



RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

POST-COVID-19 ANTIMICROBIAL RESISTANCE: LITERATURE REVIEW

Beatriz Izilda Minante¹, Giovana Girardi Ticotosti², Isabella Silva Barros³, Marcela Bocalete Balieiro⁴, Milena Euzébio Rodrigues da Silva⁵, Cristiane Tefé-Silva⁶, Karina Furlani Zoccal⁷

e331266

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1266>

PUBLICADO: 03/2022

RESUMO

Introdução: O novo Coronavírus atinge as células do trato respiratório inferior, iniciando um processo inflamatório. Diante dessa infecção, compete ao sistema imune a eliminação de agentes, a homeostasia celular, reparação tecidual e geração de imunidade de memória. Quando há uma falha nessa via, esse sistema encontra uma série de dificuldades para a retomada do equilíbrio, além de infecções secundárias, levando a complicações clínicas adicionais. **Objetivo:** Assim, este estudo buscou abordar a resposta imunológica frente ao Sars-CoV-2, e as principais infecções secundárias pós-Covid (bacterianas e fúngicas) e a resistência antimicrobiana nesse contexto. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir da análise de periódicos provenientes das seguintes plataformas acadêmicas: Google Acadêmico, *Center for Biotechnology Information* (PubMed), *Science Direct*, Biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Scopus*. A pesquisa foi delimitada em um intervalo de 2003 a 2021, usando como ferramenta de busca palavras-chaves: Covid-19; Resposta imunológica; Infecções bacterianas; Infecções fúngicas; Resistência. **Desenvolvimento:** Os resultados obtidos nos estudos demonstram o impacto das infecções secundárias na mortalidade, com isso, dentre as principais infecções, se destacam as bacterianas (84%), incluindo principalmente os agentes: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridioides difficile* e *Mycoplasma pneumoniae*. Quanto às infecções secundárias fúngicas, as espécies *Aspergillus sp.* e *Candida* acometeram principalmente pacientes em estado grave. **Conclusão:** Com base nos dados, uma problemática evidente foi a dificuldade de identificação do agente causador da infecção secundária, acarretando cenário de intensa utilização de antibióticos de amplo espectro, contribuindo para a seleção de patógenos resistentes e, de maneira controversa, a piora no prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Infecções. Resistência.

ABSTRACT

Introduction: The new coronavirus reaches the cells of the lower respiratory tract, starting an inflammatory process. Considering this infection, the immune system must eliminate the pathological agents and maintain cellular homeostasis, tissue repair and generation of immunity memory. When there is a failure in this pathway, this system encounters a series of difficulties for the resumption of balance, in addition to secondary infections, leading to additional clinical complications. **Objective:** Thus, this study sought to address the immune response to Sars-CoV-2, and the main post-covid secondary infections (bacterial and fungal) and antimicrobial resistance in this context. **Methodology:** This is a literature review based on the analysis of journals from the following academic platforms: Google Scholar, *Center for Biotechnology Information* (PubMed), *Science Direct*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) and *Scopus*. The research was delimited in a range from 2003 to 2021, using the keywords covid-19 as a search tool; Immune response; Bacterial infections; Fungal infections; Resistance. **Development:** The results obtained in the studies demonstrate the impact of secondary infections on mortality, thus, among the main infections, bacterial infections (84%) stand out, including mainly the agents: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridioides difficile* and *Mycoplasma pneumoniae*. As for secondary fungal infections, *Aspergillus sp.* and *Candida* affected

¹ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

² Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

³ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁴ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁵ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁶ Docente do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

⁷ Docente do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

mainly critically ill patients. **Conclusion:** Based on the data, an evident problem was the difficulty in identifying the agent causing the secondary infection, resulting in a scenario of intense use of broad-spectrum antibiotics, contributing to the selection of resistant pathogens and, controversially, the worsening of the prognosis of the disease patient.

KEYWORDS: COVID-19. Infections, Resistance.

INTRODUÇÃO

Em Wuhan na China, 2019, foram descritos relatos de uma pneumonia viral oriunda de um patógeno não identificado, sendo classificado, posteriormente, como um novo integrante da família de Coronavírus do gênero Betacoronavirus (SARS-CoV-2), tendo certa similaridade com o genoma de outro dois Coronavírus já identificados, SARS-CoV e MERS-CoV (LU *et al.*, 2020). As evidências apontaram que a transmissão ocorre de pessoa-pessoa (LI *et al.*, 2020) e expõe a alta infectividade do agente, acarretando impactos na população suscetível (GUO *et al.*, 2020). Em março de 2019, Tedros Adhanom, diretor geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou oficialmente a pandemia pelo novo vírus, Covid-19, em meio a 115 países com casos de infecção (BRASIL, 2020).

