

Impacto da pandemia de COVID-19 na ocorrência de resistência bacteriana frente aos antimicrobianos - revisão integrativa

Impact of the COVID-19 pandemic on the occurrence of bacterial resistance to antimicrobials - integrative review

DOI:10.34117/bjdv8n7-332

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Edlainny Araujo Ribeiro

Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde (ênfase microbiologia) Pontifícia
Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brasil

Endereço: Av. Brasil, 1435, Alto Paraná, CEP: 68550-325, Redenção - Pará, Brasil

E-mail: dyy_araujo77@hotmail.com

Giovanna Santana Machado

Discente de Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida
(FESAR)

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brasil

Endereço: Av. Brasil, 1435, Alto Paraná, CEP: 68550-325, Redenção - Pará, Brasil

E-mail: gi.1234567890.gs@gmail.com

Joao Victor Albuquerque Tavares

Discente de Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida
(FESAR)

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brasil

Endereço: Av. Brasil, 1435, Alto Paraná, CEP: 68550-325, Redenção - Pará, Brasil

E-mail: joaovictoralbuquerque698@gmail.com

Marcia Juciele da Rocha

Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção (UFPel), Rio
Grande do Sul, Brasil

Instituição: Universidade Federal de Pelotas (UFPel) - Campus Porto

Endereço: Campus Capão do Leão, CEP: 96001-970, Capão do Leão - Rio Grande do
Sul, Brasil

E-mail: marciajr_15@hotmail.com

Ricarda Vieira de Freitas Borges

Discente de Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida
(FESAR)

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brasil

Endereço: Av. Brasil, 1435, Alto Paraná, CEP: 68550-325, Redenção - Pará, Brasil

E-mail: defreitasricarda@gmail.com

Paulo Wictor Lima Rabelo

Discente de Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR)

Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR), Pará, Brasil
Endereço: Av. Brasil, 1435, Alto Paraná, CEP: 68550-325, Redenção - Pará, Brasil
E-mail: paulo.wictor@hotmail.com

RESUMO

A pandemia de COVID-19 trouxe imensuráveis consequências para a sociedade, dentre elas o aumento da resistência bacteriana, um problema de saúde pública mundial. O objetivo dessa investigação foi analisar e descrever as evidências científicas acerca da influência da COVID-19 sobre os índices de resistência bacteriana. Essa pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura por meio das bases de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE), publicadas no período de 2020 e 2021. Um total de 3537 estudos foram identificados e 20 foram incluídos na análise final. As principais complicações associadas à ocorrência de resistência bacteriana em pacientes com COVID-19 destacadas foram o aumento da taxa de mortalidade seguida do aumento no número de coinfeções e hospitalização prolongada. Além disso, o *Staphylococcus aureus* foi o agente mais correlacionado com a resistência bacteriana. Por outro lado, a classe medicamentosa com maior índice de resistência associada citada foi a dos macrolídeos. O principal fator associado à pandemia que contribuiu para o advento da resistência bacteriana foi o uso indiscriminado de antimicrobianos. É preciso salientar a importância da implementação de boas práticas assistenciais como as medidas de *bundles* que incluam gestão e uso racional de antimicrobianos e a busca de evidências científicas para estabelecer condutas médicas mais assertivas, evitando a administração de antimicrobianos de forma inadequada. Dessa forma, será possível minimizar os efeitos da pandemia no que tange os aspectos de resistência bacteriana.

Palavras-chave: infecções por Coronavirus, farmacoresistência bacteriana, gestão de antimicrobianos.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has brought immeasurable consequences for society, including the increase in bacterial resistance, a global public health problem. The objective of this investigation was to analyze and describe the scientific evidence about the influence of COVID-19 on bacterial resistance rates. This research consists of an integrative literature review through the National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Science Direct and Virtual Health Library (BVS/MEDLINE) databases, published in the period 2020 and 2021. A total of 3537 studies were identified and 20 were included in the final analysis. The main complications associated with the occurrence of bacterial resistance in patients with COVID-19 highlighted were the increase in the mortality rate followed by the increase in the number of co-infections and prolonged hospitalization. In addition, *Staphylococcus aureus* was the agent most correlated with bacterial resistance. On the other hand, the drug class with the highest index of associated resistance cited was macrolides. The main factor associated with the pandemic that contributed to the advent of bacterial resistance was the indiscriminate use of antimicrobials. It is necessary to emphasize the importance of implementing good care practices, such as bundle measures that include management and rational use of antimicrobials and the search for scientific evidence to establish more assertive medical practices, avoiding inappropriate

administration of antimicrobials. In this way, it will be possible to minimize the effects of the pandemic in terms of bacterial resistance.

Keywords: Coronavírus infections, drug resistance bacterial, antimicrobial stewardship.

