

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Caroline Porto

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19 – REVISÃO NARRATIVA

Florianópolis-SC

2021

Caroline Porto

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19 - REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II – ACL5142 do curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito básico para a conclusão do curso de Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Cleonice Maria Michelon

Florianópolis-SC

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Porto, Caroline

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19 - REVISÃO
NARRATIVA / Caroline Porto ; orientador, Cleonice Maria
Michelon, 2021.
35 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Covid-19. 3. Coinfecção. 4. Infecção
hospitalar . 5. Resistência Bacteriana a Múltiplas Drogas.
I. Michelon, Cleonice Maria. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Caroline Porto

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19 - REVISÃO NARRATIVA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 01 de Outubro de 2021.

Prof^ª. Dra. Liliete Canes de Souza
Coordenadora do Curso
Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Cleonice Maria Michelin
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra. Lucy Maria Bez Birollo Parucker
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra. Thais Cristine Marques Sincero
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar comigo e me dar motivo para viver. Mesmo com todos os percalços da vida.

Aos meus pais que me suportaram todos esses anos, e não me deixaram desistir, mesmo quando eu achava que esta era a única saída. Agradeço especialmente a minha mãe que ajudou a fazer minhas marmitas e me deu carinho e amparo, e ao meu Pai por todas as caronas, pelas longas horas de conversa e momentos de qualidade que as filas nos proporcionaram.

A minha irmã que me ajuda quando pode e também se espelhou em minha escolha profissional para achar a sua futura profissão.

Ao meu namorado que pode me acompanhar nesses últimos anos, me dando suporte e incentivo para perseverar mesmo com a pandemia e o sonho de se formar tornando-se ainda mais inalcançável.

Agradeço às minhas amigas Anelise, Isabel e Kariana, que foram essenciais na minha jornada pela UFSC e pela Farmácia, companheiras nas alegrias e nas tristezas as quais eu tenho um carinho imenso e vou levar para o resto da vida.

A minha orientadora Cleonice Maria Michelin, que apesar de nos conhecermos pouco pessoalmente não desistiu de mim, teve paciência comigo, tirou minhas dúvidas sempre que necessário e me orientou nessa jornada de TCC.

A banca avaliadora Prof^ª. Dra. Lucy Maria Bez Birollo Parucker e Prof^ª. Dra. Thais Cristine Marques Sincero, pelos comentários, sugestões e por serem exemplos de profissionais e professoras aos quais eu tive o prazer de ser aluna.

A Universidade Federal de Santa Catarina, aos professores do Curso de graduação em Farmácia e a todos meus colegas de faculdade .

A todos meus orientadores dos estágio, que foram essenciais na minha formação.

Por final, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

RESUMO

A pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, iniciou em março de 2020, aumentando internações hospitalares, uso de procedimentos invasivos e utilização de antimicrobianos. Objetivou-se avaliar a prevalência de infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes com Covid-19. Realizamos uma revisão narrativa, que incluiu 7 estudos sobre infecções bacterianas causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Foram coletados dados relacionados à localização; população; patógenos e seu perfil de resistência e uso de antimicrobianos. Foram avaliados 1.023 pacientes. Infecções microbianas foram identificadas em 324 (31,7%). Destes 38 foram diagnosticados com coinfeção e 286 com infecção bacteriana secundária. Gram-negativos representaram 67,5% dos isolados bacterianos de relevância clínica, sendo *Pseudomonas aeruginosa* a espécie mais prevalente. Das bactérias que apresentaram resistência, os bacilos Gram-negativos somaram 84%. As bactérias resistentes isoladas com maior frequência foram *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiplas drogas (MDR), *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* MDR. A maior parte dos pacientes recebeu terapia empírica com antimicrobianos de amplo espectro principalmente azitromicina combinada com cefalosporinas de terceira geração. Identificamos elevada taxa de infecções bacterianas em pacientes com Covid-19. Muitas cepas bacterianas isoladas mostraram multirresistência aos antimicrobianos. O fato da maioria dos pacientes ter sido submetida à terapia empírica com antibióticos de amplo espectro pode ter contribuído para o desenvolvimento de infecções por microrganismos resistentes.

Palavras-chave: Covid-19. Coinfeção. Infecção hospitalar. Resistência Bacteriana a Múltiplas Drogas.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, started in March 2020, increasing hospital admissions, use of invasive procedures and use of antimicrobials. This study aimed to assess the prevalence of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria in patients with Covid-19. We performed a narrative review that included 7 studies of bacterial infections caused by antimicrobial resistant bacteria in patients infected with SARS-CoV-2. Location-related data were collected; population; pathogens and their resistance profile and use of antimicrobials. 1.023 patients were evaluated. Microbial infections were identified in 324 (31.7%). Of these 38 were diagnosed with coinfection and 286 with secondary bacterial infection. Gram-negatives represented 67.5% of clinically relevant bacterial isolates, with *Pseudomonas aeruginosa* being the most prevalent species. Of the bacteria that showed resistance, the Gram-negative bacilli accounted for 84%. The most frequently isolated resistant bacteria were multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Most patients received empirical therapy with broad-spectrum antimicrobials, mainly azithromycin combined with third-generation cephalosporins. We identified a high rate of bacterial infections in patients with Covid-19. Many bacterial strains isolated showed multi-resistance to antimicrobials. The fact that most patients were submitted to empirical therapy with broad-spectrum antibiotics may have contributed to the development of infections caused by resistant microorganisms.

Key-words: Covid-19. Coinfection. Nosocomial infection. Bacterial Resistance to Multiple Drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- (DNA) Ácido desoxirribonucleico
- (RNA) Ácido ribonucleico
- (CRAB) *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos
- (ABC) ATP-binding cassette
- (BGN) Bacilos Gram-negativos
- (ESBL) Beta-lactamases de espectro ampliado
- (“ESKAPE”) *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*
- (ECA2) Enzima conversora de angiotensina 2
- (IRAS) Infecções relacionadas à assistência à saúde
- (KPRC) *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos
- (OMS) Organização Mundial da Saúde
- (VAP) Pneumonia associada ao ventilador
- (PBPs) Proteínas ligadoras de penicilinas
- (PARC) *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos
- (MDR) Resistência a múltiplas drogas
- (SARS-CoV-2) Síndrome respiratória aguda grave Coronavírus-2
- (SARS) Síndrome respiratória aguda severa
- (MERS) Síndrome Respiratória do Oriente Médio
- (MRSA) *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente
- (UTI) Unidades de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 A pandemia de Covid-19.....	10
1.2 Resistência bacteriana aos antimicrobianos.....	12
1.3 Principais bactérias resistentes aos antimicrobianos encontradas no ambiente hospitalar.....	13
2. ARTIGO CIENTÍFICO.....	16
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
4. REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

1.1 A pandemia de Covid-19

A Covid-19 foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020. No Brasil, o primeiro relato ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, após a confirmação de que um homem de 61 anos de São Paulo que retornou da Itália testou positivo para o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, com a primeira morte anunciada em 17 de março do mesmo ano (STEIN et al., 2021).

O SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae e está associado à doença respiratória aguda grave, podendo ser fatal. Coronavírus, são uma grande família de vírus de Ácido ribonucleico (RNA) de fita simples (+ssRNA) que podem ser isolados em diferentes espécies animais, possuem aparência de coroa sob um microscópio eletrônico devido à presença de glicoproteínas de pico no envelope (VELLANO; PAIVA, 2020). Os vírus constituídos geneticamente de RNA tendem a evoluir mais rapidamente do que os constituídos de Ácido desoxirribonucleico (DNA), pois apresentam maior índice de erros durante a replicação via RNA polimerase ou transcriptase reversa, o que origina acúmulo de mudanças evolutivas via mutações gênicas (ALMEIDA et al., 2020). A glicoproteína de pico (proteína S) é o mediador fundamental da entrada viral na célula hospedeira e o determinante importante da variedade de hospedeiros de Coronavírus (ALMEIDA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 tem um genoma com de cerca de 29 kb, que codifica quatro grandes proteínas estruturais (proteína Spike - S, proteína do envelope – E, proteína da membrana – M e a proteína do nucleocapsídeo – N) e cinco proteínas acessórias, incluindo ORF3a, ORF6, ORF7, ORF7, ORF8 e ORF9. O Sars-CoV-2, tem seu mecanismo de infecção por ligação à proteína ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2). Esta enzima está abundantemente presente nos humanos nos epitélios do pulmão e intestino delgado, desta forma, o vírus pode infectar o trato respiratório e gastrointestinal superior dos mamíferos (VELLANO; PAIVA, 2020). A ligação entre a glicoproteína S e a ECA-2 é responsável pelo tropismo do vírus pela célula hospedeira, propiciando a etapa de adesão do vírus à célula (ALMEIDA et al., 2020).

Manifestações clínicas da Covid-19 incluem febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga; além da diminuição da contagem de leucócitos e linfócitos, podendo evoluir para casos mais graves da doença, como pneumonia viral e síndrome respiratória aguda severa (SARS) (ALMEIDA et al., 2020; MOREIRA, 2021). As comorbidades presentes no indivíduo infectado são importantes para a incidência de casos graves da Covid-19. Condições

crônicas, como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais afetam a resposta imune inata e adaptativa do paciente, resultando em maior dificuldade no combate à infecção viral pelo sistema imunológico (ALMEIDA et al., 2020). Sua transmissão ocorre por contato direto ou indireto, dispersão de gotículas ou via fecal-oral ou contato com objetos contaminados pelo vírus (MARTINS et al., 2021).

O tratamento empírico com antibióticos em pacientes com Covid-19 parece ter como exemplo a experiência com superinfecção bacteriana na influenza, onde a maioria dos estudos relata coinfeção inicial ou pneumonia bacteriana secundária em pacientes hospitalizados causados principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (VELLANO; PAIVA, 2020). Os antimicrobianos estão sendo utilizados em muitas instituições como forma de prevenção ao desenvolvimento de infecções secundárias. A falta de tratamento específico com antivirais e a alta taxa de mortalidade corroboram para a utilização dos antibióticos, entretanto sua indicação é somente para casos mais graves, como pacientes com insuficiência respiratória hipóxica que requerem ventilação mecânica (MARTINS et al., 2021).

Muitos pacientes portadores da infecção pelo SARS-CoV-2 apresentam quadro grave de insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica, intubação, traqueostomia, internação na Unidades de terapia intensiva (UTI) e muitas vezes permanecem em corredores, enfermarias ou salas de emergência, por falta de vagas. Considerando o cenário de descontrole da pandemia de Covid-19 vivenciado nos anos de 2020 e 2021 não só no Brasil mas, em diversos países do mundo, é possível sugerir que os pacientes com Covid-19 que apresentam necessidade de internação têm risco elevado de infecções secundárias por patógenos hospitalares resistentes aos antimicrobianos (PEREIRA; OLIVEIRA; SANTIAGO, 2021).

Dentre os diversos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), são apontados como mais importantes: a gravidade da doença de base, grau de comprometimento das defesas do hospedeiro, procedimentos invasivos, permanência prolongada na instituição de assistência, superlotação das unidades e uso abusivo e inapropriado de antibióticos (TORRES; TORRES, 2015).

1.2 Resistência bacteriana aos antimicrobianos

Nos últimos anos, a emergência de infecções causadas por cepas resistentes aos antimicrobianos, principalmente nos ambientes hospitalares tem preocupado autoridades da área em todo mundo, sendo a resistência bacteriana considerada um problema de saúde pública (FREITAS; MACHADO, 2012). Tal resistência refere-se a cepas de microrganismos que são capazes de multiplicar-se em presença de concentrações de antimicrobianos mais altas do que as recomendadas nas doses terapêuticas (COSTA; JUNIOR, 2017).

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético, referente à existência de genes contidos no microrganismo, que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência fazem parte do código genético do microrganismo e são transferidos para as células descendentes, como ausência de receptores, produção de enzimas entre outros, ou adquirida, quando os genes de resistência que não estão normalmente presentes no código genético são incorporados e resultam em modificações na estrutura ou no funcionamento da célula bacteriana. Ocorrem por introdução de um DNA estranho que pode ser transferido entre gêneros ou espécies diferentes através dos mecanismos de transdução, transformação e conjugação, envolvendo genes de resistência situados em plasmídios e transposons. Mutações que ocorrem no microrganismo durante seu processo de reprodução e que resultam de erros de cópia na sequência de bases que formam o DNA também podem promover resistência. Outra forma de expressão de resistência é a indução, durante a exposição à alguns antibióticos, pelo aumento da produção de enzimas β -lactamases de origem cromossômica ou da expressão de bombas de efluxo capazes de expulsar diversos antibióticos da célula bacteriana (MUNITA; ARIAS, 2016; TAVARES, 2009). A resistência bacteriana adquirida tornou-se um importante problema de saúde pública no mundo atual, afetando todos os países, desenvolvidos ou não (MUNITA; ARIAS, 2016)

O desenvolvimento de resistência aos compostos antimicrobianos por parte dos microrganismos ocorre em grande parte devido à capacidade desses organismos em responder rapidamente às pressões seletivas ambientais. Desta forma, os tratamentos antimicrobianos que atuam inibindo a replicação (bacteriostáticos) ou promovendo a morte celular (bactericidas) acabam por impor pressão evolutiva contribuindo para o desenvolvimento de resistência ao desafiarem a sobrevivência das bactérias (ROY; ADAMS; BENTLEY, 2011). Muitas bactérias, na presença de antimicrobianos, ativam um estado de “competência”, no qual tem maior capacidade de adquirir genes exógenos de resistência. O mecanismo de

desenvolvimento dessa competência parece depender do tipo de antimicrobiano utilizado (SLAGER et al., 2014).

É importante ressaltar que os pacientes hospitalizados em cuidado crítico, estão predispostos ao desenvolvimento de infecções por organismos multirresistentes, devido à natureza complexa dos cuidados nos centros de terapia intensiva, intervenções múltiplas e fatores relacionados ao próprio paciente (OLIVEIRA et al., 2010; RIBEIRO; CORTINA, 2016).

1.3 Principais bactérias resistentes aos antimicrobianos encontradas no ambiente hospitalar

A emergência de bactérias resistentes e multirresistentes apresenta uma séria ameaça à saúde da população porque os múltiplos padrões de resistência apresentados por essas bactérias dificultam a escolha de um tratamento eficaz. O crescente número de patógenos resistentes aos antimicrobianos, aos quais os pacientes estão expostos durante seu tempo de permanência nas instituições de saúde, tem complicado a gestão das IRAS (ESPOSITO; DE SIMONE, 2017).

Na atualidade, as infecções mais graves que ameaçam a vida, são causadas por um grupo de bactérias resistentes aos antimicrobianos que a sociedade Americana de Doenças Infecciosas denominou grupo “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) (ESPOSITO; DE SIMONE, 2017; GIONO-CEREZO et al., 2020). As bactérias pertencentes a esse grupo são responsáveis pela maior parte das IRAS (GIONO-CEREZO et al., 2020).

