

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MARIA LUIZA SCARDUA PEREIRA

**PERFIL DE DISPENSAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO  
DE HOSPITAIS DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE COVID-19 NO ESPÍRITO  
SANTO**

Vitória  
2021

MARIA LUIZA SCARDUA PEREIRA

**PERFIL DE DISPENSAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS E PERFIL MICROBIOLÓGICO  
DE HOSPITAIS DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE COVID-19 NO ESPÍRITO  
SANTO**

Dissertação apresentada à banca avaliadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kênia Valéria dos Santos**

Vitória

Dezembro de 2021

## FOLHA DE APROVAÇÃO

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre me amparar em momentos difíceis, me dando fé e força para continuar na caminhada.

À minha orientadora, Profa. Dra. Kênia Valéria dos Santos, por me guiar nessa caminhada científica com muita sutileza, aprendizado, orientação e amizade.

Aos meus pais, por sempre terem mostrado que a educação é o melhor caminho, fazendo de tudo para que eu pudesse seguir nos estudos.

À minhas irmãs, pelo suporte emocional. Que esse trabalho sirva de incentivo a vocês.

Ao meu noivo e futuro esposo, por estar comigo ao longo dessa caminhada sempre me incentivando e me apoiando em todos os momentos.

Ao Curso de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas na Universidade Federal do Espírito Santo, na pessoa do seu coordenador Prof<sup>o</sup> Dr. Crispim Cerutti Junior.

Aos profissionais dos hospitais Dório Silva, Jayme dos Santos Neves e Roberto Arnizaut Silves que prontamente me ajudaram com a coleta dos dados.

Aos colegas do BIOMA-Lab, principalmente ao Davi e Kézia, por terem me ajudado com a compilação dos dados.

Ao apoio do ICEPi/ SESA que autorizou a realização desse trabalho.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPES pelo apoio financeiro para o desenvolvimento desse projeto.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite e pelas contribuições feitas.

## RESUMO

Com o aumento do número de casos de internações por COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, os hospitais tiveram que se adaptar a essa nova realidade. Além da suspensão de cirurgias e serviços eletivos, houve uma mudança no perfil de pacientes que eram atendidos nesses hospitais. Conseqüentemente, pode haver uma mudança no perfil microbiológico desses, podendo colocar em xeque os protocolos de antibioticoterapia. Além disso, a necessidade de ventilação mecânica, diminuição da imunidade e longo tempo de internação, podem favorecer o surgimento de infecções bacterianas secundárias ao quadro de COVID-19. Dessa forma, o objetivo do estudo é avaliar o impacto do primeiro ano da pandemia por COVID-19 na dispensação de antibacterianos e na ocorrência de patógenos bacterianos prioritários para o monitoramento de resistência aos antimicrobianos em três hospitais de referência (HDS, HJSN e HRAS) para tratamento de COVID-19 no Espírito Santo. O trabalho em questão é um estudo ecológico descritivo dos dados gerados dois anos antes da pandemia (2018 e 2019) e no primeiro ano da pandemia por COVID-19 (2020), provenientes do setor de farmácia e microbiologia dos referidos hospitais. Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) (protocolo 4.374.111), os dados foram gerados através do sistema do hospital, MV2000i e posteriormente planilhados em Excel (Microsoft® 365). Para análise comparativa, foram considerados os microrganismos e antibacterianos com ocorrência nos três períodos do estudo. Realizamos o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* e o teste t de *student* para amostras pareadas. Houve diminuição significativa na dispensação de antibacterianos em dois dos três hospitais estudados em 2020, primeiro ano da pandemia por COVID-19; Houve aumento significativo de medicamentos utilizados para o tratamento de pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade (azitromicina, ceftriaxona e polimixina B); A frequência de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos e *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina aumentou em 2020 nos dois hospitais pesquisados; A ocorrência *K. pneumoniae* mutidrogas-resistente acompanhou a evolução do número de casos de COVID-19 no ES no primeiro ano da pandemia.

**Palavras-chave:** Resistência a antimicrobiano; COVID-19; bactérias resistentes.

## ABSTRACT

With the increase in the number of hospitalizations for COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, we must adapt to this new reality. In addition to the suspension of surgeries and elective services, there was a change in the profile of patients who were treated at these hospitals. Consequently, there may be a change in their microbiological profile, which may put antibiotic therapy protocols into question. In addition, the need for mechanical problems, decreased immunity and long hospital stay may favor the emergence of bacterial infections secondary to COVID-19. Thus, the aim of the study is to assess the impact of the first year of the COVID-19 pandemic on the dispensing of antibacterial and the occurrence of priority bacterial pathogens for monitoring antimicrobial resistance in three reference hospitals (HDS, HJSN and HRAS) for the treatment of COVID-19 in Espírito Santo. The work in question is an ecological descriptive study of data generated two years before the pandemic (2018 and 2019) and in the first year of the pandemic by COVID-19 (2020), from the pharmacy and microbiology sector of the hospitals of origin. After approval by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Espírito Santo (UFES) (protocol 4,374,111), data were generated through the hospital's MV2000i system and later spreadsheeted in Excel (Microsoft® 365). For comparative analysis, microorganisms and antibacterial occurring in the three periods of the study were considered. We performed the Shapiro-Wilk normality test and the student t test for pairs. Decreased the decrease in the dispensing of antibacterial in two of the three hospitals studied in 2020, the first year of the COVID-19 pandemic; There was a significant increase in medications used to treat community-acquired bacterial pneumonia (azithromycin, ceftriaxone and polymyxin B); The frequency of *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems, also *Enterococcus spp.* vancomycin resistance increased in 2020 in the two hospitals analyzed; The occurrence of drug-resistant *K. pneumoniae* followed the evolution of the number of cases of COVID-19 in ES in the first year of the pandemic.

**Word-Keys:** Antimicrobial resistance; COVID-19 pandemic; bacterial resistance.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1**–Dispensação mensal relativa de antibacterianos (formulações orais e endovenosas) pelas farmácias de três hospitais referência para o tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2018, 2019 e 2020.....30
- Figura 2** – Dispensação de penicilinas e cefalosporinas (1ª e 4ª geração) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS nos anos de 2018, 2019 e 2020.. .....31
- Figura 3** – Dispensação relativa de azitromicina (formulações orais e EV) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS nos anos de 2019 em relação a 2018 e 2020. ....32
- Figura 4** – Dispensação relativa de ceftriaxona (formulações endovenosas) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS, ambos sendo referência para tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2019 em relação a 2018 e 2020.....33
- Figura 5** – Frequência de dispensação mensal de polimixina B (formulações endovenosas) pelas farmácias dos hospitais do HJSN, hospital referência para tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2018, 2019 e 2020.....34
- Figura 6** – Porcentagem de resistência de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus aureus* isolados nos hospitais HDS e HJSN em 2018, 2019 e 2020.. .....36
- Figura 7** – Frequência de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antimicrobianos isoladas no HJSN em 2018, 2019 e 2020.....0

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

% - Porcentagem

ABC – *Acinetobacter baumannii complex*

AMC – Amoxicilina + Ácido clavulânico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATB – Antimicrobiano

AZT – Azitromicina

CFX – Cefuroxima

CIP – Ciprofloxacina

CLI – Clindamicina

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*

CoVs – Coronavírus

CPM – Cefepima

CRO – Ceftriaxona

ECA-2 – Enzima conversora de angiotensina 2

ERI – Eritromicina

ES – Espírito Santo

EV – Endovenosa

GEN – Gentamicina

ICEPi – Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IMI – Imipenem

IRSS – Infecção Relacionada ao Serviço de Saúde

LVX – Levofloxacino

MDR – do inglês, *Multiple drug resistance*

MER – Meropenem

mRNA – RNA mensageiro

MRSA – do inglês, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

NOR – Norfloxacina

OMS – Organização Mundial da Saúde



OXA – Oxacilina

PID – Programa de Internação Domiciliar

PGA – Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos

PTZ – Piperacilina + Tazobactam

PXB – Polimixina B

PXE – Polimixina E

RAM – Resistência a antimicrobiano

RB – Resistência bacteriana

RT-PCR – do inglês, *Transcriptase Reverse Protein Chain Reaction*

SARS-CoV - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

SXT – Sulfametoxazol + Trimetoprim

TIG – Tigeciclina

TMPRSS2 – Serina proteinase transmembranar 2

VAN – Vancomicina

VRE – do inglês, *Vancomycin-resistant Enterococci*

µm – micrometro

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	13
2.1	COVID-19.....	13
2.1.1	Histórico .....	13
2.1.2	Dados epidemiológicos .....	13
2.1.3	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) .....	14
2.1.4	Transmissão, sintomatologia, diagnóstico e tratamento .....	16
2.2	RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS.....	17
2.2.1	Aspectos gerais.....	17
2.2.2	RAM em uma visão de Saúde Única .....	18
2.2.3	Dados epidemiológicos e Impactos da RAM.....	19
2.2.4	Programa de Gerenciamento do Antimicrobianos ( <i>Antimicrobial Stewardship program</i> ).....	20
2.3	TRAÇANDO UM PARALELO ENTRE COVID-19 E RAM .....	21
3	JUSTIFICATIVA.....	23
4	OBJETIVOS .....	25
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
5.1	TIPO DE ESTUDO .....	26
5.2	HOSPITAIS PARTICIPANTES .....	26
5.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	27
5.4	COLETA E ANÁLISE DE DADOS .....	27
5.4.1	SETOR FARMÁCIA .....	27
5.4.2	SETOR MICROBIOLOGIA.....	28
6	RESULTADOS .....	30

6.1	DISPENSAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS .....	30
6.2	DADOS MICROBIOLÓGICOS.....	34
7	DISCUSSÃO .....	0
8	CONCLUSÕES.....	10
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	11
	ANEXOS.....	17
	ANEXO A – TERMO DE ANUÊNCIA ICEPi.....	17
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	18

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia pela *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) se espalhou de forma rápida, sobrecarregando sistemas e recursos de saúde em todo o mundo. Tem sido responsável por mais de 270 mil mortes no Brasil, sendo cerca de 6 mil dessas mortes no estado do Espírito Santo (Fonte: <https://coronavirus.es.gov.br/painel-covid-19-es>). O COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, está causando não somente danos aos pacientes com essa doença, mas a economia global e em populações ao redor do mundo.

Além disso, uma consequência potencial da pandemia é a propagação a longo prazo, da resistência bacteriana aos antimicrobianos no ambiente hospitalar, resultante do aumento da exposição do paciente a antibioticoterapia, frequentemente empregada de maneira inadequada como forma profilática. Por outro lado, a interrupção simultânea dos cuidados rotineiros de saúde e do acesso da população não-COVID a hospitais ou unidades de pronto atendimento, poderiam potencialmente reduzir o uso geral de antimicrobianos.