1 INTRODUÇÃO

A doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) causada pelo *SARS-CoV-2* é considerada uma ameaça a saúde global com a capacidade de afetar a vida dos seres humanos em todos os âmbitos de sua existência (CESPEDES; SOUZA, 2020; WHO, 2021). Até o momento foram registrados 276.242.307 casos confirmados da doença no mundo, dentre eles 5.370.000 mortes, destas 617.948 no Brasil (WHO, 2021). Esses dados demonstram que a COVID-19 é a doença mais notável desde a gripe espanhola (MURRAY, 2020). No entanto, ainda há muito o que se esclarecer a respeito do seu tratamento farmacológico específico (STEIN, 2020).

Atualmente, os fármacos comprovados são para o tratamento sintomatológico, como analgésicos para cefaleia e mialgia, antitérmicos, para tratar a febre, e antibióticos, quando há presença de infecções bacterianas comprovadas (ANVISA, 2020; FERNANDES et al., 2021). É válido ressaltar que, por se tratar de um vírus, há barreiras que envolvem a capacidade de identificação como a pluralidade genética e os poucos alvos bioquímicos possíveis para a atuação de um fármaco, o que dificulta a fabricação de um medicamento eficaz (CAO, 2020).

Somando-se a isso, mesmo que as vacinas contra COVID-19 tenham passado por uma série de estágios para avaliação de segurança e eficácia, a disseminação de “*fake news*” inflamam os movimentos antivacina. Isso ocorre devido a divulgação de informações sem embasamento científico, com o intuito de iludir, desinformar e até mesmo manipular a opinião pública por meio de diversos canais de comunicação, em especial, as redes sociais, o que foi denominado “infodemia” (GALHARDI, 2020; PESCARINI et al., 2021).

Diante dessa situação caótica e de incertezas, houve aumento na ocorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos para a prevenção e terapêutica da COVID-19, podendo interferir diretamente no panorama mundial da resistência bacteriana, devido à pressão seletiva exercida (LANGFORD et al., 2021). Uma exemplificação clara desta problemática é o uso indiscriminado de azitromicina, seja por administração em ambiente hospitalar ou por utilização profilática, mesmo sem comprovação científica acerca de sua

funcionalidade para a COVID-19 ou presença de infecção bacteriana em que o antimicrobiano tenha sido devidamente testado (ÁLVAREZ et al., 2020).

Nesse sentido, é preciso considerar que a pandemia pode impactar diretamente nos índices de resistência bacteriana, o que já é considerado um problema grave de saúde pública emergente e mundial. Infecções que eram tratadas com relativa facilidade poderão matar milhões de pessoas até 2050 (REZASOLTANI, 2020; HIRABAYASHI et al., 2021).

Portanto, considerando a mortalidade associada à COVID-19 e os prejuízos à saúde inerentes à ocorrência de resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antimicrobianos, torna-se relevante a realização deste estudo. Pois, contribuirá para elaboração de medidas direcionadas de educação em saúde, a fim de mitigar os índices de resistência bacteriana e os prejuízos associados à saúde dos pacientes. Além de fornecer dados para a literatura acerca da influência da COVID-19 sobre os índices de resistência bacteriana em âmbito global.

Dessa forma, o objetivo dessa investigação foi analisar e descrever as evidências científicas acerca da influência da COVID-19 sobre os índices de resistência bacteriana.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, método que reúne e sintetiza o conhecimento produzido por meio da análise dos resultados evidenciados em estudos primários (SILVA et al., 2020). Para elaborar a revisão, foram executadas algumas etapas: seleção da pergunta de pesquisa, procura nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, análise dos resultados e síntese do conhecimento (FRACAROLLI et al., 2017).

Para a busca foi elaborada a pergunta norteadora utilizando os subsídios necessários para possibilitar a localização dos estudos disponíveis nas bases de dados: *“Quais são os fatores associados ao advento da pandemia de COVID-19 que podem contribuir para elevação dos índices de resistência bacteriana?”* (STILLWELL et al, 2010). As bases utilizadas foram: *National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, *Science Direct* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE)*.

Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso do *booleans* “AND” e “OR”. A tabela 1 demonstra como a busca foi elaborada (FRACAROLLI et al., 2017).

Tabela 1. Descritores e palavras-chave

Descritores:

BVS/ MEDLINE

PUBMED

SCIENCE DIRECT

Palavras-chave:

"Coronavirus infections" AND "Drug resistance bacterial"

"Coronavirus infections" AND "Anti-bacterial agents" AND "Antimicrobial stewardship"