Dentre os cocos Gram-positivos resistentes aos antimicrobianos de maior interesse, temos *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente (MRSA) que é um patógeno muito importante no ambiente hospitalar, estando relacionado à bacteremia, infecção de ferida cirúrgica, dentre outras (GIONO-CEREZO et al., 2020). Os cocos Gram-positivos podem apresentar resistência aos beta-lactâmicos devido à diminuição da afinidade desses antibióticos pelas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), sítio natural de ação dos betalactâmicos. Essa resistência é resultado de quatro tipos de alterações nas PBPs, ausência ou diminuição, produção aumentada de uma PBP de menor importância, produção de uma PBP adicional com pequena afinidade de ligação e modificação na composição da PBP. É o principal mecanismo de resistência dos estafilococos à ação da meticilina e da oxacilina e do pneumococo à ação das penicilinas. Nos estafilococos, essa resistência está relacionada à

presença de um ou mais genes Mec, principalmente o gene *mecA*, carregado pelo elemento genético *Staphylococcal Cassette Chromosome* (MUNITA; ARIAS, 2016).

Os bacilos Gram-negativos são divididos em dois grupos: os fermentadores de glicose e os não fermentadores de glicose. Os bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose estão envolvidos em muitas infecções adquiridas em UTI, principalmente infecções respiratórias e infecções urinárias. São relatadas em muitos hospitais taxas de resistência elevada à quinolonas, beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, por parte dessas bactérias, em geral, por produção de beta-lactamases. Os principais agentes deste grupo são: *Enterobacter* spp.; *Escherichia.coli*; *Klebsiella* spp.; *Serratia* spp.; *Citrobacter* spp.; *Proteus* spp., têm particular importância os agentes que produzem beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL) e os produtores de carbapenemases. Bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose são predominantes em infecções do trato respiratório. São representados, principalmente, por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* são também bactérias não-fermentadoras de glicose, embora sejam menos frequentes em infecções em UTI, são importantes agentes de infecções nas unidades de hemodiálise e em imunodeprimidos (ANVISA, 2021).

Os principais mecanismos de resistência em Bacilos Gram-negativos (BGN) estão relacionados à produção de enzimas, em particular as beta-lactamases, que inativam penicilinas e cefalosporinas de amplo espectro. As metalo-beta-lactamases, produzidas principalmente por *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter spp* conferem resistência aos carbapenêmicos (ertapenem e doripenem), os quais constituem as principais escolhas terapêuticas para o tratamento de Gram-negativos multirresistentes. Outros mecanismos de resistência estão associados à perda de porinas da parede bacteriana, mecanismo de efluxo a partir do ambiente intracelular e modificação do sítio de ligação dos antibióticos (ANVISA, 2021).

Muitas cepas das espécies pertencentes ao grupo ESKAPE apresentam multirresistência aos antimicrobianos (ESPOSITO; DE SIMONE, 2017; GIONO-CEREZO et al., 2020). As bactérias referidas como resistentes a múltiplas drogas (MDR) são aquelas que resistem a três ou mais classes de antimicrobianos, independente do mecanismo de resistência (MAGIORAKOS et al., 2012). As bactérias MDR são comumente relacionadas ao desenvolvimento de IRAS, principalmente em pacientes críticos. Em um hospital terciário na China foi realizado um estudo com 15.588 pacientes dos quais 7.579 (48,6%) tiveram uma infecção hospitalar e microrganismos MDR estavam presentes em 3.223/7.579 (42,5%) isolados. As bactérias MDR isoladas mais frequentes foram *Escherichia coli* ESBL 37,7%

(1.216/3.223), *Pseudomonas aeruginosa* MDR 19,5% (627/3.223) e *Acinetobacter baumannii* MDR 18,2% (588/3.223). Os patógenos MDR foram mais comuns em homens 64,4% (2.074/3.223) (WANG et al., 2018).

2. ARTIGO CIENTÍFICO

Trabalho em forma de artigo a ser encaminhado para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública.

Título: Prevalência de infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes com Covid-19 – Revisão Narrativa

Título resumido: Bactérias multirresistentes em pacientes Covid-19

Autores:

Caroline Porto^a, Cleonice Maria Michelin^b

Afiliação:

^a Curso de Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. ORCID:

^b Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. ORCID:

Autor responsável: Cleonice Maria Michelin - Departamento de Análises Clínicas – ACL, Centro de Ciências da Saúde – CCS, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, Trindade – Florianópolis – CEP 88 040-900 – Tel: (48) 3721-4159 – E-mail: c.michelon@ufsc.br

Resumo

A pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, iniciou em março de 2020, aumentando internações hospitalares, uso de procedimentos invasivos e utilização de antimicrobianos. Objetivou-se avaliar a prevalência de infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes com Covid-19. Realizamos uma revisão narrativa, que incluiu 7 estudos sobre infecções bacterianas causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Foram coletados dados relacionados à localização; população; patógenos e seu perfil de resistência e uso de antimicrobianos. Foram avaliados 1.023 pacientes. Infecções microbianas foram identificadas em 324 (31,7%). Destes 38 foram diagnosticados com coinfeção e 286 com infecção bacteriana secundária. Gram-negativos representaram 67,5% dos isolados bacterianos de relevância clínica, sendo *Pseudomonas aeruginosa* a espécie mais prevalente. Das bactérias que apresentaram resistência, os bacilos Gram-negativos somaram 84%. As bactérias resistentes isoladas com maior frequência foram *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiplas drogas (MDR), *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* MDR. A maior parte dos pacientes recebeu terapia empírica com antimicrobianos de amplo espectro principalmente azitromicina combinada com cefalosporinas de terceira geração. Identificamos elevada taxa de infecções bacterianas em pacientes com Covid-19. Muitas cepas bacterianas isoladas mostraram multirresistência aos antimicrobianos. O fato da maioria dos pacientes ter sido submetida à terapia empírica com antibióticos de amplo espectro pode ter contribuído para o desenvolvimento de infecções por microrganismos resistentes.

Palavras Chaves: Covid-19. Coinfeção. Infecção hospitalar. Resistência Bacteriana a Múltiplas Drogas.

Introdução:

A Covid-19 foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020. No Brasil, o primeiro relato ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, após a confirmação de que um homem de 61 anos de São Paulo que retornou da Itália testou positivo para o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, com a primeira morte anunciada em 17 de março do mesmo ano ¹

O SARS-CoV-2, provoca doença respiratória aguda grave podendo ser fatal. A glicoproteína de pico (proteína S) é o fundamental mediador da entrada viral e o determinante importante da variedade de hospedeiros de coronavírus. Coronavírus, são uma grande família de vírus de Ácido ribonucleico (RNA) de fita simples (+ ssRNA) que podem ser isolados em diferentes espécies animais, possuem aparência de coroa sob um microscópio eletrônico devido à presença de glicoproteínas de pico no envelope. Os vírus constituídos geneticamente de RNA tendem a evoluir mais rapidamente do que os constituídos de Ácido desoxirribonucleico (DNA), pois apresentam maior índice de erros durante a replicação via RNA polimerase ou transcriptase reversa, o que origina acúmulo de mudanças evolutivas via mutações gênicas ². Seu genoma tem tamanho de cerca de 29 kb, que codifica quatro grandes proteínas estruturais (proteína Spike - S, proteína do envelope – E, proteína da membrana – M e a proteína do nucleocapsídeo – N) e cinco proteínas acessórias, incluindo ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 e ORF9. O Sars-CoV-2, têm seu mecanismo de infecção por ligação à proteína enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Esta enzima está abundantemente presente nos humanos nos epitélios do pulmão e intestino delgado, desta forma, o vírus pode infectar o trato respiratório e gastrointestinal superior dos mamíferos ³. A ligação entre a glicoproteína S e a ECA-2 é responsável pelo tropismo do vírus pela célula hospedeira, propiciando a etapa de adesão do vírus à célula ². Manifestações clínicas da COVID-19 incluem febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga; além da diminuição da contagem de leucócitos e linfócitos, podendo evoluir para casos mais graves da doença, como pneumonia viral e síndrome respiratória aguda severa (SARS) ^{2,4}.

