

**O aumento da resistência bacteriana durante a pandemia por Covid-19**

**Bacterial resistance increase during the pandemic by Covid-19**

**Mayor resistencia bacteriana durante la pandemia de Covid-19**

Amanda Costa Feitosa

Pós-Graduanda pela Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto.

Redenção, Pará. E-mail: amandacostafeitosa21@gmail.com. ORCID:0000-0002-7474-9132.

## Resumo

O objetivo da pesquisa é avaliar artigos que abordem o aumento da resistência bacteriana durante a pandemia por COVID-19, com o intuito de reunir dados e evidências que atestem esse aumento e alertem para um possível cenário de pandemia bacteriana. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa. Foram utilizadas todas as publicações que possuíam dados de aumento da resistência bacteriana durante os anos de 2020 e 2021. Os Resultados foram tabulados para melhor comparação e discussão. Resultados: Foram selecionados um total de 13 artigos utilizando-se os descritores: COVID-19, Coinfecção bacteriana, Resistência bacteriana, Síndrome respiratória Aguda, nos idiomas português, inglês e espanhol. Discussão: *A. baumannii* e *K. pneumoniae* foram os principais patógenos causadores de coinfeções. O real impacto dessas prescrições na resistência antimicrobiana global ainda é incerto e provavelmente distribuído de maneira irregular nas áreas de maior população. A utilização exacerbada de antibióticos em pacientes com COVID-19 possui potencial de aumentar grandemente essa ameaça à saúde pública, especialmente em locais onde a resistência já atinge proporções alarmantes como a China, Itália e Estados Unidos. Conclusões: É evidente a necessidade de manter um foco maior em investigar e documentar essas infecções, principalmente entre pacientes com COVID-19 dado à sua extrema fragilidade.

**Palavras-chave:** COVID-19. Coinfecção bacteriana. Resistência bacteriana. Síndrome respiratória Aguda.

## ABSTRACT

The objective of the research is to evaluate articles that address the increase in bacterial resistance during the COVID-19 pandemic, in order to gather data and evidence that attest to this increase and warn of a possible scenario of a bacterial pandemic. Methods: This is an integrative review with a qualitative approach. All publications that had data on increased bacterial resistance during the years 2020 and 2021 were used. Results were tabulated for better comparison and discussion. Results: A total of 13 articles were selected using the descriptors: COVID-19, Bacterial coinfection, Bacterial resistance, Acute respiratory syndrome, in Portuguese, English and Spanish. Discussion: *A. baumannii* and *K. pneumoniae* were the main pathogens causing co-infections. The actual impact of these prescriptions on global antimicrobial resistance is still uncertain and is probably unevenly distributed in areas of greater population. The exacerbated use of antibiotics in patients with COVID-19 has the potential to greatly increase this threat to public health, especially in places where resistance has already reached alarming proportions such as China, Italy and the United States. Conclusions: The need to maintain a greater focus on investigating and documenting these infections is evident, especially among patients with COVID-19 given their extreme fragility.

**Keywords:** COVID-19. Bacterial coinfection. Bacterial resistance. Acute respiratory syndrome.

## ABSTRACTO

El objetivo de la investigación es evaluar artículos que aborden el aumento de la resistencia bacteriana durante la pandemia de COVID-19, con el fin de recopilar datos y evidencias que acrediten este aumento y

adviertan sobre un posible escenario de pandemia bacteriana. Métodos: Esta es una revisión integradora con un enfoque cualitativo. Se utilizaron todas las publicaciones que tenían datos sobre el aumento de la resistencia bacteriana durante los años 2020 y 2021. Los resultados se tabularon para una mejor comparación y discusión. Resultados: Se seleccionaron un total de 13 artículos utilizando los descriptores: COVID-19, Coinfección bacteriana, Resistencia bacteriana, Síndrome respiratorio agudo, en portugués, inglés y español. Discusión: *A. baumannii* y *K. pneumoniae* fueron los principales patógenos causantes de coinfecciones. El impacto real de estas prescripciones sobre la resistencia global a los antimicrobianos aún es incierto y probablemente esté distribuido de manera desigual en áreas de mayor población. El uso exacerbado de antibióticos en pacientes con COVID-19 tiene el potencial de aumentar en gran medida esta amenaza para la salud pública, especialmente en lugares donde la resistencia ya ha alcanzado proporciones alarmantes, como China, Italia y Estados Unidos. Conclusiones: Es evidente la necesidad de mantener un mayor enfoque en investigar y documentar estas infecciones, especialmente entre los pacientes con COVID-19 dada su extrema fragilidad.