Inevitavelmente, a resistência bacteriana (RB), problema de saúde já existente, acaba sendo deixado em segundo plano. Sendo assim, enquanto a pandemia não for eficazmente controlada, é fundamental que os hospitais, sejam eles referência ou não para tratamento de COVID-19, permaneçam com suas políticas de uso racional de antimicrobianos. Uma revisão sobre pacientes hospitalizados com COVID-19, mostrou que dos 72% (1450/2010) dos pacientes que receberam antibioticoterapia, apenas 8% (62/806) demonstraram coinfeção bacteriana ou fúngica, corroborando com os alertas para esse problema (RAWSON; MING; et al., 2020)

Considerando a atual situação do Brasil na pandemia e diante dos alertas da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o possível aumento de RB, temos como objetivo, descrever o perfil microbiológico e a dispensação de antibacterianos antes e durante o 1º ano da pandemia em hospitais referência para tratamento de COVID-19 no estado do Espírito Santo.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 COVID-19

#### 2.1.1 Histórico

Em dezembro de 2019, 29 casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados em Wuhan City, província de Hubei, na China (WHO, 2020). Esses casos começaram a ser notificados em 8 de dezembro de 2019, em pessoas que viviam e trabalhavam no mercado de mariscos Wholesale. Em 7 de Janeiro de 2020, um novo coronavírus foi declarado como o agente etiológico das pneumonias, inicialmente nomeado como 2019-nCoV (ADACHI et al., 2020). A OMS, em 11 de março de 2020, declarou a COVID-19 como uma pandemia global.

Após sequenciamento do genoma viral total, a Comissão Internacional de Classificação Viral denominou o novo coronavírus como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), baseado em critérios de nomenclatura previamente determinados para essa espécie e a relação distante com o protótipo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), causador da SARS, doença que atingiu cerca de 8 mil pessoas entre 2002-2003 (MALIK, 2020).

Essa nova doença tem sobrecarregado sistemas e recursos de saúde em todo o mundo, impactando também na economia e na assistência social. As formas de controle e prevenção da infecção, de acordo com a OMS são as vacinas disponíveis, distanciamento social, assepsia das mãos e utilização de máscaras (RAWSON; MING; et al., 2020).

#### 2.1.2 Dados epidemiológicos

Segundo a OMS, apenas 15 países do mundo não registraram nenhum caso ou morte por COVID-19 até agora. Mais de 120,5 milhões de casos dessa doença foram confirmados, causando mais de 2,6 milhões de mortes em todo o planeta. Atualmente, os Estados Unidos lideram o ranking de maior número de casos e mortes, com mais de 29,5 mi de casos e 57 mil mortes (WHO, 2020).

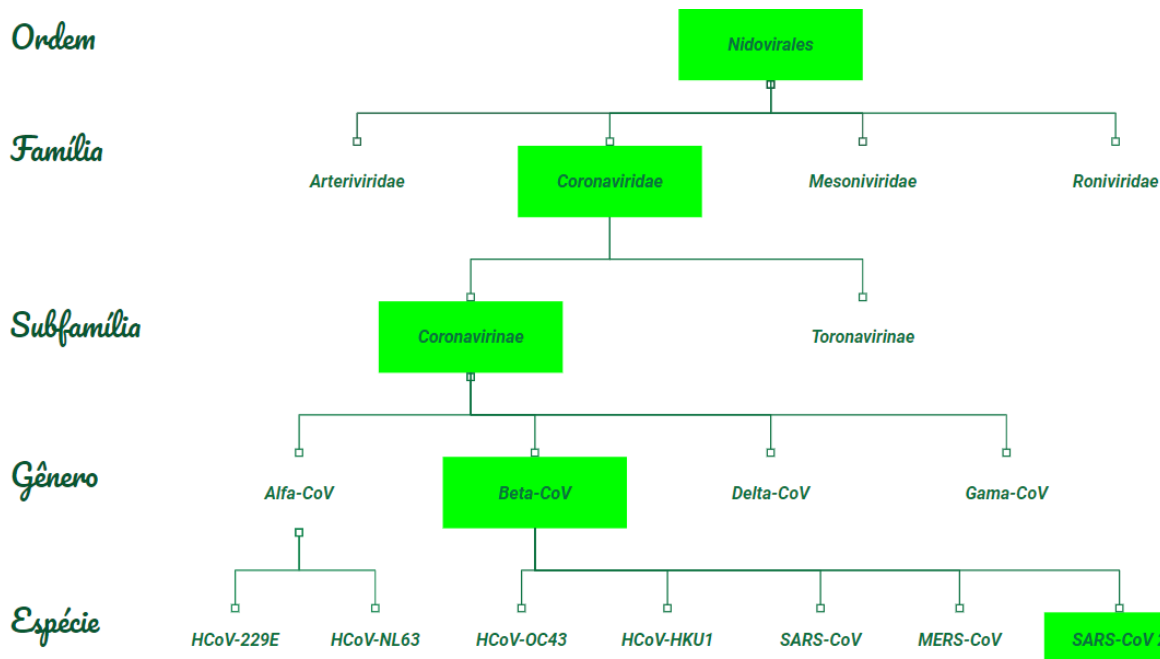
O primeiro caso confirmado no Brasil foi em 25 de fevereiro de 2020, e atualmente é o segundo país no mundo com maior número de casos confirmados, 11,5 milhões, e 36 mil mortes, sendo considerado o atual epicentro da pandemia. O estado de São Paulo, onde foi confirmado o 1º caso de COVID-19 no país, segue sendo o estado brasileiro com maior número de casos (~4,43 milhões, data 19/11/2021). O sistema de saúde já entrou em colapso em alguns estados, atingindo 100% de leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ocupados, como no Amazonas e Santa Catarina, fazendo com que pacientes fossem transferidos para outros estados do Brasil (fonte: <https://covid.saude.gov.br/>).

Até a presente data, o Espírito Santo (ES) ocupa o 11º lugar no ranking nacional de casos confirmados, com mais de 615 mil casos e 13 mil mortes. Os municípios com maior número de casos, nesta ordem, são: Serra (78 mil), Vila Velha (77,4 mil), Cariacica (44,7 mil) e Vitória (67,3 mil) (Data de acesso: 18/11/2021 - Painel COVID-19 Estado do Espírito Santo: <https://coronavirus.es.gov.br/painel-covid-19-es>) Atualmente, há 14 hospitais referência para o tratamento de COVID-19, sendo eles: Hospital Doutor Jayme Santos Neves, Hospital Doutor Dório Silva, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Hospital Estadual de Vila Velha, Hospital Cassiano Antônio de Moraes, Hospital Evangélico de Vila Velha, Hospital Madre Regina Protmann, Hospital Doutor Roberto Arnizaut Silvaes, Hospital Maternidade Silvio Avidos, Hospital Maternidade São José, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Cachoeiro de Itapemirim, Hospital Infantil Francisco de Assis e Hospital Evangélico de Itapemirim (SESA, 2020).

Além das medidas de prevenção recomendadas pela OMS, há quatro vacinas disponíveis para uso emergencial no Brasil, CoronaVac/Butantan, AstraZeneca/Fiocruz, Pfizer e Janssen. No ES, mais de 6 milhões de doses foram aplicadas, (fonte: <https://coronavirus.es.gov.br/>).

### **2.1.3 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**

O agente etiológico da COVID-19, SARS-CoV-2, é membro da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales*. Essa família é composta por duas subfamílias, *Coronavirinae* e *Torovirinae*, sendo a primeira subfamília subdividida em quatro gêneros: Alphacoronavírus, betacoronavírus, gamacoronavírus e deltacoronavírus (Fluxograma 1)(ROMANO et al., 2020).



**Fluxograma 1** – Classificação dos coronavírus capazes de infectar humanos. (Adaptado: MALIK, 2020).

Os coronavírus (CoVs) são esféricos e medem aproximadamente 125 nm em diâmetros, com proteínas em sua superfície que dão aparência de coroa, justificando a origem do seu nome (MALIK, 2020). Seu genoma é composto por RNA de fita simples positiva, com aproximadamente 30 kb, sendo um dos maiores genomas de RNA conhecidos (ROMANO et al., 2020).

A estrutura do SARS-CoV-2 é composta por quatro proteínas: S (spike), M (membrana), N (nucleocapsídeo) e E (estrutural), que possuem também papel fundamental no ciclo de replicação viral. Esse vírus entra na célula do hospedeiro pelo reconhecimento da proteína Spike, presente na superfície do envelope viral, com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Após essa ligação, a serina proteinase transmembranar 2 (TMPRSS2) cliva e ativa a proteína Spike, permitindo a entrada do SARS-CoV-2 nas células por endocitose ou fusão direta entre o envelope viral e a membrana celular do hospedeiro (MALIK, 2020; ROMANO et al., 2020).

Uma vez no interior da célula, o RNA viral, por ser positivo, age como um RNA mensageiro (mRNA), que será posteriormente traduzido pelos ribossomos do hospedeiro para produzir enzimas de replicação viral. Estas, por sua vez, originarão novos genomas de RNA e mRNA para a síntese de componentes necessários para produzir novas partículas virais, que ao saírem da célula, iniciarão novamente esse ciclo (ROMANO et al., 2020).

A origem correta desse vírus ainda permanece não completamente elucidada. Acredita-se que ele tenha origem zoonótica, possivelmente de morcegos que são reservatórios naturais de muitos CoVs. Mas antes de ter a habilidade de infectar humanos, supõe-se que houve uma passagem por um hospedeiro intermediário para que essa capacidade fosse adquirida, seja por proximidade de sistema imunológico ou a presença do receptor que o vírus utiliza para entrar na célula a ser infectada (ANDERSEN et al., 2020).

#### **2.1.4 Transmissão, sintomatologia, diagnóstico e tratamento**

Assim como outros patógenos respiratórios, a transmissão ocorre pelas gotículas respiratórias (partículas >5-10 $\mu$ m de diâmetro) liberadas por tosse ou espirros. A transmissão por aerossol (partículas que ficam suspensas no ar) também pode ocorrer, quando há longa exposição, principalmente em ambientes fechados (CASCELLA et al., 2020).

Entretanto, o SARS-CoV-2 também foi identificado em swab fecal e no sangue, indicando a possibilidade de múltiplas rotas de transmissão (ZHANG et al., 2020). A proteína ECA 2 presentes em abundância nas células epiteliais dos alvéolos pulmonares e nos enterócitos do intestino delgado, ajudam a entender as rotas de infecção e as manifestações clínicas da doença. Observa-se que o período de incubação do vírus varia de 1 a 14 dias, sendo do terceiro ao sétimo dia o período de maior possibilidade de contágio, podendo ser acompanhado de sintomas ou não.

O quadro clínico da COVID-19 varia desde pacientes assintomáticos ou paucissintomáticos, até condições clínicas mais graves. Essas condições são caracterizadas por insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica e suporte em uma UTI, além da manifestação em múltiplos órgãos e sistêmicas, podendo levar à sepse, choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (CASCELLA et al., 2020).

Atualmente, os testes para diagnóstico laboratorial de COVID-19 podem identificar: a) anticorpos produzidos a partir do contato com o vírus recentemente (IgM) ou previamente (IgG); ou b) material genético (RNA) ou fragmentos (antígenos) do vírus (RT-PCR). O material de coleta pode variar de acordo com o tipo de teste, podendo ser usado sangue, soro ou plasma e secreções coletadas das vias respiratórias, como nasofaringe ou



orofaringe (ANVISA, 2020). A indicação do teste pode variar com o curso da doença no paciente, mas o padrão ouro de diagnóstico é o RT-PCR (FILIZTEKIN; OZKAYA, 2021).