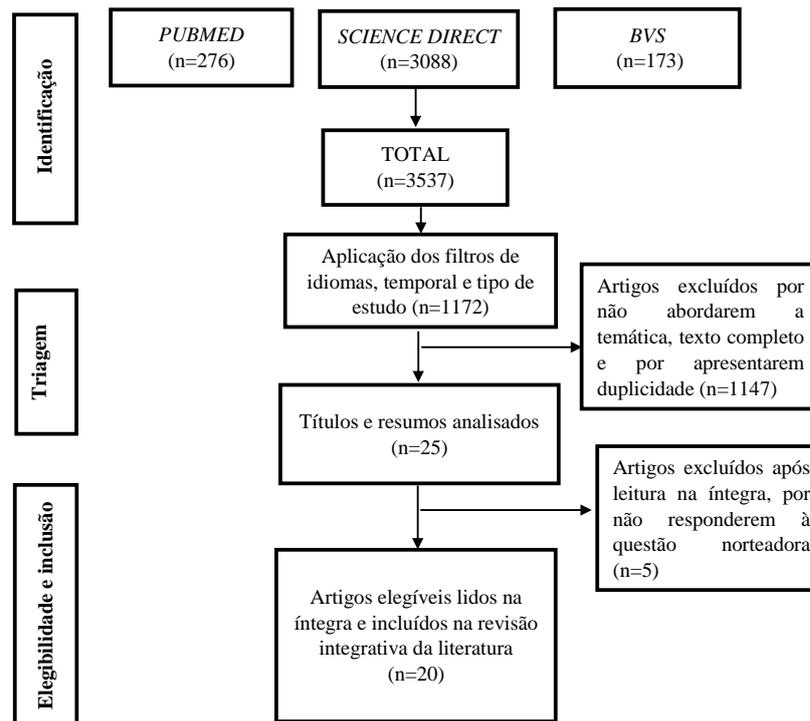
"Betacoronavirus" OR "Antimicrobial stewardship"

Fonte: autoria própria, 2022

Após a pesquisa foram utilizados filtros de idiomas, período e artigos originais disponíveis na íntegra nas bases de dados. Dessa forma, foram incluídos artigos, em acesso aberto, em inglês, publicados nos anos de 2020 e 2021 e que tivessem como foco a correlação entre o aumento da resistência bacteriana e a COVID-19. Posteriormente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para verificar se estavam de acordo com temática abordada. Quando ocorreram dúvidas referentes à inclusão ou exclusão de algum artigo, este foi lido por inteiro de forma a minimizar perdas de publicações pertinentes para a pesquisa (Figura 1).

Os artigos que não se encaixaram dentro dos critérios de seleção já descritos foram excluídos, bem como aqueles que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata. Foram excluídos também editoriais, artigos de opinião, colunas de revistas, relatos de experiência e pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, seguindo as recomendações para obtenção de artigos de alta evidência científica. Foram analisados a identificação da publicação (título, volume, número e ano), autoria, local de realização do estudo, objetivos da pesquisa, método, tipo de estudo e nível de evidência.

Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Autores da pesquisa.

Os artigos incluídos foram classificados quanto aos níveis de evidência (NE) em: nível 1- estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas com prisma; nível 2- ensaios clínicos randomizados controlados; nível 3- ensaios clínicos sem randomização; nível 4- estudos de coorte e caso-controle; nível 5- revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível 6- estudos descritivos ou qualitativos; (MELNYK, 2005). A coleta foi realizada em agosto de 2021 e a análise dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por cinco avaliadores independentes. Os dados extraídos foram colocados em planilha própria.

3 RESULTADOS

O estudo contou com uma amostra de 20 artigos, destes, 20% (4/20) pertenciam ao NE 1, 10% (2/20) ao NE 2, 5% (1/20) ao NE 4, 50% (10/20) ao NE 5 e 15% (3/20) pertenciam ao NE 6. Do total de artigos incluídos 95% (19/20) foram publicados em 2021. Os estudos foram realizados com maior frequência no Reino Unido 25% (5/20), seguido da Índia 15% (3/20) e do Brasil 10% (2/20). E em menor frequência na Austrália, África, Egito, Líbano, Taiwan, Canadá, Arábia Saudita, Espanha, França, Estados Unidos e Eslovênia, representando os outros 50% da pesquisa (Tabela 2).

Além disso, em 19 artigos foi possível evidenciar que a resistência bacteriana é um problema de saúde pública relevante. Todos os artigos (20/20) citaram a correlação entre o advento da pandemia e piora nos índices de resistência bacteriana. As principais complicações associadas à ocorrência de resistência bacteriana em pacientes com COVID-19 destacadas foram o aumento da taxa de mortalidade (35%; 7/20) seguida do aumento no número de coinfeções (30%; 6/20 e hospitalização prolongada (15%; 3/20).

Dentre as cepas mais frequentemente correlacionadas, o *Staphylococcus aureus* foi citado em 75% (15/20) dos artigos analisados, seguido por *Streptococcus pneumoniae* 45% (9/20), *Klebsiella pneumoniae* 40% (8/20), *Mycoplasma pneumoniae* 35% (7/20) e *Acinetobacter baumannii* 30% (6/20). A classe medicamentosa com maior índice de resistência associada citada foi a dos macrolídeos, como a azitromicina 20% (4/20).

Em relação ao principal fator associado à pandemia que contribuiu para a ocorrência de coinfeção por bactérias multirresistente ou resistentes em pacientes internados com COVID-19, destacou-se o uso inadequado de antimicrobianos em 80% (16/20) das literaturas analisadas, aumento da prescrição de antimicrobianos 25% (5/20) e dificuldade na administração dos medicamentos e adesão ao tratamento 15% (3/20).