Muitos desses pacientes apresentam quadro grave de insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica, entubação, traqueostomia, internação em Unidades de terapia intensiva (UTI) ⁴.

Coinfecções e infecções bacterianas secundárias são comumente identificadas em infecções virais do trato respiratório e estão relacionadas ao aumento da morbimortalidade ⁵. Entretanto, infecções bacterianas relacionadas a infecções pelos coronavírus, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e SARS-CoV-1, foram raramente relatadas ^{6,7}. Nas infecções causadas pelo SARS-CoV-2, evidências sugerem que o número de pacientes com infecção bacteriana durante os períodos de hospitalização é elevado ⁸. Embora os antibióticos sejam ineficazes para o tratamento da Covid-19, terapia antimicrobiana é prescrita para a maioria dos pacientes por diversas razões, incluindo principalmente a dificuldade em descartar coinfeção bacteriana na admissão e o risco de desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias durante o curso da doença ⁹. A prescrição de antimicrobianos de amplo espectro na Covid-19, pode resultar em aumento nas infecções por bactérias multirresistentes e ineficácia dos tratamentos ¹⁰ sendo recomendado que cada instituição tenha um programa de manejo de antimicrobianos para escolher a melhor terapia empírica e promover a imediata interrupção do tratamento caso nenhuma infecção bacteriana seja identificada ⁸. Nesta revisão, foram sintetizadas as informações sobre coinfecções e infecções secundárias causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes com Covid-19. Sendo coinfeção aquelas diagnosticadas até 48 horas após a internação do paciente e infecção secundária aquelas adquiridas após 48 horas de internação do paciente ¹¹.

Métodos:

Estratégia de busca e critérios de seleção:

Para esta revisão buscamos artigos sobre coinfecções e infecções bacterianas secundárias causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 publicados entre dezembro de 2019 e junho de 2021. O levantamento bibliográfico foi realizado através de busca na base de dados Google acadêmico utilizando os termos "co-infections" or "bacterial infections" or "nosocomial infection" and "covid-19" or "SARS-CoV-2". Após seleção inicial, realizamos avaliação dos títulos e resumos, onde foram excluídas revisões, metanálises, artigos não disponíveis gratuitamente, artigos repetidos ou que não se encaixavam no tema proposto.

Extração dos dados e análise

Foram coletados dados relacionados à localização e ambiente do estudo, população, patógenos implicados e seu perfil de resistência, uso de antimicrobianos. Procuramos analisar principalmente a proporção de pacientes com Covid-19 confirmada que apresentaram coinfeção ou infecção secundária por bactérias resistentes, para descrever os patógenos implicados e identificar os possíveis mecanismos de resistência aos antimicrobianos apresentados. Para avaliação da prevalência de bactérias resistentes, os estudos foram estratificados de acordo com o sítio anatômico acometido pela infecção e os dados apresentados em números absolutos e percentuais.

Resultados:

Nossa pesquisa recuperou 67 títulos, dos quais 30 foram excluídos após revisão inicial. Os resumos dos 37 estudos restantes foram examinados e 30 estudos foram excluídos neste estágio, pois não cumpriram os critérios de inclusão, restando 7 estudos que foram avaliados de forma completa e incluídos na revisão. Dos estudos incluídos, 2 foram realizados em países da Europa, 3 do continente Asiático, 1 nos Estados Unidos da América e 2 na América do Sul. Dados sobre 1.023 pacientes incluídos nos sete estudos foram avaliados. Todos os estudos relataram dados de pacientes adultos hospitalizados¹¹⁻¹⁷ sendo que, em 3 deles 100% dos pacientes estavam recebendo cuidados em UTI^{12,13,15} (Quadro 1). A média de idade dos participantes foi de 59,4 anos, 54% eram do sexo masculino e 242 (23,65%) evoluíram a óbito. As comorbidades mais comuns presentes nos participantes dos diferentes estudos foram hipertensão, diabetes e doença renal.

Infecções microbianas, incluindo coinfeções e/ou infecções secundárias, foram identificadas em 324 (31,7%) pacientes. Dos 324 pacientes que apresentaram infecção, 38 foram diagnosticados com coinfeção e 286 com infecção bacteriana secundária (Quadro 1). Não foi possível calcular o percentual do total de participantes que receberam terapia empírica com antimicrobianos, pois em dois dos estudos avaliados essa informação não foi disponibilizada. Dos 631 participantes dos cinco estudos restantes, 572 (90,6%) receberam terapia empírica com antimicrobianos, a maioria com azitromicina isolada ou combinada a cefalosporinas de terceira geração.

Os artigos selecionados avaliaram a prevalência de microrganismos associados a coinfeções e infecções secundárias em diferentes sítios anatômicos de pacientes com Covid-

19, incluindo infecções em trato respiratório, avaliada em 06 estudos^{11-15,17}, infecções de corrente sanguínea, avaliadas em 05 estudos^{11-14,16} e infecções urinárias, abordadas em 03 estudos^{11,13,14}.

Dos 324 participantes que apresentaram infecções, foram coletadas 1889 amostras, incluindo secreção e aspirado traqueal, escarro, lavado broncoalveolar, sangue e urina. Destas amostras, 1.093 (57,9%) foram positivas para pelo menos 01 microrganismo, sendo identificadas no mínimo 30 espécies bacterianas diferentes a partir dos materiais biológicos examinados. Das 1.093 amostras positivas, foram recuperados 593 isolados bacterianos de relevância clínica, dos quais 67,5% corresponderam a bacilos Gram-negativos, incluindo fermentadores e não fermentadores da glicose.

A bactéria isolada com maior frequência, considerando os diferentes sítios anatômicos foi *Pseudomonas aeruginosa*, 127 isolados, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, 63 isolados e *Acinetobacter baumannii*, 58 isolados. Nas infecções de trato respiratório e de trato urinário a bactéria de maior prevalência foi *Pseudomonas aeruginosa*, já nas infecções de corrente sanguínea espécies de *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN) foram isoladas com maior frequência. A prevalência das bactérias, para as quais houve mais de 5 isolamentos, está demonstrada na figura 1.

Em todos os sítios avaliados foram identificadas infecções causadas por bactérias resistentes aos antimicrobianos, sendo a maioria das cepas isoladas de amostras de trato respiratório. Das bactérias que apresentaram resistência, os bacilos Gram-negativos (BGN) somaram 84% (95/113). A bactéria resistente aos antimicrobianos isolada com maior frequência foi *Acinetobacter baumannii* MDR (44/113), seguida por *Staphylococcus aureus* (18/113) MRSA e *Pseudomonas aeruginosa* MDR (14/113) (FIGURA 2).