Não há nenhum tratamento antiviral recomendado e aprovado para SARS-CoV-2. O manejo do paciente consiste em um conjunto de medidas medicamentosas e não medicamentosas para tentar diminuir a resposta inflamatória exacerbada; para casos mais graves é indicada a terapia com oxigênio e ventiladores mecânicos, de forma invasiva ou não, assim como o suporte em UTIs (CASCELLA et al., 2020). A OMS não recomenda o uso de antimicrobianos para casos leves dessa doença, recomendando apenas o uso para casos graves nos quais o risco de uma infecção bacteriana secundária é maior, podendo levar a morte (WHO, 2020).

Apesar de não haver tratamento específico para SARS-CoV 2, atualmente há quatro vacinas autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso emergencial no Brasil, CoronaVac/Butantan, AstraZeneca/Fiocruz, Pfizer e Janssen.

## 2.2 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

### 2.2.1 Aspectos gerais

O sucesso do uso de qualquer agente terapêutico é comprometido pelo potencial desenvolvimento de resistência a partir do momento em que essa substância começa a ser usada. A resistência a antimicrobianos (RAM) é dada pela habilidade de bactérias, parasitos, vírus e fungos de se multiplicarem na presença de antimicrobianos levando à alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento de dose. Esse mecanismo de sobrevivência surgiu relativamente rápido para algumas classes de antibióticos, como por exemplo nas penicilinas. Na medida em que novos antimicrobianos foram sendo desenvolvidos ao longo da história, a resistência também foi surgindo (BUCHY et al., 2020).

Apesar do avanço na tecnologia na área farmacêutica industrial a partir dos anos 90, poucos fármacos antimicrobianos foram incorporados à clínica, resultando em uma diminuição nas opções de tratamento para bactérias resistentes. Como alternativa, usa-se antibacterianos (ATB) de amplo espectro em combinação com outros, de forma empírica, para tratar patógenos que possivelmente estão causando determinada infecção. O uso de ATB contribui com a seleção de bactérias resistentes, reduzindo ainda mais a eficácia

desses fármacos, facilitando o desenvolvimento e disseminação de bactérias resistentes (BUCHY et al., 2020).

A resistência é desencadeada por mecanismos bioquímicos e fisiológicos bacterianos, incluindo: mudança no sítio de ligação do antimicrobiano, degradação ou hidrólise enzimática do composto, diminuição da concentração intracelular do fármaco pela expressão de bombas de efluxo e impermeabilidade das membranas celulares. A expressão destes fatores genéticos de resistência associados a condições de imunossupressão do hospedeiro, baixa disponibilidade do fármaco no sítio da infecção, produção de biofilmes, dentre outros, podem levar a falha terapêutica e consequente morte do paciente (FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

Os protocolos de tratamento para infecções bacterianas seguem o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos local, de forma a cobrir, satisfatoriamente, os microrganismos mais frequentes naquele território. O aumento de RAM faz com que esses protocolos sejam alterados, incluindo antimicrobianos de maior espectro, que acabam por aumentar a pressão seletiva levando ao surgimento de população microbiana resistente (FRIEDMAN, TEMKIN, CARMELI, 2016). Neste sentido, a vigilância epidemiológica da resistência local deve ser incentivada para garantir protocolos seguros de terapia antimicrobiana empírica, mantendo a rotina da cultura, identificação e teste de susceptibilidade dos microrganismos antes do início da terapia antimicrobiana.

### **2.2.2 RAM em uma visão de Saúde Única**

Apesar do seu lado positivo e extremamente importante, os ATB, muitas vezes, são usados de forma inadequada, em humanos, animais e na agricultura. Estima-se que 80% do uso dos ATB nos EUA é em animais, para melhorar a produção e a qualidade da carne. Esses animais, uma vez 'medicados', excretam essas substâncias principalmente pelas fezes, que é utilizada como fertilizante natural ou é jogada no meio ambiente, contaminando-o (BUCHY et al., 2020; MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

Todo ambiente no qual se faz uso de ATB se torna naturalmente um reservatório de resistência, incluindo os humanos, hospitais e a comunidade ao redor, assim como nos animais e na fazenda, mas também na água, solo, fauna e outros nichos ecológicos, pela

poluição dos esgotos, provindo de indústrias farmacêuticas/químicas e adubo das plantações (BUCHY et al., 2020).

A Saúde Única (do inglês, *One Health*), tem como um dos objetivos olhar a saúde nos setores humano, animal e ambiental, de forma interligada, pela interprofissionalidade de diferentes colaboradores. Há muitos desafios no combate a RAM, mas o primeiro é parar de enxergar o problema como algo restrito aos humanos e correlacionar com outras áreas, com políticas mais severas para a prescrição de ATB independente da finalidade do seu uso (MCEWEN; COLLIGNON, 2018).

### **2.2.3 Dados epidemiológicos e Impactos da RAM**

Sendo a RAM um problema grave de saúde no mundo, causa impactos clínicos, sociais e econômicos (FOUNOU, FONOU, ESSACK, 2017). Pacientes infectados por microrganismos resistentes apresentam de 2 a 3 vezes maior risco de morte do que pacientes infectados por microrganismos sensíveis (CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015).

Estima-se que infecções por microrganismos resistentes tenham causado cerca de 23 mil mortes em 2013 nos Estados Unidos e na Europa. Cerca de 33 mil europeus morrem por conta de infecções provocadas por bactérias que desenvolveram resistência a antibióticos (CASSINI et al., 2018). Globalmente, 700.000 mortes podem ser causadas, a cada ano em decorrência da RAM (CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015).

No Brasil, mesmo sendo o maior país da América Latina e possuir centros médicos de excelência, a RAM não é facilmente mensurada. Há uma dificuldade de compilação dos dados pela ausência de um laboratório central de microbiologia de referência, o que faz com o que a RAM não seja tão levada a sério em determinadas regiões do país (ROSSI, 2011).

Entretanto, isso não significa que a RAM não esteja presente no Brasil. Alguns dos patógenos mais resistentes encontrados no Brasil são: *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), *Enterococos* resistentes à vancomicina (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii complex* (ABC), *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias do grupo *Enterobacteriaceae* (ROSSI, 2011).

Estima-se que os hospitais gastam, em média, um adicional que pode variar entre U\$10.000 a 40.000 para tratar pacientes infectados por um microrganismo multidroga resistente (MDR). O impacto econômico é ainda maior, levando em consideração o aumento da mortalidade, infecções crônicas e redução da força de trabalho (CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015; FRIEDMAN; TEMKIN; CARMELI, 2016).

Mais da metade das despesas extras de saúde causadas pela RAM em humanos é para cobrir cuidados médicos e de enfermagem adicionais. Serviços de suporte (p.ex. alimentação, lavanderia etc.) correspondem a cerca de 13% dos gastos adicionais, enquanto testes de diagnósticos adicionais, incluindo testes laboratoriais e de imagem correspondem a 12%. Serviços de farmácia (antimicrobianos e outros medicamentos) equivalem a menos de 2% dos custos adicionais (CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015).

Uma das maneiras de tentar conter a emergência da RAM é otimizar o uso de antimicrobianos, garantindo que seja utilizado o antimicrobiano certo, para o paciente correto, pelo Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGUA). Mesmo com a recomendação do Ministério da Saúde para a implementação desse programa, há escassez de dados que confirmem essa prática nos hospitais brasileiros em todos seus setores (PORTO et al., 2020).

#### **2.2.4 Programa de Gerenciamento do Antimicrobianos (*Antimicrobial Stewardship program*)**

Na tentativa de mitigar e controlar os efeitos causados pela RAM, uma das medidas utilizadas foi a criação do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos, mundialmente conhecido como *Antimicrobial Stewardship*. Apesar da RAM ser um fenômeno natural dos microrganismos, alguns fatores extrínsecos tem acelerado esse processo e aumentando sua disseminação. São eles: i) uso incorreto de antimicrobianos na saúde humana; ii) ausência de programas ou não implementação destes no âmbito da prevenção e controle das infecções, favorecendo a transmissão de microrganismos resistentes, principalmente em âmbito hospitalar; iii) antimicrobianos de má qualidade; iv) precariedade dos laboratórios de microbiologia; v) ausência de vigilância e monitoramento adequados; vi) ineficiência de

regulamentação e fiscalização do uso de medicamentos antimicrobianos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; RICE, 2018).

Em 2018, o Ministério da Saúde juntamente com a ANVISA criaram o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR) que apresenta como objetivo principal a garantia de tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, que sejam de boa qualidade e utilizados de forma responsável e acessível a todos que deles necessitem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Como parte desse programa, a ANVISA publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (PGA) em Serviço de Saúde, que apresenta elementos fundamentais para implementação de um PGA, devendo ser adaptado de acordo com a realidade de cada hospitais (ANVISA, 2017). Esses elementos essenciais incluem: apoio da direção do hospital; definição de responsabilidade de todos os profissionais envolvidos; educação; desenvolvimento de ações para melhorar a prescrição de antimicrobianos; monitoramento do programa e; divulgação de resultados.

Na pandemia por COVID-19, a presença desse programa em hospitais que recebem pacientes acometidos por essa doença pode ser fundamental para tentar diminuir o impacto causado pelo uso de antimicrobianos sobre a RAM.

### 2.3 TRAÇANDO UM PARALELO ENTRE COVID-19 E RAM

Apesar do grande conhecimento construído no último ano em relação a COVID-19, ainda há pontos que permanecem incertos. A RAM também é uma pandemia, mas ao contrário da COVID-19, se espalha gradualmente, com a capacidade de acometer diferentes microrganismos além de bactérias, como vírus, fungos e protozoários. Apesar dessa diferença, as medidas utilizadas para evitar ambos os problemas são basicamente as mesmas: higiene das mãos, precaução de contato, quarentena e até mesmo restrições de viagens podem ser eficazes para reduzir os riscos à saúde pela RAM (NIEUWLAAT et al., 2020).

Além disso, os sistemas de saúde são colocados a prova, pois há uma necessidade de recursos e assistência maior para casos graves de COVID-19 e de RAM, escancarando a desigualdade social. A RAM pode ser reduzida se houver o uso racional de ATB, não só em humanos, mas em animais e no ambiente. Isso aumentaria o tempo para que outras

alternativas mais eficazes fossem desenvolvidas para combater a RAM, como o desenvolvimento de novos fármacos, vacinas ou testes de rápido diagnóstico (NIEUWLAAT et al., 2020; RAWSON; MING; et al., 2020).

Os ATB utilizados para tratar infecções bacterianas secundárias a COVID-19 podem reduzir o número de mortes por essa doença, mas a longo prazo, aumentará o número de óbitos pela RAM. E assim como está ocorrendo o colapso no sistema de saúde e na economia por COVID-19, podemos ver o mesmo impacto causado pela RAM em um futuro não tão distante. Dessa forma, do mesmo modo em que o mundo todo está empenhado em combater a nova pandemia, devemos nos empenhar também para tentar combater a RAM (NIEUWLAAT et al., 2020; YAM, 2020).

As medidas de controle e as consequências da COVID-19 são comparáveis à RAM. Portanto é necessário combater nas duas frentes simultaneamente, usando como estratégia a implementação de programas de *Antimicrobial stewardship* ou o reforço dos programas já existentes. Assim como está sendo possível juntar esforços para sairmos da atual pandemia, é possível fazer o mesmo com a RAM (NIEUWLAAT et al., 2020; YAM, 2020).

