

Coinfecções bacterianas e o uso de antibióticos em pacientes com COVID-19 em ambiente hospitalar

Bacterial Coinfections and the Use of Antibiotics in Patients with COVID-19 in a Hospital Environment

Beatriz Pimenta Pereira¹

RESUMO

A desconhecida e emergente pandemia causada pela COVID-19 despertou diversos questionamentos entre os pesquisadores e os profissionais da saúde quanto ao surgimento de coinfeções e sua influência na progressão e prognóstico da doença. O objetivo deste trabalho foi verificar as consequências geradas pelas coinfeções bacterianas adquiridas em hospitais por pacientes com COVID-19 grave e os efeitos do uso de antibióticos. Foi realizada uma revisão de literatura com base em 27 artigos publicados entre o período de 2002 e 2021. Evidências de coinfeções causadas por bactérias em unidades de terapia intensiva resultaram no agravamento do quadro clínico e elevação da taxa de mortalidade, enquanto a prescrição empírica de antibióticos favoreceu o surgimento da resistência bacteriana.

Palavras-Chave: Infecções Nosocomiais; Infecções por Bactérias; Pandemia COVID-19; Resistência Bacteriana a Antibióticos; Uso Excessivo de Antibióticos

ABSTRACT

The unknown and emerging pandemic caused by COVID-19 raised several questions among researchers and health professionals regarding the emergence of coinfections and their influence on the progression and prognosis of the disease. The objective of this study was to verify the consequences generated by bacterial coinfections acquired in hospitals by patients with severe COVID-19 and the effects of the use of antibiotics. A literature review was carried out based on 27 articles published between 2002 and 2021. Evidence of coinfections caused by bacteria in intensive care units resulted in a worsening of the clinical picture and an increase in the mortality rate, while the empirical prescription of antibiotics favored the emergence of bacterial resistance.

Keywords: Bacterial Infections; Bacterial Resistance to Antibiotics; COVID-19 pandemic; Nosocomial Infections; Overuse of Antibiotics

¹Acadêmica do curso de Pós-Graduação na ACT - Academia de Ciência e Tecnologia. E-mail: beatrizpimentap@gmail.com.

Introdução

A COVID-19, infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, membro da família Coronaviridae, foi reportada pela primeira vez em meados de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China (ZHU et al. 2020). Responsável pela pandemia atual, os primeiros relatos demonstraram principalmente casos de infecção das vias aéreas e pneumonia leve, até quadros graves, com evolução para síndrome respiratória aguda grave (GUO et al. 2020).

Os coronavírus são alguns dos principais patógenos causadores de infecção respiratória. Os mais patogênicos são o SARS-CoV e o MERS-CoV, responsáveis por causar uma síndrome respiratória grave em humanos (CHEN et al. 2020), enquanto os demais quatro tipos humanos (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) induzem apenas a leve doença do trato respiratório superior (YIN; WUNDERINK, 2018).

Da ordem Nidovirales, o SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, caracterizado principalmente por sua estrutura em formato de coroa e seu genoma de ácido ribonucleico (RNA) fita simples sentido positivo (WASSENAAR; ZOU, 2020), que pode ser lido diretamente pelas estruturas celulares, semelhante a um RNAm, facilitando seu processo de replicação (UZUNIAN, 2020). Logo, este infecta, multiplica-se e ataca as células hospedeiras por meio da ligação de sua glicoproteína *Spike* a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma proteína transmembrana presente na superfície de algumas células do organismo humano (CHEN et al. 2020).

Muitos pacientes com COVID-19 são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves da doença, o que colabora para sua alta taxa de transmissão, que ocorre através do contato com gotículas contaminadas, liberadas pela tosse ou espirro de pessoas infectadas (GAO et al. 2021). Entretanto, uma parcela dos pacientes evolui para a fase grave da doença após a hospitalização, seguida pela admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica e morte. Além de ser mais comum a presença de pelo menos uma doença pré-existente nesses indivíduos (GUAN et al. 2020).

