

RESISTÊNCIA MICROBIANA ASSOCIADA AO COVID-19

Marina Morena Chagas Regis¹

Natália Freire de Carvalho²

Camilla Andrade Silva Valença³

Sona Jain⁴

Biomedicina



cadernos de
graduação

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

A resistência microbiana desenvolvida durante o período pandêmico é um fator que poderá ter consequências adversas na saúde global a curto e longo prazo, com interferências diretas no futuro dos tratamentos empíricos e na forma como tais medicamentos serão administrados nas próximas décadas. O objetivo deste estudo é informar sobre como o período da pandemia acarretou diversas consequências relacionadas à resistência microbiana. Os dados apresentados neste trabalho foram coletados através de PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect; foram elaborados temas como o aumento no uso de antimicrobianos, alterações na microbiota oral e intestinal, surgimento de cepas multirresistentes, aumento de casos de coinfeções bacterianas em pacientes infectados com o vírus do COVID-19 e aumento no número de infecções por *Acinetobacter baumannii* durante a pandemia. A partir desses resultados, conclui-se que o quadro de multirresistência bacteriana foi agravado pela pandemia do COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE

Antimicrobianos. Resistência Bacteriana. COVID-19. Microbiota. *Acinetobacter Baumannii*. Coinfecção. Brasil.

ABSTRACT

The microbial resistance developed during the pandemic period is a factor that could have adverse consequences on global health in the short and long term, with direct interference in the future of empirical treatments and in the way such drugs will be administered in the coming decades. The objective of this study is to inform about how the pandemic period had several consequences related to microbial resistance. The data presented in this work were collected through PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and ScienceDirect; topics such as the increase in the use of antimicrobials, changes in the oral and intestinal microbiota, the emergence of multidrug-resistant strains, an increase in cases of bacterial coinfections in patients infected with the COVID-19 virus and an increase in the number of infections by *Acinetobacter baumannii* during pregnancy were elaborated. From these results, it is concluded that the bacterial multidrug resistance picture was aggravated by the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS

Antimicrobials. Bacterial resistance. COVID-19. Microbiota. *Acinetobacter Baumannii*. Coinfection. Brazil.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta do COVID-19 se originou em 2019, com as primeiras notificações em Wuhan, China. Mas a pandemia de fato começou de janeiro a fevereiro de 2020 quando ocorreram surtos na China. Em fevereiro e março, a infecção estava se espalhando no Irã e depois na Europa. Em seguida foi a vez dos EUA, os países da América Latina, a Índia e demais países. Com a disseminação do vírus veio o aumento do número de pessoas hospitalizadas de infecções e óbitos (LIVERMORE *et al.*, 2021).

O alto número de pacientes hospitalizados e internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) interferiu significativamente na transmissão e no caos gerado pela pandemia. Como não se esperava por algo dessa magnitude, os hospitais além de não terem preparo para receber tantas pessoas, não havia profissionais devidamente orientados para esta situação em específico. A alta circulação de cepas bacterianas dentro do ambiente hospitalar também dificultou a identificação de sintomas causados por COVID-19 ou outras infecções bacterianas secundárias.

Durante a pandemia alguns elementos essenciais como medicamentos, tornaram-se escassos e conseqüentemente houve um aumento da demanda hospitalar de analgésicos, relaxantes musculares, anestésicos e de agentes antimicrobianos. Separadamente, desencadeou-se um colapso econômico global grave e generalizado com um aumento drástico nos níveis de pobreza em todo o globo (PELFRENE *et al.*, 2021).

O período pandêmico resultou em uma enorme pressão sobre os sistemas, recursos de saúde e assistência social de forma global. A importância da prevenção de infecções e controle por meio de medidas como higiene das mãos, distanciamento e autoisolamento foram agora enfatizados mundialmente. É importante considerar as consequências que o COVID-19 trouxe a curto e longo prazo sobre o uso de antimicrobianos e infecções resistentes a medicamentos. A vacinação foi identificada como um potencial intervenção chave para reduzir o uso desses medicamentos e, portanto, infecções resistentes aos mesmos (RAWSON *et al.*, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 é responsável por insuficiência respiratória aguda, muitas vezes exigindo internação em UTIs e suporte respiratório. Pacientes críticos com infecção por SARS-CoV-2 são submetidos a ventilação mecânica e acessos venosos periféricos e centrais, muitas vezes responsáveis por desenvolvimento de coinfeções hospitalares por bactérias multirresistentes (MDR). A resistência bacteriana aos antibióticos tornou-se uma questão urgente para a segurança ambiental, uma vez que, as bactérias são organismos modificáveis as quais podem tornar-se resistentes a novos agentes terapêuticos (AURILIO *et al.*, 2021).

Estudos recentes relataram um aumento injustificável do uso de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19, apesar das recomendações de uso serem apenas em casos de coinfeção bacteriana ou fúngica. O impacto do uso excessivo dessas terapias na resistência microbiana pode ser uma consequência adversa indireta da pandemia (GUISADO-GIL *et al.*, 2020).