Dos 28 pacientes que apresentaram coinfeção bacteriana no estudo realizado no *Northwestern Memorial Hospital* de Chicago, 03 apresentaram infecção por patógenos resistentes¹⁵. Dos outros 10 pacientes que foram diagnosticados com coinfeção, o artigo¹¹ não trouxe a informação sobre a prevalência de patógenos de modo separado, não sendo possível identificar se houve casos de coinfeção relacionados a patógenos resistentes a antimicrobianos. Dos 286 pacientes que apresentaram infecções secundárias, não foi possível identificar quantos apresentaram infecção por bactérias resistentes aos antimicrobianos, considerando que muitos apresentaram mais de um episódio infeccioso e a maioria dos artigos

avaliados não trazia essa informação de forma clara, listando somente os patógenos isolados a partir das amostras coletadas dos pacientes.

Discussão:

Objetivamos avaliar a prevalência de infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos em pacientes com Covid-19. Dados de 07 artigos foram incluídos nesta revisão narrativa. Do total de pacientes avaliados, 31,7% (38/324) apresentaram infecção microbiana. A coinfeção foi reportada em 11,7% dos pacientes e as infecções secundárias corresponderam a 88,7% (286/324) das infecções diagnosticadas. A partir de amostras de trato respiratório, sangue e urina dos pacientes com Covid-19 que apresentaram infecção foram identificados 113 isolados de bactérias resistentes, sendo *Acinetobacter baumannii* MDR a de maior prevalência. O percentual de bactérias com resistência aos antimicrobianos de cada tipo de infecção (coinfeção ou infecção secundária) não pode ser determinado, uma vez que, nem todos os artigos traziam essa informação de modo segregado, considerando ainda que muitos pacientes tiveram múltiplos episódios de infecção durante os períodos de acompanhamento. A maioria dos pacientes participantes dos estudos foi submetida a terapia empírica, sendo a azitromicina o medicamento mais utilizado, na forma de monoterapia ou associada a cefalosporinas de terceira geração.

Uma revisão sistemática com meta-análise que avaliou 24 estudos, identificou uma taxa global de 6,9% de infecções bacterianas em pacientes com Covid-19⁹. Outra revisão sistemática com meta-análise avaliou 30 estudos e mostrou taxa de infecção bacteriana de 7% em pacientes com Covid-19, entretanto, em pacientes de UTI essa taxa dobrou alcançando 14%¹⁸. Em nossa revisão, encontramos um percentual mais elevado de infecções bacterianas (31,7%), essa diferença pode estar relacionada ao número de pacientes avaliados nas revisões e também a procedência desses pacientes. Na revisão sistemática realizada por Langford e colaboradores, foram avaliados dados de 3.506 pacientes, entretanto, somente 5 (20,8%) estudos avaliaram pacientes críticos internados em UTI. Na revisão de Lansbury, foram avaliados dados de 3.834 pacientes e 6 estudos incluíam pacientes de UTI, enquanto que em nossa revisão foram avaliados dados de 1.023 pacientes, todos hospitalizados, sendo que a maior parte (73,6%) era procedente de UTI e muitos estavam em ventilação mecânica, fatores de risco importantes para o desenvolvimento de IRAS. Estudo realizado na Filadélfia, onde foram avaliados 242 pacientes com Covid-19, mostrou infecção bacteriana em 19% dos

pacientes e correlação positiva entre infecção bacteriana e aumento da mortalidade³³. Zhang e colaboradores relataram maiores taxas de coinfeção em pacientes gravemente afetados, em estudo retrospectivo que avaliou 221 pacientes chineses com Covid-19¹⁹. Rajni et al (2021) observaram correlação positiva entre a presença de dispositivos invasivos e a positividade de hemoculturas em pacientes com Covid-19¹⁶.

Infecções virais das vias respiratórias estão relacionadas ao desenvolvimento de coinfeções ou infecções microbianas secundárias¹⁷. Os danos às células ciliadas associados à infecção respiratória viral podem acarretar na deterioração da depuração mucociliar, aumentando a adesão das bactérias à mucina, gerando aumento da colonização bacteriana na via aérea, junto a isto, novos receptores para aderência bacteriana podem surgir após a morte induzida de células epiteliais²⁰. Após uma infecção viral aguda o dano ao tecido pulmonar gerado também pode gerar vulnerabilidade a infecções bacterianas respiratórias²¹. Nas infecções causadas pelo vírus Influenza encontrou-se amplas taxas de coinfeção com percentuais variando de 2 a 65%. As bactérias mais comumente identificadas em coinfeções nos pacientes com Influenza foram *S. aureus* e *S. pneumoniae*, embora *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e bacilos Gram-negativos como *P. aeruginosa* também foram encontrados em amostras biológicas de pacientes criticamente enfermos^{22,23}. Em comparação aos dados referentes a coinfeções em pacientes com Influenza, o estudo de Pickens et al., (incluído em nossa revisão) demonstrou que dos 28 pacientes com Covid-19 que apresentaram coinfeção respiratória, as espécies bacterianas isoladas com maior frequência também foram de *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus aureus* (25/28), incluindo 02 isolados de MRSA¹⁵. Outro estudo, realizado por Garcia-Vidal e colaboradores, que avaliou 989 pacientes com Covid-19 de um hospital de Barcelona, classificou as coinfeções como infrequentes e identificou *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* como principais agentes¹⁴.

Nesta revisão, considerando o total de amostras avaliadas, os bacilos Gram-negativos foram isolados com maior frequência (67,5%) dos pacientes com Covid-19. Houve maior prevalência desse grupo de bactérias também no que se refere às cepas resistentes aos antimicrobianos isoladas nessas infecções. Revisões sistemáticas realizadas por Lansbury et al. e Langford et al. demonstraram prevalências elevadas de *Mycoplasma pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, além de *Pseudomonas aeruginosa*, em infecções associadas a Covid-19, entretanto o percentual de estudos que relatou a identificação dos microrganismos nas revisões citadas foi relativamente baixo (17/30) e (11/24) respectivamente^{9,18}. Nos

estudos avaliados em nossa revisão, *H. influenzae* foi identificado somente em 04 amostras de trato respiratório, enquanto *M. pneumoniae* não foi relatado. Estudo retrospectivo realizado em Barcelona, com 989 pacientes, também mostrou maior número de infecções secundárias em indivíduos hospitalizados devido a Covid-19 relacionadas a bacilos Gram-negativos, sendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, os microrganismos mais prevalentes ¹⁴.

Nós observamos maior isolamento de bactérias Gram-positivas somente nas infecções de corrente sanguínea, onde predominaram espécies de SCN. SCN emergiram como a causa mais comum de infecções de corrente sanguínea associadas aos cuidados de saúde nos últimos anos, em parte devido ao aumento no uso de dispositivos médicos ³⁴. *Staphylococcus aureus* também figura entre os agentes de infecções nesse sítio, juntamente com *Streptococcus pneumoniae* e os bacilos Gram-negativos. Cepas MRSA são comumente identificadas como agentes de infecção em pacientes críticos ²⁴.

Os pacientes com Covid-19 podem apresentar síndrome respiratória grave, necessitando de internação em UTI e ventilação mecânica que constituem fatores de risco para o desenvolvimento de infecções bacterianas, principalmente do trato respiratório ¹⁴. A vulnerabilidade dos pacientes associada a semelhanças entre alterações de parâmetros inflamatórios provocadas pelo vírus e por infecções bacterianas, contribuem para a instituição de terapias profiláticas com antimicrobianos de amplo espectro, podendo favorecer a seleção de microrganismos resistentes ²⁵. Várias agências de saúde vêm demonstrando preocupação sobre o impacto da pandemia de Covid-19 sobre a resistência bacteriana aos antimicrobianos ¹⁶.