A resolução frequentemente citada pelos estudos foi o uso racional de antimicrobianos com base em evidências científicas 90% (18/20), seguida pela necessidade de criação de padrão de manejo antimicrobiano em 30% (6/20) e a implantação de estratégias de combate a propagação de bactérias nos centros de saúde 20% (4/20).

Tabela 2. Caracterização dos artigos incluídos na revisão.

Título	Ano	NE	Objetivos	País	Fatores inerentes a COVID-19 e associados a ocorrência de resistência bacteriana	Resolução Sugerida
Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? (GHOSH; BORNMAN; ZAFER, 2021)	2021	1	Discutir as preocupações crescentes do uso excessivo de antibióticos em pacientes com COVID-19, destacando o papel das coinfeções bacterianas nesses pacientes.	África e Egito	Automedicação e o uso exacerbado de biocidas e desinfetantes.	Monitorar o tratamento de pacientes com COVID-19 com o intuito de evitar uso de antibióticos desnecessário.
Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis (LANGFORD et al., 2021)	2021	1	Estimar a prevalência e os fatores associados à prescrição de antibióticos em pacientes com COVID-19.	Canadá	Uso desproporcionalmente alto de antibióticos em pacientes com COVID-19.	Manejar adequadamente os antimicrobianos é necessário para ajudar a mitigar o impacto do COVID-19 na resistência antimicrobiana.
Impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in low- and middle-income countries. A systematic review (RAMBLIERE et al., 2021)	2021	1	Fornecer uma visão geral de administração em massa de medicamentos/ administração sistemática de medicamentos em países de baixa e média renda, incluindo indicações, antibióticos usados e, se investigados, níveis de resistência antimicrobiana ao longo do tempo.	França	Uso indiscriminado, aumento da prescrição de antibióticos.	Implementar diretrizes para avaliação de resistência bacteriana no contexto de administração de medicamentos em massa e sistemática são extremamente necessárias, incluindo abordagens integrativas que incorporam metodologias padronizadas para avaliação de resistência bacteriana.
The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections (O'TOOLE, 2021)	2021	5	Revisar dados recentes que indicam a ocorrência de infecções bacterianas de início hospitalar, incluindo isolados resistentes a antibióticos, em pacientes com COVID-19	Austrália	Uso empírico de antibióticos de amplo espectro documentado em pacientes com COVID-19, sem evidência de infecção bacteriana.	Intensificar as medidas de proteção e controle de infecção com intuito de prevenir a transmissão da COVID-19 e reduzir a incidência de infecções bacterianas associadas aos cuidados de saúde (IRAS).

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 (KHURANA et al., 2021)	2021	6	Determinar a prevalência e os perfis de infecções secundárias em pacientes nas instalações do COVID-19 no norte da Índia.	Índia	O uso excessivo de antibióticos profiláticos.	Realizar programas de manejo antimicrobiano focado no tratamento ideal com base em relatórios de cultura microbiológica.
Azithromycin Use in COVID-19 Patients: Implications on the Antimicrobial Resistance (SEABRA et al., 2021)	2021	5	Analisar o uso de azitromicina em pacientes com COVID-19 e suas implicações na resistência antimicrobiana.	Brasil	Consumo desnecessário de antibióticos.	Evitar o uso desnecessário da azitromicina, reduzindo o uso irracional dos antimicrobianos.
Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy (CHEDID et al., 2021)	2021	1	Relatar as informações disponíveis na literatura sobre frequência, indicações, tipos de uso de antibióticos, duração e sua eficácia em pacientes infectados com Covid-19.	Líbano	Uso inadequado de antibióticos.	Realizar pesquisas adicionais para determinar as indicações do uso de antibióticos em pacientes com Covid-19.
Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic (LAI et al., 2021)	2021	5	Analisar o aumento da resistência antimicrobiana durante a pandemia de COVID-19.	Taiwan	A ausência de diagnóstico definitivo, prescrição inadequada, não adesão ou má compreensão das diretrizes globais e internacionais para o uso de antimicrobianos.	Intensificar medidas de controle de infecção como uso de máscara e boas práticas de higiene das mãos. Implementar pacotes de cuidados de prevenção de infecção dentro do hospital. Evitar o uso desnecessário de antibióticos para pacientes com COVID-19 leve e monitorar os padrões de resistência antimicrobianos.
Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance	2021	5	Fornecer uma visão geral dos fatores durante a pandemia que podem influenciar a resistência antimicrobiana e recomendações para o uso de antibióticos, coleta	Reino Unido	O uso generalizado de antibióticos de amplo espectro em pacientes com COVID-19 e à escassez na disponibilidade de EPI contribuem para a	Aprofundar os estudos referentes ao uso racional de antibióticos.