A resistência antimicrobiana, nas últimas duas décadas, tem crescido de modo que foi reconhecida como uma ameaça mais urgente que a saúde global e desenvolvimento econômico. Em ambientes com alta taxa de prescrição de antimicrobianos, como enfermarias de medicina e unidades de terapia intensiva, infecções por bactérias de difícil tratamento são cada vez mais associadas à mortalidade elevada e a custos hospitalares elevados (SEGALA *et al.*, 2021).

A comprovação do uso de antibióticos de amplo espectro tem levado à seleção de bactérias cada vez mais resistentes à maioria das formas modernas desses medicamentos. A corrida para desenvolver novas classes de antibióticos é, muitas vezes, contrabalançada pela evolução igualmente rápida de formas resistentes de bactérias. Uma vez que existem poucas opções terapêuticas no caso de uma infecção por bactérias resistentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca como as medidas preventivas são a estratégia mais eficiente para enfrentar a ascensão dos organismos MDR (BENTIVEGNA *et al.*, 2021).

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram delimitadas as seguintes etapas: identificação do tema, seleção da problemática a ser resolvida com a pesquisa e adequação dos artigos aos objetivos estabelecidos. Os artigos selecionados foram relacionados a infecções causadas pelo COVID-19, visando evidenciar sua contribuição para o surgimento de cepas multirresistentes.

A coleta de dados ocorreu entre os meses de março e maio de 2022, utilizando as bases de dados da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienceDirect. Foram selecionados artigos tendo como idioma principal a língua inglesa. A pesquisa foi realizada utilizando os descritores em "covid", "bacterium", "antibiotic" e "resistance" todos na área de Ciência da Saúde (DeCS), associados a temáticas de interesse.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 AUMENTO NO USO DE ANTIMICROBIANOS

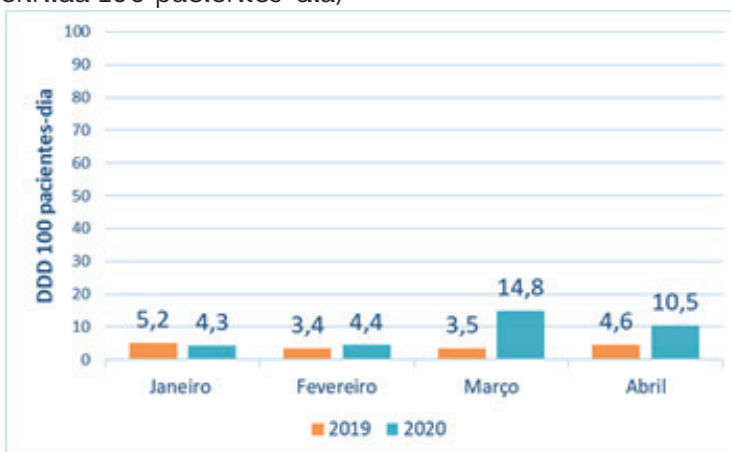
Desde os primeiros casos mais graves de pneumonias causadas pelo vírus SARS-CoV-2, foram instauradas diversas medidas de controle para os países como forma de proteção da população contra o vírus de alta e rápida contaminação. O uso de máscaras, atenção à higienização das mãos, distanciamento social, dentre outros, foram formas de conter ao máximo o vírus que foi identificado em Wuhan, China (RAWSON *et al.*, 2020)

Contudo, o número de casos de internação nas UTIs cresceu abundantemente. Grande parte dos pacientes que não foram hospitalizados, não utilizaram antibióticos como forma de tratamento/prevenção contra o vírus. Já os pacientes hospitalizados, foram medicados com antibióticos utilizados para casos de pneumonia, como amoxicilina/clavulanato raramente detectados com alguma infecção bacteriana (ABELENDALONSO *et al.*, 2020).

O hospital centro público da Catalunha exerceu um estudo transversal comparativo dos anos de 2019 e 2020 no período entre 1º de janeiro e 30 de abril. De acordo com os autores, à medida que a pandemia progrediu, o uso de antibióticos aumentou significativamente se comparado ao ano anterior. Durante o primeiro pico (março 2020), o uso de amoxicilina/clavulanato aumentou drasticamente em relação ao tratamento empírico com antibióticos em pacientes diagnosticados com COVID-19 (FIGURA 1).