Em nossa revisão, encontramos uma diversidade de espécies bacterianas multirresistentes, principalmente bacilos Gram-negativos não fermentadores, sendo *Acinetobacter baumannii* MDR a bactéria mais isolada. Isolados resistentes da bactéria não são incomuns, principalmente em infecções respiratórias de pacientes internados em UTIs ^{11,17}. Um relatório sobre Covid-19 na China mostrou que *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB) foi identificada em 63,33% dos casos de infecção, sendo a maioria pneumonia associada ao ventilador ²⁶.

Um estudo realizado no Qatar que avaliou o impacto de microrganismos MDR em pacientes com Covid-19 em UTI, encontrou um total de 78 casos de Gram-negativos MDR em 1231 adultos. Os bacilos Gram-negativos mais frequentes foram *Stenotrophomonas*

maltophilia (24/78), *Klebsiella pneumoniae* (23/78) e *Enterobacter cloacae* (18/78)²⁷. Bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias produtoras de diferentes tipos de betalactamases, têm sido cada vez mais relatadas em diferentes partes do mundo. Os bacilos Gram-negativos são altamente eficientes na regulação ou aquisição de mecanismos de resistência, principalmente na presença de pressão seletiva de antimicrobianos²⁸. O desenvolvimento de infecções secundárias por esses bacilos Gram-negativos, reflete mais uma complicação dos cuidados de terapia intensiva do que uma predileção aos pacientes com Covid-19¹⁸, uma vez que *Acinetobacter spp* e enterobactérias MDR são microrganismos prevalentes em infecções adquiridas no ambiente hospitalar, antecedendo a era Covid-19²⁹. Mitharwal e colaboradores relataram *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* como os microrganismos mais prevalentes em infecções de pacientes internados em UTI. Esse mesmo estudo identificou resistência a múltiplas drogas em 68% das cepas de *Acinetobacter baumannii*, 47% em *Pseudomonas aeruginosa* e 35% em *Klebsiella pneumoniae*³⁵.

A relação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de infecções por bactérias resistentes em UTIs antecede a pandemia de Covid-19. Autores observaram aumento significativo nas taxas de infecção por bactérias resistentes em pacientes que receberam terapias antimicrobianas, especialmente nas terapias combinadas, comparado a pacientes que não fizeram uso de antimicrobianos³⁶. O intenso uso de terapias empíricas com antimicrobianos de amplo espectro nos pacientes com Covid-19, independente de resultados microbiológicos, apontado pelos autores dos diferentes estudos, pode ter contribuído para o desenvolvimento de infecções por bactérias multirresistentes. Bork e colaboradores observaram, em estudo realizado com pacientes de um hospital de *Maryland*, que a incidência de infecções por bacilos Gram-negativos não variou significativamente, comparando-se o período da pandemia com os dados de 2019, entretanto, o número de infecções por essas bactérias entre os pacientes com Covid-19 aumentou ao longo do tempo. Possivelmente esse aumento é multifatorial estando relacionado à gravidade da doença, tempo prolongado de internação, aumento na demanda de internações que combinados ao alto índice de utilização de antimicrobianos contribuíram para o aumento de infecções por bactérias multirresistentes nos pacientes com Covid-19³⁰. Grasseli e colaboradores, também encontraram associação entre a utilização de terapia antimicrobiana empírica e o desenvolvimento de infecção por bactérias MDR em pacientes com Covid-19³¹. Autores sugeriram ainda que o uso excessivo de antibióticos pode aumentar o nível de resistência bacteriana no futuro, devido a vários

fatores incluindo as alterações promovidas na microbiota, principalmente intestinal, que podem contribuir para disseminação de microrganismos resistentes no ambiente ³².

Conclusões

Identificamos elevada taxa de infecções bacterianas (31,7%) em pacientes com Covid-19, sendo as infecções secundárias mais prevalentes que as coinfeções. Considerando que, a maioria dos pacientes foi submetida a terapia empírica com antibióticos e muitas das cepas bacterianas isoladas foram classificadas como MDR, é possível inferir que a utilização massiva de antimicrobianos de amplo espectro contribuiu para o desenvolvimento de infecções por microrganismos resistentes nos pacientes com Covid-19.

Limitações: A presente revisão teve uma série de limitações, incluindo a falta de informação do quantitativo de pacientes que tiveram infecção por bactérias resistentes a antimicrobianos, do total de pacientes que apresentaram infecções que não estava disponível em alguns estudos, outros não fizeram menção sobre a utilização de terapias empíricas ou não identificaram os fármacos utilizados, dificultando assim a compilação dos dados para os cálculos dos percentuais. Ainda, devido à grande heterogeneidade dos estudos avaliados, nossos resultados devem ser interpretados com cautela.

Contribuições dos autores

CP e CMM elaboraram o projeto, CP realizou a busca e seleção inicial dos artigos, CP e CMM fizeram a revisão e extração de dados, CP escreveu a versão inicial, CMM revisou e editou a versão final do manuscrito. Todos os autores leram e concordam com a publicação do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Referências:

1. Stein C, Cousin E, Machado ÍE, Felisbino-Mendes MS, Passos VM de A, Sousa TM de, et al. A pandemia da COVID-19 no Brasil: a série de projeções do Institute for Health Metrics and Evaluation e a evolução observada, maio a agosto de 2020. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2021;30(1).
2. Almeida JO de, Oliveira VRT de, Avelar JL dos S, Bruna Simões Moita LML. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. *Rev Virtual Química [Internet]*. 2020;12(6):1–34. Available from: <http://rvq.sbgq.org.br>
3. Vellano PO, Paiva MJM de. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos The use of antimicrobial agents in COVID-19 and infections: what we know El uso de agentes antimicrobianos en COVID-19 y infecciones: lo que sabemos *Recebido: Res Soc Dev [Internet]*. 2020;9(9):1–8. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=bth&AN=92948285&site=eds-live&scope=site%0Ahttp://bimimpactassessment.net/sites/all/themes/bcorp_impact/pdfs/em_stakeholder_engagement.pdf%0Ahttps://www.glo-bus.com/help/helpFiles/CDJ-Pa
4. Moreira R da S. Latent class analysis of COVID-19 symptoms in Brazil: results of the PNAD-COVID19 survey. *Cad Saude Publica.* 2021;37(1):1–14.
5. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses.* 2016;10(5):394–403.
6. Assiri A, Al-Tawfi J, Al-Rabeeh A, Al-Rabiah A, , Sami Al-Hajjar, Ali Al-Barrak, Hesham Flemban, Wafa N Al-Nassir, Hanan H Balkhy, Rafat F Al-Hakeem, Hatem Q Makhdoom, Alimuddin I Zumla* ZAM. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease. *Lancet infect.* 2013;13(9):752–61.
7. Zahariadis G, Gooley TA, Ryall P, Hutchinson C, Latchford MI, Fearon MA, et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: Variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can Respir J.* 2006;13(1):17–22.
8. Hendaus MA, Jomha FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomol Struct Dyn [Internet]*. 2021;39(11):4185–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110>
9. Langford BJ, SO M, Raybardhan S, 1 E. Bacterial coinfection and secondary infection in patient with Covid-19 : *Clin Microbiol Infect J.* 2020;26(12):1622–9.
10. Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV- 2, bacterial co- infections, and AMR : the deadly trio in COVID - 19? *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):10–3.
11. Asmarawati TP, Rosyid AN, Suryantoro SD, Mahdi BA, Windradi C, Wulaningrum PA, et al. The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya. *F1000Research.* 2021;10:113.
12. Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Acevedo CT, Gómez-Mejía A, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer

- duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Reports Med.* 2021;2(4):100229.
13. Costa RL da, da Cruz Lamas C, Fernando Nogueira Simvoulidis L, Adelino Espanha C, Monteiro L, Victor Weber J, et al. Superinfections in a Cohort of Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care: Impact of Gram Negative Resistance. *Res Sq.* 2020;1:1–17.
 14. Meira F, Moreno-García E, Linares L, Macaya I, Tomé A, Hernández-Meneses M, et al. Impact of Inflammatory Response Modifiers on the Incidence of Hospital-Acquired Infections in Patients with COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2021;10:1407–1418.
 15. Pickens CO, Gao CA, Cuttica M, Smith SB, Pesce L, Grant R, et al. Bacterial superinfection pneumonia in SARS-CoV-2 respiratory failure. *medRxiv [Internet].* 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33469593> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7814839>
 16. Rajni E, Garg VK, Bacchani D, Sharma R, Vohra R, Mamoria V, et al. Prevalence of Bloodstream Infections and their Etiology in COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary Care Hospital in Jaipur. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(4):355–7.
 17. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–7.
 18. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect [Internet].* 2020;81(2):266–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
 19. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127(January).
 20. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1523–30.
 21. Paget C, Trottein F. Mechanisms of bacterial superinfection post-influenza: A role for unconventional T cells. *Front Immunol.* 2019;10.
 22. Martin-Loeches I, Van Someren Gréve F, Schultz MJ. Bacterial pneumonia as an influenza complication. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(2):201–7.
 23. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and bacterial superinfection: Illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infect Immun.* 2015;83(10):3764–70.
 24. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med [Internet].* 2020;46(2):266–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05950-6>
 25. Pelfrene E, Botgros R, Cavaleri M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight? *Antimicrob Resist Infect Control [Internet].* 2021;10(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00893-z>
 26. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and

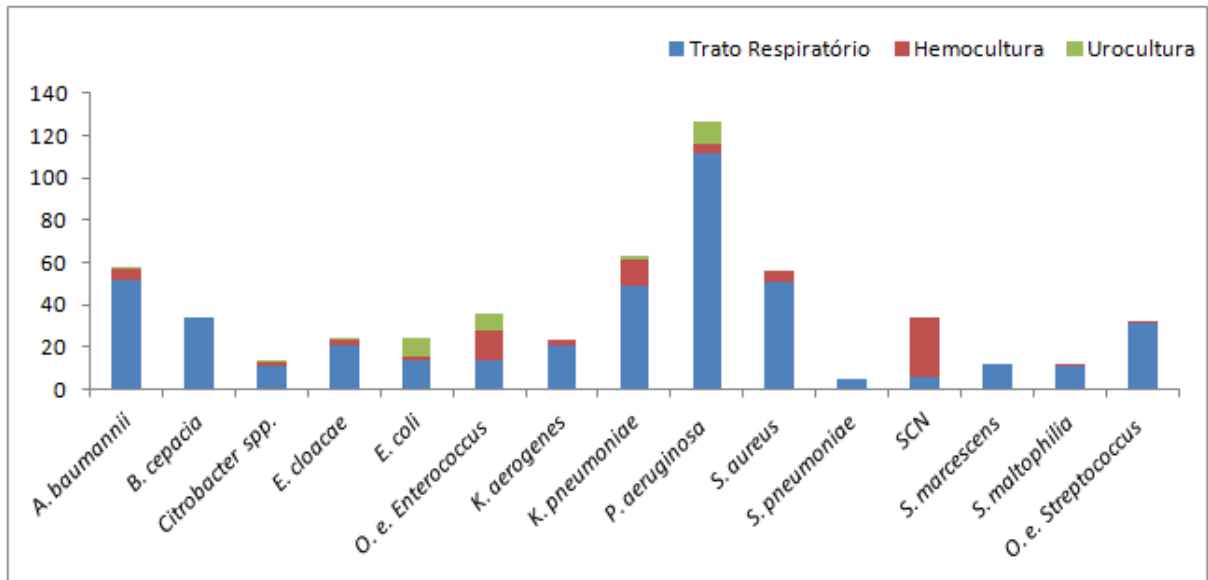
- Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020 . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(48):1827–31.
27. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* 2021;110(January):165–71.
 28. Peleg AY, M.B., B.S., M.P.H., Hooper MDDC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria Anton. NIH Public Access. 2010;362(19):1804–1813.
 29. Braga IA, Campos PA, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect [Internet].* 2018;99(3):318–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.003>
 30. Bork JT, Leekha S, Claeys K, Seung H, Tripoli M, Amoroso A, et al. Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;1–3.
 31. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With Cancer. *J Intensive Care Med.* 2021;34(7):523–36.
 32. Miranda C, Silva V, Capita R, Alonso-Calleja C, Igrejas G, Poeta P. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: Present and future. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3413–6.
 33. Neto AGM, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol [Internet].* 2020;93(3):1489–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26441>
 34. Asaad AM, Qureshi MA, Hasan SM. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. *Infect Dis (Auckl).* 2015;48(5):356–60.
 35. Mitharwal SM, Yaddanapudi S, Bhardwaj N, Gautam V, Biswal M, Yaddanapudi L. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *Am J Infect Control [Internet].* 2016;44(7):e113–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.01.021>
 36. Li Y, Xia X, Li X, Xiao K, Zhuang X. Correlation between the use of antibiotics and development of a resistant bacterial infection in patients in the ICU. *Biosci Trends.* 2018;12(5):517–9.

QUADRO 1: Dados de caracterização dos estudos selecionados.

AUTOR	PAÍS	Nº PART.	P. INFEC.	COINF .	INFEC. SEC.	IDADE MÉDIA	UTI %	VENT. MEC. %	ÓBITO %
11	Indonésia	218	43	10	33	52,5	16,5	10,5	9,6
12	Suíça	45	19		19	60	100	88,8	22,2
13	Brasil	191	57		57	70,5	100	60,2	35,6
14	Espanha	213	71		71	51,5	83,5	57,7	23
15	EUA	179	100	28	72	62,4	100	11,2	19
16	Índia	158	15		15	54	67	53	26,6
17	Irã	19	19		19	65	100	100	95
TOTAL		1.023	324	38	286	59,4	73,6	41,4	23,6

