

## A UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NA TERAPÊUTICA DA COVID-19: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

**Valéria Fernandes da Silva Lima<sup>1</sup>, Wanessa Cristina Dantas Yamada<sup>2</sup>, Rayanna Cristine Félix da Silva<sup>3</sup>; Cleiciane Remigio Nunes<sup>4</sup>; Maria Samara da Silva<sup>5</sup>; André Sousa Rocha<sup>6</sup>.**

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Maranhão – UEMA, (valeriafernandesxp@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Católica de Brasília, (wanyamanda@hotmail.com)

<sup>3</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, (rayafelix14@hotmail.com)

<sup>4</sup>Centro Universitário Estácio de Sergipe, (cleice-1987@hotmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Estácio de Sá, (mariasamara2v@gmail.com)

<sup>6</sup> Universidade São Francisco – USF, (asroccha@hotmail.com)

### Resumo

**Objetivo:** Identificar, de acordo com a literatura vigente, as consequências do uso inapropriado de antimicrobianos no tratamento de infecções por coronavírus. **Método:** O estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, de cunho descritivo e qualitativo, a busca de dados ocorreu em junho, por intermédio do banco de dados da BVS, nas bases da *Web Of Science* e *Scopus Elsevier*. **Resultados:** Posteriormente, ao processo de triagem 14 estudos foram eleitos para análise. A partir de então, é possível detectar em cada pesquisa fragmentos que respondem a temática. Observou-se que a pandemia da Covid-19 provocou um acréscimo na demanda de fármacos e que possui uma elevada aptidão para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, infecções secundárias e, por conseguinte aumento da mortalidade. **Conclusões:** A pandemia da Covid-19 tende a intensificar o problema relativo à resistência antimicrobiana. Além disso, as infecções virais respiratórias ampliam a predisposição de infecções bacterianas secundárias sucedendo no agravamento de mortalidade pela doença.

**Palavras-chave:** Agentes Antimicrobianos; Infecções por Coronavírus; Resistência a Medicamento.

**Área Temática:** Temas livres

**Modalidade:** Trabalho completo

## 1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, a doença denominada de Covid-19, causada pelo vírus *Sars-Cov-2*, teve sua primeira aparição na região da China Central mais, especificamente, na cidade de Wuhan. Essa doença acomete, sobretudo, o sistema respiratório superior e inferior com potencial para evoluir para uma síndrome respiratória aguda grave (SARS). Desde o seu surgimento, a infecção tem se dissipado a nível mundial (WU *et al.*, 2020) e possui elevado índice de transmissibilidade entre os seres humanos, afetando com mais intensidade a população idosa e pessoas com enfermidades subjacentes (GUO *et al.*, 2020).

Além da pandemia da Covid-19, o aumento das infecções por bactérias multirresistentes tem gerado preocupação, pois estudos revelaram casos de resistência aos antimicrobianos em pacientes com contaminados pelo vírus (MONNET; HARBARTH, 2020). Logo, a resistência antimicrobiana (RAM) é considerada uma pandemia invisível com capacidade para causar milhões de mortes até 2050 se não for contida. Além disso, tem potencial de aumentar o número de mortes durante pandemias bacterianas ou virais (CHIBABHAI *et al.*, 2020).

Devido à magnitude da pandemia e a pressão induzida pela necessidade em terapias farmacológicas efetivas, os antimicrobianos estão sendo usados empiricamente, seja por meio da automedicação ou prescrição inadequada sem o devido conhecimento sobre o agente etiológico. Há evidências históricas que comprovam as infecções virais respiratórias como predisposição a infecções bacterianas. Um exemplo disso, ocorreu em 1918 com a pandemia de influenza H1N1, a síndrome respiratória aguda grave, surto de coronavírus (SARS) -CoV-1 e a gripe suína em 2009, em que muitas mortes foram relacionadas às infecções bacterianas secundárias (SPERNOVASILIS; KOFTERIDIS, 2020).

Dessa forma, infere-se que com a pandemia da Covid-19 não será diferente, pois acarretará em sérios problemas à saúde como a resistência aos antimicrobianos, elevação da mortalidade associadas às infecções secundárias tanto bacterianas como fúngicas causadas por organismos que frequentemente abrigar genes de resistência antimicrobiana (CHIBABHAI *et al.*, 2020).