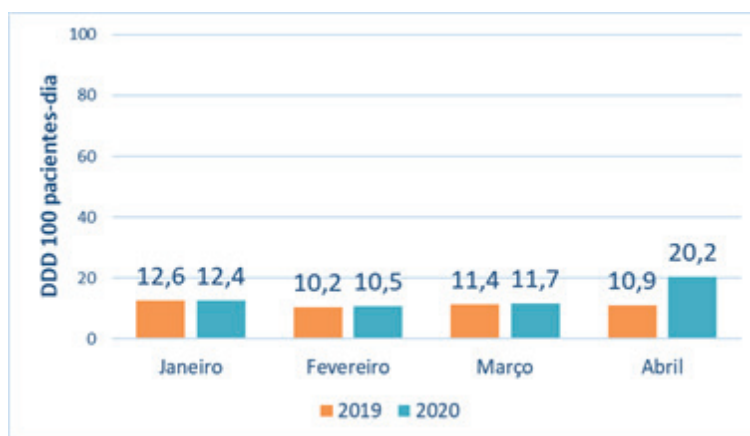
Entretanto, verificou-se que durante o segundo pico (abril 2020) foram prescritos principalmente antibióticos de amplo espectro (FIGURA 2). O primeiro e segundo picos e o uso desses antibióticos está ligado diretamente nas fases em que a pandemia ocorreu. O primeiro momento corresponde a fase empírica de todos os casos de COVID-19 e as altas taxas de internação e o segundo momento concentra-se em acumulação de pacientes mais graves nas UTI (ABELENDALONSO *et al.*, 2020).

Figura 1 – Gráfico de barras representativo da administração de amoxicilina e clavulanato de 2019 e 2020 e a quantidade de pacientes tratados (Dose Diária Definida 100 pacientes-dia)



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 2 – Gráfico de barras representativo da administração de antibióticos de amplo espectro (cefepima, piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem e ertapenem) de 2019 e 2020 e a quantidade de pacientes tratados (Dose Diária Definida 100 pacientes-dia)



Fonte: Dados da pesquisa.

Pan e outros autores (2020) relatou um estudo realizado pela Solidarity da Organização Mundial de Saúde (OMS) que recrutou mais de 3.500 pacientes em diferentes países comparando quatro diferentes tratamentos: remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir e interferon beta-1a como padrão para pacientes com sintomas do coronavírus. Os resultados não foram agradáveis, as mortes chegaram a 301 de 2.743 pacientes em uso de remdesivir, 104 de 947 pacientes em uso de hidroxiclороquina, 148 de 1.399 em uso de lopinavir e 243 de 2.050 em uso de interferon beta-1a, sendo assim,

nenhum desses fármacos diminuiu definitivamente a mortalidade, reduziu o início da ventilação ou duração dos pacientes no hospital.

Em maio de 2020, o Lancet publicou um estudo afirmando que os pacientes tratados com hidroxicloroquina tinham mais chances de morrer no hospital e sofrer arritmias cardíacas do que os pacientes que não faziam o uso do medicamento. Pesquisadores também concluíram que o medicamento não possuía benefício clínico para pacientes internados com COVID-19. Ainda assim, alguns hospitais optaram pelo uso de hidroxicloroquina juntamente com a azitromicina, mesmo sem que seus mecanismos de ação sejam contestados e tal terapia já esteja em desuso.

Rawson e colaboradores (2020) avaliaram o uso de azitromicina e antivirais como lopinavir, ritonavir e remdesivir como potenciais terapias diretas para uso em casos de síndrome respiratória aguda SARS-CoV-2, e concluíram que ainda são, porém os necessários mais ensaios para obter resultados conclusivos. Além disso, foi notado que coinfeções bacterianas não são abundantes e mesmo assim as taxas de prescrição de antimicrobianos são altas. Foram utilizados como embasamento 1007 resumos através do MEDLINE, EMBASE e Web Science incluindo artigos apresentando dados clínicos de pacientes infectados pelo coronavírus.

Nestes casos, chegam a 72% o número de pacientes hospitalizados que receberam algum tipo de antimicrobiano, sendo 8% apenas detectados com alguma infecção bacteriana. Cerca de 84,7% a cada 72 pacientes brasileiros hospitalizados receberam antibióticos de forma intravenosa (TEICH *et al.*, 2020). Os principais sintomas gripais da infecção por SARS-CoV-2 se assemelham a pneumonias bacterianas comuns no dia a dia das comunidades, sendo um dos principais motivos para a prescrição de antibióticos, além da falta de tratamentos e incertezas sobre o vírus.

O aumento de Enterobacteriaceae Resistente a Carbapenem (CRE) causado principalmente pela superlotação de UTIs, alta necessidade de cuidados intensivos, contato direto com o paciente, necessidade de aumento no número de profissionais, muitas vezes inexperientes são também fatores de relevância quando se trata do aumento do uso de antibióticos (TIRI *et al.*, 2020).

Guisado-Gil e outros autores (2020) realizaram um estudo no Hospital Universitario Virgen del Rocio (Sevilha, Espanha), de atendimento terciário, onde foi avaliado o consumo de antimicrobianos num período de 20 dias. Pode-se dizer que o aumento será uma consequência adversa indireta da pandemia. O objetivo do estudo em si é para que possa ser mostrado como o impacto do COVID-19 afetou o uso de antimicrobianos e as taxas de incidência e mortalidade por infecções de corrente sanguínea (BSI) causada por organismos multirresistentes (MDR).