Nesse contexto caótico, há dois grandes pontos que devem ser apresentados: a origem desse agente viral e a sintomatologia. Estudos apontaram que o Sars-CoV-2 possui alta semelhança genética, em torno de 96,2%, com um coronavírus, Bat-CoV RaTG13, o qual foi detectado em morcegos da espécie, *Rhinolophus affinis*. Tal dado reforça a hipótese que o início aconteceu por transmissão animal (LIU; KUO; SHIH, 2020). Em relação à clínica, os pacientes podem apresentar diferentes sintomatologias, como: febre, tosse, dispneia, anosmia, ageusia e sintomas gastrointestinais. Os infectados que passam por quadros de dispneias, em geral, cursam para uma evolução de maior gravidade da doença (ISER; SLIVA; RAYMUNDO; POLETO; SCHUELTER-TREVISOL; BOBINSKI, 2020).

A respeito dos fatores que contribuem para o aumento da mortalidade, se destacam: a idade, sexo, cor de pele, a presença de comorbidades e as infecções pós-Covid-19. A partir dessas informações é possível estabelecer um perfil de pacientes que necessitam de maior atenção no sistema de saúde, e assim sejam criadas estratégias de atendimento, impedindo a evolução para casos fatais (GALVÃO; RONCALLI, 2020).

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo contemplar a resposta imunológica frente ao Sars-CoV-2 com as principais infecções secundárias pós-Covid (bacterianas e fúngicas) e a resistência antimicrobiana nesse contexto.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir da análise de periódicos provenientes das seguintes plataformas acadêmicas: Google Acadêmico, *Center for Biotechnology Information* (PubMed), *Science Direct*, Biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Scopus*. Ao todo, foram selecionados 57 artigos, escolhidos com base nas palavras-chaves: Covid-19; Resposta



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Balieiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

imunológica; Infecções bacterianas; Infecções fúngicas; Resistência; com suas respectivas palavras em inglês: Covid-19; *Immune response*; *Bacterial infections*; *Fungal infections*; *Resistance*. Como critério de inclusão foram selecionados artigos entre os anos de 2003 e 2021.

DESENVOLVIMENTO

Infecção e resposta imune frente à covid-19

O novo Coronavírus atinge as células do trato respiratório inferior e provoca a ativação local das células de defesa, o que ao depender da resposta do sistema imunológico pode resultar em formas graves da infecção (PACES *et al.*, 2020). Estruturalmente, os estudos descreveram a relevância da proteína Spike (S) nesse processo de contaminação, já que a partir da subunidade S1 presente nessa partícula há a ligação com a célula alvo, a qual utiliza como receptor a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (LI *et al.*, 2003). Assim, a partir disso, esse patógeno inicia a fabricação de RNAs virais por meio da enzima RNA polimerase, na intenção de provocar a produção de proteínas estruturais, as quais irão adquirir a capacidade de causar novas infecções (HABAS *et al.*, 2020).

Sabe-se que para o bloqueio desse vírus existe a participação direta das células T, sendo elas LCD4+ e LCD8+, além do envolvimento de linfócitos B, com a participação das imunoglobulinas (Ig)A e IgM, na fase inicial da doença, e IgG na fase tardia, na tentativa de conter o aumento da carga viral. Há evidências entre a ativação de linfócitos e o desenvolvimento de formas leves da doença, visto que permite uma resposta mais eficiente contra o patógeno e a ativação de demais componentes de defesa. Quando, por fatores ainda não compreendidos, não se obtém essa resposta adequada, existe o aumento da multiplicação do vírus e da resposta imunológica, provocando danos ao pulmão, como no processo de fibrose. Nesse contexto, deve-se ter a percepção que infecção compõe também a interação de componentes pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, os quais em situação de equilíbrio impede a trajetória para uma resposta exacerbada e permite a finalização do curso da doença (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Dados da literatura demonstram que os parâmetros imunológicos do Sars-CoV-2 envolvem: a linfopenia, a ativação e alteração de linfócitos, irregularidades de granulócitos e monócitos, elevação na síntese de citocinas e maior expressão de anticorpos (YANG *et al.*, 2020). Em um estudo realizado com 452 pacientes com diagnóstico de Covid-19, cerca de 286 pacientes apresentaram maior gravidade, os quais exibiram, em geral, quadros de linfopenia, baixos números de leucócitos e uma razão neutrófilos-linfócitos menor, além de decréscimo na contagem de monócitos, eosinófilos e basófilos. Entretanto, destacou-se um elevado nível de marcadores de infecção e citocinas (QIN *et al.*, 2020). Sabe-se que a queda de linfócitos representa uma sinalização para a necessidade de hospitalização, bem como determina condições suscetíveis para o desenvolvimento de formas graves da infecção (TAN *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

Em concordância, estudos demonstraram que a infecção por Sars-CoV-2 sustenta-se em resposta inflamatória única e ineficaz, com baixos níveis de interferons do tipo I e III, e aumento na produção de quimiocinas e, principalmente de IL-6 (BLANCO-MELO *et al.*, 2020).

