

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: 01/08/2020 | Revisado: 02/08/2020 | Aceito: 08/09/2020 | Publicado: 09/09/2020

Patrícia Oliveira Vellano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-054X>

Universidade do Norte do Paraná, Brasil

E-mail: patfarma25@hotmail.com

Maykon Jhuly Martins de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6228-4550>

Faculdade de Palmas, Brasil

E-mail: maykonjhulyfm@gmail.com

Resumo

Atualmente, o COVID-19 está ocasionando uma preocupante emergência de saúde pública e a mortalidade está aumentando rapidamente em todo o mundo. No momento atual da pandemia, apesar de ter havido muita persistência para diagnosticar vários pacientes com sintomas ou contatos próximos, não existem diretrizes definitivas para a abordagem terapêutica inicial para eles e, portanto, muitos pacientes estão morrendo devido a uma reação imunológica hiperinflamatória rotulada como "tempestade de citocinas". O uso de antimicrobianos no tratamento e prevenção de COVID-19, causado pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, está em ascensão. Antibióticos usados para tratar infecção por estafilococos, anteriormente mostraram eficácia para inibir o primeiro estágio do ciclo viral do MERScoronavirus em células humanas. Essa atividade é conservada no SARS-Cov-2, colocando esse emprego como um tratamento potencial para pacientes com esse vírus. Foi realizada uma revisão da literatura utilizando os bancos de dados PubMed, LILACS e Scielo, com os termos "Covid", "antibiótico", "terapia" e "resistência microbiana e equivalentes em inglês. Nesta revisão, discutimos alguns pontos importantes dedicados ao manejo de pacientes com COVID-19 em uso de antibióticos.

Palavras-chave: Antibiótico; Covid; Infecção.

Abstract

Today, COVID-19 is causing a worrisome public health emergency and mortality is rising rapidly around the world. At the current time of the pandemic, although there has been much persistence in diagnosing several patients with symptoms or close contacts, there are no definitive guidelines for the initial therapeutic approach for them and, therefore, many patients are dying from a hyperinflammatory immune reaction labeled a "cytokine storm". The use of antimicrobials in the treatment and prevention of COVID-19, caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, is on the rise. Antibiotics used to treat staphylococcal infection, previously showed efficacy to inhibit the first stage of MERSCoronarivus viral cycle in human cells. This activity is conserved in SARS-Cov-2, placing its use as a potential treatment for patients with this virus. A literature review using the PubMed, LILACS and Scielo databases was performed, with the terms "Covid", "antibiotic", "therapy" and "microbial resistance" and equivalents in English. In this review, we discussed some important points dedicated to the management of patients with COVID-19 using antibiotics.

Keywords: Antibiotic; Covid; Infection.

Resumen

Hoy en día, el COVID-19 está causando una preocupante emergencia de salud pública y la mortalidad está aumentando rápidamente en todo el mundo. En el momento actual de la pandemia, aunque ha habido mucha persistencia en el diagnóstico de varios pacientes con síntomas o contactos cercanos, no hay directrices definitivas sobre el enfoque terapéutico inicial para ellos y, por lo tanto, muchos pacientes están muriendo de una reacción inmunológica hiperinflamatoria etiquetada como "tormenta de citoquinas". El uso de antimicrobianos en el tratamiento y la prevención de los COVID-19, causados por el nuevo coronavirus del SARS-CoV-2, está aumentando. Los antibióticos utilizados para tratar la infección por estafilococos, anteriormente mostraron eficacia para inhibir la primera etapa del ciclo viral del MERSCoronarivus en las células humanas. Esta actividad se conserva en el SARS-Cov-2, lo que hace que se utilice como posible tratamiento para los pacientes con este virus. Se realizó una revisión de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, LILACS y Scielo, con los términos "Covid", "antibiotic", "therapy" y "microbial resistance" y sus equivalentes en inglés. En esta revisión, discutimos algunos puntos importantes dedicados al manejo de pacientes con COVID-19 usando antibióticos.

Palabras clave: Antibiótico; Covid; Infección.

1. Introdução

A patologia de coronavírus 2019 (COVID-19) foi identificada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Ela se espalhou rapidamente pela China continental e se tornou uma ameaça global (Lai, Wang & Hsueh 2020). A OMS comunicou a epidemia de COVID-19 como uma pandemia em 12 de Março 2020.

