

# CAPÍTULO 08

## Farmacorresistência bacteriana à antibioticoterapia utilizada contra COVID-19: Uma Revisão Integrativa de literatura

Bruna Oliveira do Carmo<sup>1</sup> – Cristiane Maria Gomes Machado<sup>1</sup>  
Douglas Rogério Freitas de Souza<sup>1</sup> – Evellyn Beatriz Ferreira Gomes<sup>1</sup>  
Igor Max Monteiro Pereira<sup>1</sup> – Monique Farias Chaves Cunha<sup>1</sup>  
Sarah Maria Soares de Freitas<sup>1</sup> – Thyago de Oliveira Afonso<sup>1</sup>  
Eline Gomes de Araújo<sup>2</sup> – Sibebe Ribeiro de Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente de Medicina; Universidade Federal de Pernambuco; Campus Acadêmico do Agreste; Núcleo de Ciências da Vida; Caruaru-PE.

<sup>2</sup>Docente; Universidade Federal de Pernambuco; Campus Acadêmico do Agreste; Núcleo de Ciências da Vida; Caruaru-PE.

<sup>3</sup>Docente; Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES-UNITA; Caruaru-PE.

### RESUMO

**Introdução.** A farmacorresistência bacteriana é uma das mais importantes e atuais crises mundiais em saúde pública, tendo sua manutenção sustentada pelo uso exagerado de antibacterianos e pela ausência de políticas públicas voltadas ao seu combate. A pandemia da COVID-19 fortaleceu a atenção a essa área da biomedicina ao evidenciar o uso inadequado de antimicrobianos para o tratamento dessa infecção pelo SARS-CoV-2. Por isso, é importante analisar qual o atual panorama da resistência bacteriana no mundo e como a pandemia COVID-19 influenciou este cenário. **Metodologia.** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que usou os descritores MESH “Drug Resistance, Bacterial” e “coronavírus infections” e o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram ser publicação de 2020 e estar escrita em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão foram não estar totalmente disponível on-line, ser *pre-proof*, revisão, estar duplicado e não estar relacionado com os objetivos desta pesquisa. **Resultados e Discussão.** Ao final das etapas de exclusão e pré-análise, foram selecionados 10 artigos finais, dos quais observou-se que existem diversos impactos ambientais e de resistência antimicrobiana, decorrentes do aumento da prescrição e uso de antibióticos devido à COVID-19. O aumento da resistência antimicrobiana devido à pandemia da COVID-19, mostrou-se controverso, visto que alguns deles demonstram a ocorrência de tal aumento, mas outros sugerem uma

diminuição. Observou-se também alguns dilemas éticos, relacionados aos países de renda média e baixa, pois nesses locais a resistência antimicrobiana aumenta expressivamente mais do que em países de renda alta. **Conclusão.** Conclui-se que o manejo terapêutico da COVID-19 tem potencial de gerar consequências negativas para o panorama mundial de resistência bacteriana.

**Palavras-chave:** *Drug Resistance, Bacterial; Coronavirus infections*

## 1. INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de pandemia pela “*Coronavirus Disease 2019*” (COVID-19), doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) originado em Wuhan, na China, no final de 2019 (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 adentra a célula humana por meio do funcionamento das suas duas subunidades, S1, que liga o vírus à célula, e a S2, que promove a fusão entre as membranas celular e viral (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). No ser humano, o agente que recebe o novo coronavírus é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente na superfície das células de vários órgãos humanos, sendo os rins, o coração e o pulmão alguns dos principais (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020; DARIYA; NAGARAJU, 2020). Com isso, a manifestação clínica pode se dar desde a ausência de sintomas, febre, tosse seca e fadiga até falência de órgãos por hiperinflamação, com possível desfecho em óbito (DARIYA; NAGARAJU, 2020). A transmissão é principalmente por partículas aerossóis e fômites contaminados (DARIYA; NAGARAJU, 2020). No dia 07 de dezembro de 2020, o mundo acumulou 66.243.918 casos confirmados de COVID-19 e 1.528.984 mortes. No Brasil, nessa mesma data, foram 6.603.540 diagnósticos e 176.941 mortes registradas somadas ao longo da pandemia. Em Pernambuco, ao total, tem-se 191.161 casos confirmados da doença e 9.170 mortes pela doença (PERNAMBUCO, 2020).

O tratamento contra a COVID-19 vai desde a hidratação, cuidados de suporte e controle da infecção e de sua transmissão até o manejo de complicações e suporte ventilatório, a depender da evolução de cada caso (OBERFELD *et al.*, 2020). Por isso, muitas pesquisas têm avaliado o uso das medicações utilizadas atualmente para essa doença, com o objetivo de avaliar os cuidados com os pacientes em cada fase da doença. (OBERFELD *et al.*, 2020). Com isso, antirretrovirais, corticóides, imunização passiva, imunomoduladores e antibióticos têm sido alguns dos fármacos que protagonizaram tais estudos e fizeram - ou ainda fazem, como os corticoides - parte da escolha terapêutica contra a COVID-19 e seus desdobramentos clínicos (OBERFELD *et al.*, 2020).