Em relação ao interferon tipo I, foi demonstrado em estudo de coorte o seu padrão de resposta, dado que em todos os pacientes avaliados, a ausência ou diminuição dessa citocina correlaciona-se com a necessidade de terapia intensiva (n = 5 de 5) (TROUILLET-ASSANT *et al.*, 2020). No entanto, seguindo essa mesma linha de raciocínio sobre o descontrole na produção de interferons, existem indícios de que a presença prolongada desses respectivos interferons influenciam no reparo pulmonar em infecção de natureza viral por um mecanismo pró-inflamatório. Essas citocinas agem diretamente na proteína P53, a qual quando ativada acarreta a redução da proliferação e diferenciação do epitélio pulmonar, assim, obtém-se o agravamento da infecção (MAJOR *et al.*, 2020). Somado a isso, um artigo publicado na *Science* relata sobre a interferência dos interferons do tipo III na patogenicidade diante uma infecção viral, de modo que os estudos realizados em camundongos determinaram que essa citocina produzida pelas células dendríticas do pulmão em resposta à infecção provoca danos às defesas, aumentando a vulnerabilidade às infecções bacterianas secundárias (BROGGI *et al.*, 2020). Por essa razão, quando há esse desequilíbrio acompanhado com a exacerbação da quantidade de citocinas tem-se o direcionamento para o agravamento da doença e um pior prognóstico (TUFAN; GÜLER; MATUCCI-CERINIC, 2020). Já em relação ao papel da IL-6 nesse processo, não há informações que certifiquem sua função, apesar dos indicadores revelarem seu envolvimento na “tempestade de citocinas” (TAEFEHSHOKR *et al.*, 2020).

Portanto, torna-se evidente que diante da infecção viral por SARS-CoV-2, compete ao sistema imunológico a eliminação de agentes etiológicos, homeostasia celular, reparação tecidual e geração de imunidade de memória. Fato esse suportado que quando há uma falha, o sistema imune encontra uma série de dificuldades para a retomada do equilíbrio e para a proteção contra novos invasores.

Principais infecções bacterianas pós-Covid-19

Tendo em vista o cenário atual, pode-se relatar que o “novo coronavírus” (SARS-CoV-2) trouxe para a área médica muita preocupação e caos. Além disso, nota-se o aumento de casos relacionando o coronavírus com as principais infecções secundárias (MANOHAR *et al.*, 2020). A partir de estudos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, conclui-se que o aumento significativo da taxa de mortalidade em relação aos pacientes infectados por agentes virais, se deve às infecções bacterianas secundárias (BEADLING; SLIFKA, 2004). Esses dados corroboram com epidemias passadas, como o surto da influenza em vários países, mostrando a influência das infecções bacterianas secundárias na taxa de mortalidade de indivíduos infectados pelo vírus influenza tipo A (JIA *et al.*, 2017).

Estudos realizados no “Hospital IRCCS *San Raffaele*” em Milão (Itália) relataram a incidência de infecções bacterianas secundárias em relação aos pacientes positivados com SARS-CoV-2 internados precocemente em UTIs, sendo 9,3% de um total de 731 indivíduos. Devido aos números



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocalete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

que os profissionais obtiveram do estudo, concluíram que houve uma alta incidência de infecções secundárias entre os pacientes com coronavírus, atribuindo aos agentes Gram-positivos e Gram-negativos, principalmente, *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Acinetobacter baumannii* e *Escherichia coli*. Além disso, reportaram que o fato do indivíduo ser internado em UTI precocemente, eleva os riscos de contrair uma infecção secundária (RIPA *et al.*, 2021). Já os dados demonstrados pelo hospital *Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust* (Londres, Reino Unido), demonstraram que a frequência das bactérias presentes nos pacientes no início da admissão foi de 3,2% dos casos, e durante o tratamento, de 6,1%, ambos em um total de 836 indivíduos positivados pela infecção viral SARS-CoV-2. O estudo em questão também trouxe os principais patógenos causadores das infecções bacterianas secundárias, tendo como principal agente o *Staphylococcus coagulase-negativo* e outros como *Acinetobacter sp.*, *Streptococcus oralis* e *Sphingobacterium multivorum* (HUGHES *et al.*, 2020).

No *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona* (Espanha), as análises mostraram 7,2%, em um total de 989 pacientes Covid-19 positivo, apresentaram infecções secundárias, dentre elas: fúngicas, bacterianas e virais. Os pesquisadores relataram que fora dos ambientes hospitalares, por exemplo, na comunidade, em relação às tais infecções, representa-se cerca de 3,1% dos casos, sugerindo uma correlação baixa. Dados da pesquisa concluem que dentre as coinfeções, a predominância se deve às bacterianas, correspondendo a 84% dos casos, entre elas, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (GARCIA-VIDAL *et al.*, 2021). Também foi relatado no estudo realizado no epicentro de Wuhan (China), Zhongnan Hospital, que 25,8% dos indivíduos internados por Covid-19 apresentaram infecções secundárias, sendo a principal delas as bactérias, categorizando 29,8% dos casos (ZHANG *et al.*, 2020).

No entanto, estudos realizados em Argenteuil, na França, e o norte-americano realizado em Nova York, trazem informações relevantes que servem de alerta da correlação de coinfeção bacteriana. Estudos revelam que as internações devido ao SARS-CoV-2, em âmbito de UTI, possuem alta incidência de infecções bacterianas secundárias, representando 28% dos casos. Dentre os pacientes, cerca de 31% das infecções se devem ao agente *Staphylococcus aureus*, o qual teve sua detecção após 2 dias do indivíduo internado em leito da UTI, comprovando a contaminação no próprio ambiente hospitalar (CONTOU *et al.*, 2020; CUSUMANO *et al.*, 2020).