Ainda não há uma conclusão estabelecida de como ocorre e quais são as reais consequências da resposta imunológica ao SARS-CoV2 para o organismo. Contudo, a manifestação exacerbada dos mecanismos efetores do sistema imune parece

contribuir ativamente para a patogênese da doença e danos teciduais, especialmente nos pulmões (PACES et al. 2020).

Uma preocupação que não pode ser ignorada frente a essa situação, é o surgimento de casos de coinfeções bacterianas relacionadas aos cuidados de saúde em pacientes hospitalizados com COVID-19 (CHEN et al. 2020). Tal condição resultou na progressão de desfechos desfavoráveis com aumento da taxa de mortalidade para aqueles que necessitam de tratamentos intensivos (AGUILERA et al. 2020).

A resposta imune desregulada e a utilização de procedimentos como a ventilação mecânica invasiva (VMI) e dispositivos intravasculares, como o cateter intravenoso (IVC), colaboraram para uma maior susceptibilidade a infecções bacterianas em pacientes graves (ZHANG et al. 2020).

Durante a pandemia atual, a prescrição empírica de antibióticos aumentou significativamente (LAI et al. 2020). Mesmo sem possuir uma capacidade mutagênica, o uso inadequado e excessivo desses medicamentos, sem diagnóstico prévio de infecção bacteriana, favorece a resistência antimicrobiana (RAM) e exerce o que é conhecido como “pressão seletiva”, em que as bactérias sensíveis são inibidas e as resistentes sobrevivem, com grande impacto sobre a saúde global e economia mundial (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

Embora a terapia empírica com antibiótico de amplo espectro em pacientes com COVID-19 tenha sido prescrita, há escassez de dados para apoiar sua associação com coinfeção bacteriana. As intervenções apropriadas e o desenvolvimento de políticas antimicrobianas fazem-se necessário com urgência para o enfrentamento da atual pandemia (AGUILERA et al. 2020).

Baseado em tais evidências, o objetivo do presente trabalho foi verificar as consequências geradas pelas coinfeções hospitalares causadas por bactérias em pacientes acometidos por COVID-19, além dos efeitos do uso de antibióticos frente a uma pandemia viral.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa exploratória, do tipo revisão de literatura, com busca de artigos em bancos de dados, PubMed (National Center for Biotechnology Information), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico, utilizando os descritores e combinações: “Covid-19”, “coinfeções bacterianas”,

“coinfecções hospitalares” e “antibióticos”. Os critérios de inclusão foram indivíduos adultos positivos para SARS-CoV-2 e artigos com abordagem da descrição das consequências das coinfeções bacterianas em pacientes graves hospitalizados, com ênfase em tratamentos intensivos. Os critérios para exclusão foram artigos onde o tema principal eram outros tipos de coinfeções, que analisavam apenas pacientes pediátricos, que abordavam infecções comunitárias e apresentavam apenas dados relacionados aos achados clínicos e laboratoriais sobre os casos. Foram utilizados 27 artigos, 24 em inglês, dois em português e um em espanhol, publicados entre os anos 2002 e 2021.

Discussão

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 no início de 2020, expressou grande preocupação quanto à relação das coinfeções bacterianas em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave e a progressão de desfechos desfavoráveis (AGUILERA et al. 2020), com elevação da taxa de mortalidade, especialmente para aqueles que necessitam de cuidados intensivos (MURTHY; GOMERSAL; FOWLER, 2020).

Tais fatos associados ao ambiente hospitalar dão origem a um cenário preocupante. A intensa circulação diária, tanto de pacientes, quanto de profissionais, e a realização de diversos procedimentos, em sua maioria invasivos, possibilitam o surgimento de infecções cruzadas, isto é, que podem ser transmitidas por uma variedade de caminhos, como de um indivíduo para o outro, do profissional de saúde para o paciente e vice-versa (SANTOS et al. 2002).

