf	03/09/2020 14:18:58	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Microbiota_COVID_2020.pdf	03/09/2020 14:18:45	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_ciencia_instituicoes_2020.pdf	03/09/2020 14:18:16	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Microbiota_COVID_2020.pdf	23/07/2020 16:32:58	Gislane Lelis Vilela de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Prédio principal, Ala 1, 1º andar, sala 9.
 Bairro: JARDIM NAZARETH CEP: 15.054-000
 UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
 Telefone: (17)3221-2567 Fax: (17)3221-2409 E-mail: cep.ibilce@unesp.br



Continuação do Parecer: 7.173.768

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 21 de Outubro de 2024

Assinado por:
Natalia Soares Janzantti
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Prédio principal, Ala 1, 1º andar, sala 9.
Bairro: JARDIM NAZARETH **CEP:** 15.054-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3221-2567 **Fax:** (17)3221-2409 **E-mail:** cep.ibilce@unesp.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
 Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Jardim Nazareth,
 São José do Rio Preto - SP, 15054-000
 (17) 3221-2200

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012/Resolução 510/2016)

TÍTULO DO ESTUDO: Avaliação da microbiota intestinal e correlação com marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

PESQUISADORES

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE-UNESP), Brasil.
 Profa. Dra. Gislane Lelis Vilela de Oliveira, Profa. Dra. Ana Lúcia Barretto Penna, Profa. Dra. Eleni Gomes, Larissa Vedovato Vilela de Salis, Aline Zazeri Leite, Alexandre Soares Ferreira Junior.

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), Brasil.
 Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante, Guilherme Siqueira Pardo Rodrigues, Pedro Coltro Estella, Ricardo Kazumi Noda.

Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Brasil.
 Prof. Dr. João Luiz Brisotti, Lhorena Ferreira Sousa, Bárbara Alves Chiarato, Fernanda Chinelato Domingos, Miguel Takao Yamawaki Murata.

Secretaria de Saúde e Hospital Nossa Senhora, Barretos, Brasil.
 Prof. Dr. João Luiz Brisotti, Guilherme Vedovato Vilela de Salis, Camila Moreira Gomes.

Hospital Austa de São José do Rio Preto, Brasil
 Mateus Alexandre Basílio Maestrella

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), em colaboração com a Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu, Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Secretaria de Saúde e Hospital Nossa Senhora de Barretos. para recrutamento/seleção de pacientes com COVID-19 e controles, maiores de 18 anos. Este documento é chamado de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala dos possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante da pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Nos últimos anos, pesquisadores têm demonstrado a importância das bactérias que naturalmente são encontradas no intestino humano e são chamadas de microbiota. Quando a boa relação entre o ser humano e estas bactérias está prejudicada, a microbiota pode se alterar e influenciar o funcionamento do nosso sistema de defesa contra doenças respiratórias. Um dos principais efeitos da quebra da boa relação entre os micróbios que habitam nosso intestino e o ser humano é a ativação desregulada de células do sistema de defesa, provocando a inflamação exagerada. A desregulação deste sistema de defesa induz a produção de muitas proteínas, processo chamado "tempestade de citocinas", que estão relacionadas com a gravidade da COVID-19, doença infecciosa causada pelo coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave 2.

RUBRICAS:
 Versão 5.0, de 11/10/2024)

Participante/Responsável

Pesquisador

Testemunha

Página 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
 Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Jardim Nazareth,
 São José do Rio Preto - SP, 15054-000
 (17) 3221-2200