Foi feita uma tabela representando os resultados ao longo da pandemia do COVID-19 no consumo de antimicrobianos, o qual mostra que houve um crescimento de +3,5% por semana desde o início da pandemia até a 15ª semana. A partir desse momento até final do estudo, foi observada uma redução semanal de -6,4%. Quanto à tendência mundial, após as 15 semanas manteve-se uma variação semanal estável de +0,6% por semana. Tem-se como resultados, que a frequência de tratamento antibacteriano empírico de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e pneumonia em admissão hospitalar foi de 33,7%, que equivale a 95 dos 282 pacientes.

3.2 ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA HUMANA

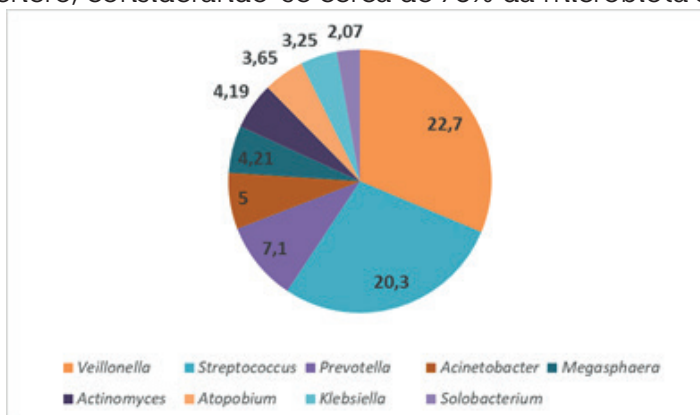
O covid-19 está relacionado diretamente a infecções pulmonares, assim seria óbvio relatar alterações na microbiota oral de indivíduos contaminados. Foi encontrado RNA de SARS-CoV-2 em fezes humanas e células epiteliais intestinais (enterócitos) expressando receptores ACE2 (WU *et al.*, 2020), que são expressos também nos rins e trato gastrointestinal, os quais são tecidos conhecidos por abrigar o SARS-CoV-2 (HARMER *et al.*, 2002).

Além disso, houve muitas constatações de pacientes com quadro diarreico, o que sugere possibilidade do envolvimento do eixo intestino-pulmão, podendo-se associar a alterações na microbiota intestinal (CHAN *et al.*, 2020). Além do fator de mudança na microbiota intestinal, a correlação intestino-pulmão está presente nesse quadro, pois a alteração das bactérias intestinais devido ao uso de antibióticos aumenta a susceptibilidade a infecções (LOOFT; ALLEN, 2012).

Para fazer um rastreamento da microbiota orofaríngea e alterações mutagênicas ligadas ao COVID-19 foram colhidas 88 amostras de swab orofaríngeo no Hospital Provincial de Heilongjiang, Suihua First Hospital e no Suihua Cancer Hospital, onde pacientes foram categorizados por quadros de pneumonia e coronavírus. A principal composição do grupo COVID-19 em níveis de porcentagem de gênero foram: *Veillonella* (22,7%), *Streptococcus* (20,3%), *Prevotella* (7,1%), *Acinetobacter* (5%), *Megasphaera* (4,21%), *Actinomyces* (4,19%), *Atopobium* (3,65%), *Klebsiella* (3,25%) e *Solobacterium* (2,07%), compreendendo-se 75% da microbiota salivar no grupo COVID-19 (FIGURA 3).

Além disso, foi feita a análise de expressão diferencial das espécies bacterianas entre pacientes com COVID-19 ou gripe e pacientes saudáveis para comparar a diversidade microbiana desses grupos. Entre os pacientes com COVID, os casos mais críticos apresentaram diminuição significativa na riqueza de espécies, enquanto os pacientes não críticos não apresentaram tanta mudança em comparação ao grupo saudável, concluindo que não houve mudanças drásticas na diversidade microbiana entre pacientes críticos e não críticos, mas sim entre pacientes críticos e saudáveis (SHENGLI *et al.*, 2021).

Figura 3 – Gráfico mostrando a composição do grupo COVID-19 em níveis de porcentagem de gênero, considerando-se cerca de 75% da microbiota salivar



Fonte: Dados da pesquisa.

O desenvolvimento das técnicas de sequenciamento metagenômico de próxima geração permite a investigação de patógenos novos ou mistos (vírus de RNA e DNA, bactérias e fungos) diretos de amostras originais (SHI *et al.*, 2018). Foi realizado um metatranscriptoma para fluido de lavagem broncoalveolar de oito pacientes com SARS-CoV-2, 25 pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e 20 controles saudáveis. O número de variantes intra-hospedeiro em pacientes infectados por SARS-CoV-2 foi de 1-4, entretanto, poucas variantes foram associadas na população como polimorfismo, resultando em uma seleção purificadora envolvida na transmissão do vírus.