Em 7 de maio de 2020, o patógeno responsável, a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), infectou 3.672.238 pessoas e causou 254.045 mortes em todo o mundo (OMS, 2020).

A constatação da infecção por SARS-CoV-2 é importante, pois possibilita a execução de medidas apropriadas de controle de infecção e possível terapia antiviral promissora, mas os médicos não devem negligenciar a possibilidade de co-infecção por SARS-CoV-2. (Ibidem, 2020).

Os antimicrobianos têm vários papéis potenciais na gestão da COVID-19. Estão sendo exploradas terapias experimentais para o tratamento da SARS-COV-2, por exemplo, hidroxicloroquina e azitromicina (Rawson et al., 2020).

As infecções por coronavírus por SARS provocam inflamação e subsequente dano tecidual nos pulmões em casos moderados a graves (Ye, Wang & Mao 2020), o uso de drogas imunomoduladoras poderia proporcionar um benefício no tratamento de COVID-19. Medicamentos com o perfil imunomodulador mais relevante ainda são encontrados. O antibacteriano azitromicina (AZM) tem um perfil especial e interessante nessa busca por terapia medicamentosa para COVID-19 (Bleyzac, N., Goutelle, S., Bourguignon, L., & Tod, M.2020).

As infecções virais respiratórias predisõem os pacientes a co-infecções, levando a um aumento da gravidade e mortalidade da doença (Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'grady, J. (2020). A característica clínica da infecção por SARS-CoV-2 parece ser abrangente, incluindo infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior e pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e até morte(Huang et al.,2020).

Zhou et al.(2020), mostraram que na atual pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), 50% dos pacientes com COVID-19 que morreram tinham infecções bacterianas secundárias.

Uma quantidade significativa de pacientes com COVID-19 apresenta febre e tosse. Aqueles que precisam de hospitalização por causa da dispneia geralmente apresentam infiltrados radiológicos bilaterais(Rodriguez-Morales et al.,2020).Apesar da origem viral do

COVID-19, uma atitude padrão dos médicos é iniciar o tratamento com antibióticos, uma vez que tosse, febre e infiltrados radiológicos são representativos da pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, que requer tratamento com antibióticos. A ansiedade e a incerteza em torno da pandemia e a ausência de tratamentos antivirais com eficácia comprovada provavelmente são outros fatores que contribuem para a prescrição generalizada e excessiva de antibióticos (Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. 2020).

O tratamento com antibióticos em pacientes com COVID-19 parece ter como justificativa a experiência com superinfecção bacteriana na influenza, onde a maioria dos estudos relata coinfeção inicial ou pneumonia bacteriana secundária (11-35% dos casos) em pacientes hospitalizados causados principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (Klein et al., 2016).

A incidência precisa de superinfecção bacteriana no COVID-19 é desconhecida e, embora haja relatos de superinfecções bacterianas documentadas, a incidência aparenta ser muito menor do que na influenza grave (Rawson et al., 2020).

Os antimicrobianos estão sendo usados como garantia empírica para possível infecção coexistente do trato respiratório adquirida pela comunidade, principalmente em casos graves de COVID-19. Eles também estão sendo utilizados como cobertura empírica para possível superinfecção do trato respiratório adquirida em hospital, levando em consideração que uma proporção significativa de pacientes hospitalizados com COVID-19 terá hospitalizações prolongadas ou exigirá internação em unidade de terapia intensiva (Spernovasilis, N., & Kofteridis, D. 2020).

Percebemos que dada a complexidade de distinguir o COVID-19 da pneumonia bacteriana, a dúvida sobre superinfecções bacterianas, a falta de agentes antivirais específicos com eficácia comprovada e a alta mortalidade - os antibióticos devem ser vistos como parte da estratégia de tratamento empírico para a casos suspeitos ou confirmados mais graves de COVID-19 (por exemplo, pacientes com insuficiência respiratória hipóxica que requerem ventilação mecânica), desde que seu uso seja regularmente reavaliado (Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020).

A distinção entre coinfeção bacteriana adquirida após a confirmação de COVID-19 é essencial ao desenvolver políticas de prescrição de antibióticos. Embora qualquer paciente internado num ambiente hospitalar seja vulnerável à infecção nosocomial, é fundamental observar a necessidade de antibioticoterapia a esses pacientes positivos para COVID-19.