### 3 JUSTIFICATIVA

Mesmo não havendo tratamento específico para COVID-19, a OMS está preocupada com o uso indevido de antimicrobianos na pandemia da COVID-19. Evidências apontam que apenas uma pequena parcela dos pacientes necessita do uso de antimicrobianos. Um estudo de revisão mostrou que apenas 8% dos pacientes com COVID-19 reportaram co-infecção fúngica ou bacteriana, entretanto, 72% deles receberam terapia antimicrobiana, mesmo sem confirmação de uma possível infecção secundária (RAWSON; MOORE; et al., 2020). Os autores deste estudo alertam para uma provável propagação da resistência a antimicrobianos (RAM) a longo prazo, principalmente em ambiente hospitalar, resultante do aumento do uso de antimicrobianos, geralmente usados de forma inadequada (RAWSON; MING; et al., 2020). Mais de uma vez a OMS emitiu orientações para não fornecer antimicrobianos de forma terapêutica ou profilática a pacientes com COVID-19 leve a moderada ou com suspeita, sem que haja clara indicação clínica para fazê-lo (WHO, 2020).

De acordo com o cenário atual da pandemia por COVID-19, é importante ressaltar alguns fatos que podem contribuir para o aumento da RAM, principalmente nos casos que necessitam de hospitalização. Primeiro, os pacientes hospitalizados que necessitam de UTIs apresentam maior risco de coinfeção por conta de terapia com corticosteroides, uso de dispositivos invasivos que propiciam a colonização de microrganismos e uma resposta imunoinflamatória exacerbada (ROSSATO; NEGRÃO; SIMIONATTO, 2020). Em segundo lugar, infecções secundárias foram relatadas em 50% dos pacientes que vieram a óbito por COVID-19. Dessa forma, infecções ou coinfeções bacterianas e/ou fúngicas são prováveis fatores que aumentam a mortalidade de pacientes críticos com COVID-19 (ROSSATO; NEGRÃO; SIMIONATTO, 2020). Entretanto, têm surgido relatos da desproporção entre uso de antimicrobianos e as confirmações de infecções secundárias. Um estudo feito em 2020 mostrou que houve uso de antimicrobianos entre 94%-100% dos pacientes internados, destes, 10-15% tiveram uma infecção bacteriana secundária confirmada (HSU, 2020).

Infecções Associadas aos Serviços de Saúde (IRSS) também podem aumentar durante este período em decorrência do aumento do número de procedimentos invasivos, uso de fármacos anti-inflamatórios esteroidais e outros imunomoduladores, além de antimicrobianos (ROSSATO, NEGRÃO, SIMONATTO, 2020; PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE SEGUNDO OPAS, 2020).

Por outro lado, tem havido uma diminuição do acesso aos cuidados de rotina de saúde, principalmente em unidades de pronto atendimentos e em ambientes comunitários para a população não-COVID-19, o que poderia reduzir potencialmente o uso geral de antimicrobianos (RAWSON; MOORE; et al., 2020).

Diante da escassez de dados e a falta da implementação de programa *antimicrobial stewardship* nos hospitais, se faz necessário traçar o panorama do consumo de antimicrobianos e da RAM antes, durante e após a pandemia por COVID-19. Os dados gerados neste estudo contribuirão para a elaboração de planos de ação dos órgãos gestores da saúde para mitigar os impactos clínicos, econômicos e sociais da pandemia sobre a RAM.



## 4 OBJETIVOS

Avaliar o impacto do primeiro ano da pandemia por COVID-19 na dispensação de antibacterianos e na ocorrência de patógenos bacterianos prioritários para o monitoramento de resistência aos antimicrobianos em hospitais de referência para tratamento de COVID-19 no Espírito Santo.

### 4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever se houve alteração quantitativa e qualitativa na dispensação de antimicrobianos no primeiro ano da pandemia por COVID-19 em relação aos dois anos anteriores.
- Descrever se houve alteração na ocorrência de patógenos prioritários para o monitoramento da resistência aos antimicrobianos no primeiro ano da pandemia por COVID-19 em relação aos dois anos anteriores.
- Descrever o perfil de resistência dos patógenos com aumentada ocorrência em 2020 aos antibacterianos prioritários para monitoramento nos diferentes hospitais.
- Descrever a dinâmica de ocorrência de patógenos prioritários resistentes ao longo do primeiro ano da pandemia por COVID-19.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo ecológico descritivo de análise de dados secundários que incluem dados de dispensação de antimicrobianos gerados por três hospitais referência para tratamento de COVID-19 no estado do Espírito Santo (ES). Também foram analisados os dados de resistência bacteriana de dois hospitais referência para tratamento de COVID-19 no ES. Os dados são referentes aos dois anos que antecedem a pandemia por COVID-19 e ao primeiro ano da pandemia. Os números de casos confirmados de COVID-19 em 2020 foram retirados do [Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo \(coronavirus.es.gov.br\)](https://coronavirus.es.gov.br).

### 5.2 HOSPITAIS PARTICIPANTES

O estudo foi realizado em três hospitais públicos que se tornaram referência para tratamento de COVID-19 no âmbito da Secretaria de Estado de Saúde do Espírito Santo (SESA), após publicação da Portaria Nº 067-R, de 20 de abril de 2020. Antes do estado de emergência pública pela pandemia, os hospitais apresentavam as seguintes especialidades (Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo <https://saude.es.gov.br/>):

O Hospital Doutor Dório Silva (HDS) se localiza no município da Serra - ES, pertencente a Grande Vitória. Este hospital contava com 188 leitos, sendo referência para clínica médica, cirurgia eletiva especializada de média complexidade, atenção ao idoso, UTI neonatal, programa de internação domiciliar, ambulatório de especialidades e serviço de urgências dialíticas.

Também localizado no município de Serra, o Hospital Doutor Jayme dos Santos Neves (HJSN) dispunha de 304 leitos. Este hospital foi o primeiro a acolher pacientes graves/ potencialmente graves com suspeita e diagnóstico para COVID-19 em março de 2020. Os serviços de maternidade de alto risco, UTI neonatal geral e do serviço de centro de terapia para queimados foram mantidos durante a pandemia.

No norte do estado, o único hospital público de referência para tratamento de COVID-19 é o hospital Doutor Roberto Arnizaut Silveiras (HRAS) com 197 leitos. Os serviços já desempenhados para urgência e emergência foram mantidos. Suas especialidades incluem clínica médica, cirurgia geral, pediatria, ortopedia, neurocirurgia, urologia, vascular, cirurgia plástica reparadora e buco-maxilo-facial.

### 5.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), parecer consubstanciado (nº 4.374.111) e pelo Instituto Capixaba de Ensino, Pesquisa e Inovação em Saúde (ICEPi)/SESA (ANEXO A e B).

### 5.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

#### 5.4.1 SETOR FARMÁCIA

A coleta de dados foi realizada no período de junho de 2020 a janeiro de 2021. Os dados foram gerados pelo sistema MV2000i, usado no gerenciamento de informações e integração de dados da gestão hospitalar nos referidos hospitais. Os relatórios de dispensação de antibacterianos são provenientes das movimentações de estoque realizadas pelas farmácias centrais e satélites (quando presentes).

As informações contidas nesses relatórios incluíam a quantidade de unidades dispensadas por dia/mês, o nome do fármaco e sua via de administração. Para este estudo foram considerados exclusivamente fármacos antibacterianos com dispensação em 2018, 2019 e 2020. Em outras palavras, a não dispensação de dado antimicrobiano em qualquer dos anos, foi considerado fator de exclusão do mesmo da análise. Na ocorrência de mais de uma formulação do mesmo princípio ativo, os valores de unidades dispensadas foram somados e o valor final considerado para as análises descritivas.

Os relatórios dos hospitais HDS e HRAS foram emitidos em formato PDF (não editáveis) necessitando da alimentação manual do banco de dados com data, princípio ativo com a forma farmacêutica e valores. Após esta etapa, foi realizado o somatório mensal e anual total e por antibacterianos utilizando a fórmula de 'SOMA' do Excel (Microsoft®).

No HJSN os arquivos foram gerados em formato '.xlsx', permitindo a transferência direta de uma planilha a outra, minimizando viés de informação. Neste hospital, há uma farmácia central e 9 farmácias satélites (Pronto Socorro, Centro de Tratamento de Queimados, UTI, Farmácia 6º andar, Unidade de Alta Dependência de Cuidados, UTIN, Centro Cirúrgico, Farmácia 5º andar e Unidade Térreo). Assim, pelo volume de dados mensais de cada farmácia, foi utilizada a fórmula 'CONT.SES' com os seguintes critérios: quantidade movimentada, produto e mês. Posteriormente, essas informações foram unificadas em um mesmo arquivo.

Para determinar se houve alteração na dispensação de antibacterianos antes e durante a pandemia foi realizado inicialmente o teste de normalidade de Shapiro-Wilk com os valores mensais de dispensação, gerando um número amostral de 12 (12 meses). Para estatísticas inferenciais foram gerados três grupos amostrais conforme hospital (HDS, HJSN e HRAS), mais outros 3 grupos conforme ano (2018, 2019, 2020). A estes grupos foi aplicando o teste Teste T de *student* para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas ( $p < 0.05$ ) utilizado o programa Graphpad Prism 9.

A fim de normalizar os números de dispensação entre os hospitais, foi calculada a dispensação relativa mensal em relação ao ano de 2019, pela fórmula:

$$\frac{\text{total de unidades por mês de antibacteriano dispensado em 2018 ou 2020}}{\text{total de unidades por mês de antibacteriano dispensados em 2019}} - 1 \cdot 100$$

Resultados positivos indicam aumento na dispensação e negativos, diminuição.

Pela diferença de formulações dispensadas entre os hospitais, quando necessário, reunimos os dados em grupos de antibacterianos (p. ex.: beta-lactâmicos), e subgrupos (p.ex.: penicilinas e carbapenêmicos) para as análises pareadas anuais.

#### **5.4.2 SETOR MICROBIOLOGIA**

Os dados da microbiologia foram gerados pelo mesmo sistema MV2000i, nos três anos de estudos apenas dos hospitais HJSN e HDS, por questões operacionais. Os dados obtidos no HDS continham o nome da espécie bacteriana e a quantidade isolada anual, além do número total e porcentagem de sensíveis para cada antibacteriano utilizado nos testes de susceptibilidade à antimicrobianos. Dessa forma, as análises desse hospital só foram possíveis por comparações anuais. Neste hospital, a identificação das espécies e o perfil de sensibilidade são automatizados, pelo aparelho VITEK® 2 (bioMérieux).

Diferentemente, no HJSN os dados são organizados de forma mensal. As planilhas contêm nome do paciente, número de pedido, nome do isolado microbiano, perfil de sensibilidade, setor de internação, tipo de amostra e data da solicitação. Para o presente estudo, foram considerados dados de isolados bacterianos, seu perfil de sensibilidade e data de identificação, os demais dados não foram utilizados. Esse hospital utiliza o WalkAway (Biosystems) para identificar e fazer os testes de susceptibilidade ao antimicrobianos. Para polimixina é realizada a determinação da concentração inibitória (CIM) por diluição manual. Para vancomicina utiliza-se as tiras de E-test para inferir a CIM.