Embora não exista alto risco de transmissão de variantes intra-hospedeiro, a possibilidade não deve ser negligenciada. A microbiota dos pacientes com SARS-CoV-2 foi semelhante à da PAC, predominada por patógenos ou com altos níveis de bactérias comensais orais e respiratórias superiores. A forma como o SARS-CoV-2 evolui *in vivo* afeta sua virulência, infectividade e transmissão, embora a transmissão de variantes intra-hospedeiro não seja definida é importante haver vigilância da população e alterações clínicas que possam estar associadas (SHEN *et al.*, 2020).

3.3 SURGIMENTO DE COINFEÇÃO E CEPAS BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES

Durante pandemias passadas e em surtos de vírus respiratórios, infecções secundárias bacterianas e fúngicas foram causas comuns de morbidade e mortalidade geral, mas o impacto dessas infecções durante o COVID-19 permanece em estudo. Alguns estudos relatam que 14% - 44% dos pacientes desenvolvem infecção secundária, o que certamente contribui para piores desfechos clínicos, maior tempo de internação e maiores taxas de mortalidade. No entanto, outros estudos sugerem que a taxa real de coinfeção é relativamente baixa em 3,5%, e a taxa de infecção secundária em pacientes hospitalizados é de 14,3%.

Independentemente das taxas reais de coinfeção e infecção secundária, os antibióticos são quase certamente prescritos em excesso, com uma prevalência estimada de 74,6%. Com as internações prolongadas e a ventilação mecânica para alguns pacientes com COVID-19, assistência médica e as taxas de infecções associadas aumentaram, com um aumento de infecções por patógenos multirresistentes (MDR). O tratamento da coinfeção tem contribuído devido a um aumento substancial na prescrição de antibióticos globalmente, muitas vezes uso de antimicrobianos de amplo espectro. Isso, por sua vez, está associado com um grande impacto no surgimento de infecções bacterianas MDR em todo o mundo (POLLY *et al.*, 2021).

Essa resistência antimicrobiana é reconhecida como uma ameaça pública com urgência cada vez maior. Estima-se que até o ano de 2050 tal resistência seja responsável por 10 milhões de mortes. Os pacientes com COVID-19 foram meritoriamente tratados com antibióticos profiláticos de amplo espectro a fim de prevenir e tratar possíveis infecções secundárias (KARATAS *et al.*, 2021).

Os antimicrobianos são prescritos para o manejo de coinfeção bacteriana presumida ou confirmada diretamente relacionada ao COVID-19, ocorrendo concomitantemente no momento da infecção, ou associados aos cuidados de saúde, como admissão prolongada aos cuidados críticos. O impacto da pandemia na prescrição de antimicrobianos e na resistência antimicrobiana permanece em grande parte desconhecido (RAWSON *et al.*, 2020). De acordo com Bongiovanni e colaboradores (2022), o aumento na duração da terapia antimicrobiana para o controle das complicações respiratórias oriundos de infecções por COVID-19 pode ter tido um impacto devastador no controle da infecção.

No geral, como a pandemia de COVID-19 ainda está em andamento e a transferência de pacientes para a UTI continua, o uso de antibióticos aumentará assim como o desenvolvimento e transmissão de cepas MDR nos sistemas de saúde. Assim, quando houver a probabilidade de uma infecção por uma bactéria de baixa periculosidade, o tratamento com antibiótico de pacientes com COVID-19 deve ser reavaliado e descontinuado se não for necessário. Antibióticos devem ser reservados para pacientes com as apresentações respiratórias mais graves.

Para diminuir as chances de pneumonia adquirida no hospital e associada ao ventilador na UTI, a maioria dos pacientes com COVID-19 foram tratados empiricamente com antibióticos. Os princípios da administração de antibióticos devem ser considerados, mas no caso de pacientes gravemente doentes, a preocupação com a pandemia obrigou os médicos a iniciar o tratamento com antibióticos. O estudo mostra que 88,3% dos pacientes infectados com COVID foram tratados com antibióticos de amplo espectro, incluindo cefalosporinas de terceira geração (FATTORINI *et al.*, 2020).

Foi observado durante a atual pandemia, a administração de antibióticos sendo frequentemente usada para COVID-19 pacientes internados na UTI. Enquanto os cientistas tentam entender e controlar a pandemia de COVID-19, seria fundamental preparar-se para o efeito da atual e futura pandemia de infecções bacterianas secundárias, resultantes da resistência microbiana oriunda do uso indiscriminado de antibióticos. Dados emergentes mostram que mais de 90% dos pacientes com COVID-19 recebem drogas antibacterianas.

Esse rápido aumento do uso de antibióticos pode causar uma forte pressão seletiva sobre patógenos bacterianos para desenvolver resistência, levando ao aumento da incidência de infecções bacterianas resistentes a medicamentos nos anos subsequentes à pandemia de COVID-19. Estima-se que 10 milhões de pessoas podem morrer de uma infecção bacteriana resistente a antibióticos no ano de 2050. Contudo, tal previsão pode ser alterada e encurtada devido ao impacto devastador da pandemia do COVID-19 e o uso de antibióticos.