O uso de tratamento empírico com antibióticos para pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 grave é recomendado se considerando especialmente a possibilidade de pneumonia bacteriana associada, a epidemiologia local e as avaliações diárias do paciente (GETAHUN *et al.*, 2020). De acordo com RAWSON *et al.* (2020b), a COVID-19 pode ter um impacto complexo de longo prazo na resistência antimicrobiana, de modo que a propagação desse fenômeno no ambiente de tratamento intensivo tem sido resultado principalmente da exposição maior do paciente a antimicrobianos, que, muitas vezes, são utilizados de forma inadequada. Ademais, o aumento no número de procedimentos invasivos, somado ao uso de antibióticos e

superlotação nos serviços de saúde podem ser responsáveis pelo aumento considerável nas infecções associadas aos cuidados de saúde (ROSSATO; NEGRÃO; SIMIONATTO, 2020). Segundo ROSSATO, NEGRÃO e SIMIONATTO (2020), no Brasil a prevalência geral de infecções adquiridas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tem maior proporção de bactérias gram-negativas, e os estados brasileiros com menos recursos apresentam a maior taxa de mortalidade por COVID-19, para a qual deve-se considerar a piora do quadro clínico do paciente devido a infecções secundárias por microrganismos multirresistentes, que são assim definidos por serem resistentes duas ou mais classes de antimicrobianos (ROSSATO; NEGRÃO; SIMIONATTO, 2020; KHURANA *et al.*, 2020).

A infecção secundária bacteriana ocorre com uma incidência aproximada de 10-15% e trata-se de uma complicação perigosa e comum em pacientes hospitalizados pela COVID-19. Cerca de 50% das mortes por COVID-19 sofreram infecções bacterianas secundárias (LIU *et al.*, 2020). O uso de antibióticos em pacientes com a COVID-19 está associado à melhora da mortalidade e a um aumento do risco de lesão aguda de órgãos em pacientes hospitalizados. LIU *et al.* (2020) concluem que os pacientes com suspeita de infecção bacteriana são mais propensos a resultados clínicos negativos do que os pacientes sem evidências de infecções bacterianas. Além disso, o uso de antibióticos para tratar doenças virais pode aumentar não apenas a resistência aos medicamentos, como

também os riscos de reações alérgicas (LIU *et al.*, 2020).

Diante deste maior uso de medicamentos, em especial os antibióticos, para tratamento precoce ou de infecções secundárias à COVID-19, foi colocada uma questão muito importante que vem ganhando destaque nas últimas décadas: a farmacorresistência bacteriana. Essa resistência aos fármacos começou pouco depois da descoberta da classe das penicilinas e a utilização de seu uso indiscriminado (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017). A partir disso, as bactérias do gênero *Staphylococcus sp.* começaram a desenvolver mecanismos para inibir a ação ao antibiótico a partir da produção da enzima betalactamase, a qual tem a capacidade de inativar o anel beta-lactâmico do antibiótico através de hidrólise (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

Diante disso, outras bactérias também foram desenvolvendo novos mecanismos para sobrevivência como mutações no DNA, alterações ou bloqueio do sítio-alvo, redução da permeabilidade externa, produção de novas enzimas, sistemas de efluxo hiper expressos causando, assim, infecções mais duradouras e de difícil tratamento (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). Segundo CANTÓN, GIJÓN e RUIZ-GARBAJOSA (2020), nas últimas décadas essas infecções multirresistentes aumentaram muito e com uma tendência mais agravante em infecções por bactérias gram-negativas como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*, principalmente se tratando de pacientes de

UTI (CANTÓN; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020).

Durante o cenário na pandemia da COVID-19, pacientes diagnosticados com a COVID-19 e internados em hospitais com sintomas respiratórios associados a pneumonia foram tratados empiricamente com antibióticos de amplo espectro, incluindo cefalosporinas de terceira geração, quinolonas e carbapenêmicos (FATTORINI *et al.*, 2020). O fato foi observado em vários países, e percebeu-se que muitos deles têm bactérias resistentes a pelo menos uma classe de antibióticos, limitando o efeito da terapia empírica (FATTORINI *et al.*, 2020). Esse quadro se torna ainda mais preocupante quando observamos o estudo de PARRA-LARA, MARTÍNEZ-ARBOLEDA e ROSSO (2020) que mostraram que, com relação ao uso do antibiótico macrolídeo azitromicina (AZM), gerou-se a hipótese de eficácia para COVID-19 pelo fato de o medicamento ter demonstrado propriedades antivirais para o rinovírus ao diminuir a síntese de moléculas de adesão intermolecular. Pensando nisso, esse estudo retrospectivo avaliou 21 ensaios clínicos sobre o uso de AZM em pacientes com COVID-19. Desses, apenas 1 foi concluído e os que estão em andamento variam em suas respectivas metodologias. Porém, destaca-se que tais estudos sobre o uso de azitromicina (AZM) apresentam limitações metodológicas e a eficácia apontada ainda não é suficiente para o uso da AZM como adjuvante da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento COVID-19 (PARRA-

LARA; MARTÍNEZ-ARBOLEDA; ROSSO, 2020).