Sendo um dos principais agentes citados em artigos relacionados à covid-19, o *Staphylococcus aureus* pode ser o responsável pela deterioração das funções respiratórias, hepáticas e renais, como foi relatado no caso de um jovem francês de 30 anos em março de 2020, referindo sua admissão no hospital devido à infecção pelo SARS-CoV-2. O paciente em questão faleceu 17 dias após sua entrada no hospital (DUPLOYEZ *et al.*, 2020). Outro caso relatado foi de um indivíduo hispânico, de 62 anos, internado devido à infecção Covid-19, tendo piora na sua evolução em decorrência de uma infecção secundária bacteriana, levando a um pneumotórax, que após muitos exames, foi descoberto ser consequência de uma pneumonia necrosante pelo agente *Staphylococcus aureus* (CHAUDHRY *et al.*, 2021).



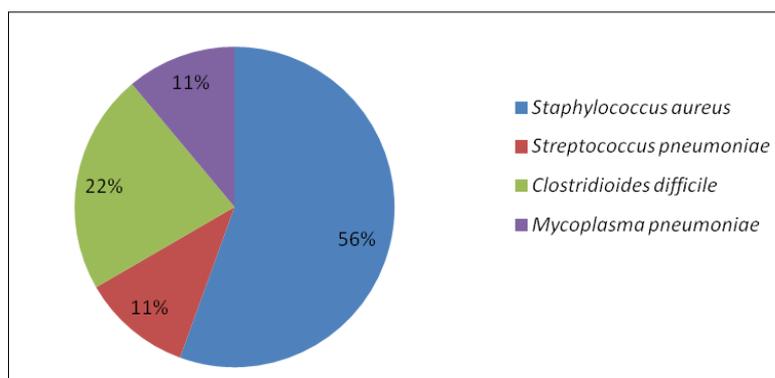
RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

Além disso, outras bactérias também foram analisadas pelo “Hospital Clínico Central do Ministério do Interior e Administração” de Varsóvia (Polônia), a partir do Departamento de Medicina Interna e Gastroenterologia, o qual concluiu, com base em seus estudos, que a incidência de infecções bacterianas secundárias por *Clostridioides difficile* obtiveram aumento durante a pandemia do coronavírus em comparação aos dados pré-pandêmicos, tendo respectivamente como resultado 10,9% para o período de pandemia e 2,6% para o período de pré-pandemia. A ocorrência deve-se ao fato do SARS-CoV-2 possuir alta significância na mudança da microbiota do indivíduo infectado, deixando o ambiente mais favorável para a proliferação da bactéria, a qual dará origem aos sintomas e sinais intestinais relevantes (LEWANDOWSKI *et al.*, 2020). Corroborando com este estudo, uma análise realizada na Itália, abrangendo 8 hospitais de várias localidades do país, também investigou a incidência do agente *Clostridioides difficile* dentre os pacientes internados devido à Covid-19. De 8.402 indivíduos positivos para o SARS-CoV-2, 0,38% apresentaram infecção bacteriana secundária por *Clostridioides difficile*, contudo 28% dos pacientes que adquiriram tal bactéria evoluíram para óbito (GRANATA *et al.*, 2020).

Além disso, a importância da detecção rápida do agente bacteriano *Mycoplasma pneumoniae* foi discutida no renomado *National Center for Infectious Diseases* em Cingapura (Ásia). Ao analisarem o caso de um jovem chinês (36 anos) positivado e internado devido à Covid-19, relatou-se coinfeção bacteriana por *Mycoplasma pneumoniae*, com intensificação dos sintomas clínicos e prolongamento da permanência do indivíduo no leito da UTI (FAN; LIM; CHONG; CHAN; ONG; KUPERAN, 2020). Dessa forma, entre os agentes bacterianos de maior importância nas infecções pós-Covid-19 reportados nesta revisão são, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridioides difficile* e *Mycoplasma pneumoniae*, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 01. Incidência dos agentes bacterianos dos casos estudados.



Fonte: autores, 2022.

O prolongamento da internação dos pacientes nos leitos de UTI pode gerar um novo problema à saúde. Além do aumento dos gastos, traz a ausência de rotatividade, ou seja, muitos pacientes que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocalete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

necessitarem, também, dos leitos de UTI ficarão em listas de espera e muitas vezes não terão tempo suficiente para serem atendidos. Como visto no Brasil, país que possui vasta área geográfica, diferentes aspectos socioeconômicos e contêm um plano nacional de saúde (SUS), já no início da pandemia enfrentava problemas no âmbito dos leitos de UTI, devido à má organização e distribuição do governo (PALAMIM; MARSON, 2020).

Principais infecções fúngicas pós-Covid-19

Pacientes com Covid-19 em estado crítico possuem maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Além disso, citocinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 também se encontram elevadas, diferentemente da expressão de interferon-gamma (IFN- γ) e células CD4 e CD8, que se encontram reduzidas. Esse cenário aumenta o risco de ocorrência de infecções fúngicas, contribuindo para a ocorrência de aspergilose pulmonar invasiva, candidíase invasiva e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PERMÁN *et al.*, 2020).