Os antibióticos não atuam diretamente nas infecções virais, mas nas infecções respiratórias virais muitas vezes levam a coinfeções bacterianas. A atual pandemia destaca a necessidade de compreender a relação complexa entre infecções virais e bacterianas. É importante ressaltar também que em pacientes que foram tratados com doses de antibióticos pode haver mais coinfeções associadas a bactérias resistentes (MIRZAEI *et al.*, 2020).

3.4 INFECÇÕES CAUSADOS POR *ACINETOBACTER*

A *Acinetobacter baumannii* é uma bactéria gram negativa, estritamente aeróbica, não fermentadora, catalase positiva e oxidase negativa. Ela é considerada um patógeno oportunista além de ser um organismo nosocomial desafiador que é considerado uma ameaça emergente à saúde pública. *A. baumannii* pode causar infecções graves, incluindo pneumonia nosocomial, infecções da corrente sanguínea, infecções de feridas, infecções do trato urinário e meningite (BALKHAIR *et al.*, 2019).

As cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos (CRAB) estão listadas como um patógeno resistente a antibióticos de “ameaça urgente”. Juntamente com a resistência aos antibióticos, a capacidade de *A. baumannii* de sobreviver por períodos prolongados em um ambiente hospitalar potencializa ainda mais a disseminação nosocomial, particularmente em unidades de terapia intensiva (UTI) e instalações de cuidados de longo prazo (ECKARDT *et al.*, 2022). O surto da doença de COVID-19 representou mais um desafio para o controle de organismos multirresistentes em hospitais. Surtos nosocomiais desses organismos, como CRAB, foram bastante relatados durante a pandemia de COVID-19 (WONG *et al.*, 2021).

Segundo o estudo de Dias e outros autores (2021), a densidade de incidência de *A. baumannii* aumentou significativamente em 2020, no Brasil. Esse fato teve uma forte correlação com a densidade de incidência de COVID-19. Sinalizando uma disseminação clonal persistente de CRAB com uma mudança significativa de tendência após a pandemia de COVID-19. No mesmo ano foi observado o aumento do consumo de polimixinas, embora não tenha mostrado correlação significativa com CRAB ou COVID-19. Esse achado pode estar relacionado ao aumento da prescrição empírica desse antibiótico, impulsionado pelo aumento das infecções por CRAB.

Os patógenos relacionados ao COVID-19 mais comuns no estudo de Karatas e colaboradores (2021), foram *E. coli* (22, 17,89%), *K. pneumoniae* (12,2%), *A. baumannii* (9,76%) e *S. aureus* (8,94%). A detecção de *A. baumannii* em pacientes com COVID-19 foi maior nos dois grupos de controle. Nas infecções do trato respiratório inferior, as cepas isoladas mais comuns foram *A. baumannii* (31,25%), seguido por *P. aeruginosa* (15,63%). As contagens de *A. baumannii* resistentes a carbapenem (CRAB) foram relatadas. CRAB foram observados principalmente em pacientes COVID-19 internados na UTI e em ventilação terapia. Em ambos os casos, o aumento da intervenção necessária para pacientes com COVID-19 pode ter levado a uma deterioração das condições de higiene e um aumento da disseminação de MDR *A. baumannii*.

Em Milão foi realizado um estudo para comparar a incidência de diferentes infecções adquiridas por bactérias MDR. Os microrganismos incluídos na análise apenas se tivessem sido encontrados no sangue, escarro ou urina de pacientes com os sintomas locais de infecção pelo menos sete dias após a admissão no hospital. A bactéria que foi mais incidente foi a *A. baumannii* resistente a carbapenem (CRAB) (BONGIOVANNI *et al.*, 2022).

O estudo de Sharifipour e outros autores (2020) enfatizaram a preocupação de superinfecção em pacientes COVID-19 com a *A. baumannii* e conseqüentemente a

importância de se prestar atenção às coinfeções bacterianas em pacientes críticos positivos para COVID-19. Nesse estudo foram relatados 19 pacientes positivos para infecções bacterianas. Nesse total de 19 espécimes clínicos, 17 casos (90%) foram de *Acinetobacter baumannii*.

De acordo com o estudo de Polly e colaboradores (2022), no Brasil também foram encontradas diferenças significativas na incidência de infecções por bactérias multirresistentes ao comparar os períodos pré-pandêmico e o período de pandemia, especialmente nas infecções por MRSA e CRAB. O aumento de infecções por bactérias multirresistentes por CRAB foi substancial e significativo. Eles encontraram um aumento de 108% nas infecções relacionadas à assistência à saúde por CRAB em todas as unidades e 42% nas unidades de UTI. O grande número de isolados de CRAB, em combinação com o trabalho sobrecarregado, impossibilitou a realização de uma investigação robusta sobre as causas do aumento de CRAB.

No entanto, medidas de contenção foram implementadas e treinamentos sobre o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) foram realizados, principalmente em unidades de terapia intensiva, onde em alguns casos de COVID-19 o avental foi usado em mais de um paciente e descartado somente no final do turno de trabalho. Após este surto, foi instituído o uso de um segundo avental para pacientes colonizados ou infectados com CRAB e este segundo avental foi descartado após atendimento ao paciente.