Em um ensaio clínico aberto de GAUTRET *et al.* (2020) feito na França sugeriram que a combinação de AZM com HCQ inibe com mais eficácia a replicação do SARS-CoV-2 na Síndrome Respiratória Aguda Grave em comparação com a monoterapia com HCQ. Mas, neste estudo polêmico que demonstrou uma série de erros metodológicos e vieses de interpretação, os efeitos da monoterapia com AZM não foram avaliados e as cargas virais iniciais dos pacientes eram diferentes. Hoje, sabe-se que não se deve receitar HCQ ou AZM para o tratamento da COVID-19, pois essa combinação tem potencial de ocasionar graves efeitos cardíacos adversos como o prolongamento do intervalo QT (PARRA-LARA; MARTÍNEZ-ARBOLEDA; ROSSO, 2020). Isso é fortalecido por um estudo brasileiro multicêntrico e randomizado com 667 pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19, o qual demonstrou a ineficácia da HCQ associada ou não à AZM durante 15 dias de tratamento (CAVALCANTI *et al.*, 2020). Nesse contexto, um grande estudo clínico realizado por HORBY *et al.* (2020) e publicado em *pre-print*, entre os meses de abril a novembro de 2020, contou com número de 7.764 pacientes demonstrando a mesma razão de óbitos em pessoas tratadas com azitromicina e não tratadas, demonstrando o não impacto dessa medicação na mortalidade dos pacientes com COVID-19 (HORBY *et al.*, 2020).

A partir disso, nesta revisão integrativa, visa-se a sintetizar o que se tem publicado acerca da farmacorresistência bacteriana no contexto de uso de antibióticos durante a pandemia da COVID-19.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo, descritivo, bibliográfico no desenho de revisão integrativa de literatura realizado no mês de dezembro de 2020, nas bases de dados ScienceDirect e PubMed. Nessa perspectiva, os descritores, oriundos do MESH, foram: “Drug Resistance, Bacterial” e “coronavirus infections”, os quais foram unidos pelo operador booleano “AND”. Dessas pesquisas, identificou-se 2.474 artigos. A partir de então, foram selecionados os publicados em 2020, em inglês, português e espanhol, totalizando 585. Após isso, foram eliminados 506 artigos devido à aplicabilidade dos critérios de exclusão, os quais compreendiam artigos não disponibilizados integralmente on-line, *pre-proof*, relatos de caso, revisões, assim como os estudos duplicados e não relacionados com os objetivos desta revisão integrativa. Dessarte, os 79 artigos restantes foram direcionados a uma leitura assertiva, no intuito de compilar os mais qualificados e que contemplavam de forma mais abrangente as nuances delimitadas para o estudo, havendo assim um desfecho com 10 manuscritos científicos. Tais artigos selecionados foram organizados em uma tabela (**Tabela 1**) adaptada de YONEKURA *et al.* (2019), para

categorização amostral e sistematização dos resultados.

## 3. RESULTADOS/DISCUSSÃO

A resistência antimicrobiana é um dos problemas em saúde pública mundial, causada em boa parte pelo uso excessivo e desnecessário de antibióticos e considerada, por alguns autores, negligenciada (GETAHUN *et al.*, 2020; ONEILL, 2016; PULIA *et al.*, 2020). Esse empecilho compromete não só o tratamento a doenças causadas por microorganismos resistentes, como também prejudica a trajetória da saúde global rumo a um acesso universal à saúde e a um desenvolvimento sustentável desse direito fundamental (GETAHUN *et al.*, 2020). Na atual pandemia de COVID-19, cerca de 72% (1450/2010) dos pacientes diagnosticados com essa doença são tratados com antibióticos, enquanto apenas 8% (62/806) deles é coinfestado por um agente bacteriano ou fúngico (RAWSON *et al.*, 2020a). Para essa problemática, contribuem a má elaboração de pesquisas clínicas acerca e a dificuldade de diferenciação diagnóstica imediata entre apresentações de COVID-19 e infecções bacterianas sindrômicas, por exemplo, sendo os viajantes, os imigrantes e os próprios grupos de risco para COVID-19 algumas das populações mais afetadas com a complicação da resistência antimicrobiana, consequência desse mau uso de fármacos (PULIA *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020b).

Frente a isso, a OMS, em junho de 2020, destacou que o desafio mundial da resistência

bacteriana tem sido fortalecido pelo atual contexto pandêmico; também, estudos destacam que isso está sendo agravado devido ao mau uso da terapia antimicrobiana principalmente em países subdesenvolvidos (YAM, 2020; OMS, 2020). Como exemplo disso, tem-se que falha na cobertura vacinal durante a pandemia e a necessidade de internação com risco de infecção por microorganismos multidroga resistentes são importantes agentes para o aumento do excessivo uso de antimicrobianos (GETAHUN et al., 2020; RAWSON et al., 2020b). Com relação a essa falha de cobertura nos programas de imunização, tem-se que a França, durante a segunda semana de abril de 2020, registrou queda de 43% nas entregas da vacina tríplice viral (contra caxumba, sarampo e rubéola) e de 67% nas entregas da vacina contra o papilomavírus humano (HPV), enquanto a de tétano sofreu queda de 71% (BILLON-DENIS; TOURNIER, 2020). Em Sindh, uma das províncias paquistanesas, cerca de 8.500 crianças de até 23 meses de idade deixaram de ser vacinadas por dia durante o lockdown, resultando em 52,5% de baixa na vacinação total em comparação com o semestre anterior a esse período, com quedas na aplicação de BCG, da vacina oral contra poliomielite e a vacina pneumocócica. (CHANDIR et al., 2020). Frente a esse contexto, ressalta-se que a pandemia da COVID-19 pode gerar consequências a longo prazo para a resistência antimicrobiana, ao passo em que essas duas crises caminham em paralelo ambas com impacto mundial (RAWSON et al., 2020b; MONNET;

HARBARTH, 2020; KHURANA et al., 2020).