Uma possível explicação para o aumento das coinfeções está na ação do SARS-CoV-2 sobre o sistema imunológico do indivíduo. Um estudo retrospectivo que recrutou um total de 452 pacientes com COVID-19 no Hospital Tongji em 2020, demonstrou que a resposta imunológica frente a uma replicação viral descontrolada está relacionada com a piora dos pacientes. Por meio de achados laboratoriais, foi relatado que quadros de leucocitose, com aumento de neutrófilos e linfopenia, especialmente das células T, indicam mau prognóstico, além de tornarem a NLR (razão neutrófilo-linfócito) um importante marcador precoce da infecção bacteriana, nos quais, evidenciam que o sistema imunológico fica prejudicado durante o curso da infecção viral por SARS-CoV-2. Em contrapartida, a maior expressão de quimiocinas (IL-8) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) desempenham um papel

significativo nas respostas hiperinflamatórias na patogênese da doença, isto é, resultam em respostas inflamatórias exacerbadas, fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”, o que acarreta ao dano tecidual e piora do caso clínico (QIN et al. 2020).

Além do estado imunológico alterado, outro fator importante observado foi a associação do uso terapêutico de ventilação mecânica em 90% das pneumonias adquiridas em hospitais. Visto que, esta é uma das medidas mais utilizadas durante o tratamento de pacientes com COVID-19 grave (BENGOECHEA; BAMFORD, 2020), a necessidade da VMI foi considerada como preditiva de superinfecções bacterianas (FALCONE et al. 2021).

As coinfeções por bactérias são comuns em pneumonias virais, particularmente em pacientes críticos de UTI (ZHOU et al. 2020). Em um estudo de série de casos publicado, tal informação é evidenciada quando a incidência de coinfeção bacteriana passa de 7,7% em relação aos 221 pacientes participantes da pesquisa, para 25,5% em pacientes gravemente afetados, o que demonstrou a elevação significativa de sua ocorrência (ZHANG et al. 2020).

Um estudo de coorte retrospectivo que acompanhou pacientes internados no Hospital Clinic de Barcelona para COVID-19, no ano de 2020, observou que, dentre 989 pacientes, 72 (7,2%) apresentaram outras 88 infecções, e dessas infecções, 44 foram superinfecções bacterianas relacionadas à hospitalização. Os principais patógenos encontrados foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, causadores de infecções do trato respiratório e bacteremia. Tais circunstâncias resultaram em um tempo de internação prolongado e maior taxa de mortalidade, quando comparados aos casos de pacientes sem infecção (GARCIA-VIDAL et al. 2021).

Em outra análise, foi relatada a aquisição de infecções hospitalares cerca de uma semana após a admissão do paciente na UTI. Isso representou 33% da principal causa de morte dos casos graves de COVID-19 analisados. Os indivíduos mais acometidos foram do sexo masculino, com idade média de 63 anos, em uso de ventilação mecânica e portadores de doenças pré-existentes, como hipertensão e diabetes. Foram registrados diferentes tipos de coinfeções, como infecção do trato respiratório inferior (ITRI) com quadros de pneumonia associada ao uso do ventilador (PAV),

infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter (ICSRC) e infecção do trato urinário (ITU). Demonstrou-se que o aumento das IPCS causadas por *Enterococcus* spp. com predominância de *E. faecium* e *E. faecalis* foi relacionado ao uso precoce de ceftriaxona. A utilização de antibióticos de largo espectro, sem o diagnóstico de infecção hospitalar, não resultou na diminuição da incidência de coinfeções. Portanto, os autores não encorajam o uso de antimicrobianos no tratamento da COVID-19 sem haver pelo menos suspeita de infecção bacteriana (BARDI et al. 2021).

Estudos demonstraram que os tratamentos realizados com cateteres invasivos em pacientes graves, aumentaram o número de infecção por *Acinetobacter baumannii*, bactéria altamente resistente a antibióticos, capaz de dificultar o tratamento e acarretar ao choque séptico (CHEN et al. 2020).

Após estudos constatarem que a ocorrência de coinfeções bacterianas contribui para a piora clínica dos pacientes com COVID-19, especialmente aqueles em cuidados intensivos, outra implicação foi demonstrada. Enquanto uma revisão sistemática de 3.834 pacientes com COVID-19 informou que apenas 4% dos pacientes fora da UTI apresentaram coinfeção bacteriana, número no qual aumentou para 14%, quando investigados os casos ocorridos na unidade de terapia intensiva (LANSBURY et al. 2020), outra análise apontou que apesar de uma baixa taxa de infecções bacterianas, mais de 70% dos pacientes receberam terapia antibacteriana de amplo espectro de forma empírica (LANGFORD et al. 2020).