A pandemia também levantou a problemática do aumento de casos de CRAB no ambiente hospitalar e a relação disso com o descumprimento das normas de biossegurança. A contaminação ambiental tem sido descrita como fundamental para a disseminação do CRAB. As mãos dos profissionais de saúde podem servir como veículos de transmissão de superfícies contaminadas para pacientes ou de um paciente colonizado para outros pacientes. Em um hospital endêmico para CRAB, a forma sugerida limpeza do terminal acompanhada de amostragem ambiental para garantir que nenhum reservatório tenha sido deixado.

Assim sendo, o aumento dos casos de CRAB em meio a pandemia só enfatizou ainda mais a importância de práticas de controle de infecção de rotina contínuas, apesar das mudanças na prestação de cuidados de saúde provocadas pela pandemia de COVID-19. Isso inclui adesão estrita à higiene das mãos, incluindo monitoramento e feedback, triagem para CRAB e precauções de contato para portadores de CRAB e limpeza e desinfecção meticulosa do ambiente (GOTTESMAN *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que há uma associação entre a resistência microbiana e o surto de COVID-19, associação essa que está intimamente relacionada ao aumento da prescrição e uso de antibióticos por pacientes infectados ou não. As alterações na microbiota de pacientes, o crescente número de coinfeções e surgimento de infecções por bactérias multirresistentes foram algumas das consequências do uso inadequado de antibióticos durante o período pandêmico.

A relevância da abordagem de tais temas deve-se ao fato de que a multirresistência bacteriana é um quadro real que foi agravado com a pandemia do COVID-19, que segundo especialistas, terá um grande impacto nos anos seguintes. Para reverter e amenizar esse quadro no futuro, é necessário aprofundar os estudos dessas problemáticas e avaliar a tomada de soluções para as mesmas.

REFERÊNCIAS

- ABELENDALONSO, G.; PADULLÉS, A.; ROMBAUTS, A.; GUDIOL, C.; PUJOL, M.; ALAREZ-POUSO, C.; JODAR, R.; CARRATALÀ, J. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, 2020.
- AURILIO, C.; SANSONE, P.; PALADINI, A.; BARBARISI, M.; COPPOLINO, F.; POTA, V.; PACE, M. C. Multidrug Resistance Prevalence in COVID Area. **Life**, v. 11, 2021.
- BALKHAIR, A.; AL-MUHARMI, Z.; AL'ADAWI, B.; AL-SIYABI, T.; AL AMIN, M.; HASSAN K. S. Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: Description of a decade-long trend. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 85, p. 10-15, 2019.
- BENTIVEGNA, E.; LUCIANI, M.; ARCARI, L.; SANTINO, I.; SIMMACO, M.; MARTELLETTI, P. Reduction of Multidrug-Resistant (MDR) Bacterial Infections during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, 2021.
- BONGIOVANNI, M.; BARILARO, G.; ZANINI, U.; GIULIANI, G. Impact of the COVID-19 pandemic on multidrug-resistant hospital-acquired bacterial infections. **The Journal of Hospital Infection**, v. 123, p. 191-192, 2022.
- CHAN, J. F.-W.; YUAN, S.; KOK, K.-H.; TO, K. K.-W.; CHU, H.; YANG, J. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, p. 514-523, 2020.
- DIAS, V. M. C. H.; TUON, F.; CAPELO, P. J.; TELLES, J. P.; FORTALEZA, C. M. C. B.; BAENA, C. P. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. **The Journal of Hospital Infection**, v. 120, p. 43-47, 2022.
- ECKARDT, P.; CANAVAN, K.; GURAN, R.; KIM, M.; HIMED, K.; RAMIREZ, K. H. G. Containment of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex outbreak in a COVID-19 intensive care unit. **American Journal of Infection Control**, v. 50, p. 477-481, 2022.

FATTORINI, L.; CRETÍ, R.; PALMA, C.; PANTOSTI, A. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Ann Ist Super Sanità**, v. 56, p. 359-364, 2020.

GOTTESMAN, T.; FEDOROWSKY, R.; YERUSHALMI, R.; LELLOUCHE, J.; NUTMAN, A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. **Infect Prev Pract**, v. 3, 2021.

GUISADO-GIL, A. B.; INFANTE-DOMÍNGUEZ, C.; PENALVA, G.; PRAENA, J.; ROCA, C.; NAVARRO-AMUEDO, M. D.; AGUILAR-GUISADO, M.; ESPINOSA-AGUILERA, N.; POYATO-BORREGO, M.; ROMERO-RODRIGUEZ, N.; ALDABÓ, T.; SALTO-ALEJANDRE, S.; PIPAÓN, M. R.-P.; LEPE, J. A.; MARTIN-GUTIÉRREZ, G.; GIL-NAVARRO, M. V.; MOLINA, J.; PACHÓN, J.; CISNEROS, J. M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. **Antibiotics**, v. 9, 2020.