Ainda, a OMS orientou a não utilização de antibióticos em casos leves e moderados de COVID-19 no tratamento ou profilaxia de coinfeções agudas, desde que não haja indicação clínica para tal, visando a diminuir o risco de transmissão de bactérias multidroga resistentes, cujo tratamento aumenta a taxa de morbimortalidade da população infectada (RAMADAN et al., 2020; YAM, 2020; OMS, 2020). Nesse contexto, é indicado pela OMS o uso de terapia antimicrobiana empírica para os casos graves de COVID-19 com coinfeção aguda, para os quais deve-se prezar por hemocultura prévia, análise de aspectos clínicos e epidemiológicos do paciente e observação diária para avaliação de descalonamento (OMS, 2020). GETAHUN et al. (2020) apresentaram a prevenção de infecções, a prescrição adequada de antimicrobianos e a otimização do seu uso como estratégias fundamentais à orientação dos princípios de administração de fármacos dessa classe (GETAHUN et al., 2020).

Por outro lado, o aumento da prescrição e uso de antibióticos devido à COVID-19 também pode impactar na resistência antimicrobiana à medida que uma grande porção dos metabólitos desses medicamentos são excretados por pacientes, sendo liberados resíduos em rios e águas costeiras (COMBER et al., 2020). COMBER et al. (2020) avaliaram um hospital de emergência que recebia casos da doença e forneceram uma relação de risco para dois possíveis cenários da COVID-19. Assim, eles identificaram uma

preocupação ambiental para a seleção de resistência antimicrobiana e evidenciaram a necessidade de avaliações ambientais mais extensas, modelando cenários para diferentes hospitais (COMBER et al, 2020).

# CAPÍTULO 08

## FARMACORRESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

**Tabela 1** - Resultados categorizados

| Título do artigo   | Autor, ano                   | País           | Considerações   |
|--|------------------------------|----------------|---|
| COVID-19: An Emerging Threat to Antibiotic Stewardship in the Emergency Department | PULIA <i>et al.</i> , 2020   | Estados Unidos | Trata-se de um Editorial que referênciava outras pesquisas de diversas naturezas para caracterizar a prescrição excessiva de antibióticos contra a COVID-19 como uma potencializadora da resistência bacteriana no contexto do serviço de emergência em saúde. Visando a esclarecer isso, apresenta-se que havia poucos estudos de metodologia válida que demonstrassem a eficácia do uso de antibióticos nesse quadro clínico, apontou-se também a dificuldade em estabelecer um diagnóstico de COVID-19 dentre os muitos bacterianos prováveis, bem como referenciou-se estudos que pontuou haver mais de 10 vezes mais pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 do que pessoas diagnosticadas com coinfeção bacteriana nesses casos.   |
| COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance                   | YAM, 2020                    | Austrália      | Este documento é uma Carta ao Editor que referênciava pesquisas as quais apontam ser o uso inadequado de antibióticos contra COVID-19 relacionado à dificuldade de diferenciação diagnóstica entre infecções virais e bacterianas. Aponta-se que esse fenômeno agrava o atual panorama de resistência antimicrobiana e aumenta a morbimortalidade de pacientes com COVID-19 principalmente em países subdesenvolvidos. Também, destaca-se os grupos que apresentam risco de saúde frente a uma piora desse contexto, como os profissionais de saúde, os próprios grupos de risco para COVID-19, viajantes e refugiados. Este estudo também atenta para a necessidade de realização de pesquisas prospectivas para que se esclareça e determine a conduta farmacológica contra coinfeções da COVID-19, bem como de publicação e transparência da descrição dos quadros de resistência a antibióticos nas UTI e reunião de esforços internacionais para contenção desse fenômeno. |
| Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic                         | GETAHUN <i>et al.</i> , 2020 | Suíça          | Esta publicação é um editorial cujos autores consideram a resistência a antimicrobianos uma crise de saúde pública mundial negligenciada que demanda intervenções urgentes, pois não só obscurece o tratamento a infecções causadas por microorganismos resistentes, como também contribui para a inibição do desenvolvimento de uma saúde mundial universal e sustentável. O destaque deste artigo é a organização que ele sugere para a utilização de antimicrobianos e prevenção da ampliação da resistência antimicrobiana, ressaltando a necessidade de o sistema de saúde atentar para a competência e habilidade do profissional em diagnosticar o paciente com COVID-19 grave e coinfeções, eliminar o uso excessivo de   |