Outra condição relevante está na execução das práticas de controle e prevenção das infecções, que são medidas importantes para prevenir o surgimento e transmissão dos patógenos, a fim de impedir o atraso da cura do indivíduo, aumento no tempo de internação e número de mortes (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

A utilização excessiva de antibióticos e seu impacto na saúde pública já são temas de discussão há anos. Ainda que não haja nenhuma estimativa concreta do impacto causado pela COVID-19 na saúde pública, nos hospitais e na comunidade, a crise no sistema de saúde é real e exige atenção, para que, através do controle de prescrições e dispensação dos antibióticos um colapso possa ser evitado (SILVA; NOGUEIRA, 2021).

Conclusão

As coinfeções bacterianas adquiridas no ambiente hospitalar durante a atual pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, exigem maiores cuidados e atenção dos profissionais da saúde. Está intimamente relacionada ao aumento das dificuldades de diagnóstico e tratamento, pela qual contribui para o uso empírico de antibióticos, aumento da resistência bacteriana e elevação da taxa de mortalidade. Apesar dos estudos clínicos relatarem baixa incidência de coinfeções causadas por bactérias, os dados apresentados colaboram para o entendimento de sua relação com os casos graves de COVID-19, além de abordarem sobre a importância de compreender a necessidade da investigação microbiológica para a confirmação de infecções bacterianas visto a utilização correta de antibióticos.

Referências bibliográficas

AGUILERA CALZADILLA, Yaumara et al. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 49, n. 3, 2020.

BARDI, Tommaso et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, p. 495-502, 2021.

BENGOECHEA, Jose A.; BAMFORD, Connor GG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. **EMBO Molecular Medicine**, v. 12, n. 7, p. e12560, 2020.

CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHEN, Xi et al. The microbial coinfection in COVID-19. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 7777-7785, 2020.

CHEN, Yun et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 525, n. 1, p. 135-140, 2020.

FALCONE, Marco et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 4, p. 1078-1084, 2021.

GAO, Zhiru et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 1, p. 12-16, 2021.

GARCIA-VIDAL, Carolina et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 83-88, 2021.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUO, Yan-Rong 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, p. 1-10, 2020.

LAI, Chih-Cheng et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.

LANGFORD, Bradley J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 26, n. 12, p. 1622-1629, 2020.

LANSBURY, Louise et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266-275, 2020.

MURTHY, Srinivas; GOMERSALL, Charles D.; FOWLER, Robert A. Care for critically ill patients with COVID-19. **Jama**, v. 323, n. 15, p. 1499-1500, 2020.

PACES, Jan et al. COVID-19 and the immune system. **Physiological Research**, v. 69, n. 3, p. 379, 2020.

PRESTINACI, Francesca; PEZZOTTI, Patrizio; PANTOSTI, Annalisa. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309-318, 2015.

QIN, Chuan et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.

SANTOS, Neusa de Queiroz et al. O uso indiscriminado de antibióticos e a ecologia das bactérias-antibiótico-resistentes associadas à problemática da infecção hospitalar: conhecimento e prática de profissionais de saúde, à luz da ética da responsabilidade de Hans Jonas. 2002.

SILVA, Lillian OP; NOGUEIRA, Joseli MR. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **RBAC Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, p. 2, 2021.

UZUNIAN, Armênio. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

WASSENAAR, Trudy M.; ZOU, Ying. 2019_nCoV/SARS-CoV-2: rapid classification of betacoronaviruses and identification of Traditional Chinese Medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. **Letters in Applied Microbiology**, v. 70, n. 5, p. 342-348, 2020.

YIN, Yudong; WUNDERINK, Richard G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. **Respirology**, v. 23, n. 2, p. 130-137, 2018.

ZHANG, Guqin et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104364, 2020.

ZHANG, Haocheng et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1958-1964, 2020.

ZHOU, Pengcheng et al. Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: a matter of concern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 9, p. 1124-1125, 2020.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.