2. Metodologia

Estratégia de pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão narrativa qualitativa da literatura científica que possibilita o contato com artigos científicos sobre o assunto, de modo a proporcionar uma discussão teórica sobre o objeto de estudo (Pereira et al., 2018), realizada em de junho de 2020, através das bases de dados: Pubmed/Medline(*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*). Foram utilizados os termos: “COVID-19” “Infection” AND “antibiotic” OR “antibiotic therapy”, indexados nos DeCS (Descritos em Ciências e Saúde) e no MeSH (*Medical Subject Headings*). Pesquisamos nas bases de dados estudos de qualquer desenho que relatassem dados numéricos sobre coinfeções em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 simultânea. A estratégia de busca não restringiu qualquer país, língua. Além disso, foi realizada a análise da lista de referências dos estudos selecionados.

Critérios de elegibilidade

Foram utilizados como critérios de inclusão estudos de qualquer delineamento de pesquisa de abordagem quantitativa e qualitativa e levou-se em consideração trabalhos atuais que vem trazendo novas informações a respeito do vírus Sars-Cov-2, da Covid-19 e sua relação com a antibioticoterapia. Foram excluídos os trabalhos que não apresentaram referências confiáveis, não abordaram a temática proposta, ou não atenderam aos critérios de inclusão.

Extração de dados

Foi realizado uma revisão de todos os títulos e/ou resumos de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram avaliados os textos completos dos artigos não eliminados. Artigos/trabalhos publicados no idioma inglês e realizados preferencialmente na Ásia, América e Europa no período de 2019 a 2020.

3. Resultados e Discussão

3.1 Fisiopatologia da COVID-19

O coronavírus recém-emergente, síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), provoca doença respiratória aguda fatal (DRA) semelhante à do SARS-CoV (Chen et al., 2020). Semelhante à infecção por SARS-CoV, a infecção por SARS-CoV-2 também causa aumento da secreção de IL-1 β , IFN- γ , IP-10, MCP-1, IL-4 e IL-10 (Huang et al., 2020).

Um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, avaliou pacientes sobreviventes (com alta) e não sobreviventes (óbitos) com COVID-19. Foi constatado que o grupo não sobrevivente apresentou prevalência estatisticamente significativa de sepse (100% [$n = 54$] vs. 42% [$n = 58$], $p < 0,0001$) e choque séptico (70% [$n = 38$] vs. 0%, $p < 0,0001$) comparado ao grupo sobrevivido (Zhou et al., 2020). Do ponto de vista fisiopatológica, o principal regulador da sepse e, principalmente, do choque séptico é a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que por sua vez desencadeia a superexpressão de diferentes citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018).

A glicoproteína de pico (proteína S) é o fundamental mediador da entrada viral e o determinante importante da variedade de hospedeiros de coronavírus (Zhang et al., 2020).

Os Coronavírus (CoVs) se tornaram os principais patógenos de pandemias emergentes de patologias respiratórias. Eles são uma grande família de vírus de RNA de fita simples (+ ssRNA) que podem ser isolados em diferentes espécies animais (Perlman, S., & Netland, J. (2009). CoVs são vírus de RNA de fita positiva com aparência de coroa sob um microscópio eletrônico (coronam é o termo latino para coroa) devido à presença de glicoproteínas de pico no envelope (Casella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020).

O genoma SARS-CoV-2 tem tamanho de cerca de 29 kb, que codifica quatro grandes proteínas estruturais e cinco proteínas acessórias, incluindo ORF3a, ORF6, ORF7, ORF7, OR8 e ORF9 (Halaji, M., Farahani, A., Ranjbar, R., Heiat, M., & Dehkordi, F. S. (2020). Foi descrito que os coronavírus, incluindo Sars-CoV-2, têm seu mecanismo de infecção por ligação à proteína ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2).

Significativamente, a ACE2 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 (Cespedes, M. D. S., & Souza, J. C. R. P. D. (2020).

Após a ligação do SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), os vírus primeiro infectam as vias aéreas inferiores e induzem as citocinas inflamatórias (Mohammadpour et al., 2020).