HARMER, D.; GILBERT, M.; BORMAN, R.; CLARK, K. L. **Quantitative mRNA expression**. Profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme, *FEBS Lett*, 2002. p. 107-110.

KARATAS, M.; YASAR-DUMAN, M.; TUNGER, A.; ÇILLI, F.; AYDEMİR, S.; OZENCI, V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 20, 2020.

LIVERMORE, D. M. Antibiotic resistance during and beyond COVID-19. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, p. i5-i16, 2021.

MA, S.; ZHANG, F.; ZHOU, F.; LI, H.; GE, W.; GAN, R.; NIE, H.; LI, B.; WANG, Y.; WU, M.; LI, D.; WANG, D.; WANG, Z.; YOU, Y.; HUANG, Z. Metagenomic analysis reveals oropharyngeal microbiota alterations in patients with COVID-19. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 2021.

MIRZAEI, R.; GOODARZI, P.; ASADI, M.; SOLTANI, A.; ALJANABI, H. A. A.; JEDA, A. S.; DASHTBIN, S.; JALALIFAR, S.; MOHAMMADZADEH, R.; TEIMOORI, A.; TARI, K.; SALARI, M.; GHIASVAND, S.; KAZEMI, S.; YOUSEDFIMASHOUF, R.; KEYVANI, H.; KARAMPOOR, S. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. **IUBMB Journals**, v. 72, p. 2097-2111, 2020.

PELFREN, E.; BOTGROS, R.; CAVALERI, M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, 2021.

POLLY, M.; ALMEIDA, B. L.; LENNON, R. P.; CORTÊS, M. F.; GUIMARÃES, T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **Am J Infect Control**, v. 50, p. 32-38, 2022.

RAWSON, T. M.; MING, D.; AHMAD, R.; MOORE, L. S. P.; HOLMES, A. H. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, p. 409-410, 2020.

SEGALA, F. V.; BAVARO, D. F.; DI GENNARO, F.; SALVATI, F.; MAROTTA, C.; SARACINA, A.; MURRI, R.; FANTONI, M. Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. **Viruses**, v. 13, 2021.

SHARIFIPOUR, E.; SHAMS, S.; ESMKHANI, M.; KHODADADI, J.; FOTOUHI-ARKADANI, R.; SOOHPAEI, A.; DOOSTI, Z.; GOLZARI, S. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, 2020.

SHEN, Z.; XIAO, Y.; KANG, L.; MA, W.; SHI, L.; ZHANG, L.; ZHOU, Z.; YANG, J.; ZHONG, J.; YANG, D.; GUO, L.; ZHANG, G.; LI, H.; XU, Y.; CHEN, M.; GAO, Z.; WANG, J.; REN, L.; LI, M. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 713-720, 2020.

TEICH, V. D.; KLAJNER, S.; ALMEIDA, F. A. S.; DANTAS, A. C. B.; LASELVA, C. R.; TORRITESI, M. G.; CANERO, T. R.; BERWANGER, O.; RIZZO, L. V.; REIS, E. P.; NETO, M. C. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**, 2020.

TIRI, B.; SNESI, E.; MARSILIANI, V.; CANTARINI, M.; PRIANTE, G.; VERNELLI, C.; MARTELLA, L. A.; COSTANTINI, M.; MARIOTTINI, A.; ANDREANI, P.; BRUZZONE, P.; SUADONI, F.; FRANCUCCI, M.; CIROCCHI, R.; CAPPANERA, S. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2744, 2020.

WONG, S.-C.; LAM, G.K.-M.; CHEN, J.H.-K.; LI, X.; IP, F.T.-F.; YUENA, L.L.-H.; CHANA, V.W.-M.; AUYEUNG, C.H.-Y.; SO, S.Y.-C.; Ho, P.-L.; YUEND, K.-Y.; CHENG, V.C.-C. Air dispersal of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: implications for nosocomial transmission during the COVID-19 pandemic. **Journal of Hospital Infection**, v. 116, p. 78-86, 2021.

WU, Y.; GUO, C.; TANG, L.; HONG, Z.; ZHOU, J.; DONG, X.; YIN, H.; XIAO, Q.; TANG, Y.; QU, X.; KUANG, L.; FANG, X.; MISHRA, N.; LU, J.; SHA, H.; J.; HUANG, X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. **Lancet Gastroenterol. Hepatol.**, v. 5, p. 434-435, 2020.

Data do recebimento: 20 de Setembro de 2022

Data da avaliação: 6 de Outubro 2022

Data de aceite: 6 de Outubro de 2022

1 Graduada em Biomedicina, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: marinamorenacr@gmail.com

2 Graduada em Biomedicina, Universidade Tiradentes – UNIT/SE. E-mail: natalia.freire00@souunit.com.br

3 Mestre em Biotecnologia Industrial, Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: camillavalenca@gmail.com

4 Doutora em Engenharia Genética; Professora/Pesquisadora, Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

E-mail: sona.arun@souunit.com.br