# CAPÍTULO 08

## FARMACORRESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

|  |                              |             |  |
|--|------------------------------|-------------|--|
|  |                              |             | antibióticos por meio de acompanhamento diário para descalonamento e prevenir e controlar infecções; garantir que outros serviços de saúde continuem em funcionamento, como o de vacinação e de fornecimento para doenças infecciosas crônicas; otimizar a testagem para COVID-19; utilizar produtos de assepsia e antissepsia que tenham baixa ou nenhuma pressão de seleção sobre microorganismos resistentes; elaboração de pesquisas para que o manejo de antimicrobianos possa ser guiado como parte dos cuidados em saúde durante a pandemia.  |
| Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19                | RAWSON <i>et al.</i> , 2020b | Reino Unido | Trata-se de um Comentário que aponta o poder que o atual contexto pandêmico tem de potencializar a resistência antimicrobiana a longo prazo. Em contrapartida, destaca que o afastamento da população não diagnosticada com COVID-19 diminui o uso exagerado de antimicrobianos, assim como a frequente higiene das mãos frequentemente estimulada atualmente. Também, foi apresentado que antibióticos como azitromicina e antivirais são testados em pesquisas clínicas para que seja observada sua eficácia no tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2. Ainda, foi exposto que antimicrobianos são utilizados contra prováveis e confirmadas coinfeções bacterianas ou fúngicas em pessoas diagnosticadas com COVID-19, assim como pontuou-se que o uso desnecessário de antimicrobianos pode trazer efeitos colaterais e adversos ao paciente e aumentar a resistência antimicrobiana. Este manuscrito também atenta para a necessidade de esforço político para que se mantenha o controle de programas de saúde pública que sustentam as imunizações nacionais e o combate à tuberculose, por exemplo, como formas de mitigar os efeitos da resistência antimicrobiana gerada atualmente. |
| COVID-19, antibiotics and One Health: a UK environmental risk assessment | COMBER <i>et al.</i> , 2020. | Reino Unido | Trata-se de um Editorial que aborda os impactos ambientais toxicológicos e de resistência antimicrobiana como resultado do aumento da prescrição e uso de antibióticos devido à COVID-19, pois uma grande porção dos metabólitos desses medicamentos são excretados por pacientes, liberando resíduos em rios e águas costeiras. Nesse ponto, foi avaliado o hospital de emergência de Harrogate, que recebia casos da doença. Então, a partir de detalhes da capacidade de tratamento e diluição da água do rio que atende esse hospital e das taxas de excreção de antibióticos e de sua remoção da água foi possível fornecer uma relação de risco para dois possíveis cenários da COVID-19. Como resultado, os dados indicam uma preocupação ambiental para a seleção de resistência antimicrobiana, mas não demonstra toxicidade para peixes e outros organismos. No entanto, esse estudo não modela cenários para diferentes hospitais e, portanto, recomenda que sejam feitas avaliações ambientais mais extensas.  |
| Clinical Significance of the   | TANG <i>et al.</i> , 2020    | China       | Trata-se de um estudo de coorte com 57 pacientes diagnosticados com pneumonia e classificados em gerais, severos e críticos pelo critério diagnóstico estabelecido pelo Protocolo de Diagnóstico e Tratamento para Pneumonia pelo Novo Coronavírus   |

# CAPÍTULO 08

## FARMACORRESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

|  |                              |       |   |
|--|------------------------------|-------|---|
| Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity |                              |       | (versão 7), com o objetivo de investigar as mudanças na predominância bacteriana intestinal residente em pacientes diagnosticados com COVID-19. Durante o tratamento hospitalar, 50,9% dos pacientes receberam antibioticoterapia, 5,3% antifúngicos e 12,3% probióticos. Os antibióticos e antifúngicos foram mais utilizados em pacientes críticos. Quando analisada a composição da microbiota residente nos pacientes COVID-19 com pneumonia foi observada abundante colonização de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> , e queda das bactérias anti-inflamatórias como <i>F. prausnitzii</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>C. leptum</i> , e <i>E. rectale</i> . Mesmo analisando a influência do aumento de bactérias <i>Enterococcus</i> (Ec) sobre os pacientes, foi visto que a homeostase entre a microbiota intestinal e o sistema imune do hospedeiro dependem do resultado da infecção viral, uso de antibióticos e quimioterapia. Sendo assim, o uso de antibióticos como carbapenêmicos e cefalosporinas em pacientes críticos ocasionaram um significativo decréscimo de Ec na microbiota gastrointestinal. Os resultados demonstraram que o nível de disbiose na microbiota intestinal apresentada nos pacientes COVID-19 estava relacionada com o grau de severidade da doença, parâmetros hematológicos e tratamento utilizado. |
| Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance?            | MONNET; HARBARTH, 2020.      | Suíça | Esse editorial aborda a controvérsia entre diversos estudos relacionados ao aumento da resistência antimicrobiana devido à pandemia da COVID-19, em que alguns deles encontram a ocorrência de tal aumento, mas outros percebem até mesmo uma diminuição. Nesse ponto, é apresentada uma tabela que resume vários determinantes, como o uso de antibióticos em hospitais e na comunidade, a prevenção e controle de infecções hospitalares, entre outros, os quais podem resultar em um aumento ou, inversamente, uma diminuição na resistência antimicrobiana. Além disso, o editorial cita os relatórios anuais mais recentes publicados pelas organizações responsáveis, trazendo alguns dados da Rede Europeia de Vigilância da Resistência Antimicrobiana, e aponta a necessidade de estudos mais específicos, que não foquem apenas em infecções sanguíneas, pois isso poderia providenciar uma imagem distorcida do efeito da COVID-19 nesse cenário. Por fim, ele também demonstra a importância do dia Europeu da Conscientização Antibiótica, lembrando a importância dos esforços para prevenir e controlar a resistência antimicrobiana.  |
| Antibiotic Consumption and Stewardship at a Hospital outside of an Early                   | BUEHRLE <i>et al.</i> , 2020 | EUA   | Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo sobre o manejo de pacientes com SARS-CoV-2 e o volume de consumo de antibióticos até maio de 2020 em hospitais de Barcelona e Richmond fora do epicentro. As informações foram extraídas após as restrições do COVID-19 e antes da doença se espalhar na região. A recomendação de administração de azitromicina era para PAC e a AZM não foi usada em pacientes com COVID-19. Porém houve um aumento na prescrição de tal antibiótico associado com amoxicilina-clavulanato ou ceftriaxona pela dificuldade em diferenciar a CAP da COVID-19. Já os medicamentos usados  |