Pesquisas demonstram que a carga viral detectada em pacientes assintomáticos foi semelhante à encontrada em pacientes sintomáticos; contudo, as cargas virais em pacientes com sintomas graves foram maiores do que as de pacientes com apresentações leves a moderadas. Além disso, cargas virais mais altas foram detectadas na mucosa nasal do que na orofaringe (Wang et al., 2020).

Os pacientes que adquiriram a COVID-19 apresentaram maior número de leucócitos, achados respiratórios anormais e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas. Uma das narrativas de casos da COVID-19 apresentou que um paciente com 5 dias de febre apresentava tosse, sons respiratórios grosseiros de ambos os pulmões e temperatura corporal de 39°C. O escarro do paciente apresentou resultados positivos da reação em cadeia da polimerase em tempo real que confirmaram a infecção por COVID-19 (Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020).

Com base nas características do vírus e do risco individual de cada população, considera-se do grupo de risco idosos, pessoas com doenças crônicas ou imunosuprimidos, os profissionais da saúde, gestantes e recém-nascidos. Além disso, é sabido que a transmissão ocorre por contato direto ou indireto, dispersão de gotículas ou via fecal-oral (Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020).

3.2 Prescrição antimicrobiana para COVID-19

O COVID-19 é predominantemente uma doença respiratória e freqüentemente causa pneumonia. Co-infecções foram descritas entre outros vírus respiratórios e patógenos bacterianos, algumas vezes levando a piores resultados clínicos (Phelan, A. L., Katz, R., & Gostin, L. O. (2020).

Relatos preliminares indicam que coinfeções entre SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios (virais e bacterianos) ocorrem em taxas variáveis e com um impacto desconhecido nos resultados clínicos (Rawson et al., 2020).

Os antimicrobianos têm diversas funções em capacidade no gerenciamento do COVID-19. A terapia antimicrobiana tem um papel no tratamento de suspeita ou confirmada coinfeção respiratória bacteriana ou fúngica (*Ibidem*, 2020).

Apesar da origem viral do COVID-19, uma ação constante dos médicos é iniciar o

tratamento com antibióticos, uma vez que tosse, febre e infiltrados radiológicos são características da pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, que requer tratamento com antibióticos (Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. 2020). A pneumonia intersticial está entre as complicações de infecção mais comuns e graves, relatadas e com risco de vida, desencadeadas pela chamada tempestade de citocinas (Mehta et al., 2020).

O tipo mais comum de infecção entre pacientes em UTI com COVID-19 foi pneumonia bacteriana ou fúngica; também foram notadas infecções da corrente sanguínea e do trato urinário (Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020). Certos centros, principalmente na Europa, evidenciaram incidência de aspergilose invasiva entre 20% e 30% entre os pacientes com COVID-19 em estado crítico (Thompson III, et al., 2020).

Em termos de prescrição antimicrobiana para coinfeção bacteriana / fúngica do trato respiratório, alguns pacientes que manifestaram no hospital com infecção por SARS-CoV-2 dispõem um fenótipo clínico que não é diferente da pneumonia bacteriana atípica. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 também pode ser difícil de distinguir da pneumonia adquirida no hospital e associada ao ventilador em pacientes hospitalizados (Zhu et al., 2020).

Em seu estudo, Lansbury et al. (2020), o patógeno bacteriano mais frequentemente detectado em pacientes com COVID-19 foi o *Mycoplasma pneumoniae* e (42% das 27 bactérias bacterianas confirmadas detecção de patógenos), seguida por *Pseudomonas aeruginosa* (12%, incluindo um paciente com bacteremia) e *Haemophilus influenzae* (12%). *Klebsiella pneumoniae* foi isolada de quatro pacientes, incluindo um isolado resistente a carbapenem de um paciente com pneumonia adquirida no hospital e bacteremia, e um isolado positivo para beta lactamase de espectro estendido de outro paciente com pneumonia adquirida no hospital.

Outras bactérias foram detectadas espécies de *Enterobacter* (três pacientes), *Acinetobacter baumannii* e espécies de *Chlamydia* e *Enterococcus faecium*, resistente a metilicilina *Staphylococcus aureus* (MRSA), e *Marscecens Serratia* (Figura 1). (Ibidem, 2020).

Rawson et al. (2020), descreveram um uso generalizado de antibacterianos de amplo espectro em 72% (1450 de 2010) dos pacientes COVID-19, apesar da escassez de evidências de co-infecção bacteriana.