Atualmente, percebe-se no cotidiano um alarmante número de pessoas sendo induzidas por *fake news* ou notícias falsas e até mesmo por profissionais que fazem uso de antimicrobiano para tratar a Covid-19. Sabe que, muitas vezes, os leigos sobre o assunto

acreditam que certos medicamentos previnem a referida enfermidade, o que mostra o quanto a falta de conhecimento pode ser ainda mais prejudicial à saúde. Diante disso, surgiu a seguinte pergunta norteadora: Quais as consequências do uso inadequado de antimicrobianos em pacientes com Covid-19? Mediante o exposto, o presente estudo tem como objetivo identificar, de acordo com a literatura vigente, as consequências do uso inadequado de antimicrobianos no tratamento de infecções por coronavírus.

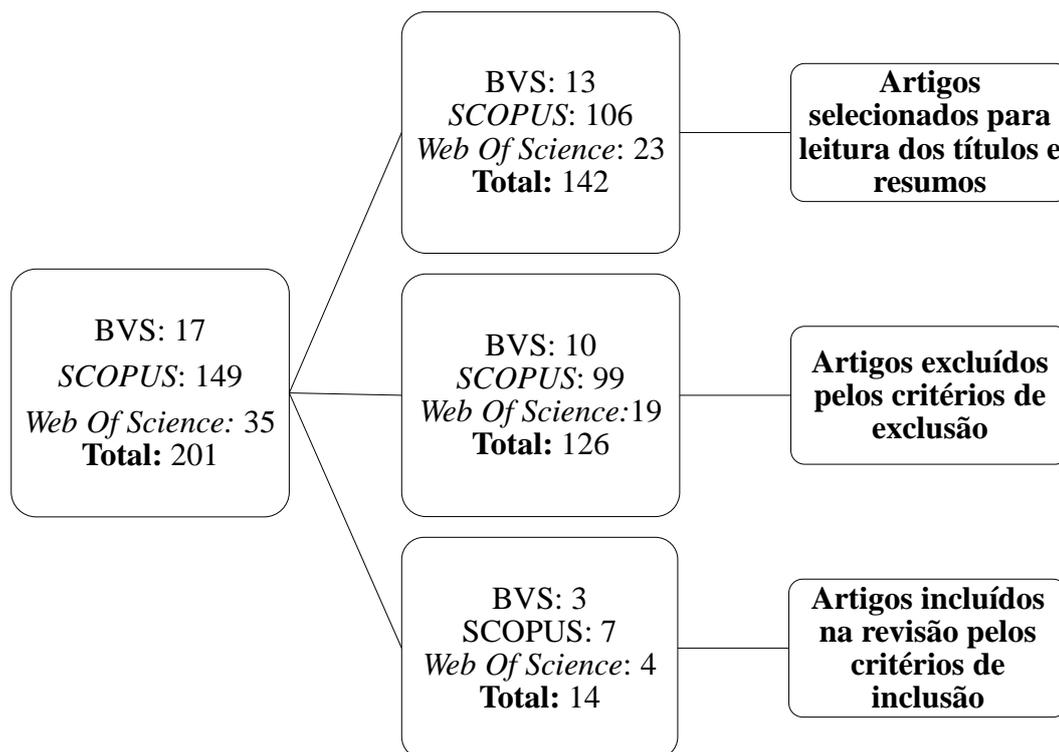
## 2 MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, de cunho descritivo e qualitativo. Este tipo de pesquisa permite ao autor descrever o estado da arte de acordo com o ponto de vista teórico ou contextual de determinado tema, sem a necessidade da aplicação de metodologias rigorosas. Além disso, a proposta de tais metodologias de estudo é compreender basicamente a análise e interpretação crítica dos achados na literatura. No caso desse manuscrito, busca-se as atualizações sobre o uso inadequado de antimicrobianos em pacientes com Covid-19 (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A busca pelas referências foi realizada no mês de junho, por intermédio do banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases da *Web Of Science* e *Scopus Elsevier* por meio do acesso a Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Para o rastreamento dos materiais foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde DeCS: “Antimicrobianos”, “Infecções por Coronavirus” e “Resistência a Antibióticos”. O operador booleano AND foi utilizado.