## CAPÍTULO 08

### FARMACORRESISTÊNCIA BACTERIANA À ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

|  |                              |        |  |
|--|------------------------------|--------|--|
| Coronavirus Disease 2019 Epicenter   |                              |        | para tratar pneumonias nosocomiais (penicilinas antipseudomonais, cefalosporinas não antipseudomonais e fluoroquinolonas) tiveram baixa taxa de prescrição no hospital de março até junho de 2020. Após as restrições do COVID-19, o volume de consumo de antibióticos voltou gradualmente aos valores iniciais. Desse modo, pode-se afirmar que o padrão de prescrições foi motivado pelo censo hospitalar e não por mudanças no comportamento de quem prescreve. Conclui-se que junto com a variação do padrão de prescrição, varie-se também a resistência antimicrobiana ao longo da pandemia conforme o número de casos, os epicentros, o país e unidades de saúde. Os pacientes que estavam em uso de antibiótico foram divididos em 4 grupos, sendo suspensa a medicação nos que não houvesse suspeita de infecção bacteriana (grupo 1), descontinuação de terapia empírica quando a PAC foi excluída (grupo 2), limitação do tratamento em coinfeções diagnosticadas (grupo 3) e infecções secundárias nosocomiais (grupo 4).  |
| Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt | RAMADAN <i>et al.</i> , 2020 | Egito  | Trata-se de um estudo prospectivo em pacientes diagnosticados com COVID-19 admitidos no Hospital Universitário de Alrajhi Liver e Hospital Universitário Assiut entre 03 de maio e 30 de junho. O trabalho analisou 260 pacientes, sendo que 28 (10,8%) apresentaram coinfeções bacterianas e/ou fúngicas. Os mais frequentes patógenos detectados foram <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (42%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (28,5%) seguida por <i>Acinetobacter baumannii</i> (16,6%), <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (11,9%), <i>Escherichia coli</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> foram (9,5%) e <i>Candida albicans</i> (7,1%). Foi observado predominância de infecções por gram-negativas, possivelmente pela administração prévia de azitromicina e outros surtos com bactérias resistentes à esta medicação, como <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina (SARM) ou bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (BLES). A infecção nosocomial ocasionada pela <i>Klebsiella pneumoniae</i> foi observada como uma das mais severas, devida a produção conjunta de BLES e metalo-beta-lactamases (MBL). |
| Lessons learned from COVID-19 for the post-antibiotic future   | WILSON <i>et al.</i> , 2020. | Canadá | Artigo de opinião sobre os impactos da pandemia para a resistência antimicrobiana. A pandemia do SARS-CoV-2 traz impactos nos sistemas de saúde em todo o mundo com a crescente ameaça da resistência a antimicrobianos. Além disso, dilemas éticos, principalmente em países de renda média e baixa, também permeiam essa questão no que tange à priorização do atendimento e tratamento. Nesses locais a resistência antimicrobiana aumenta em uma velocidade de 4 a 7 vezes maior do que em países de renda alta, devido a questões como prescrições inadequadas, interrupção de tratamentos e uso generalizado de antimicrobianos em toda a população. Pensando nisso, os sistemas de saúde devem se adequar na tentativa de abrandar os efeitos da resistência antimicrobiana a curto e a longo prazo.  |

O estudo de coorte realizado por TANG *et al.* (2020) com 51 pacientes demonstrou que o uso de carbapenêmicos e cefalosporinas em pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 e pneumonia gerou significativa redução de *Enterococcus* na microbiota residente gastrointestinal. Resultado, inclusive, da disbiose intestinal que também foi observada em outros grupos (gerais e severos) estando relacionada com o grau de severidade da doença, parâmetros hematológicos e tratamento utilizado (TANG *et al.*, 2020). Fortalecendo isso, uma pesquisa prospectiva com 15 pessoas diagnosticadas com COVID-19, 6 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade e 15 pacientes saudáveis (grupo controle) demonstrou que a utilização de antibióticos para o tratamento da COVID-19 diminui consideravelmente a saúde da microbiota intestinal, destacando um prejuízo clínico do uso de antibioticoterapia empírica nesse contexto (ZUO *et al.*, 2020). A reação alérgica também é uma consequência do uso de antibióticos para o tratamento de doenças virais (LIU *et al.*, 2020).

A azitromicina foi descrita no estudo de RAMADAN *et al.* (2020) como um dos principais fatores por criar resistência bacteriana e favorecer o crescimento de bactérias gram-negativas em pacientes COVID-19 coinfectados com patógenos como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Klebsiella pneumoniae* com produção de beta-lactamases de espectro estendido e metalo-beta-lactamases. Estes patógenos meticilina resistentes estariam

associados a elevação da mortalidade de pacientes COVID-19 com pneumonia nosocomial (RAMADAN *et al.*, 2020). Além disso, este estudo indica que a administração da antibioticoterapia deve seguir protocolos de sensibilidade específicos e direcionados (RAMADAN *et al.*, 2020). A pesquisa de RIPA *et al.* (2020) também demonstrou predominância de infecções por bactérias gram-negativas em pacientes com COVID-19 (RIPA *et al.*, 2020).