Claritromicina, azitromicina, eritromicina, bafilomicina A1 e telitromicina demonstraram ter efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (Min, J. Y., & Jang, Y. J. (2012). Por esse motivo, os macrólidos têm sido propostos como opções para infecções respiratórias virais que apresentam uma base inflamatória, incluindo o COVID-19 (Pani, A.,

Lauriola, M., Romandini, A., & Scaglione, F. (2020).

A Azitromicina (AZM) mostra um perfil imunomodulador interessante ao inibir várias citocinas envolvidas na síndrome respiratória grave de COVID-19. De fato, a AZM regula e / ou diminui a produção de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IFN- α (Beigelman, et al., 2015).

As tetraciclina podem ser eficientes para tratar a infecção por COVID - 19 por meio de suas conhecidas capacidades antiinflamatórias, incluindo a regulação negativa da via do fator nuclear κ B, bem como uma diminuição nos níveis de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral - α , interleucina (IL) -1 β e IL - 6 independentemente de seu mecanismo antibiótico (Sodhi, M., & Etminan, M. (2020).

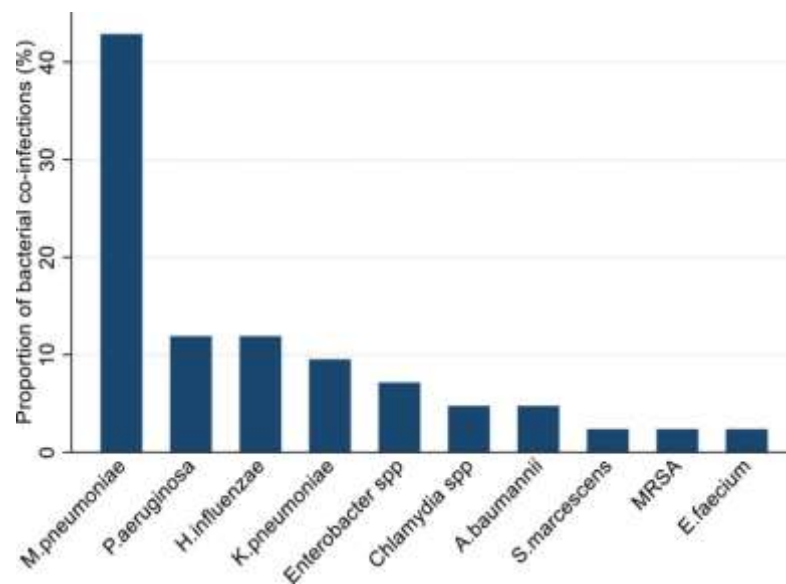
Uma maneira científica de apoiar a prescrição antimicrobiana no COVID-19 é o uso de biomarcadores bacterianos específicos, como a procalcitonina. Foi comprovado que a procalcitonina apoia a diferenciação entre infecção bacteriana e viral e apoia a suspensão precoce de antibióticos na infecção bacteriana confirmada, sem efeito na mortalidade dos pacientes (Meier et al., 2019).

Na China, para pacientes com COVID-19 nos quais a infecção bacteriana não pode ser descartada, antibióticos empíricos, como amoxicilina, azitromicina ou fluoroquinolonas, foram recomendados para casos leves, mas antibióticos de amplo espectro que cobrem todos os possíveis patógenos foram sugeridos para casos graves (Jin et al., 2019).

Wei et al. (2020) observaram que antibióticos foram iniciados na admissão em 59% dos pacientes com COVID-19, apesar da ausência de evidência definitiva de coinfeção bacteriana nesses pacientes.

De acordo com a Figura 1 identificamos os principais patógenos bacterianos que são comumente identificados em infecções respiratórias virais e são importantes causas de morbidade e mortalidade. A prevalência, incidência e características da infecção bacteriana em pacientes infectados com a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) não são bem compreendidas.

Figura 1 : Patógenos bacterianos detectados em pacientes com COVID-19.



Fonte: Lansbury et al., (2020).