(RODRIGUEZ-BAÑO et al., 2021)			de dados, vigilância e administração, pesquisa e política.		transmissão de bactérias multirresistentes.	
Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial (PRINCIPLE TRIAL COLLABORATIVE GROUP, 2021)	2021	2	Avaliar a eficácia e segurança da azitromicina como tratamento independente para pacientes com COVID-19 na comunidade.	Reino Unido	Uso inadequado de antibiótico	Realizar ensaios clínicos randomizados para avaliar medicamentos durante a pandemia da COVID-19 e, dessa forma, diminuir o uso de medicamentos ineficazes que, no caso da azitromicina, podem contribuir para outros problemas de saúde pública, como resistência antimicrobiana.
Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications (KNIGHT et al., 2021)	2021	5	Analisar como as mudanças devido ao COVID-19 em termos de uso de antimicrobianos, prevenção de infecções e sistemas de saúde afetam o surgimento, transmissão e carga de resistência antimicrobiana.	Reino Unido	Diagnóstico equivocado e prescrição errada.	Realizar estratégias de vacinação e testes rápidos podem reduzir a carga da COVID-19 e evitar o uso excessivo de antimicrobianos.
The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics (O'TOOLE, 2021)	2021	5	Descrever os principais determinantes complexos da resistência antimicrobiana e fornecer novos <i>insights</i> sobre possíveis estratégias de intervenção para combater a resistência antimicrobiana, incluindo nas pandemias atuais e futuras.	Arabia Saudita	Aumento do consumo de antimicrobianos.	Realizar intervenções inovadoras que promovam e incentivem a produção de vacinas e com isso, evite o uso excessivo de antimicrobianos.
Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic (CANTÓN; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020)	2021	5	Descrever a resistência antimicrobiana atual em microrganismos Gram-negativos ESKAPE e sua situação nas UTIs, a implicação dos chamados	Espanha	Uso indiscriminado de antibióticos que favorece o aparecimento e a rápida disseminação desses microrganismos.	Realizar estudos sobre o impacto da pandemia de COVID-19 no consumo de antimicrobianos e executar o acompanhamento de

			clones de alto risco (HiRCs) envolvidos na disseminação da resistência antimicrobiana, bem como a relevância da pandemia de COVID-19 em o potencial aumento de resistência.			culturas de vigilância em pacientes infectados com SARS-CoV-2 admitidos em UTIs, são necessários para esclarecer o impacto do uso de antimicrobianos na resistência bacteriana durante a pandemia.
Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021)	2021	2	Avaliar a segurança e eficácia da azitromicina em pacientes internados no hospital com COVID-19.	Reino Unido	Uso indiscriminado de agentes antimicrobianos.	Controlar o uso de antimicrobianos por meio de estudos aprofundados acerca de seu uso racional.
The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2 (MAHONEY et al., 2021)	2021	5	Analisar as possíveis resistências emergentes a antibióticos após a resposta global ao SARS-CoV-2	EUA	Automedicação, prescrição inadequada, descarte inadequado e não adesão do paciente.	Aumentar o financiamento para pesquisas de novos desinfetantes e terapias alternativas para combater a propagação de microrganismos, evitando o uso desnecessário de antibióticos.
Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. (BEOVIC et al., 2020)	2020	6	Investigar as práticas de prescrição de antibióticos em a pacientes com COVID-19.	Esloveni	Uso generalizado de antibióticos de amplo espectro em pacientes com COVID-19	Implementar princípios de gestão antimicrobiana para mitigar as consequências negativas da terapia antibiótica inadequada.
Coalescence of co-infection and antimicrobial resistance with SARS-CoV-2 infection: The blues of post-COVID-19 world.	2021	5	Avaliar a coalescência da coinfeção atual ao lado do COVID-19 e a resistência antimicrobiana pós-pandêmica devido ao alto uso contínuo de	Índia	Uso generalizado de antibióticos.	Implementar projetos para manejo antimicrobiano a fim de reduzir o uso desnecessário de antibióticos e infecções

(MAZUMDER et al., 2021)			medicamentos para o tratamento de COVID-19.			causadas por bactérias altamente resistentes aos antimicrobianos.
Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study (RUSSELL et al., 2021)	2021	4	Descrever coinfeções confirmadas microbiologicamente e infecções secundárias, e uso de antimicrobianos, em pacientes internados com COVID-19.	Reino Unido	Aumento no uso de antibióticos e falha generalizada da administração antimicrobiana.	Realizar estudos prospectivos com amostragem microbiológica padronizada e abrangente antes do tratamento antimicrobiano faz-se necessário para evitar uso desnecessário de antibióticos, além disso, intervenções devem ocorrer para padronizar o manejo antimicrobiano.
New threatening of SARS-CoV-2 coinfection and strategies to fight the current pandemic (GOEL et al., 2021)	2021	5	Fornecer uma visão profunda sobre como o COVID-19 e a resistência antimicrobiana (AMR) estão inter-relacionados e as possíveis implicações e estratégias atuais para combater a pandemia em curso.	Índia	Aumento na utilização de desinfetante para as mãos, uso exacerbado de antibióticos e uso de antibiótico para prevenir infecções.	Desenvolvimento de nanoagentes virais para o combate do vírus no corpo, além de enfatizar a importância da vacinação para o combate do vírus e consequente diminuição do uso de antibióticos, diminuindo a relação entre a COVID-19 e a resistência bacteriana.
Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital (GASPAR et al., 2021)	2021	6	Avaliar a suscetibilidade aos antimicrobianos para infecções associadas à saúde na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário no período pré e pós-COVID-19.	Brasil	As prescrições excessivas de antimicrobianos.	Promover medidas preventivas que estimulem o uso racional de antimicrobianos e estratégias multiprofissionais para a prevenção de infecções relacionadas à saúde.