Os testes de susceptibilidade são interpretados conforme orientações do BrCAST em ambos os hospitais. Nos relatórios de susceptibilidade foram reportados resultados de sensível (S) intermediário (I) e resistente R devido à programação dos equipamentos de automação. Para nossa análise agrupamos as categorias S e I (agora definido como sensível com exposição aumentada) e reportamos apenas os dados de R (<http://brcast.org.br/documentos/>).

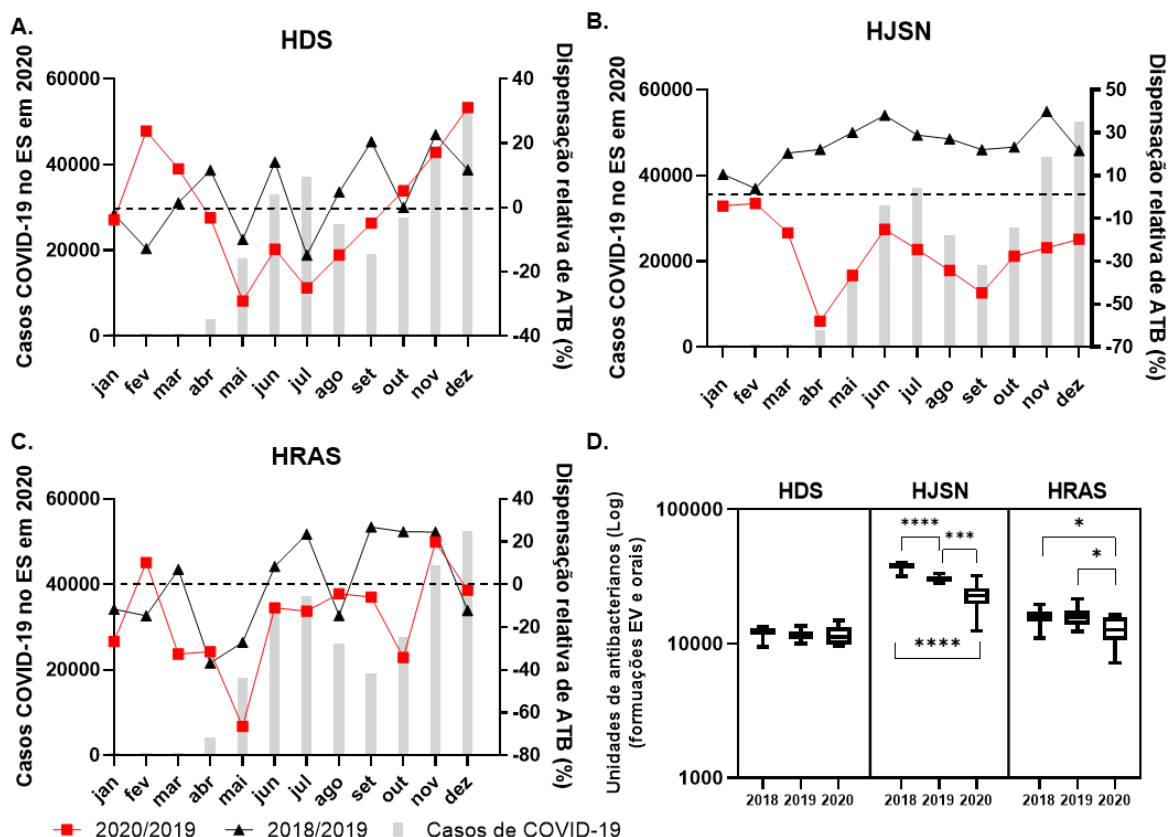
Levando em consideração a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde elaborado pela ANVISA, relatamos nesse estudo a frequência de patógenos multirresistentes que são prioritários no monitoramento da resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar. A saber: *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRAS do inglês methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) e *Enterococcus spp* resistente à vancomicina (VRE do inglês vancomycin-resistant enterococci).

As espécies de *Acinetobacter spp.* incluídas neste estudo foram *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter haemolyticus*. Para os *Enterococcus spp.* incluímos *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. As espécies que não foram identificadas nos três anos de estudo e nos dois hospitais em questão, foram excluídas da análise. A porcentagem de resistentes foi calculada pela razão entre o número total de resistentes e o número total de isolados, multiplicados por cem.

## 6 RESULTADOS

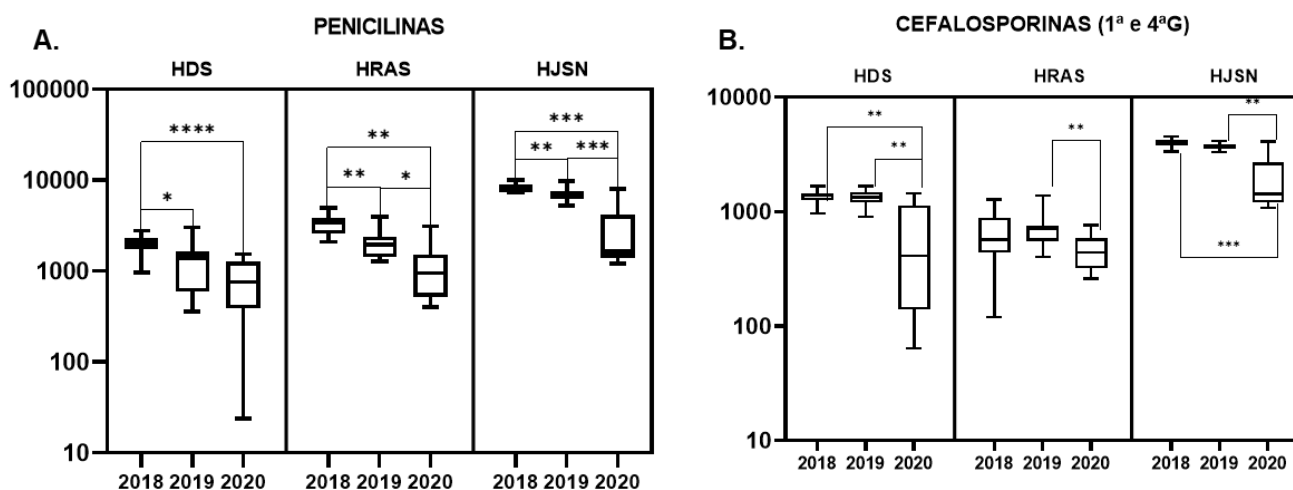
### 6.1 DISPENSAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS

Observamos redução na dispensação de antibacterianos nos três hospitais no ano de 2020 em relação aos 2 anos anteriores. Esta redução foi estatisticamente significativa no HJSN e HRAS (Fig. 1D). A análise da dispensação mensal de antimicrobianos nos mostra que a redução correu principalmente entres os meses de abril e setembro nos três hospitais. No HJSN a dispensação permaneceu reduzida em todos os meses do ano de 2020 (Fig. 1B), enquanto no HDS há um aumento de outubro até dezembro (Fig. 1A). No mês de maio observamos a maior taxa de redução na dispensação nos hospitais HDS (-29%) e HRAS (-66%), em relação ao ano de 2019. No hospital HJSN abril foi o mês com a menor dispensação relativa (-58%).



**Figura 1**—Dispensação mensal relativa de antibacterianos (formulações orais e endovenosas) pelas farmácias de três hospitais referência para o tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2018, 2019 e 2020. **A** – Hospital Dório Silva (HDS); **B** – Hospital Jayme dos Santos Neves (HJSN); **C** – Hospital Roberto Arnizaut Silveiras (HRAS). **D** – Dispensação anual acumulada de antibacterianos em 2018, 2019 e 2020 nos três hospitais. Cada ponto no boxplot representa o valor mensal dispensado (n=12). Teste T de student para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas. \*\*\*\*p<0.0001, \*\*\*p=0.0001, \*p<0.05. Os dados de casos de COVID-19 foram retirados do Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo (coronavirus.es.gov.br), representados pelas colunas cinzas.

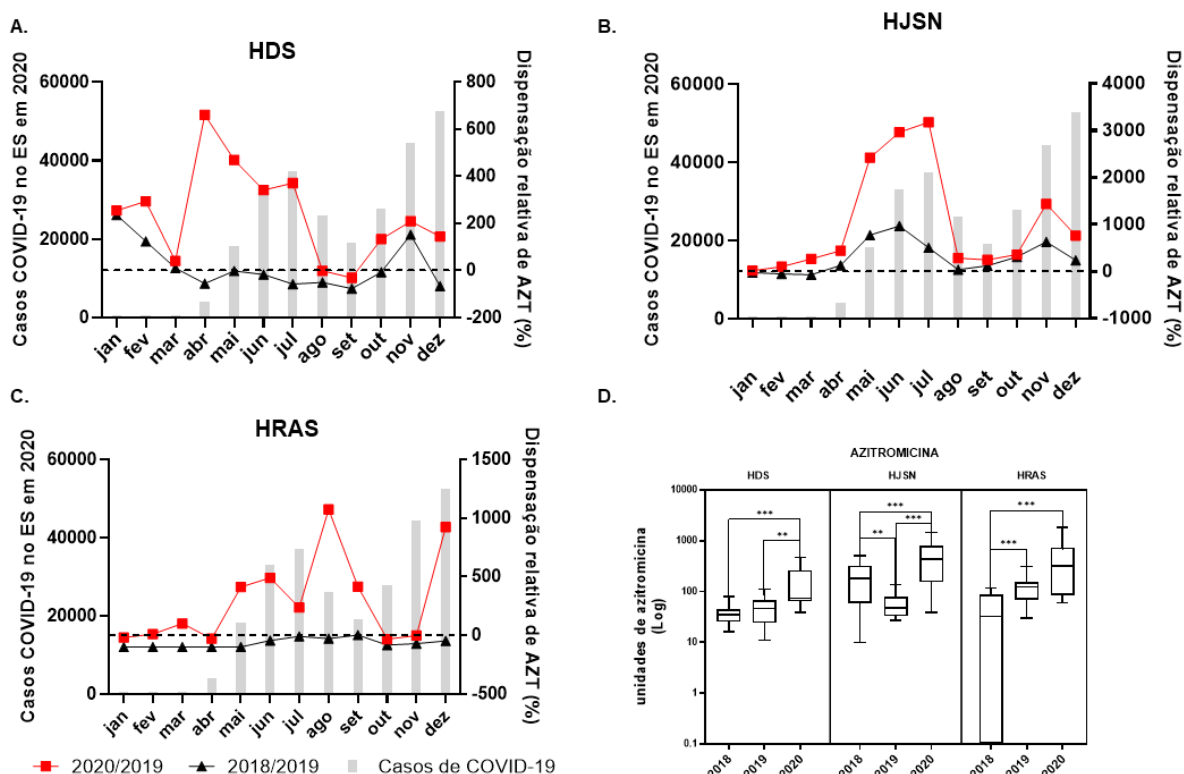
As principais formulações coincidentes que diminuíram de forma significativa nos três hospitais pertencem ao grupo dos beta-lactâmicos, especificamente a classe das penicilinas (oxacilina, ampicilina, amoxicilina e amoxicilina-clavulanato) e cefalosporinas (cefepime, cefalotina, cefazolina e cefalexina) (Fig. 2). A dispensação de oxacilina foi reduzida de forma significativa nos três hospitais. No HRAS e HJSN também observamos a diminuição de ampicilina e amoxicilina-clavulanato de potássio. No HJSN acrescenta-se a redução de amoxicilina. Na classe das cefalosporinas, cefepime foi o fármaco que reduziu em todos os hospitais. Além do cefepime, cefalotina e cefazolina diminuíram tanto no HJSN quanto no HDS. No HJSN, além dos beta-lactâmicos houve redução significativa ( $p < 0.05$ ) na dispensação de ciprofloxacina, clindamicina, gentamicina, metronidazol, piperacilina/tazobactam e polimixina E. No hospital HRAS também apresentaram redução significativa os fármacos vancomicina e claritromicina. No HDS ciprofloxacina também reduziu de forma significativa ( $p < 0.05$ ).