3.3 Superinfecções bacterianas em pacientes com COVID-19

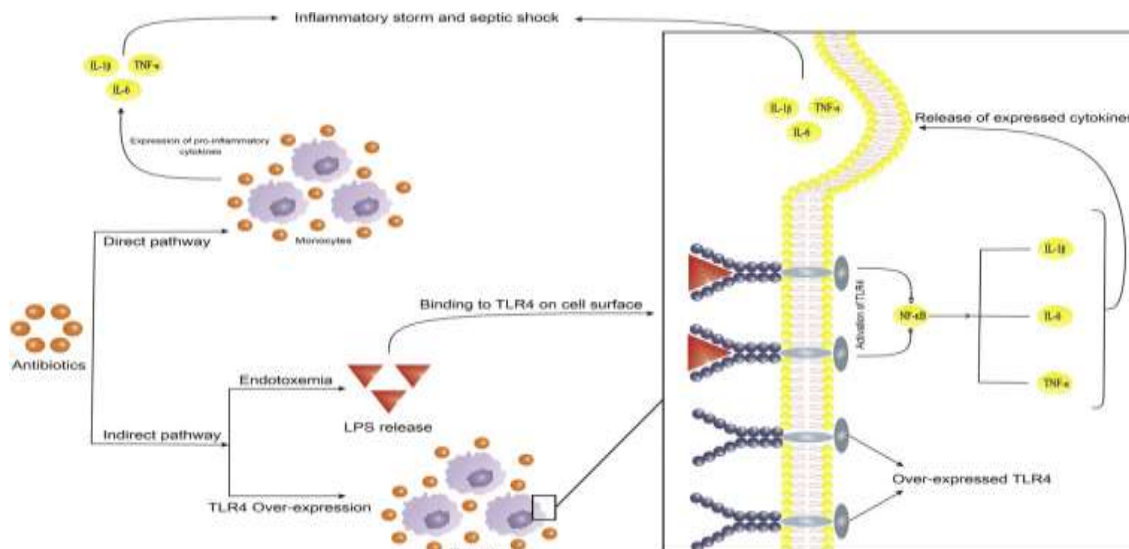
Conjectura-se conservadoramente que infecções resistentes a antimicrobianos acarretem 700.000 mortes anualmente em todo o mundo, número que se projeta aumentar para 10 milhões por ano até 2050 (Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020).

O consumo de alguns antibióticos na falta de infecção bacteriana no tratamento da COVID-19 poderia levar a uma tempestade inflamatória por vias diretas e indiretas. Na via direta, o próprio antibiótico pode estimular as células imunes a secretar citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (figura 2). Além das citocinas pró-inflamatórias, alguns antibióticos também podem aumentar a expressão de diferentes receptores Toll-like (TLRs), especialmente TLR4 (Hantoushzadeh, S., & Norooznejad, A. H. (2020).

Na via indireta, pesquisas evidenciaram que o tratamento com antibióticos na ausência de infecção bacteriana pode causar aumento das endotoxinas intestinais (sulfato de neomicina e estreptomina) ou até resultar em endotoxemia (tobramicina associada a polimixina e ciprofloxacina).

De acordo com figura 2, TLR4 superexpresso, bem como liberação de lipopolissacarídeos (endotoxemia), pode levar à superexpressão de citocinas pró-inflamatórias através da ativação de NF- κ B (Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018).

Figura 2: Antibióticos afetam a expressão de moléculas pró-inflamatórias e de reconhecimento de padrões (PRPs) que podem causar uma tempestade inflamatória. (TLR4: Receptor Toll-like 4; IL: Interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; NF- κ B: fator nuclear κ (B)).



Fonte: Hantoushzadeh, S., & Norooznehad, (2020).

Pesquisas amparada em dados de Wuhan apresentam que o número de pacientes tratados com antibióticos varia de 71% a 95% e as questões de bactérias altamente resistentes têm tratamento complicado (Zho et al. 2020; Chen et al. 2020). É claro que a coinfeção com bactérias resistentes a antibióticos - superbactérias - pode levar a uma maior mortalidade de casos de COVID (Lupia, et al.,2019).

No geral, é nítido que o tratamento inadequado de COVID-19 e infecções secundárias e o uso de antibióticos como medida preventiva podem ser um grande fator para a resistência antimicrobiana (RAM). Como constata um diretor do antigo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC): “O desafio da resistência a antibióticos pode se tornar uma força enorme de doenças e mortes adicionais em todo o sistema de saúde, à medida que o número de pneumonias por coronavírus aumenta as unidades de tratamento crítico além de sua capacidade” (Gerberding, J. L. (2020).