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Este estudo tem como objetivo a caracterização e comparação das bactérias presentes nas fezes e mucosa oral de pacientes com COVID-19 nas diferentes formas e de indivíduos sem a doença, e relacionar estes resultados com as proteínas inflamatórias no sangue.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Após explicações sobre o estudo e a assinatura deste termo de consentimento, será solicitado à você que doe amostra de sangue e saliva/mucosa oral, que será colhida por profissionais de saúde treinados. A amostra de sangue será utilizada para estudar as proteínas inflamatórias no sangue. A saliva/mucosa oral será utilizada para a detecção do vírus e microbiota oral. Após a coleta de sangue/mucosa oral, será entregue à você um frasco devidamente identificado para a coleta de fezes, e todas as dúvidas a respeito da forma mais adequada para a coleta e o prazo de entrega serão esclarecidos. As fezes serão utilizadas para a detecção do vírus e caracterização da microbiota intestinal. Alguns exames que foram realizados a pedido de seu médico serão pesquisados em seu prontuário.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Não há riscos para os participantes envolvendo a coleta de fezes e saliva/mucosa oral, no entanto, se houver qualquer desconforto ou constrangimento, você poderá se recusar a doar as amostras. Para a coleta de sangue, há o risco de aparecimento de hematoma no braço onde a veia for punccionada para a coleta do material, mas a execução do procedimento será realizada por profissionais treinados para minimizar as chances deste risco.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Neste estudo será pesquisada a composição da microbiota oral/intestinal de pacientes com COVID-19 e indivíduos sem a doença. Os resultados encontrados sobre as bactérias que habitam a cavidade oral e intestino de pacientes serão correlacionados aos níveis de proteínas inflamatórias no sangue. Os resultados obtidos neste estudo são inéditos para a pesquisa no Brasil e poderá contribuir para o esclarecimento do papel da microbiota na desregulação do sistema imune e na resposta inflamatória exagerada, vista nos casos graves de COVID-19. É possível que este estudo não traga benefícios diretos à você, mas as informações obtidas poderão trazer benefícios a futuros pacientes.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Não há procedimentos alternativos.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência gratuita caso ocorra algum dano devido ao estudo;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
 Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Jardim Nazareth,
 São José do Rio Preto - SP, 15054-000
 (17) 3221-2200

- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para retirar o consentimento para que usem o seu material biológico.

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

Todos os materiais biológicos coletados durante este estudo (sangue, saliva/mucosa oral e fezes) e os resultados obtidos durante o estudo não serão utilizados para outros fins além daqueles explicados neste Termo de Consentimento. Estes materiais não terão os seus dados pessoais, apenas códigos de identificação, para manter o seu sigilo. Depois de todas as análises terem sido realizadas, o material biológico que restar será adequadamente armazenado no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE). Se houver necessidade de novas análises com seu material e/ou outras pesquisas, o Comitê de Ética em Pesquisa avaliará esse novo uso. Sem a autorização deste Comitê, novas pesquisas com o seu material não poderão ser realizadas. Apesar deste material biológico ficar guardado, ele pertence a você. A qualquer momento, durante ou após este estudo, você poderá pedir que o material seja descartado.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o pesquisador responsável Profa. Dra. Gislane Lelis Vilela de Oliveira, (gislane.lelis@unesp.br; (17) 997799833 ou Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Av. Prof. Montenegro s/n, Botucatu/SP, CEP: 18618-687 (carlos.fortaleza@unesp.br; (14) 998010996). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, no endereço Chácara Butignoli, s/n, Rubião Júnior – Botucatu (Localizado na FAMESP), horário de funcionamento: das 8 às 12 horas e das 13:30 às 17 horas (cep.fmb@unesp.br; (14) 3880-1608 e (14) 3880-1609).

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu entendi o estudo e autorizo desde já o acesso ao meu prontuário. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

CAMPO DE ASSINATURAS

 Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal

 Data

 Assinatura

 Nome por extenso do pesquisador

 Data

 Assinatura

 Nome por extenso da testemunha imparcial
 (para casos de analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência visual)

 Data

 Assinatura

QUESTIONÁRIO

PESQUISA: Avaliação da resistência antimicrobiana pós-pandemia em pacientes que foram infectados pelo vírus SARS-CoV-2.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Mateus Alexandre Maestrella Basilio / Gislane Lelis Vilela de Oliveira.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO GRUPO 1 (CONTROLE)