**Palabras clave:** COVID-19. Coinfección bacteriana. Resistencia bacteriana. Síndrome respiratorio agudo.

## INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de saúde pública na década atual é a resistência bacteriana, responsável por ocasionar milhares de mortes por ano. A preocupação atual com a temática em consonância com o uso indiscriminado dos antibióticos durante a pandemia da COVID-19, que vem sendo tratada muitas vezes com antimicrobianos. A infecção é ocasionada pela presença do novo Coronavírus, SARS-CoV-2, um vírus de RNA, de caráter zoonótico, descoberto no final de 2019 após um surto de pneumonia desconhecida em Wuhan, na China<sup>1</sup>.

O quadro de pneumonia é responsável por induzir o uso dos antibióticos no tratamento da doença, devido as semelhanças dos sintomas, mesmo que não houvesse sinais ou confirmações de coinfeção bacteriana<sup>2</sup>. Além de utilização no meio hospitalar, os antibióticos também tem sido utilizados pela população em geral, em forma de automedicação, impulsionadas pelas notícias falsas que circulam nas mídias sociais e indicações de profissionais em geral<sup>3</sup>.

Dados da Organização Mundial de Saúde do ano de 2020 concluíram que somente uma minoria ínfima dos pacientes infectados pelo novo vírus desenvolve uma coinfeção pulmonar bacteriana o que pode justificar antibioticoterapia. Apesar disso, em mais da metade dos casos de internação por COVID-19 há prescrição de antimicrobianos, independente da confirmação de infecção bacteriana<sup>4</sup>. Visto que tais microrganismos possuem alta capacidade para adquirir resistência é de fundamental importância o controle para que não ocorra uma nova epidemia, desta vez ocasionada por bactérias resistentes a todas as classes de antimicrobianos<sup>3</sup>.

No Brasil, o número de pacientes internados em estado grave e por longos períodos aumentou de maneira drástica durante a pandemia, aumentando de maneira proporcional ao tempo de internação, o risco de infecção hospitalar. Conseqüentemente, houve aumento no uso de antibióticos, o que eleva a pressão seletiva sobre as bactérias formando um cenário que favorece a disseminação da resistência, agravando muito mais um problema de alto impacto na saúde pública<sup>4</sup>.

Em agosto de 2020 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou uma Nota Técnica orientando a respeito da prevenção e controle da disseminação de bactérias resistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia, ressaltando que os antibióticos não são indicados no tratamento de rotina da Covid-19, que é ocasionado por um vírus<sup>5</sup>.

O tratamento sintomático das infecções por COVID-19 compreende o controle da febre, dor, tosse seca e náusea sendo utilizados antipiréticos, analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos baseados em indicação clínica e de acordo com o quadro de cada paciente e

contraindicações. Para os casos de analgesia e febre o mais recomendado consiste em dipirona e paracetamol, tendo a OMS recomendado evitar o uso de ibuprofeno<sup>6</sup>. Para pacientes com síndrome Respiratória Aguda (SRAG) recomenda-se uso de anticolinérgicos como brometo de ipratrópio bem como anticoagulantes para aqueles com predisposição ao tromboembolismo. Até o momento não existem evidências suficientes e de alta qualidade que atestem terapia farmacológica específica para a COVID-19<sup>7</sup>.

No entanto, quando o paciente é acometido por SRAG os sintomas coincidem com os da pneumonia por agentes bacterianos<sup>8</sup>. Especialmente para os pacientes internados em unidade de terapia intensiva em uma fase mais tardia da infecção por COVID-19, há o risco de superinfecção por bactérias hospitalares, as quais costumam ser resistentes a uma ou mais classes de antimicrobianos<sup>9</sup>. O desenvolvimento de pneumonia bacteriana é facilitado pelo sistema imunológico enfraquecido pelo SARS-CoV-2, agravado ainda mais pelo uso de dispositivos invasivos, tais como a ventilação mecânica. Em tais dispositivos ocorre formação de um biofilme bacteriano, um dos principais mecanismos facilitadores da pneumonia bacterianas, sendo as principais bactérias relacionadas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus aureus*<sup>10</sup>.