Ainda existe pouca informação sobre como a pandemia está afetando diretamente os níveis gerais de RAM, mas uma revisão dos dados de casos COVID-19, principalmente na Ásia, descobriu que mais de 70% dos pacientes receberam tratamento antimicrobiano, apesar de menos de 10% , em média, tendo coinfeções bacterianas ou fúngicas (Rawson et al., 2020).

O uso freqüente de antibióticos de amplo espectro para COVID-19 pretendidos para eliminar uma ampla gama de bactérias podem estimular a resistência antimicrobiana (RAM) através do uso excessivo. Tais achados dão suporte às preocupações dos pesquisadores de que o aumento do uso de antibióticos durante a pandemia poderia aumentar a ameaça a longo prazo da RAM (Hsu, J. (2020).

É um pouco grave neste cenário que haja poucas recomendações formais para a inclusão de programas de administração antimicrobiana no planejamento de desastres ou nos esforços de preparação para resposta a emergências (Stevens, M. P., Patel, P. K., & Nori, P. (2020).

Algumas pesquisas já notaram que 1 em cada 7 pacientes hospitalizados com Covid-19 adquiriu uma infecção bacteriana secundária perigosa e 50% dos pacientes que morreram tiveram essas infecções. O desafio da resistência a antibióticos pode se tornar uma força enorme de doenças e mortes adicionais em todo o sistema de saúde, à medida que o número de pneumonias por coronavírus aumenta as unidades de tratamento crítico além de sua capacidade (Gerberding, J. L. (2020).

A alta taxa de pneumonia radiológica e clinicamente suspeita expressa nas coortes revisadas de pacientes pedem uma reflexão, principalmente com vista em perspectiva, sobre a necessidade de cobertura antibiótica empírica no cenário de possíveis superinfecção bacteriana, como em surtos de vírus influenza (Huang, et al., 2020).

Conforme relatado em 2003 para a epidemia de SARS-CoV, houve um aumento da taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) de 3,53% (3,53 casos por 100 internações) durante o período pré-SARS para 25,3% durante o período SARS ($P < 0,001$), com um aumento da taxa de pneumonia adquirida no ventilador em UTI's, principalmente (47,1%) causada por MRSA (Yap et al., 2004).

Percebe-se que entre os pacientes com COVID-19, a proporção geral de coinfeção bacteriana esta sendo baixa porém, o uso de antibióticos é alto, sendo assim não existe evidências suficientes para apoiar o uso disseminado de antibióticos empíricos em pacientes hospitalizados por COVID-19 com o risco de com o uso excessivo de antibióticos e danos subsequentes associados à resistência bacteriana.

4. Considerações Finais

A seleção da terapia antimicrobiana empírica para co-infecção respiratória bacteriana

e as recomendações para a duração do tratamento requerem várias considerações.

Atualmente, ainda não existe uma terapia medicamentosa comprovados em relação ao COVID-19. Medicamentos com diferentes mecanismos de ação não são utilizados de acordo com as indicações, geralmente em combinações, nesse cenário é difícil evitar a síntese de efeitos colaterais com consequências adversas para o paciente.

As recomendações sobre o uso de antibióticos em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 variam de acordo com o país, com algumas recomendações suscetíveis de incentivar o uso de antibióticos em uma grande proporção de pacientes principalmente porque não está claro o que 'pneumonia' meios no contexto de uma infecção viral que pode causar alterações radiológicas mesmo em pacientes assintomáticos; muitos documentos de orientação recomendam tratamento antibiótico para pacientes com COVID-19 e 'pneumonia'.

Os fundamentos de administração de antibióticos devem continuar sendo aplicados e incentivados nos tempos do COVID-19. No entanto, é urgentemente necessário o desenvolvimento de uma política antimicrobiana específica para COVID-19.

Pesquisas futuras sobre infecção bacteriana concomitante em COVID-19 envolvem a indicação da relação temporal da infecção bacteriana em relação à apresentação do paciente, especificando o método de teste bacteriano e diferenciando claramente a colonização da infecção, quando possível. E é de fundamental importancia que as características clínicas dos pacientes com COVID-19 sejam analisadas de forma a distinguir os agentes causais.

Referências

Beigelman, A. et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(5), 1171-8. e1, 2015.