1. Possui alguma doença inflamatória intestinal?
() SIM () NÃO
2. Realizou alguma cirurgia do trato gastrointestinal? (bariátrica, colecistectomia, apendicectomia, etc)?
() SIM () NÃO
3. Fez uso de anti-inflamatórios, laxantes, e/ou vacinação nos últimos 30 dias?
() SIM () NÃO
4. Fez uso de antibióticos e/ou imunossupressores nos últimos 60 dias?
() SIM () NÃO

DADOS DEMOGRÁFICOS / ESTILO DE VIDA

5. Sexo
() FEMININO () MASCULINO
6. Data de nascimento
____/____/____
7. Etilista? Se sim, há quanto tempo? Se parou, há quanto tempo?
() SIM () NÃO Tempo: _____ Parou: _____

8. Tabagista? Se sim, há quanto tempo? Se parou, há quanto tempo?

() SIM () NÃO Tempo: _____ Parou: _____

9. Atividade física (tipo e frequência)

() 1 x por semana () 3 x por semana

() Acima de 3 x por semana () sedentário

Tipo: _____

10. Peso _____ Altura: _____

11. Profissão _____

DADOS CLÍNICOS / SAÚDE

12. Faz uso de medicamento de uso contínuo? Qual?

() SIM () NÃO _____

13. Possui alguma doença crônica? Qual?

() SIM () NÃO _____

14. Realiza check-up? Com qual frequência?

() SIM () NÃO _____

15. Realizou algum procedimento cirúrgico ao longo da vida? Qual?

() SIM () NÃO _____

16. Faz processos infecciosos frequentes? Quais? Data do último.

() SIM () NÃO _____

17. Vacinação COVID-19. Qual vacina?

() SIM () NÃO _____

Doses: _____

DADOS COVID-19

18. Se enquadrava em algum grupo de risco?

- () Idade igual ou superior a 60 anos;
- () Tabagismo;
- () Obesidade;
- () Miocardiopatias de diferentes etiologias (insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica etc.);
- () Hipertensão arterial;
- () Doença cerebrovascular;
- () Pneumopatias graves ou descompensadas (asma moderada/grave, DPOC);
- () Imunodepressão e imunossupressão;
- () Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- () Diabetes melito, conforme juízo clínico;
- () Doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica;
- () Neoplasia maligna (exceto câncer não melanótico de pele);
- () Cirrose hepática;
- () Algumas doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme e talassemia);
- () Gestação;
- () Nenhum.

19. Teste diagnóstico realizado

- () RT-PCR () Teste rápido () Sorologia

Data da infecção: _____

20. Realizou outros exames no momento do atendimento? Quais?

- () SIM () NÃO _____

21. Foi realizada prescrição de medicamentos no atendimento?

() SIM () NÃO _____

22. Fez uso de medicamentos? (Recetados ou não)

() SIM () NÃO _____

23. Realizou o período de isolamento? Se em casa, quantos dias?

() Casa (dias) _____ () Hospitalar

24. Se hospitalar, quantos dias de internação?

25. Unidade de internação

() Posto () UTIs

26. Ventilação mecânica

() SIM () NÃO

27. Ocorreram processos infecciosos durante o período de internação? Quais?*

() SIM () NÃO _____

28. Foram utilizados antibióticos? Quais?*

() SIM () NÃO _____

PÓS COVID-19

29. Relata presença de sequelas pós COVID-19? Quais?

() SIM () NÃO

() Fadiga, cansaço, fraqueza, mal-estar

() Falta de ar (ou dificuldade para respirar, respiração curta)

() Fibrose nos pulmões e/ou rins

() Perda de paladar e olfato (temporária ou duradoura)

() Dores de cabeça

() Dores e/ou fraqueza musculares

- () Dificuldades de linguagem, raciocínio/concentração e memória
- () Distúrbios do sono (insônia)
- () Depressão e ansiedade
- () Dificuldade de concentração
- () Perda de memória
- () Agravamento de doenças preexistentes
- () Surgimento de novas doenças. Qual? _____
- () Outras _____

30. Realiza tratamento para alguma das sequelas obtidas? () SIM () NÃO