**Figura 2** – Dispensação de penicilinas e cefalosporinas (1ª e 4ª geração) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS nos anos de 2018, 2019 e 2020. **A.** Penicilinas; **B.** Cefalosporinas; Teste T de *student* para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas. \* $p < 0.02$ ; \*\* $p < 0.007$ ; \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

Apesar da diminuição na dispensação geral, houve aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de alguns fármacos que são utilizados para tratar pneumonias bacterianas ou infecção com foco pulmonar, especificamente azitromicina, amicacina, linezolida e polimixina B no HJSN; azitromicina, ceftriaxona e piperacilina/tazobacam no HDS, e somente azitromicina no HRAS.

A azitromicina, classe dos macrolídeos, teve um aumento significativo em 2020 ( $p < 0.05$ ) nos três hospitais, quando comparados com os anos anteriores (Figura 3). O pico da dispensação de azitromicina ocorreu em abril no HDS (661%), julho no HJSN (3177%) e agosto no HRAS (1074%). Os maiores aumentos na dispensação coincidem com a primeira onda de casos de COVID-19 no ES, embora sem correlação estatística.

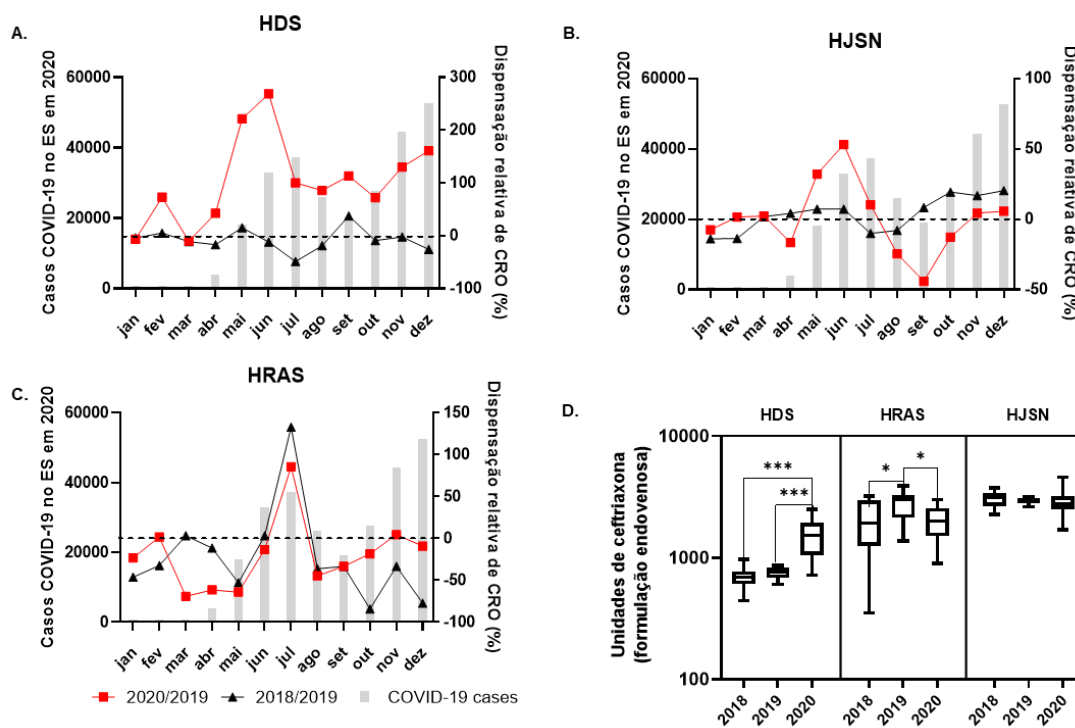


**Figura 3** – Dispensação relativa de azitromicina (formulações orais e EV) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS nos anos de 2019 em relação a 2018 (linhas pretas) e 2020 (linhas vermelhas). Os dados de casos de COVID-19 foram retirados do [Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo \(coronavirus.es.gov.br\)](https://coronavirus.es.gov.br), representados pelas colunas cinzas. **A** – Hospital Dório Silva; **B** – Hospital Jayme dos Santos Neves. **C** – Hospital Roberto Arnizaut. **D** - Dispensação anual acumulada de azitromicina em 2018, 2019 e 2020 nos três hospitais. Cada ponto no boxplot representa o valor mensal dispensado ( $n=12$ ). Teste T de student para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas. \*\* $p < 0.007$ , \*\*\* $p < 0.0006$

Para ceftriaxona, houve um aumento significativo em 2020 no HDS, o que não ocorreu nos demais hospitais. Neste hospital, observamos um aumento a partir do mês de abril, tendo o seu auge de dispensação em junho, com 268% (2496/677) de aumento em relação ao mesmo mês em 2019. Mesmo não tendo um aumento significativo nos demais hospitais, no HJSN há um pico de dispensação em 2020, de maio a agosto, chegando a



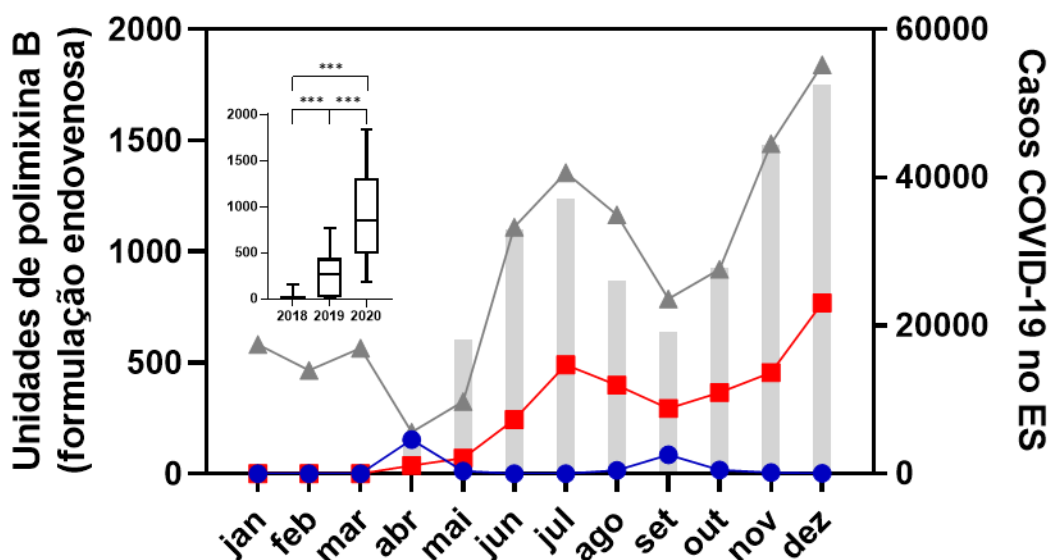
53% (4604/3008) de aumento em junho em relação ao mesmo período em 2019 (Figura 4B)



**Figura 4** – Dispensação relativa de ceftriaxona (formulações endovenosas) pelas farmácias dos hospitais HJSN, HDS e HRAS, ambos sendo referência para tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2019 em relação a 2018 (linhas pretas) e 2020 (linhas vermelhas). Os dados de casos de COVID-19 foram retirados do Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo (coronavirus.es.gov.br), representados pelas colunas cinzas. **A** – Hospital Dório Silva; **B** – Hospital Jayme dos Santos Neves. **C** – Hospital Roberto Arnizaut. **D** - Dispensação anual acumulada de ceftriaxona em 2018, 2019 e 2020 nos três hospitais. Cada ponto no boxplot representa o valor mensal dispensado (n=12). Teste T de student para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas. \*p<0.04, \*\*\*p<0.0009.

A dispensação de polimixina B aumentou significativamente apenas no HJSN e seguiu a curva de casos de COVID-19 no ES em 2020, como mostrado na Figura 5. Em 2020, houve um aumento de 3559% (10795/295) em relação a 2018 e 245% (10795/3125) em relação a 2019. No mês de julho, pico da “1ª onda” de casos de COVID-19 no ES em 2020, houve um aumento de 176,7% (1356/490) na dispensação de polimixina B em relação ao mesmo mês em 2019. A partir de setembro, os casos de COVID-19 começam a aumentar novamente, caracterizando uma nova onda de casos, com um novo pico em dezembro. Concomitantemente, há um pico na dispensação de polimixina B, com um aumento de 139,4% (1841/769) em dezembro de 2020 frente ao ano anterior. De forma

geral, como mostrado no boxplot em detalhe na Figura 5, houve diferença significativa entre os três anos estudados, com um aumento gradativo na dispensação de polimixina B ao longo dos três anos.



**Figura 5** – Frequência de dispensação mensal de polimixina B (formulações endovenosas) pelas farmácias dos hospitais do HJSN, hospital referência para tratamento de COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (SESA) nos anos de 2018, 2019 e 2020 (linhas azul, vermelha e cinza, respectivamente). Os dados de casos de COVID-19 foram retirados do [Painel COVID-19 - Estado do Espírito Santo \(coronavirus.es.gov.br\)](https://coronavirus.es.gov.br), representados pelas colunas cinzas. Boxplot em detalhe: \*\*\* $p < 0.0010$  (Teste de Wilcoxon).