Fonte: autoria própria, 2022. NE: Nível de Evidência.

4 DISCUSSÃO

É evidente que preditores associados a resistência bacteriana foram exacerbados durante a pandemia (LANGFORD et al., 2021). E isso pode ser associado a ocorrência de prescrição indiscriminada de antimicrobianos mesmo havendo evidências científicas que asseguram a ineficácia desses medicamentos contra a infecção viral causada pelo SARS-COV-2 (RAWSON et al., 2020; CDC, 2021; LANGFORD et al., 2021). Assim, a pandemia cursa com uma alta taxa de uso empírico de antimicrobianos de amplo espectro por vezes utilizados para prevenção de infecções bacterianas secundárias sem confirmação por exames microbiológicos (RUSSELL et al., 2021).

Contribuindo para indisponibilidade de medicamentos para tratamento de infecções bacterianas devido a ocorrência de maior pressão seletiva e expressão de genes que configuram resistência antimicrobiana (GOEL et al., 2021). Apesar de em média 3,5% dos pacientes realmente necessitarem de antibióticos, há relatos que na prática a prescrição desses medicamentos é maior, cerca de 72% dos pacientes recebem antibióticos (O'TOOLE, 2021).

Semelhante a isso, uma revisão de literatura evidenciou que 88,3% (476/539) dos pacientes com COVID-19 foram tratados com antibióticos de amplo espectro. Conseqüentemente, o uso de antibióticos aumentou substancialmente em muitos ambientes, possibilitando a aceleração do processo evolutivo bacteriano para expressão de mecanismos de resistência bacteriana, assim como já ocorreu após a ocorrência de outras pandemias (RAWSON et al., 2020; MOJICA et al., 2022).

Nesse sentido, é preciso salientar que a resistência bacteriana é um problema de saúde pública atual e futuro, pois, resulta em milhões de mortes anuais. Antes da pandemia e considerando o número de óbitos relacionados à resistência bacteriana, estimou-se que a mortalidade poderia chegar a 10 milhões anualmente até 2050 (O'NEILL, 2014). Entretanto, com advento da pandemia essa tendência pode ter sido acelerada devido aumento do uso de antimicrobianos (MAHONEY et al., 2021; O'TOOLE, 2021).

Esse fato pode implicar na maior detecção e disseminação de bactérias oportunistas como *S. aureus*, *Enterobacter sp.*, *A. baumannii*, *Enterococcus faecium*, *K. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* pertencentes ao grupo ESKAPE. Esses patógenos incidem em ambientes hospitalares com características claras de resistência aos antimicrobianos, resultando em altas taxas de morbimortalidade (BARBERATO-FILHO et al., 2020).

Corroborando o achado desta revisão, pesquisa recente demonstrou que há diferenças expressivas na incidência de infecções causadas por bactérias multirresistentes quando os períodos pré-pandêmico e pandêmico da COVID-19 são comparados, especialmente no que tange as infecções causadas por *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) (LAI et al., 2021; POLLY et al., 2021).

Esse fato também foi elucidado de forma clara em um hospital de São Paulo, revelando elevações notáveis no perfil epidemiológico de resistência bacteriana a antimicrobianos utilizados como últimos recursos terapêuticos para infecções graves causadas por bactérias multirresistentes. Foi evidenciado que de janeiro de 2018 a julho de 2020 a densidade de incidência (1000 pacientes/dia) para amostras positivas de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos aumentou de 10,4 para 35, já os isolados de *K. pneumoniae* apresentaram aumento na taxa de resistência à Polimixina B de 5% para 50% (GASPAR et al., 2021).

Dessa forma essas alterações devem ser consideradas para o manejo terapêutico mais assertivo de Infecções Relacionadas aos Serviços de Saúde (IRAS) e principalmente quando são associadas a pacientes graves como os que apresentam complicações da COVID-19. Assim como nesta pesquisa, estudo de coorte retrospectivo mostrou que a resistência à azitromicina foi a resistência antimicrobiana mais comum (51,4%), a maioria deles relacionados a infecções do trato respiratório superior (SEABRA et al., 2021; LAI et al., 2021; VALE DE MACEDO et al., 2021).