O objetivo da pesquisa é avaliar artigos que abordem o aumento da resistência bacteriana durante a pandemia por COVID-19, com o intuito de reunir dados e evidências que atestem esse aumento e alertem para um possível cenário de pandemia bacteriana.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa. Sua abordagem implica que tudo o que for realizado será qualificado para melhor demonstração dos resultados obtidos pela pesquisa. Foram utilizadas todas as publicações que possuíam dados de aumento da resistência bacteriana durante os anos de 2020 e 2021, utilizando as bases científicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of medicine (PUBMED), PERIODICOS, SCIENCE DIRECT, Biblioteca Virtual em saúde – (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Cochrane Library, HighWire Press, Scopus e Elsevier. Os Resultados foram tabulados para melhor comparação e discussão.

## RESULTADOS

Foram selecionados um total de 13 artigos (tabela 1) nas bases de dados mencionadas utilizando-se os descritores: COVID-19, Coinfecção bacteriana, Resistência bacteriana, Síndrome

respiratória Aguda, nos idiomas português, inglês e espanhol. Onde obteve-se os seguintes artigos descritos na tabela 1 e discutidos em forma de tópicos.

Tabela 1: Publicações utilizadas na pesquisa

<b>AUTORES</b>	<b>ARTIGOS</b>	<b>ANO</b>
Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A	Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing.	2020
Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP.	Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting.	2020
Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR.	Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis.	2021
Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S.	Bacterial co-infections with SARS-CoV-2.	2020
Ginsburg AS, Klugman KP	COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics.	2020
Ukuhor HO	The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics.	2020
Mahmoudi H.	Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19.	2020
Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y.	Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis.	2020
Ramadan HK, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, Hosni A, Hassany SM, Medhat MA	Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt.	2020

Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L	Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball.	2020
Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S	Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance?	2020
Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, Doyle C, O'Riordan R, Bergin C, Bannan C	Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection.	2020
Pierce J, Stevens MP.	COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications	2021

## DISCUSSÃO

Cerca de 75% dos pacientes alvo dos estudos analisados receberam antibioticoterapia. A taxa de prescrição foi elevada nas faixas etárias mais avançadas e naquelas com maior gravidade da doença, com enfoque na ventilação mecânica, geralmente relacionadas com infecções fatais<sup>11</sup>. É perceptível a discrepância entre a prevalência de coinfeções e o número de prescrições de antimicrobianos sendo este último significativamente maior, sugerindo que um grande número de prescrições de antibióticos é desnecessário, aumentando o risco de danos evitáveis, incluindo eventos adversos, colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* e resistência aos antimicrobianos<sup>12</sup>.

*A. baumannii* e *K. pneumoniae* foram os principais patógenos causadores de coinfeções, sendo que a mortalidade relacionada a esses dois patógenos sempre foi alta, o que justifica a alta mortalidade dos pacientes que foram acometidos por COVID-19 e adquiriam coinfeção por uma dessas bactérias. A pneumonia prevaleceu mediante outras infecções o que pode ser relacionado a perda de função defensoria das vias aéreas após a infecção por SARS-CoV-2<sup>13</sup>. Procedimentos invasivos como intubação orotraqueal e ventilação mecânica durante a hospitalização foram as principais causas relacionadas a coinfeção bacteriana. Sepsis foi relatada em cerca de 27% dos pacientes, geralmente seguindo a infecção pulmonar e ocasionada pelo mesmo patógeno isolado em amostras pulmonares<sup>14, 15, 16</sup>.

Em comparação com infecções por Influenza vírus as taxas de coinfeção bacterianas são maiores, porém há muito mais prescrições de antibióticos em pacientes com SARS-CoV-2 do que naqueles com influenza<sup>17,18</sup>. Enquanto cerca de 23% dos pacientes hospitalizados desenvolvem uma infecção bacteriana o uso de antimicrobianos ultrapassa e muito essa expectativa<sup>19</sup>.

O real impacto dessas prescrições na resistência antimicrobiana global ainda é incerto e provavelmente distribuído de maneira irregular nas áreas de maior população<sup>20</sup>. No entanto, a

utilização exacerbada de antibióticos em pacientes com COVID-19 possui potencial de aumentar grandemente essa ameaça à saúde pública, especialmente em locais onde a resistência já atinge proporções alarmantes como a China, Itália e Estados Unidos. Claramente, há uma necessidade de orientação e diretrizes consistentes sobre quais pacientes com COVID-19 seriam beneficiados dos antibióticos empíricos, e em que pacientes os riscos da terapia antibacteriana excedem os benefícios<sup>21</sup>.