## 6.2 DADOS MICROBIOLÓGICOS

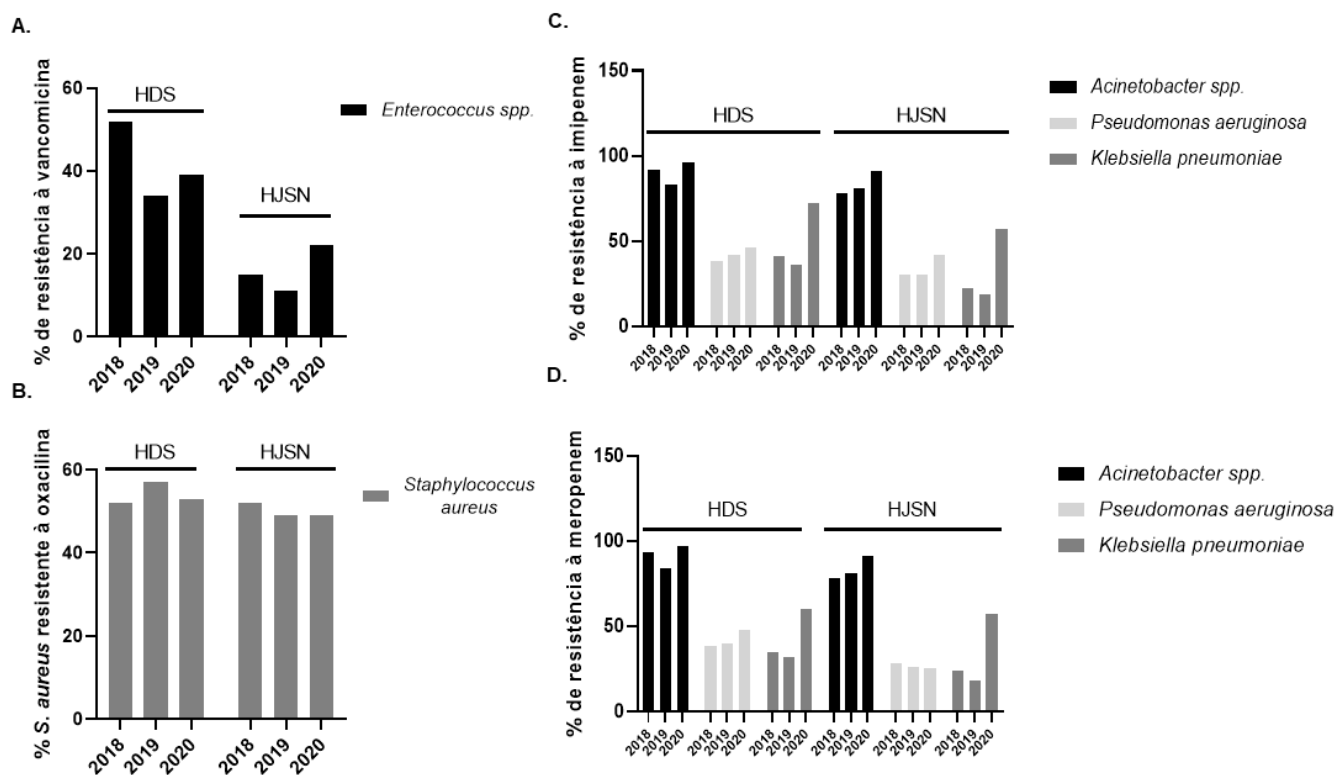
A tabela 1 mostra a frequência de patógenos multirresistentes que são prioritários no monitoramento da resistência aos antimicrobianos no ambiente hospitalar nos dois hospitais nos 3 anos estudados. Algumas espécies tiveram diminuição na frequência de isolamento em 2020 em relação aos anos anteriores, como *S. aureus* nos dois hospitais, *P. aeruginosa* e *Enterococcus spp.* no HJSN. Outras espécies foram mais frequentes neste ano, como *Acinetobacter spp.* nos dois hospitais, *Enterococcus spp.* e *K. pneumoniae* no HDS.

Isolados bacterianos resistentes % (n)						
	HDS			HJSN		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
<b><i>Acinetobacter spp. (n)</i></b>	202	179	204	250	215	341
<b>Imipenem</b>	92 (186)	83 (149)	96 (196)	78 (196)	78 (168)	91 (310)
<b>Meropenem</b>	93 (188)	84 (150)	97 (198)	78 (195)	81 (174)	91 (310)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa (n)</i></b>	218	245	236	385	365	281
<b>Imipenem</b>	92 (201)	83 (203)	96 (227)	78 (300)	78 (285)	91 (256)
<b>Meropenem</b>	93 (203)	84 (206)	97 (229)	78 (300)	81 (296)	91 (256)
<b><i>Klebsiella pneumoniae (n)</i></b>	277	265	383	450	506	498
<b>Imipenem</b>	41 (114)	36 (95)	72 (276)	22 (99)	19 (96)	57 (284)
<b>Meropenem</b>	35 (97)	32 (85)	60 (230)	24 (108)	18 (91)	57 (284)
<b><i>Staphylococcus aureus (n)</i></b>	272	303	217	610	643	306
<b>Oxacilina</b>	52 (141)	53 (161)	57 (124)	52 (317)	49 (315)	49 (150)
<b><i>Enterococcus spp. (n)</i></b>	96	123	124	478	507	364
<b>Vancomicina</b>	52 (50)	34 (42)	39 (48)	15 (72)	11 (56)	22 (80)

**Tabela 1** – Porcentagem de isolados de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.* resistentes a IMI, MER, OXA e VAN nos hospitais HDS e HJSN nos anos de 2018, 2019 e 2020. IMI – imipenem; MER – meropenem; OXA – oxacilina; VAN – vancomicina. Nas linhas marrons, na sequência do nome das espécies, encontram-se o total de isolados identificados nos anos de 2018, 2019 e 2020.

Analisamos a porcentagem anual de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, imipenem (IMI) e meropenem (MER), *Staphylococcus aureus* resistentes à OXA e *Enterococcus spp.* resistentes à vancomicina (Figura 6).

Para o grupo dos *Enterococcus spp.*, observamos uma diferença de perfil entre os dois hospitais. Há um aumento de 1% (124/123) de isolados em 2020 no HDS, mas uma diminuição de 28% (364/507) no HJSN (Tabela 2). Quanto à resistência à vancomicina, houve um aumento nos dois hospitais, de 8% (48/42) no HDS e 11% (80/56) no HJSN, em relação ao ano de 2019 (Figura 6.A).



**Figura 6** – Porcentagem de resistência de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus aureus* isolados nos hospitais HDS e HJSN em 2018, 2019 e 2020. **A.** Porcentagem de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* resistentes a Imipenem; **B.** Porcentagem de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* resistentes a meropenem; **C.** Porcentagem de *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina; **D.** Porcentagem de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina.

O último gram-positivo destacado, *S. aureus*, teve redução no número de isolados em ambos os hospitais em 2020: 28% (217/303) no HDS e 52% (306/643) no HJSN (Tabela 2). A % de resistência à oxacilina no HDS sofreu uma queda de 5% em relação a 2019, porém no HJSN esse número não varia muito. A média de MRSA no HJSN é de 49% (DP=0.02) e 51% (DP=0.07) no HDS (Figura 6. B).

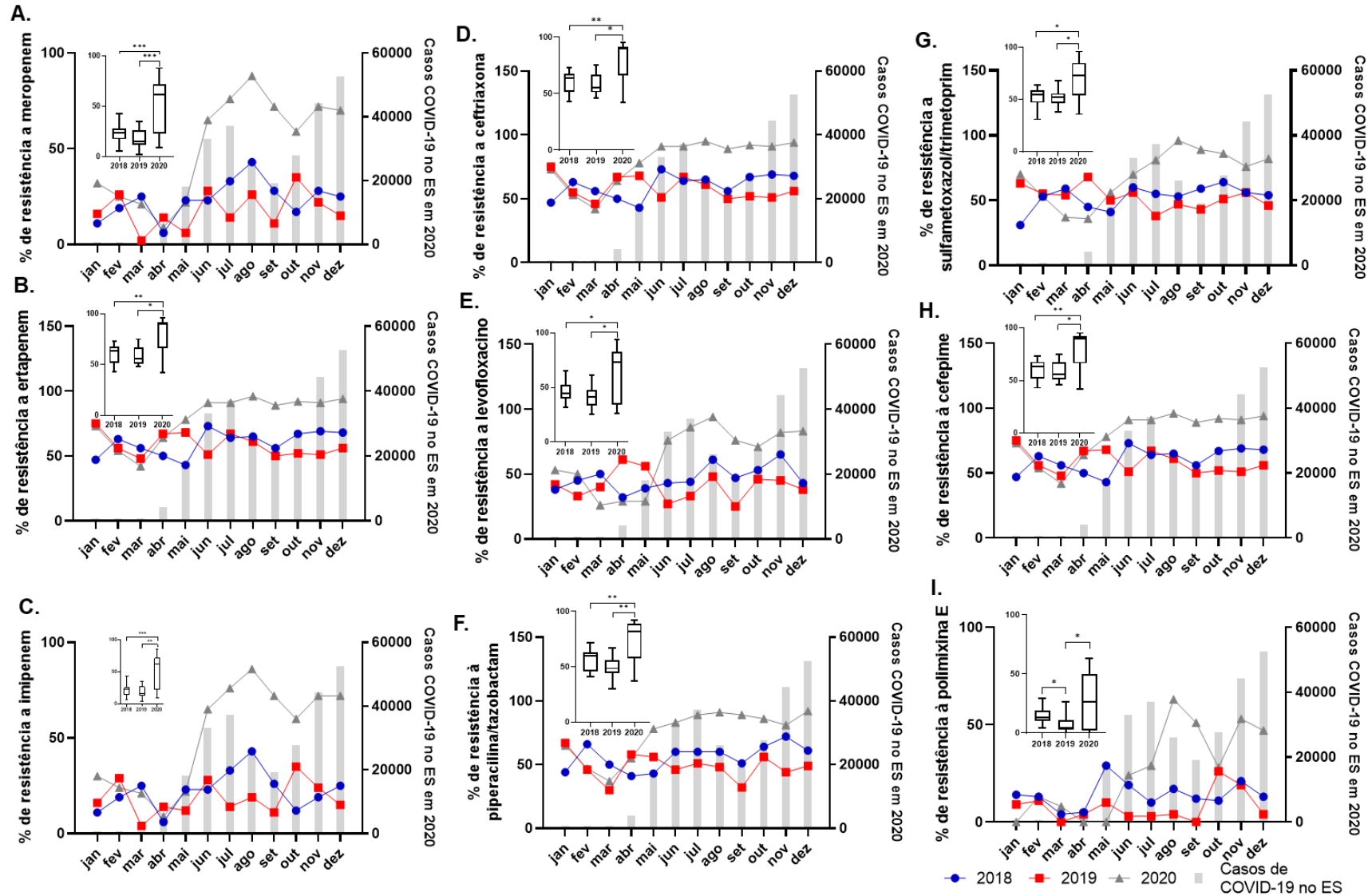
Para os gram-negativos, no ano de 2020, houve um aumento na frequência de isolados de *Acinetobacter spp.* de 56% (341/215) no HJSN e 14% (204/179) do HDS (Tabela 2). A porcentagem de resistentes nesse mesmo período também aumentou, tanto para IMI quanto para MER em 2020. No HDS, a porcentagem de resistentes à IMI aumentou

em 13% em relação ao ano de 2019 e 4% a 2018, assim como para MER. Da mesma forma, no HSJN ocorreu aumento de *Acinetobacter spp.* resistentes a IMI e MER (13%) para 2019 e 2018 (Figura 6.C e D).

Ao contrário de *Acinetobacter spp.*, houve redução de 3,6% (236/245) e 23% (281/365) dos isolados de *P. aeruginosa*, em 2020 no HDS e HJSN, respectivamente (Tabela 2). Porém, mesmo com essa diminuição, os isolados eram 13% mais resistentes a MER e IMI em 2020, do que no ano anterior (Figura 6.C e D).

*Klebsiella pneumoniae*, último gram-negativo em destaque, apresentou perfil de resistência aos carbapenêmicos de forma similar nos dois hospitais, divergindo quanto a frequência de isolados em 2020: aumento de 45% (383/265) no HDS e redução de 2% (498/506) no HJSN (Tabela 2). Esta bactéria apresentou um dos maiores aumentos em resistência observados neste estudo, tanto para IMI e MER. A porcentagem de isolados resistentes a IMI, aumentou em 36% no HDS e 38% no HJSN (Figura 6.C). Para o outro carbapenêmico, houve um aumento de 28% (HDS) e 39% (HJSN) (Figura 6.D).