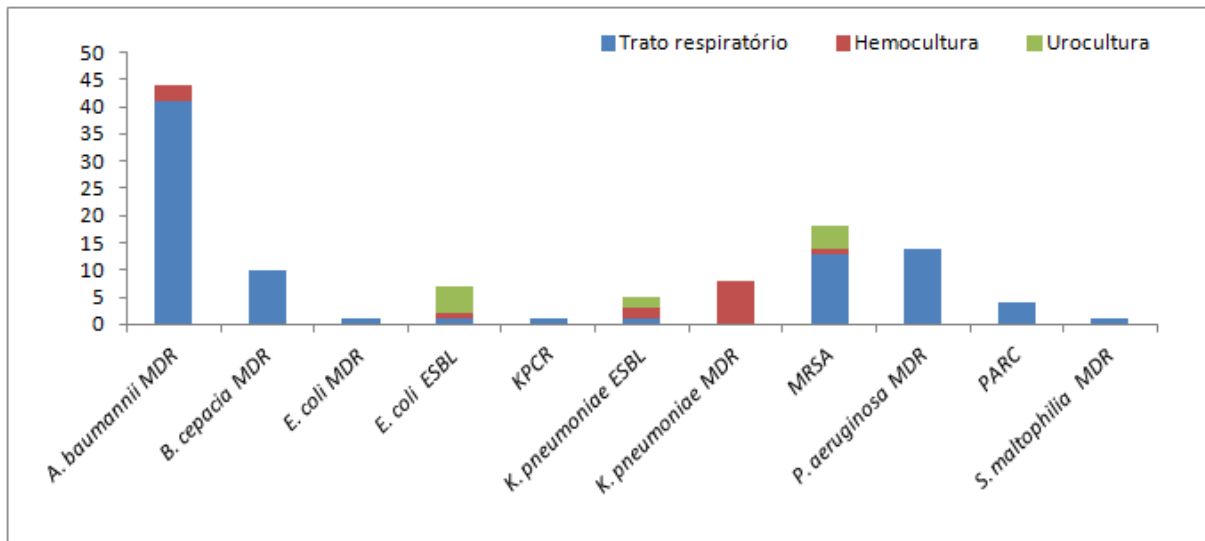
Abreviações: Nº Part. - Número de participantes, P. infec. - Participantes com infecção, Coinf. - Coinfecção, Infec. sec. - Infecção secundária, UTI - Unidade de terapia intensiva, Vent. mec. - Ventilação mecânica.

FIGURA 1. Bactérias isoladas de amostras de trato respiratório, hemoculturas e uroculturas de pacientes com Covid-19



Abreviações: *A. baumannii* - *Acinetobacter baumannii*, *B. cepacia* - *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter spp.*, *E. cloacae* - *Enterobacter cloacae*, *E. coli* - *Escherichia coli*, O.e. *Enterococcus* - Outras espécies *Enterococcus*, *K. aerogenes* - *Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae* - *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* - *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* - *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* - *Streptococcus pneumoniae*, SCN - *Staphylococcus coagulase negativo*, *S. marcescens* - *Serratia marcescens*, *S. maltophilia* - *Stenotrophomonas maltophilia*, O.e. *Streptococcus* - Outras espécies de *Streptococcus*.

FIGURA 2. Prevalência de bactérias resistentes isoladas de amostras de trato respiratório, hemoculturas e uroculturas de pacientes com Covid-19.



Abreviações: MDR – multidroga resistente, ESBL – Betalactamase de espectro estendido, *A. baumannii* MDR - *Acinetobacter baumannii* MDR, *B. cepacia* MDR - *Burkholderia cepacia* MDR, *E. coli* MDR - *Escherichia coli* MDR, *E. coli* - *Escherichia coli* ESBL, KPCR – *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, *K. pneumoniae* ESBL - *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *K. pneumoniae* MDR - *Klebsiella pneumoniae* MDR, MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, PARC – *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, *S. maltophilia* MDR - *Stenotrophomonas maltophilia* MDR.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificamos elevada taxa de infecções bacterianas (31,7%) em pacientes com Covid-19, sendo as infecções secundárias mais prevalentes que as coinfeções. Os bacilos Gram-negativos foram isolados com maior frequência, correspondendo a 67,5% do total de isolados de relevância clínica, diferente do observado na pandemia pelo vírus Influenza, onde prevaleceram os Gram-positivos. Muitas das cepas bacterianas isoladas apresentaram resistência aos antimicrobianos, sendo *Acinetobacter baumannii* MDR, *Staphylococcus aureus* - MRSA e *Pseudomonas aeruginosa* MDR os mais prevalentes. A maioria dos pacientes foi submetida a terapia empírica com antimicrobianos, fato que pode ter contribuído para o desenvolvimento de infecções por microrganismos resistentes, considerando que alguns autores já reportaram aumento na incidência de infecções por bactérias MDR em pacientes com Covid-19.

Tivemos algumas limitações na extração de dados dos artigos. A informação do quantitativo de pacientes que tiveram infecção por bactérias resistentes a antimicrobianos, do total de pacientes que apresentaram infecções não estava disponível em alguns estudos, outros não fizeram menção sobre a utilização de terapias empíricas ou não identificaram os fármacos utilizados, dificultando assim a compilação dos dados para os cálculos dos percentuais. Nossos dados devem ser interpretados com cautela devido a grande heterogeneidade dos estudos avaliados.

4. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. O. DE et al. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1–34, 2020.
- ANVISA. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. **Boletim Informativo**, v. 1, p. 1–12, 2021.
- COSTA, A. L. P. DA; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 2017.
- ESPOSITO, S.; DE SIMONE, G. Update on the main MDR pathogens: Prevalence and treatment options. **Infezioni in Medicina**, v. 25, n. 4, p. 301–310, 2017.
- FREITAS, F.; MACHADO, J. Resistência aos Antibióticos – Uma ameaça crescente a nível europeu. **Bioanálise**, v. 1, p. 6–7, 2012.
- GIONO-CEREZO, S. et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. **Gaceta de México**, v. 156, n. 2, p. 172–180, 2020.
- MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.
- MARTINS, M. M. et al. Características clínicas e laboratoriais da infecção por Sars-Cov-2 em crianças e adolescentes. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, 2021.
- MOREIRA, R. DA S. Latent class analysis of COVID-19 symptoms in Brazil: results of the PNAD-COVID19 survey. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 1, p. 1–14, 2021.
- MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 119–127, 2016.
- OLIVEIRA, A. C. DE et al. Resistência bacteriana e mortalidade em um centro de terapia intensiva. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 6, p. 1152–1160, 2010.
- PEREIRA, R. M. M.; OLIVEIRA, W. S.; SANTIAGO, I. F. COVID-19 E INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. **Revista Multidisciplinar Em Saúde**, v. 2, n. 2, 2021.
- PINHO, F. M. DA S. “O Mecanismo Molecular de Efluxo de Fármacos pela Glicoproteína-P”, 2017.
- RIBEIRO, M.; CORTINA, M. As principais bactérias de importância clínica e os mecanismos de resistência no contexto das Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde (IRAS). **Revista Científica UMC**, v. 1, n. 1, p. 1–12, 2016.
- ROY, V.; ADAMS, B. L.; BENTLEY, W. E. Developing next generation antimicrobials by intercepting AI-2 mediated quorum sensing. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 49, n. 2, p. 113–123, 2011.

SLAGER, J. et al. Antibiotic-induced replication stress triggers bacterial competence by increasing gene dosage near the origin. **Cell**, v. 157, n. 2, p. 395–406, 2014.

STEIN, C. et al. A pandemia da COVID-19 no Brasil: a série de projeções do Institute for Health Metrics and Evaluation e a evolução observada, maio a agosto de 2020.

Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, v. 30, n. 1, 2021.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. [s.l: s.n.]. v. 148

TORRES, R. A.; TORRES, B. R. Importance and bases of a program for the control and prevention of infection in the general intensive care unit. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 577–582, 2015.

VELLANO, P. O.; PAIVA, M. J. M. DE. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos The use of antimicrobial agents in COVID-19 and infections: what we know El uso de agentes antimicrobianos en COVID-19 y infecciones: lo que sabemos
Recebido: **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. 1–8, 2020.

WANG, M. et al. Analysis of multidrug-resistant bacteria in 3223 patients with hospital-acquired infections (HAI) from a tertiary general hospital in China. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 19, n. 1, p. 86–93, 2018.