A maior frequência de resistência aos macrolídeos evidenciada nesta pesquisa pode ser justificada pela ocorrência de terapêutica antimicrobiana prolongada ou de forma inadequada, durante a pandemia de COVID-19, resultando em maior detecção de cepas com perfil de resistência como o *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* e *Haemophilus spp a esses medicamentos* (SEABRA et al., 2021).

A origem dessa resistência é cromossomal ou plasmidial, e seus mecanismos são alterações no sítio receptor da porção 50S do ribossomo bacteriano, principalmente na molécula da porção 23S do RNA, presença de enzimas inativadoras de macrolídeos, como as fosfotransferases, modificação do sítio de ligação ao ribossomo para o gene *erm* e bombas de efluxo *Mef*, em especial *Mef(A)* e *Mef(E)*. O que dificulta, assim, o tratamento assertivo e melhor prognóstico (FYFE, 2016; MEIER, 2019; IRIARTE, 2020).

Logo, é preciso destacar os diversos fatores que contribuíram para piora do panorama associado a resistência bacteriana e conseqüentemente a pior evolução dos pacientes (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021; PRINCIPLE TRIAL

COLLABORATIVE GROUP, 2021; CHEDID et al., 2021). Estudo realizado nos Estados Unidos evidenciou que dos 71 pacientes com COVID-19 e infecções/colonizações secundárias causadas por bactérias multirresistentes (MDRs), 97% receberam antibióticos antes da primeira cultura e 32% dos pacientes evoluíram ao óbito, demonstrando a urgência de estratégias terapêuticas baseadas em evidências científicas bem como, a execução das recomendações de boas práticas assistenciais (PATEL et al., 2021).

Além disso, o cenário de pandemia mostrou que a prescrição de antibióticos em muitos contextos passou a definir os cuidados quando faltam habilidades, capacidade laboratorial, recursos financeiros e tempo, se tornando o cerne da problemática. E isso tem como consequência o aumento do risco de mortalidade para os pacientes assistidos (KNIGHT et al., 2021). Como fora demonstrado em uma análise realizada no Brasil que revelou aumento de 4 vezes na mortalidade de pacientes que receberam doses inadequadas de medicamentos ($p=0,031$), evidenciando a influência dos erros de prescrição na taxa de mortalidade mesmo antes da pandemia (SOUZA-OLIVEIRA et al., 2016).

Portanto, é preciso salientar a importância da implementação de boas práticas assistenciais validadas como as medidas de *bundles* que incluam gestão e uso racional de antimicrobianos, precauções de contato, monitoramento de coinfeções ou infecções através de culturas microbiológicas, auditoria e feedback de medidas, formulação de indicadores, higienização das mãos, educação continuada e limpeza ambiental (LAI et al., 2021; MAZUMDER et al., 2021).

5 CONCLUSÕES

Dessa forma, foi possível observar que dentre as consequências da pandemia de COVID-19 está o aumento ou alterações no perfil epidemiológico de resistência bacteriana aos antimicrobianos. Tal efeito tem como principal alicerce a alta taxa de utilização de antimicrobianos de forma indiscriminada, seja com intuito profilático ou de tratamento da COVID-19 sem patologias bacterianas secundárias comprovadas por exames microbiológicos.

À vista disso, faz-se necessário conhecer mais acerca da resistência bacteriana e seus mecanismos, adquirindo conhecimento sobre o tratamento e principalmente sobre a prevenção de infecções multirresistentes por meio de estudos científicos mais aprofundados sobre a temática. Além disso, são imprescindíveis campanhas voltadas a

conscientizar o público-sociedade civil e da saúde sobre o uso indiscriminado dos antimicrobianos, a fim de mitigar os prejuízos à saúde, sociais e econômicos associados.

REFERÊNCIAS

BARBERATO-FILHO, S. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Americas: systematic review and metanalysis of prevalence in food-producing animals. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en la Región de las Américas: revisión sistemática y metanálisis de la prevalencia en la actividad agropecuaria*. **Revista panamericana de salud publica [Pan American journal of public health]**, v. 44, p. e48, 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.48>

BEOVIĆ, B. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. **The journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3386–3390, 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa326>

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, 2020. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000755>

CAO, B. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787–1799, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>

CESPEDES, M. DA S.; SOUZA, J. C. R. P. DE. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 66, n. 2, p. 116–123, 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116>

CHEDID, M. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. **Journal of infection and public health**, v. 14, n. 5, p. 570–576, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001>

ECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, v. 397, n. 10274, p. 605–612, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)

FERNANDES, I. DO A. et al. Principais aspectos e medidas profiláticas da COVID-19 no Brasil. **ABCS Health Sciences**, v. 46, p. e021311, 2021. <https://doi.org/10.7322/abcshs.2021069.2004>

FRACAROLLI, I. F. L.; OLIVEIRA, S. A. DE; MARZIALE, M. H. P. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 6, p. 651–657, 2017. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201700086>

FYFE, C. et al. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 10, 2016. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025395>

GALHARDI, C. P. et al. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, n. suppl 2, p. 4201–4210, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.28922020>