Foram selecionados os manuscritos enquadrados na temporalidade de 2019 a 2021, pois a pesquisa possui a necessidade de analisar a literatura recente, disponíveis para *download*, completos, citáveis, publicados em qualquer idioma e que aludissem a respeito da temática central. Assim, foram excluídos os trabalhos que não foram revisados por pares, *preprints* e àqueles que não se relacionavam com o objeto de estudo. A figura 1 ilustra o processo de busca efetivado pelos pesquisadores.

**Figura 1** – Fluxograma com a representação do processo de identificação, seleção, exclusão e inclusão dos estudos.



Fonte: Autores, 2021.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Posteriormente, a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, 14 estudos foram eleitos para análise da revisão. Estes, apresentaram-se de forma abrangente e proporcionais desde os títulos, objetivos, concepções metodológicas e resultados, o que foi possível detectar em cada pesquisa fragmentos que respondem a temática do objeto de estudo. No entanto, no que concerne ao processo metodológico, observou-se que a maioria das pesquisas correspondia a estudos transversais (5), revisões de literatura (3), estudo de coorte observacional (3) e coorte retrospectivo (3). Em relação à localidade (1) foi encontrada no Brasil, (1) em Washington, (2) na África do Sul, (3) na Ásia, (3) em Amsterdã e (4) nos Estados Unidos, no qual o maior número de publicações ocorrer no ano de 2020 com 10, seguido de 2021 com 4.

A pandemia da Covid-19 provocou um acréscimo na demanda hospitalar de fármacos para a terapêutica da enfermidade, bem como: analgésicos, relaxantes musculares, anestésicos e agentes antimicrobianos. Frente a isso, foram registrados o uso desses produtos em pacientes internados, incluído antibiótico que são geralmente utilizados para infecções bacterianas (PELFRENE; BOTGROS; CAVALERI, 2021).

Esta crise sanitária e humanitária vigente provocada pelo vírus da Covid-19 deve servir para chamar atenção também de outras pandemias que se manifestam silenciosamente, como a resistência aos antimicrobianos, considerada responsável por 700.000 mortes em todo o mundo anualmente, sendo 230.00 em decorrência de tuberculose multirresistente (SILVA JR; ESPINAL; RAMÓN-PARDO, 2020). É reconhecida mundialmente como uma preocupação política progressiva, com graves repercussões sociais e econômicas para a saúde pública (MIRANDA *et al.*, 2020). Diante desse contexto, requer atenção imediata, uma vez que a pandemia da covid-19 está amplamente sobreposta à de bactérias multirresistentes que está gradualmente em andamento (GOEL *et al.*, 2021).

Os antimicrobianos proporcionaram avanços à saúde, entretanto, a capacidade de provocar resistência revoga seu potencial terapêutico. Atualmente, destaca-se que a pandemia possui uma elevada aptidão para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, visto que o vírus pode ocasionar em seleção a resistência medicamentosa. Ademais, as internações ampliaram os riscos de ocorrência de infecções secundárias e transmissão de organismos multirresistentes, que levam ao aumento de agentes antimicrobianos (GETAHUN *et al.*, 2020). Dados indicam que a utilização primária de antimicrobianos para pacientes admitidos com Covid-19 e infecções secundárias foi relatada em 15% de todos os pacientes e 50% daqueles que morreram (CHIBABHAI *et al.*, 2020).

Miranda *et al.* (2020) alertaram sobre as quantidades não relatadas de antibióticos e antifúngicos que foram administrados para tratar pacientes com coronavírus, podendo contribuir futuramente para um grande número de mortes. Os dados sugerem que o problema pode alimentar o uso excessivo de antibióticos. Ao mesmo passo, é possível que o seu uso generalizado tenha sido compensado pela redução da utilização dos serviços de saúde (BUEHRLE *et al.*, 2020).

As coinfeções estão diretamente relacionadas à ampliação das taxas de morbimortalidade, o que requer o diagnóstico precoce e tratamento específico. Para ilustrar, pode-se mencionar a pandemia da influenza, em 1918, da qual foi relatado que a maioria das mortes ocorreu devido ao agravamento do quadro clínico com outras bactérias, principalmente, por *Streptococcus*. A partir de então, pode-se evidenciar que as infecções virais respiratórias predispoem os pacientes a coinfeções bacterianas (GOEL *et al.*, 2021).