Infecções por *Aspergillus* e *Candida* em pacientes com Covid-19 devem ser detectadas precocemente por meio de uma intervenção diagnóstica abrangente, como exame microscópico direto, histopatologia, cultura, (1-3)-Beta-D-glucano, galactomanana e ensaios com base em PCR; para garantir a eficácia de tratamento (SONG; LIANG, 2020).

Estudos realizados com pacientes positivos para Covid-19, admitidos em um hospital em Barcelona-Espanha, encontraram que 7 dos 989 participantes foram diagnosticados com coinfeção fúngica, sendo que 3 apresentaram traqueobronquite por *Aspergillus fumigatus* e 4, apresentaram infecção sanguínea disseminada causada por *Candida albicans*, (n = 2) resultante de infecção no trato urinário e (n = 1) proveniente de infecção intra-abdominal (GARCIA-VIDAL *et al.*, 2021). A baixa quantidade de infecção fúngica invasiva se deve, provavelmente, as poucas broncoscopias e necropsias realizadas nesses pacientes devido ao risco de geração de aerossóis, sugerindo que, na realidade, os casos podem ser mais frequentes. No entanto, quando se há confirmação, é aconselhável a terapia antifúngica precoce (PERMÁN *et al.*, 2020).

Sabe-se que os dados notificados relatam baixas taxas de infecção fúngica em pacientes hospitalizados por Covid-19, entretanto, relatam uso abrangente de antimicrobianos de amplo espectro (RAWSON *et al.*, 2021), o que pode ocorrer devido à dificuldade de diferenciação entre a progressão da Covid-19 e infecções bacterianas e fúngicas (HUTTNER; CATHO; PANO-PARDO; PULCINI; SCHOUTEN, 2020).

Essa incerteza clínica, todavia, pode levar a uma prescrição desnecessária de antimicrobianos e, especialmente no caso do uso de antibióticos, tal conduta contribui para a seleção de patógenos resistentes (RAWSON *et al.*, 2021).

Coinfecções causadas por vírus ou bactérias em pacientes críticos com Covid-19 têm sido bastante descritas em literaturas atuais. O agente fúngico *Aspergillus* é capaz de causar coinfeções especialmente em pacientes em estado grave com Covid-19. Estudos relataram que a taxa de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocalete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

Aspergilose Invasiva Pulmonar aumentou de 19,6% para 33,3% em pacientes com Covid-19, contribuindo para o aumento da necessidade de uso de ventilação mecânica e elevando a taxa de morte para mais de 60% dos casos ($n = 22$), a partir da análise de 34 casos reportados. A espécie *A. fumigatus* foi a mais frequente encontrada, seguida da *A. flavus*, gerando coinfeções fúngicas em pacientes com Covid-19 (LAI; YU, 2020).

Como já discutido anteriormente, há relação entre determinadas citocinas e a maior predisposição às infecções (SAINZ *et al.*, 2007; LAI; YU, 2020). A IL-10 possui um papel chave na regulação de respostas imunes celulares e está envolvida em inúmeras doenças inflamatórias. No caso de pacientes vítimas de H1N1 durante a pandemia de Influenza, altos níveis séricos de IL-6 e IL-10 relacionam-se com a progressão da doença (YU *et al.*, 2021; LAI; YU, 2020). Um modelo de Aspergilose de rato foi relacionado de maneira significativa ao aumento da produção de IL-10, a qual medeia o influxo de células fagocíticas e podem limitar a extensão da destruição do tecido local por *Aspergillus* (CAGLAR *et al.*, 2011; LAI; YU, 2020). Por outro lado, a maior ativação do padrão de resposta Th2, que envolve o aumento de IL-10, ou a diminuição do padrão de resposta Th1, relacionam-se com uma regulação negativa da resposta dos macrófagos, podendo contribuir para o desfecho letal da doença (LAI; YU, 2020), além de aumentar as chances de ocorrência de Aspergilose Invasiva.

Em relação a citocina IL-6, que é uma citocina multifuncional, pode possuir um importante papel no combate à infecção por *Aspergillus*. Pacientes com Aspergilose Pulmonar Invasiva podem apresentar uma redução da responsividade de células T a IL-6 (CAMARGO *et al.*, 2015; LAI; YU, 2020). Contudo, a sinalização excessiva de IL-6 em pacientes com Covid-19 e rinosinusite crônica pode levar a inúmeros efeitos biológicos como síndrome do desconforto respiratório agudo, aumento da permeabilidade dos vasos e problemas cardíacos como arritmias e diminuição da contratilidade miocárdica. Além disso, pacientes não imunocomprometidos com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) podem se tornar mais suscetíveis à infecção pulmonar invasiva por *Aspergillus*, com uma prevalência que pode ultrapassar os 15%. (TUDESQ *et al.*, 2019; LAI; YU, 2020).