Além disso, destaca-se que uma pesquisa indiana prospectiva descreveu o perfil de patógenos que causaram infecções secundárias bacterianas e fúngicas em pacientes diagnosticados com COVID-19. De 1.179 pacientes admitidos no serviço, 151 apresentou alguma coinfeção e 50 deles evoluíram para óbito. Esse estudo dispôs de 105 amostras orgânicas - sangue, urina, amostras do trato respiratório, pus e outros - dessa população e observou que os microorganismos identificados apresentavam resistência às cefalosporinas e carbapenêmicos de terceira geração foi de 66,5% em média, sendo os agentes gram-negativos extremamente resistentes à amoxicilina/clavulanato e à ampicilina (100% na amostra sanguínea) (KHURANA *et al.*, 2020).

Ainda, a pandemia do SARS-CoV-2 traz impactos nos sistemas de saúde em todo o mundo com a crescente ameaça da resistência antimicrobiana. Além disso, dilemas éticos, principalmente em países de renda média e baixa, também permeiam essa questão no que tange à priorização do

atendimento e tratamento. Nesses locais a resistência antimicrobiana aumenta em uma velocidade de 4 a 7 vezes maior do que em países de renda alta, devido a questões como prescrições inadequadas, interrupção de tratamentos e uso generalizado de antimicrobianos em toda a população. Pensando nisso, os sistemas de saúde devem se adequar na tentativa de abrandar os efeitos da resistência antimicrobiana a curto e a longo prazo (WILSON *et al.*, 2020).

Pode-se tomar como exemplo disso, o estudo de coorte retrospectivo descrito por BUEHRLE *et al.* (2020) sobre o manejo de pacientes com SARS-CoV-2 e o volume de consumo de antibióticos até maio de 2020 em um hospital de Richmond, cidade americana, fora do epicentro. As informações foram extraídas após as restrições do COVID-19 e antes da doença se espalhar na região. A recomendação de AZM foi direcionada à PAC, e a AZM não foi usada em pacientes com COVID-19. Porém, houve um aumento na prescrição de tal antibiótico associado com amoxicilina-clavulanato ou ceftriaxona pela dificuldade em diferenciar a CAP da COVID-19. Já os medicamentos usados para tratar pneumonias nosocomiais (penicilinas antipseudomonais, cefalosporinas não antipseudomonais e fluoroquinolonas) tiveram baixa taxa de prescrição no hospital de março até junho de 2020. Após as restrições do COVID-19, o volume de consumo de antibióticos voltou gradualmente aos valores iniciais. Desse modo, pode-se afirmar que o padrão de prescrições foi motivado pelo censo hospitalar e não por

mudanças no comportamento de quem prescreve. Conclui-se que, junto com a variação do padrão de prescrição, varia-se também a resistência antimicrobiana ao longo da pandemia conforme o número de casos, os epicentros, o país e unidades de saúde. Os pacientes que estavam em uso de antibiótico foram divididos em 4 grupos, sendo suspensa a medicação nos que não houvesse suspeita de infecção bacteriana (grupo 1), descontinuação de terapia empírica quando a PAC foi excluída (grupo 2), limitação do tratamento em coinfeções diagnosticadas (grupo 3) e infecções secundárias nosocomiais (grupo 4). São ações como essas que podem vir a amenizar a multirresistência antibiótica (BUEHRLE *et al.*, 2020).

Sendo componentes de nossos resultados, um editorial elaborado por PULIA *et al.* (2020) e um comentário de RAWSON *et al.* (2020b) apontaram ser necessária à diminuição de prescrição exacerbada de antibióticos a eleição de biomarcadores que apontassem a presença de infecções bacterianas em pessoas sintomáticas respiratórias, como a procalcitonina, classificada pela *Food and Drug Administration* como um diferenciador entre infecções virais e bacterianas (PULIA *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020b). Também, outros autores pontuaram acerca da importância da criação e da manutenção de políticas públicas em prol da melhoria do panorama da resistência antimicrobiana, e do impacto da higiene das mãos no controle e na diminuição desse fenômeno (RAWSON *et al.*, 2020b; MONNET; HARBARTH, 2020).

Uma Carta ao Editor, de YAM (2020), expôs a importância da elaboração de pesquisas prospectivas que apontassem condutas de utilização de antimicrobianos em coinfeções na COVID-19, bem como o monitoramento e a publicação de relatórios. GETAHUN *et al.* (2020) em seu Editorial enumeram alguns aspectos necessários a um serviço de saúde que vise ao uso adequado de terapia antimicrobiana e controle da resistência microbiana a esses fármacos; primeiro, o sistema de saúde deve assegurar a habilidade clínica de seu profissional em diagnosticar indivíduos com COVID-19 severa e com COVID-19 associada a outras infecções - as quais devem ser prevenidas e controladas -, bem como em erradicar o uso indevido e excessivo de antibióticos. GETAHUN *et al.* (2020) também destacam a importância de garantir que haja eficiente cobertura vacinal e distribuição de antirretrovirais, por exemplo (GETAHUN *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020b). Ademais, tais autores indicaram a melhorias no processo de testagem para COVID-19, utilização de produtos para higienização do ambiente hospitalar que não exerçam pressão de seleção microorganismos resistentes e produção científica acerca do uso de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 como ferramenta de integração do

manejo dessas medicações nesse contexto (GETAHUN *et al.*, 2020).