A situação vivenciada na contemporaneidade preocupa ainda mais, quando se leva em consideração os significativos indícios de que a pandemia resultará em um número aumentado de mortes associadas às infecções secundárias bacterianas e fúngicas suscitada por organismos que frequentemente albergam genes de resistência antimicrobiana (CHIBABHAI *et al.*, 2020). Rossato *et al.* (2020) enfatizaram em seus estudos que 50% das mortes da Covid-19 foram encontradas infecções secundárias, sendo um importante fator que afeta a mortalidade de pacientes em quadros graves de Covid-19.

Os pacientes com diagnóstico de Covid-19 são frequentemente prescritos com antibióticos para o tratamento de coinfeções bacterianas. As autoridades de saúde, contudo, alertaram para o seu uso excessivo, visto ser administrado em alguns casos em pessoas que não apresentam sintomas de infecção bacteriana levando à exacerbação do surgimento da resistência aos antibióticos. Por isso, é extremamente importante usar antibióticos de maneira razoável, mesmo durante a pandemia, para evitar consequências (CHEN *et al.*, 2021; GHOSH, BORNMAN, ZAFER, 2021).

Um estudo mostrou que 88,3% dos pacientes contaminados foram tratados com antibióticos de amplo espectro, a escolha de regimes empíricos deve levar em consideração as possíveis implicações colaterais. Em alguns países, as bactérias são resistentes a pelo menos um antibiótico classe. Portanto, a terapia empírica poderia ter efeito adverso, particularmente em infecções adquiridas em hospitais nos casos de sepse e antibioticoterapia inadequada que podem aumentar a mortalidade (FATTORINI *et al.*, 2020).

Em outra investigação, foi relatado que 72% dos pacientes internados em hospitais com Covid-19 receberam tratamento com antibióticos. Todavia, a falta de conhecimento suficiente sobre esses medicamentos, juntamente com o medo de evolução da doença, impactou diretamente o aumento do acesso aos antibióticos sem prescrição médica, especialmente, em países de baixa e média renda com ações de controle do consumo de antibióticos ineficientes (GHOSH; BORNMAN; ZAFER, 2021).

Têm-se recomendado o tratamento caseiro da covid-19 por meio do, popularmente, chamado de *kit* covid-19. A título de exemplo, a azitromicina está sendo amplamente utilizadas com hidroxiquina para tentar frear o aumento de contágio da doença. No entanto, às orientações médicas são para a não adesão à profilaxia de pacientes com sintomas leves ou moderados a menos que seja constatada uma infecção bacteriana (PELFRENE;

BOTGROS; CAVALERI, 2021). Ademais, um grupo de médicos sugeriu que pode ser difícil distinguir a pneumonia viral provocada pela Covid-19 da bacteriana, o que justifica em partes a terapia com antibióticos desnecessários em pacientes com infecções por coronavírus (HUTTNER *et al.*, 2020).

Uma pesquisa apontou que 68,9% dos pacientes com Covid-19 receberam azitromicina e ceftriaxona, importantes antibióticos com taxa de automedicação de 33,0% antes da admissão hospitalar. Apesar de ser desaconselhado, exceto no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pois não há evidências de efeitos positivos contra a Covid-19 (GHOSH; BORNMAN; ZAFER, 2021).

Antes de iniciar o uso de antimicrobianos devem ser realizados métodos diagnósticos disponíveis para distinguir as causas da infecção, isso é essencial para se estabelecer um tratamento medicamentoso compatível. Se viável, os antibióticos devem ser reservados para os casos em que não é possível discernir entre as causas bacterianas e virais. Ainda assim, ensaios rápidos e diagnósticos confiáveis para patógenos que originam pneumonias e infecções devem ser mais acessíveis, especialmente no setor público, para reduzir o uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro (CHIBABHAI *et al.*, 2020).

A prescrição adequada e o uso otimizado de antimicrobianos é fundamental para orientar os princípios da administração de medicamentos, pois juntamente com diagnóstico e tratamento de qualidade auxiliam para a redução e prevenção de infecções secundárias (GETAHUN *et al.*, 2020). A administração correta desses fármacos é uma importante abordagem para garantir sua melhor eficácia e, conseqüentemente, otimização do prognóstico das doenças, além de minimizar as chances de eclosão de patógenos resistentes, assim preservar o uso das substâncias para posteriormente quando realmente for necessário (FATTORINI *et al.*, 2020).