A imunomodulação pode ser benéfica associada a uma terapia antiviral. O bloqueio de IL-6 direcionado ao hospedeiro e seu sistema imunológico pode ser efetivo contra Covid-19. A droga Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante anti-receptor de IL-6, que foi aprovado na China em pacientes com pneumonia causada pela Covid-19, SDRA e IL-6 elevada. Um diagnóstico precoce de Rinosinusite Crônica em pacientes com Covid-19 e tratamento precoce utilizando a imunomodulação pode ser benéfico. A intervenção imediata em pacientes com elevados níveis de IL-6 podem ser capaz de prevenir a progressão e complicações da Covid-19. Por outro, a IL-6 pode ser um paradoxo, uma vez que Tocilizumabe pode ser usado no tratamento de Covid-19 como um agente anti-IL-6, mas também pode potencializar a ocorrência de infecção por *Aspergillus* ao reduzir a resposta imune de IL-6 (CAI; SUN; LI; DONG, 2020; LAI; YU, 2020). Desta forma, mais estudos correlacionando



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

a resposta imune e infecção fúngica pós-Covid-19 são necessários, para o entendimento da fisiopatologia.

Resistência antimicrobiana: resistência aos antibióticos e antifúngicos

Em decorrência da doença infecciosa provocada pelo vírus SARS-COV-2, foram demonstrados relatos que as infecções secundárias bacterianas ocorrem frequentemente levando a ocorrência de complicações clínicas e resultados negativos nos quadros dos pacientes (MANOHAR *et al.*, 2020). Essas infecções secundárias se instalam em pacientes com sistema imunológico debilitado ou em pacientes em tratamento por uma infecção primária, como o caso da Covid-19. Com isso, a fim de conter o avanço das coinfeções bacterianas, em casos suspeitos ou confirmados, utiliza-se a terapia antimicrobiana, que consiste no uso de antibióticos na tentativa de inibir o crescimento de microrganismos (RAWSON *et al.*, 2020).

As infecções bacterianas mais encontradas nos casos de Covid-19 foram no âmbito hospitalar, principalmente nas unidades de terapia intensiva, as quais estão relacionadas à contaminação hospitalar, que levam a quadros de pneumonia (SILVA *et al.*, 2021). Embora a origem da Covid-19 seja de caráter viral, alguns protocolos médicos indicam o início do tratamento profilático de antibióticos, uma vez que os sintomas apresentados pelos pacientes requerem esse tipo de medicação (HUTTNER; CATHO; PANO-PARDO; PULCINI; SCHOUTEN, 2020). Assim, as bactérias predominantes nas unidades de terapia intensiva que provocam as infecções são *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *S. aureus* (LANSBURY; LIM; BASKARAN; LIM, 2020). Desse modo, os antibióticos mais utilizados no tratamento dos pacientes internados com Covid-19 foram Azitromicina, Claritromicina, Amoxicilina; que são antibióticos empíricos utilizados em casos leves, e foram utilizados antibióticos de largo espectro, para os casos graves. Entretanto, é importante ressaltar que o uso inadequado desses antibióticos como medida profilática, na tentativa de eliminar uma ampla gama de bactérias, pode estimular a resistência antimicrobiana (HSU, 2020).

A Azitromicina, por exemplo, droga pertencente à classe dos Macrolídeos, é utilizada na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da Covid-19 (IRIARTE, 2020). A principal ação bacteriana contra os macrolídeos é pela alteração do alvo efetor dessa classe nos ribossomos. As bactérias mudam sua conformação e impedem que o macrolídeo se ligue ao ribossomo e assim interrompa a translocação da cadeia peptídica. (IRIARTE, 2020). Um exemplo dessa ação são as bactérias Gram negativas que podem apresentar diferentes porinas em sua membrana celular que impedem a entrada da Azitromicina para o espaço citoplasmático (IRIARTE, 2020).

Dentre os antifúngicos mais utilizados no tratamento da aspergilose pulmonar, tem-se o Voriconazol, seguido da Caspofungina, Isavuconazol e Anfotericina B (LAI; YU, 2020). O Voriconazol e Isavuconazol são especialmente usados em terapias de longo prazo ou como profiláticos para pessoas em situações de risco de adquirirem a doença (WIEDERHOLD; VERWEIJ, 2020). Quanto à



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocalete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

candidíase, estudos demonstram que podem ser utilizados os mesmos antifúngicos da aspergilose (SALEHI *et al.*, 2020).

Os antifúngicos pertencentes à classe dos azóis, como é o caso do voriconazol e isavuconazol, possuem como mecanismo de ação a interrupção da síntese do ergosterol (componente da membrana fúngica), alterando a integridade da membrana e isso se dá através da inativação da enzima 14- α -desmetilase, importante no processo de formação do ergosterol. Esse processo ao final resulta na alteração da permeabilidade da membrana, gerando prejuízos na obtenção nutricional e crescimento do fungo (REZENDE *et al.*, 2017).

Quanto à anfotericina B (AB), é um antifúngico da classe dos polienos, também atuante na membrana fúngica, que altera a permeabilidade e funções de transporte do microrganismo através da formação de poros aquosos (GONÇALVES, 2011). Já a classe das equinocandinas, ao qual pertence a caspofungina, são lipopeptídeos semissintéticos que atuam na parede celular, através da inibição da síntese da proteína β -1,3- glucana, constituinte da parede, o que se dá pela inibição da enzima 1,3- β – glucanase, que atua na formação da proteína. Dessa forma, como resultado, tem-se um desequilíbrio osmótico que enfraquece o fungo, findando em sua morte (REZENDE *et al.*, 2017).