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *Statpearls [internet]*. StatPearls Publishing.

Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., & Rhodes, A. (2018). Sepsis and septic shock. *The Lancet*, 392(10141), 75-87.

Cespedes, M. D. S., & Souza, J. C. R. P. D. (2020). Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(2), 116-123.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. & Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.

Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2020). COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect?. *Clinical Infectious Diseases*.

Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *The Lancet Microbe*, 1(1), e11.

Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*, 1-6.

Gerberding, J. L. (2020). Antibiotic resistance: the hidden threat lurking behind Covid-19. *STAT, March*, 23.

Halaji, M., Farahani, A., Ranjbar, R., Heiat, M., & Dehkordi, F. S. (2020). Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV-2: epidemiological updates of COVID-19. *Le Infezioni in Medicina*, 28(suppl 1), 6-17.

Hantoushzadeh, S., & Norooznezhad, A. H. (2020). Inappropriate Antibiotic Consumption as a Possible Cause of Inflammatory Storm and Septic Shock in Patients Diagnosed with Coronavirus-19 Disease (COVID-19). *Archives of Medical Research*.

Hsu, J. (2020). How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*, 369.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020). COVID-19:

don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clinical Microbiology and Infection*.

Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., & Han, Y. (2019). for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team. *Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of.*

Klein, E. Y., Monteforte, B., Gupta, A., Jiang, W., May, L., Hsieh, Y. H., & Dugas, A. (2016). The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses*, 10(5), 394-403.

Lai, CC, Wang, CY e Hsueh, PR (2020). Coinfecções entre pacientes com COVID-19: A necessidade de terapia combinada com agentes não anti-SARS-CoV-2 ?. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* .

Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.

Lupia, T., Scabini, S., Pinna, S. M., Di Perri, G., De Rosa, F. G., & Corcione, S. (2020). 2019-novel coronavirus outbreak: A new challenge. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033.

Meier, M. A., Branche, A., Neeser, O. L., Wirz, Y., Haubitz, S., Bouadma, L., & Christ-Crain, M. (2019). Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases*, 69(3), 388-396.

Min, J. Y., & Jang, Y. J. (2012). Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators of inflammation*, 2012.

Mohammadpour, S., TorshiziEsfahani, A., Halaji, M., Lak, M., & Ranjbar, R. (2020). Uma

revisão atualizada da associação de fatores genéticos do hospedeiro com susceptibilidade e resistência ao COVID - 19. *Journal of Cellular Physiology* .

Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A., & Scaglione, F. (2020). Macrolídeos e infecções virais: enfoque na azitromicina na patologia de COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* , 106053.

PEREIRA, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria: UAB/NTE/UFSM.

Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronavírus pós-SARS: atualização sobre replicação e patogênese. *Nature reviews microbiology*, 7(6), 439-450.

Phelan, A. L., Katz, R., & Gostin, L. O. (2020). The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *Jama*, 323(8), 709-710.

Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*

Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P. & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 101623.

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 102433.

Sodhi, M., & Etminan, M. (2020). Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(5), 487-88.

Spernovasilis, N., & Kofteridis, D. (2020). COVID-19 and antimicrobial stewardship: What is the interplay? *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-6.

Stevens, M. P., Patel, P. K., & Nori, P. (2020). Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: all hands on deck. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 41(6), 744-745.

Thompson III, G. R., Cornely, O. A., Pappas, P. G., Patterson, T. F., Hoenigl, M., Jenks, J. D., ... & Nguyen, M. H. (2020, July). Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. In *Open Forum Infectious Diseases*. 7(7), p. ofaa242). US: Oxford University Press.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.

Wei, W., Ortwine, J. K., Mang, N. S., Joseph, C., Hall, B. C., & Prokesch, B. C. (2020). Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection. *Available at SSRN 3622388*.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 72. 2020.

Zhang, J., Ma, X., Yu, F., Liu, J., Zou, F., Pan, T., & Zhang, H. (2020). Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *BioRxiv*.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., & Niu, P. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.

Yap, F. H., Gomersall, C. D., Fung, K. S., Ho, P. L., Ho, O. M., Lam, P. K., & Joynt, G. M. (2004). Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clinical*

infectious diseases, 39(4), 511-516.

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*, 80(6), 607-13.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Patrícia Oliveira Vellano – 50%

Maykon Jhuly Martins de Paiva – 50%