Evidências recentes sugerem que um grande número de pessoas está imprudentemente se automedicando com antibióticos em uma tentativa equivocada de se proteger do vírus, essa prática é especialmente prevalente em comunidades em desenvolvimento (USMAN; FAROOQ; HANNA, 2020). Portanto, os profissionais da saúde devem continuar a evitar a prescrição inadequada de medicamentos e desencorajar as pessoas a utilizar fármacos sem orientação médica, recomendação seguida há anos que precisa ser acentuada ainda mais na atual pandemia. Essa medida visa evitar conseqüências indesejadas como o surgimento de

resistência e adição de toxicidade desnecessária, pois seu uso deve ser responsável e moderado (PELFRENE, BOTGROS, CAVALERI, 2021; YAM, 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

Em suma, a pandemia da Covid-19, tende a intensificar o problema relativo à resistência antimicrobiana devido ao aumento no consumo desses fármacos. Além disso, as infecções virais respiratórias ampliam a predisposição de infecções bacterianas secundárias sucedendo o agravamento de mortalidade pela doença. A administração empírica de medicamentos, sobretudo, antibióticos possui efeitos negativos no diagnóstico subsequente, por isso é importante levar em consideração tanto as consequências de curto como de longo prazo.

Dessa forma, a prescrição de antimicrobianos de forma inadequada ou a prática de automedicação são fatores prejudiciais que podem acarretar em efeitos indesejados. No entanto, para esquivar-se das adversidades devem ser realizados os métodos de diagnóstico para identificação das infecções virais e bacterianas, e apenas essa última necessitará de cuidados com antibióticos, sendo assim o diagnóstico deveria ser o mais acessível possível, principalmente no que se refere ao sistema público de saúde.

Diante do exposto na revisão, espera-se que possa contribuir para a conscientização tanto de profissionais da área da saúde como da população em geral sobre os efeitos nocivos a saúde do uso constante e inadequado dos antimicrobianos, principalmente no que concerne ao tratamento de infecções virais, pois como já foi visto em literatura científica não há comprovações da eficiência de nenhum antimicrobiano contra a Covid-19.

#### REFERÊNCIAS

- BUEHRLE, D. J. *et al.* Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early coronavirus disease 2019 epicenter. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 64, n. 11, p. 1-6, 2020.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
- CHEN, B. *et al.* Biocide-tolerance and antibiotic-resistance in community environments and risk of direct transfers to humans: Unintended consequences of community-wide surface disinfecting during COVID-19?. **Environmental Pollution**, v. 283, p. 2-15, 2021.
- CHIBABHAI, V. *et al.* Collateral damage of the COVID-19 pandemic: Exacerbation of antimicrobial resistance and disruptions to antimicrobial stewardship programmes?. **SAMJ: South African Medical Journal**, v. 110, n. 7, p. 1-2, 2020.

- FATTORINI, L. *et al.* Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 56, n. 3, p. 359-364, 2020.
- GETAHUN, H. *et al.* Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 7, p. 442, 2020.
- GOEL, N. *et al.* New threatening of SARS-CoV-2 co-infection and strategies to fight the current pandemic. **Medicine in Drug Discovery**, p. 1-8, 2021.
- GHOSH, S.; BORNMAN, C.; ZAFER, M. M. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand?. **Journal of infection and public health**, v. 14, p. 555-560, 2021.
- GUO, Y. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.
- HUTTNER, B. D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 808, 2020.
- MIRANDA, C. *et al.* Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3413-3416, 2020.
- MONNET, D. L.; HARBARTH, S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance?. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 45, p. 1-6, 2020.
- PELFRENE, E.; BOTGROS, R.; CAVALERI, M. Antimicrobial multidrug resistance in the era of COVID-19: a forgotten plight?. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, n. 1, p. 1-6, 2021.
- ROSSATO, L.; NEGRÃO, F. J.; SIMIONATTO, S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance?. **American Journal of Infection Control**, v. 48, n. 9, p. 1129-1130, 2020.
- SILVA JR, J. B.; ESPINAL, M.; RAMÓN-PARDO, P. Resistencia a los antimicrobianos: tiempo para la acción. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, 2020.
- SPERNOVASILIS, N. A.; KOFTERIDIS, D. P. COVID-19 e a administração antimicrobiana: Qual é a interação?. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1-2, 2020.
- USMAN, M.; FAROOQ, M.; HANNA, K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. **Science of the Total Environment**, v. 745, p. 141053, 2020.
- WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.
- YAM, E. L. Y. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1-2, 2020.