O mecanismo de resistência dos fungos aos azóis, como demonstrado no primeiro caso relatado de aspergilose resistente à respectiva classe de antifúngicos, em pacientes com Covid-19, foi através de uma mutação no gene *cyp51A* presente no fungo. Esse gene codifica a 14- α -desmetilase, local de ação dos azóis, com alterações no processo de formação dessa enzima resultando em prejuízos na ação dos antifúngicos e consequente resistência a eles (MEIJER *et al.*, 2020). Sabe-se que a resistência aos antifúngicos azóis pode se dar em pacientes que fazem uso do medicamento em longo prazo, seja como tratamento ou profilaxia. No caso da aspergilose pode ocorrer em pacientes que possuem condições predisponentes como cavidades pulmonares, uma vez que elas permitem a reprodução assexuada do fungo através do mecanismo de esporulação, entretanto sua colaboração para o processo de resistência não é muito esclarecida (WIEDERHOLD; VERWEIJ, 2020).

Em relação à resistência adquirida pela *Candida*, estudos, realizados no Irã, em pacientes com Covid-19 infectados com candidíase orofaríngea, demonstraram padrão de sensibilidade à maioria dos antifúngicos testados (SALEHI *et al.*, 2020). Porém, sabe-se que o uso crescente dos antifúngicos da classe azol (fluconazol) resultou na resistência, através de uma seleção de espécies menos sensíveis a esses antifúngicos, dentre elas *Pichia kudriavzevii*, *C. dubliniensis* e *C. glabrata* (HAJJEH *et al.*, 2004; SALEHI *et al.*, 2020).

Dessa forma, a resistência bacteriana e fúngica tornou-se um grande desafio, piorando e aumentando a mortalidade de pacientes devido à dificuldade de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo buscou abordar a resposta imune frente à Covid-19, relacionando as infecções secundárias e ao uso de antimicrobianos levando à resistência microbiana. Em relação às



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocalete Balieiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

infecções secundárias, as principais são decorrentes de bactérias como *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Acinetobacter sp*, além de *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Já entre as infecções secundárias por fungos, destacam-se *Aspergillus* e *Candida*. Relatamos, também os tratamentos utilizados ou as medidas profiláticas empregadas para as infecções secundárias. O uso profilático, principalmente de antibióticos, no protocolo de tratamento da Covid-19 tem demonstrado uma crescente resistência bacteriana, piorando o prognóstico dos pacientes. Dessa forma, mais estudos são necessários para demonstrar a correlação da doença com a resistência, contribuindo para a resolução e estabelecendo novos caminhos para tratar patógenos comumente observados em infecções secundárias, a fim de evitar uma crise de saúde devido à resistência microbiana.

REFERÊNCIAS

BEADLING, C.; SLIFKA, M. K. How do viral infections predispose patients to bacterial infections?. **Current opinion in infectious diseases**, v. 17, n. 3, p. 185–191, 2004.

BLANCO-MELO, D. *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. **Cell**, v. 181, n. 5, p. 1036–1045.e9, 2020.

BRASIL. Agência Brasil. Empresa Brasil de Comunicação (Ed.). Organização Mundial da Saúde declara pandemia de coronavírus: atualmente, ao menos 115 países têm casos da doença. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2020-03/organizacao-mundial-da-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em: 19 jul. 2021.

BROGGI, A. *et al.* Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. **Science**, New York, N.Y., v. 369, n. 6504, p. 706–712, 2020.

CAGLAR, K. *et al.* Investigation of interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma expression in experimental model of pulmonary aspergillosis. **Mikrobiyol Bul**, v. 45, n. 2, p. 344-352, 2011.

CAI, S.; SUN, W.; LI, M.; DONG, L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. **Clin Rheumatol**, v. 39, p. 2797–2802, 2020.

CAMARGO, J. F. *et al.* Impaired T Cell Responsiveness to Interleukin-6 in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis. **PLOS ONE**, p. e.0123171, 2015.

CHAUDHRY, B. *et al.* Post COVID-19 MSSA pneumonia. **SAGE open medical case reports**, v. 9, p. 2050313X211005996, 2021.

CONTOU, D. *et al.* Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. **Annals of intensive care**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

CUSUMANO, J. A. *et al.* *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients infected with COVID-19: a case series. **Open forum infectious diseases**, v. 7, n. 11, p. ofaa518, 2020.

DUPLOYEZ, C. *et al.* Pantone-Valentine Leukocidin-Secreting *Staphylococcus aureus* Pneumonia Complicating COVID-19. **Emerging infectious diseases**, v. 26, n. 8, p. 1939–1941, 2020.

FAN, B. E.; LIM, K.; CHONG, V.; CHAN, S.; ONG, K. H.; KUPERAN, P. COVID-19 and mycoplasma pneumoniae coinfection. **American journal of hematology**, v. 95, n. 6, p. 723–724, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

GALVÃO, M. H. R.; RONCALLI, A. G. Factors associated with increased risk of death from covid-19: a survival analysis based on confirmed cases. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

GARCIA-VIDAL, C. *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 83-88, 2021.