Os fatores identificados como potenciais indutores de risco de infecções multirresistentes foram o aumento da transferência de pacientes causada pela pandemia, utilização prévia de antibióticos de amplo espectro antes da admissão hospitalar, a presença de coinfeção bacteriana invasiva prévia e a gravidade geral necessitando de suporte de oxigenação. Em pacientes submetidos à tratamento hemodialítico a colonização por bacilos gram-negativos multirresistente é frequente associando-se a uma probabilidade de mais de dez vezes para infecções que estão associadas a um risco aumentado de morte<sup>22, 23</sup>.

### CONCLUSÃO

É evidente a necessidade de manter um foco maior em investigar e documentar essas infecções, bem como a adoção de medidas que visem controlar a prescrição de antimicrobianos, principalmente entre pacientes com COVID-19 dado à sua extrema fragilidade, provavelmente ligada a mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, e sua necessidade de permanência na UTI.

Não houve conflitos de interesse durante a pesquisa.

### REFERÊNCIAS

1. Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020.
2. Wang X et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 6, 2020.
3. Huttner B, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 7, p. 808-810, 2020.
4. Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe. *World Health Organization, Europa*, v. 1, n. 1, p. 1-1, nov./2020. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>. Acesso em: 20 mai. 2021.
5. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 07/2020 ORIENTAÇÕES PARA PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES POR SARS-cov-2 (COVID-19) DENTRO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE – 23/07/2021

6. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
8. Corrêa AC, Costa AN, Lundgren F, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J Bras Pneumol*. 2018; 44[5]:405-425 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562018000000130>.
9. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(2):266-275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473235>.
10. Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Reports Medicine*. 2021, 100229 April. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100229>.
11. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530. PMID: 32358954; PMCID: PMC7197596.
12. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603803; PMCID: PMC7320692.
13. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, Daneman N, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33418017; PMCID: PMC7785281.
14. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, Dashtbin S, Jalalifar S, Mohammadzadeh R, Teimoori A, Tari K, Salari M, Ghiasvand S, Kazemi S, Yousefimashouf R, Keyvani H, Karampoor S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct;72(10):2097-2111. doi: 10.1002/iub.2356. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770825; PMCID: PMC7436231.
15. Ginsburg AS, Klugman KP. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Health*. 2020 Dec;8(12):e1453-e1454. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30444-7. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33188730; PMCID: PMC7833845.
16. Ukuhor HO. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health*. 2021 Jan;14(1):53-60. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.018. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33341485; PMCID: PMC7831651.
17. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control*. 2020 Dec 17;15:Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370. PMID: 33391970; PMCID: PMC7747008.
18. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 22;9(1):153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1. PMID: 32962731; PMCID: PMC7506844.
19. Ramadan HK, Mahmoud MA, Aburahma MZ, Elkhawaga AA, El-Mokhtar MA, Sayed IM, Hosni A, Hassany SM, Medhat MA. Predictors of Severity and Co-Infection Resistance

Profile in COVID-19 Patients: First Report from Upper Egypt. *Infect Drug Resist.* 2020 Oct 5;13:3409-3422. doi: 10.2147/IDR.S272605. PMID: 33116660; PMCID: PMC7547142.

20. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Dec;23:398-400. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.004. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242674; PMCID: PMC7682477.

21. Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *Am J Infect Control.* 2020 Sep;48(9):1129-1130. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.192. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32603851; PMCID: PMC7320258.

22. Townsend L, Hughes G, Kerr C, Kelly M, O'Connor R, Sweeney E, Doyle C, O'Riordan R, Bergin C, Bannan C. Bacterial pneumonia coinfection and antimicrobial therapy duration in SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *JAC Antimicrob Resist.* 2020 Sep;2(3):dlaa071. doi: 10.1093/jacamr/dlaa071. Epub 2020 Aug 25. Erratum in: *JAC Antimicrob Resist.* 2020 Dec 08;2(4):dlaa095. PMID: 32864608; PMCID: PMC7446659.

23. Pierce J, Stevens MP. COVID-19 and antimicrobial stewardship: lessons learned, best practices, and future implications. *Int J Infect Dis.* 2021 Dec;113:103-108. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.001. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34624517; PMCID: PMC8491953.