#### 4. CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, conclui-se que o manejo terapêutico da COVID-19 tem potencial de gerar consequências negativas para o panorama mundial de resistência bacteriana, e que isso se dá por motivos clínicos - como a falta de qualificação profissional para diagnóstico diferencial de infecções virais e bacterianas - a políticos - pela ausência de políticas públicas que incidam diretamente na mitigação dessa antiga crise em saúde que é a resistência antimicrobiana. Dessa forma, foi evidenciado que o uso adequado de terapia antimicrobiana e controle da resistência microbiana aos fármacos estão relacionados ao nível de desenvolvimento do país em questão, utilização de exames laboratoriais que apontem o diagnóstico de infecção bacteriana secundária, por exemplo. Ademais, demonstrou-se ser necessária a diminuição de prescrição exacerbada de antibióticos somada à criação e manutenção de políticas públicas em saúde direcionadas a melhorar o atual panorama da resistência antimicrobiana.

#### 5. REFERÊNCIAS

BILLON-DENIS, E.; TOURNIER, J-N. COVID-19 et vaccination: une dérégulation globale. *médecine/sciences*, v. 36, n. 11, p. 1034-1037, 2020.

BUEHRLE, D. J. et al. Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 64, n. 11, p. 1-6, 2020.

- CANTÓN, R.; GIJÓN, D.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the covid-19 pandemic. *Current Opinion In Critical Care*, v. 26, n. 5, p. 433-441, 28 jul. 2020.
- CAVALCANTI, A. B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of medicine*, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 2020.
- CHANDIR, S. et al. Impact of COVID-19 pandemic response on uptake of routine immunizations in Sindh, Pakistan: an analysis of provincial electronic immunization registry data. *Vaccine*, v. 38, n. 45, p. 7146-7155, 2020.
- COMBER, S. D. W. et al. COVID-19, antibiotics and One Health: a UK environmental risk assessment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 75, n. 11, p. 3411-3412, 2020.
- DARIYA, B.; NAGARAJU, G. P. Understanding novel COVID-19: its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 53, [s.n.], p. 43-52, 2020.
- FATTORINI, L. et al. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanità*, v. 56, n. 3, p. 1-6, 1 jul. 2020.
- GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 2020.
- GETAHUN, H. et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 98, n. 7, p. 442, 2020.
- HORBY, P. W. et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv, in press, 2020.
- KHURANA, S. et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. *Indian Journal of Medical Microbiology*, in press. 2020.
- LI, J. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2020.
- LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *CuidArte, Enfermagem*, p. 105-113, 2017.
- LIU, C. et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *International Immunopharmacology*, in press, p. 107157, 2020.
- MONNET, D. L.; HARBARTH, S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance*, v. 25, n. 45, p. 1-6, 2020.
- OBERFELD, B. et al. SnapShot: COVID-19. *Cell*, v. 181, [s.n.], 2020.
- O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. HM Government and Wellcome Trust: UK. 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Clinical Management of COVID-19. Interim Guidance. Geneva: World Health Organisation, 2020
- ORTIZ-PRADO, E. et al. Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 98, n. 1, p.1-31, 2020.
- PARRA-LARA, L. G.; MARTÍNEZ-ARBOLEDA, J. J.; ROSSO, F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: where we are now and where we are going. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 22, p. 680-684, set. 2020.
- PULIA, M. S. et al. COVID-19: An Emerging Threat to Antibiotic Stewardship in the Emergency

Department. *Western Journal of Emergency Medicine*, v. 21, n. 5, p. 1283, 2020.

RAMADAN, H. K-A. et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infection and drug resistance*, v. 13, p. 3409-3422, 2020.

RAWSON, T. M. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2020a.

RAWSON, T. M. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, v. 18, [s.n.], p. 409-410, 2020b.

RIPA, M. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection*, in press. 2020.

ROSSATO, L.; NEGRÃO, F. J.; SIMIONATTO, S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *American Journal of Infection Control*, [S.L.], v. 48, n. 9, p. 1129-1130, set. 2020.

SAWA, T.; KOOGUCHI, K.; MORIYAMA, K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, v. 8, n. 1, p. 1-13, 28 jan. 2020.

SECRETARIA DE SAÚDE DE PERNAMBUCO. Boletim COVID-19 - Comunicação SES-PE nº 282. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1gHu1owF233NdhNqMmfqz0cRkAbM2-Y49/view>>. Acesso em: 08 de dezembro de 2020.

TANG, L. et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*, v. 6, n. 10, p. 1178-1184, 2020.

WILSON, L. A. et al. Lessons learned from COVID-19 for the post-antibiotic future. *Globalization and Health*, v. 16, n. 1, p. 1-3, 2020.

YAM, E. L. Y. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *Journal of Travel Medicine*, v. 27, n. 6, 2020.

YONEKURA, T. et al. Realist review as a methodology for using evidence in health policies: an integrative review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 53, 2019.

ZUO, T. et al. Alterations in Gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 2020.

Folha em branco proposital.