GONÇALVES, A. H. (2011). **Mecanismo de ação e toxicidade da anfotericina b no tratamento de micoses**. 2011. 29 f. Monografia (Curso de Especialização de Microbiologia) - ICB Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG., Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-99WH86>. Acesso em: 03 jul. 2021.

GRANATA, G. *et al.* The burden of *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian hospitals (CloVid). **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 12, p. 3855, 2020.

GUO, Yan-Rong. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.

HABAS, K. *et al.* Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert review of anti-infective therapy**, v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.

HAJJEH, R. A. *et al.* Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 4, p. 1519-1527, 2004.

HSU, J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **Bmj**, [S. l.], p. 1-2, 2020.

HUGHES, S. *et al.* Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 10, p. 1395-1399, 2020.

HUTTNER, B. D.; CATHO, G.; PANO-PARDO, J. R.; PULCINI, C.; SCHOUTEN, J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 26, n. 7, p. 808-810, 2020.

IN, Ying-Hui. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-23, 2020.

IRIARTE, D. A. **Resistência Bacteriana aos Macrolídeos: um olhar sobre a azitromicina**. 2020. 15 f. TCC (Graduação em Medicina) - UFSCAR, São Carlos, 2020 Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/13515/TCC.%20Daniel%20Iriarte.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ISER, B. P. M.; SLIVA, I.; RAYMUNDO, V. T.; POLETO, M. B.; SCHUELTER-TREVISOL, F.; BOBINSKI, F. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 3, 2020.

JIA, L. *et al.* Mechanisms of severe mortality-associated bacterial co-infections following influenza virus infection. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 338, 2017.

LAI, C. C.; YU, W. L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 1, p. 46-53, 2020.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA
 Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
 Marcela Bocaete Baileiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

LANSBURY, L.; LIM, B.; BASKARAN, V.; LIM, W. S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266-275, 2020.

LEWANDOWSKI, K. *et al.* *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019: an underestimated problem. **Pol Arch Intern Med**, v. 131, n. 2, p. 121-127, 2020.

LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020.

LI, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003.

LIU, Y. C.; KUO, R. L.; SHIH, S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical journal**, v. 43, n. 4, p. 328-333, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574.

MAJOR, J. *et al.* Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. **Science**, v. 369, n. 6504, p. 712-717, 2020.

MANOHAR, P. *et al.* Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 420, 2020.

MEIJER, E. F. J. *et al.* Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: a case report. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 2, p. 79, 2020.

MELENOTTE, C. *et al.* Immune responses during COVID-19 infection. **Oncoimmunology**, v. 9, n. 1, p. 1807836, 2020.

PACES, J. *et al.* COVID-19 and the immune system. **Physiological research**, v. 69, n. 3, 2020.

PALAMIM, C. V. C.; MARSON, F. A. L. Covid-19—the availability of icu beds in brazil during the onset of pandemic. **Annals of global health**, v. 86, n. 1, 2020.

PERMÁN, J. *et al.* Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 37, p. 41-46, 2020.

QIN, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.

RAWSON, M. T. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2020.

RAWSON, M. T. *et al.* Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 9-11, 2021.

REZENDE, C. *et al.* Mecanismos de ação dos antifúngicos. **Revista unifev: ciência & tecnologia**, v. 2, p. 316, 2017.

RIPA, M. *et al.* Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 3, p. 451-457, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Beatriz Izilda Minante, Giovana Girardi Ticotosti, Isabella Silva Barros,
 Marcela Bocalete Balieiro, Milena Euzébio Rodrigues da Silva, Cristiane Tefé-Silva, Karina Furlani Zoccal

SAINZ, J. *et al.* Interleukin-10 promoter polymorphism as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis. **Immunology Letters**, v. 109, p. 76-82, 2007.

SALEHI, M. *et al.* Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. **Mycoses**, v. 63, n. 8, p. 771-778, 2020.

SILVA, K. M. R. *et al.* Implicações do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 7, p. 1-9, 2021.

SONG, G.; LIANG, G. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. **Micopatologia**, p. 599-606, 2020.

TAN, L. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 1, p. 1-3, 2020.

TROUILLET-ASSANT, S. *et al.* Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 206-208, 2020.

TUDESQ, Jean-Jacques. *et al.* Invasive Pulmonary Aspergillosis in Nonimmunocompromised Hosts. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, p. 540-547, 2019.

TUFAN, A.; GÜLER, A. A.; MATUCCI-CERINIC, M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. **Turkish journal of medical sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 620-632, 2020.

WIEDERHOLD, N. P.; VERWEIJ, P. E. *Aspergillus fumigatus* and pan-azole resistance: who should be concerned?. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 33, n. 4, p. 290-297, 2020.

YANG, L. *et al.* COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 128, p. 1-8, 2020.

YU, X. *et al.* Intensive Cytokine induction in Pandemic H1N1 Influenza Virus Infection Accompanied by Robust Production of IL-10 and IL-6. **PLOS ONE**, p. 9, 2021.

ZHANG, G. *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, 127, p. 104364, 2020.