GASPAR, G. G. et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary

hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e00902021, 2021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0090-2021>

GHOSH, S.; BORNMAN, C.; ZAFER, M. M. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? **Journal of infection and public health**, v. 14, n. 5, p. 555–560, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.011>

GOEL, N. et al. New threatening of SARS-CoV-2 coinfection and strategies to fight the current pandemic. **Medicine in drug discovery**, v. 10, n. 100089, p. 100089, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100089>

HIRABAYASHI, A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance of antimicrobial resistance. **The journal of hospital infection**, v. 117, p. 147–156, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.011>

IRIARTE, D. DE A. **Resistência bacteriana aos Macrolídeos: um olhar sobre a Azitromicina**. 2020. Monografia (Conclusão de Curso) – Curso de Medicina, São Carlos, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/13515?show=full>> Acesso em: 13 jun. 2022.

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**, v. 39, n. 2, p. 147–153, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.014>

KNIGHT, G. M. et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. **eLife**, v. 10, 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.64139>

LAI, C.-C. et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. **International journal of antimicrobial agents**, v. 57, n. 4, p. 106324, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>

LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, p. 520–531, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>

MAHONEY, A. R. et al. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. **iScience**, v. 24, n. 4, p. 102304, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102304>

MAZUMDER, P. et al. Coalescence of co-infection and antimicrobial resistance with SARS-CoV-2 infection: The blues of post-COVID-19 world. **Case Studies in Chemical and Environmental Engineering**, v. 3, n. 100093, p. 100093, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2021.100093>

MEIER, M. A. et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: A patient-level meta-analysis of randomized trials. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 69, n. 3, p. 388–396, 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy917>

Melnyk, B.m. and Fineout-Overholt, E. (2005) Making the case for evidence-based practice. In Melnyk, B.m. and Fineout-Overholt, E., Eds., **evidence-Based Practice**

in **Nursing & Healthcare. A Guide to Best Practice, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia.** - references - scientific research publishing. Disponível em: <[https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=938118](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=938118)>. Acesso em: 13 jun. 2022.

MOJICA, M. F. et al. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. **The Lancet infectious diseases**, v. 22, n. 1, p. e28–e34, 2022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30868-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30868-9)

MURRAY, A. K. The novel Coronavirus COVID-19 outbreak: Global implications for antimicrobial resistance. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 1020, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01020>

O'TOOLE, R. F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 12, p. 1772–1776, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.001>

PATEL, A. et al. Rapid spread and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in COVID-19 patient care units. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 4, p. 1234–1237, 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204036>

PESCARINI, J. M. et al. Métodos para avaliação da efetividade de vacinas para COVID-19 com ênfase em abordagens quase-experimentais. **Ciencia & saude coletiva**, v. 26, n. 11, p. 5599–5614, 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.18622021>

POLLY, M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American journal of infection control**, v. 50, n. 1, p. 32–38, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>

PRINCIPLE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. **Lancet**, v. 397, n. 10279, p. 1063–1074, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X)

Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/protocolo-de-manejo-clinico-da-covid-19-na-atencao-especializada/>>. Acesso em: 13 jun. 2022.

RAMBLIÈRE, L. et al. Impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in low- and middle-income countries? A systematic review. **International journal of antimicrobial agents**, v. 58, n. 1, p. 106364, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106364>

RAWSON, T. M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

REZASOLTANI, S. et al. Antimicrobial resistance as a hidden menace lurking behind the COVID-19 outbreak: The global impacts of too much hygiene on AMR. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 590683, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590683>

RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, M. et al. COVID-19: Clouds over the antimicrobial resistance landscape. **Archives of medical research**, v. 52, n. 1, p. 123–126, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.010>

RODRÍGUEZ-BAÑO, J. et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 10, p. 1122–1129, 2021. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab048>

RUSSELL, C. D. et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. **The Lancet. Microbe**, v. 2, n. 8, p. e354–e365, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)

SEABRA, G. et al. Azithromycin use in COVID-19 patients: Implications on the antimicrobial resistance. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 21, n. 8, p. 677–683, 2021. <https://doi.org/10.2174/156802662108210319145317>

SILVA, R. A. DA et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, p. 607–623, 2020. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>

SOUZA-OLIVEIRA, A. C. et al. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 437–443, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.06.006>

STEIN, C et al. **ANTIBIOTICOTERAPIA PARA COVID-19 SEM EVIDÊNCIA DE INFEÇÃO BACTERIANA. Revisão sistemática rápida.** Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097780/rs_rapida_antibioticoterapia_covid_19.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2022.

STILLWELL, S. B. et al. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice: A key step in evidence-based practice. **The American journal of nursing**, v. 110, n. 3, p. 58–61, 2010. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000368959.11129.79>

VALE DE MACEDO, G. H. R. et al. Interplay between ESKAPE pathogens and immunity in skin infections: An overview of the major determinants of virulence and antibiotic resistance. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 148, 2021. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020148>

WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 13 jun. 2022.