Além da sua importância clínica, os resultados observados em *K. pneumoniae* culminaram na investigação mais detalhada da frequência de resistência a outros antimicrobianos ao longo dos meses nos três anos. Esta análise ao longo dos meses foi realizada apenas no HSJN devido ao sistema de geração de dados. Destacamos o aumento da frequência de isolados de *K. pneumoniae* resistentes à meropenem, ertapenem, imipenem, ceftriaxona, Levofloxacino, piperacilina-tazobactam, Sulfametoxazol-trimetoprim e polimixina E, comparando com o número de casos de COVID-19 no ES em 2020 (Figura 7). O acumulado de isolados resistentes em cada ano mostra o aumento estatisticamente significativo ( $p < 0.05$ ) em 2020 para estes antimicrobianos, como mostrado nos bloxplots em detalhes na figura 7. Para a maioria os ATB destacados, houve um aumento na frequência de isolados resistentes a partir de abril, momento em que o número casos de COVID-19 começaram crescer no ES.



**Figura 7** – Frequência de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antimicrobianos isoladas no HJSN em 2018, 2019 e 2020. **A.** Meropenem; **B.** Ertapenem; **C.** Imipenem; **D.** Ceftriaxona; **E.** Levofloxacino; **F.** Piperacilina/Tazobactam; **G.** Sulfametoxazol/Trimetoprim; **H.** Cefepime; **I.** Polimixina E. Teste T de student para amostras paramétricas e Teste de Wilcoxon para não-paramétricas. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.005$ ; \*\*\* $p < 0.0005$ .

## 7 DISCUSSÃO

O uso demasiado e incorreto de antimicrobianos leva ao aumento e disseminação da RAM, que é um dos maiores problemas de saúde mundial. Uma das recomendações para minimizá-lo é promovendo seu uso racional. Essa é a principal vertente do PGUA, uma das ferramentas usadas para enfrentar a RAM. Esse programa promove o uso adequado de ATB, que inclui a dose correta, duração do tratamento adequada e para a finalidade correta.

No Brasil, há um Plano Nacional para Prevenção e Controle da RAM (PAN-BR), criado pela ANVISA baseado nos objetivos definidos pela OMS, com uma abordagem em Saúde Única. Seu objetivo geral é garantir que doenças infecciosas sejam tratadas seguras e eficazmente de forma responsável e acessível a todos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). As dificuldades de implementar esses programas incluem a limitação de recursos humanos e financeiros, principalmente tratando-se do Sistema Único de Saúde (SUS).

A pandemia por COVID-19 colocou em xeque os problemas de saúde já existentes, principalmente pela necessidade de instrumentos e pessoal qualificado para lidar com pacientes graves acometidos pela SRAG. Isso fez com que houvesse uma mudança no perfil dos hospitais, remanejando os profissionais ali presentes para que a crise de saúde fosse minimizada.

A partir da confirmação do primeiro caso de COVID-19 no ES, em março de 2020, o Governo do Estado, através do Decreto Nº4593 – R, determina estado de emergência em saúde pública, estabelecendo medidas sanitárias e administrativas para prevenção, controle e contenção dos riscos, danos e agravos acarretados pelo SARS-CoV-2. Em abril deste mesmo ano, a Portaria Nº 067-R redefine o perfil de atuação dos serviços hospitalares durante o estado de emergência, resultando na suspensão de determinados serviços de saúde, o que alterou o perfil de pacientes atendidos e os protocolos clínicos em vigor.

Tendo como base a Nota Técnica COVID-19 nº56/2020 pela SESA/ES, que dispõe sobre as recomendações para tratamento medicamentoso de pacientes infectados pelos SARS-CoV-2, os hospitais elaboraram seus protocolos de manejo clínico para pacientes suspeitos ou confirmados com COVID-19. Em relação a antibioticoterapia, é recomendada a terapia empírica para tratamento de pneumonia

bacteriana nos casos graves e admitidos com SRAG, que inclui a combinação de AZT + CRO. A nota técnica recomenda o uso de AZT apenas em casos que necessitam de internações e quando há suspeita de infecção bacteriana e não como agente profilático.

Na ocorrência de suspeita de infecção bacteriana relacionada aos serviços de saúde (IRSS), é necessário fazer a cobertura dos patógenos hospitalares, devendo-se avaliar a indicação de PZT + VAN ou MER + VAN. Em outras palavras, não há indicação de uso de ATB para tratar SARS-CoV-2, mas a antibioticoterapia é indicada em caso de suspeita ou confirmação de infecção bacteriana concomitante ao quadro de COVID-19.

A mudança de serviços prestados juntamente com as medidas de restrição social levou à diminuição da busca por serviços de saúde de média e alta complexidade pela população, o que explicaria a redução da dispensação de ATB observados nos três hospitais. Observamos redução da dispensação semanas após o decreto de estado de emergência em março. A partir de abril, a redução da dispensação ocorreu em todos os hospitais estudados, condizente com os resultados de um estudo realizado em um hospital espanhol, que mostrou redução da dispensação de ATB semanas após o decreto de lockdown (GUISADO-GIL; INFANTE-DOM; PRAENA, 2020).

No grupo das penicilinas, observamos uma queda significativa nos três hospitais, principalmente de oxacilina, penicilina de 2ª geração, usada para tratar infecções estafilocócicas penicilinase-resistentes. A diminuição na dispensação de oxacilina foi observada em 2019 e 2020, provavelmente justificada pelo elevado número de MRSA nestes hospitais (>40%). Caso a taxa de colonização de pacientes por MRSA seja alta, oxacilina deixa de ser a 1ª escolha para infecções causadas por *S. aureus*, pela chance de falha terapêutica. No contexto da pandemia por COVID-19, o contrário também é válido, a diminuição de oxacilina pode ser explicada pela diminuição de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* sensíveis a OXA, em consequência da suspensão de cirurgias eletivas nestes hospitais.

As cefalosporinas são ATBs beta-lactâmicos de amplo espectro que podem ser classificadas de acordo com gerações, que se referem às características farmacodinâmicas e farmacocinéticas desses fármacos. Em nosso estudo, observamos uma redução na dispensação das cefalosporinas de 1ª geração, que incluem CFL, CZL e CFE. Alguns desses ATBs podem ser utilizados na



antibioticoterapia profilática de cirurgias, principalmente CZL. A suspensão de cirurgias eletivas durante o período de quarentena pode ter levado à diminuição da prescrição desse grupo de ATBs.

Cefepime, cefalosporina de 4ª geração, apresenta atividade contra gram-positivos e gram-negativos, principalmente contra *P. aeruginosa* e *Enterobacteriales* pertencentes ao grupo CESP (*Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* e *Providencia spp.*) e aos gêneros *Morganella spp.* e *Hafnia spp.* (MEURANT; LE; SAINT-LORANT, 2021). Esse fármaco está indicado para o tratamento de pneumonias hospitalares graves, assim como em bacteremias, infecções no trato urinário complicadas e pielonefrites não complicadas (MEURANT; LE; SAINT-LORANT, 2021). Entretanto, cefepime não compõe o protocolo de antibioticoterapia para pacientes com pneumonia associada ao quadro de COVID-19, o que pode ter levado a sua diminuição.

Pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização, apresentam sinais e sintomas que podem ser confundidos com pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade (PAC). O uso da terapia empírica para co-infecções bacterianas pode ser resultado da experiência prévia de pacientes com influenza, onde cerca de 11-35% destes desenvolvem infecção bacteriana (LUCIEN et al., 2020).

Pacientes com COVID-19 com grande acometimento pulmonar produzem menos escarro, o que dificulta o diagnóstico laboratorial de co-infecções ou infecções secundárias (HUANG et al., 2020). Além disso, a preocupação em obter material biológico por procedimentos que não gerem aerossóis, como a lavagem broncoalveolar, dificulta sobremaneira a identificação laboratorial do agente etiológico, principalmente de bactérias (LUCIEN et al., 2020).

Até o momento, não existem estudos que comprovem o sinergismo entre SARS-CoV-2 e infecções bacterianas específicas, como existe para influenza. O que se sabe é que infecções respiratórias virais podem alterar a função do sistema imunológico inato por afetar o tecido pulmonar, favorecendo o crescimento bacteriano. O tecido pulmonar rico em infiltrado inflamatório e células apoptóticas limita a atividade fagocítica dos macrófagos e o *clearance* bacteriano. Nestes casos a terapia antimicrobiana empírica é recomendada (LUCIEN et al., 2020).

Estudos envolvendo análises de prontuários de pacientes internados com COVID-19 mostram aumento significativo no uso de ATB (BS et al., 2020; LANGFORD et al.,

2020; LOUISE LANSBURY, BENJAMIN LIM, VADSALA BASKARAN, 2020). Em uma meta-análise com 24 estudos, foi demonstrado que a maioria dos pacientes internados com COVID-19 fizeram antibioticoterapia (71.9% a 87.7%) (LANGFORD et al., 2020). Outra meta-análise também mostra um alto índice de uso de ATB por pacientes hospitalizados por COVID-19: >90% receberam terapia empírica, sendo que apenas 7% teve co-infecção comprovada laboratorialmente (LOUISE LANSBURY, BENJAMIN LIM, VADSALA BASKARAN, 2020).

Em nosso trabalho também encontramos aumento na dispensação de antibacterianos utilizados no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) e pneumonias hospitalares. O beta-lactâmico ceftriaxona, que faz sinergismo com azitromicina, apresentou aumento significativo na dispensação no hospital HDS em 2020, mas parece não ter sido uma escolha terapêutica nos HJSN e HRAS, embora não possamos afirmar que este fármaco tenha sido prescrito para tratar pacientes com COVID-19, dada a natureza de nosso estudo.

Azitromicina, que compõe o protocolo de tratamento de PAC, aumentou expressivamente de abril a agosto, primeiros meses da pandemia no ES. Resultado que era esperado, uma vez que estes hospitais recebiam pacientes com quadro de síndrome respiratória aguda grave. Um estudo feito em Richmond, EUA, também relata aumento significativo no uso azitromicina (BS et al., 2020).

Macrolídeo de segunda geração, a azitromicina é um antibacteriano que inibe a síntese proteica bacteriana, o *quorum-sensing* e reduz a formação de biofilmes. É um antibiótico com alta biodisponibilidade alcançando níveis tissulares 10 a 50 vezes maiores que o os do sangue, permanecendo no meio intracelular e nos tecidos por longo tempo. Além de ser indicada para o tratamento de pneumonias, também é indicada para tratar infecções urogenitais, incluindo uretrite e cervicite gonocócica, infecções de pele e algumas inflamações crônicas, como a panbronquiolite difusa (PARNHAM et al., 2014). A azitromicina apresenta outras propriedades como: efeito antiviral, podendo agir em sinergia com outros antivirais; efeito imunomodulador, por agir em vias envolvidas na produção de citocinas antiinflamatórias, proliferação celular e secreção de mucinas. Entretanto não há evidências do benefício do fármaco na redução da produção de citocinas inflamatórias, nem de seu efeito contra SARS-CoV-2 (SULTANA et al., 2020).

A prescrição de azitromicina para pacientes admitidos com diagnóstico de COVID-19 e PAC deve ser feita baseada em testes microbiológicos, raio-x de pulmão e hemogramas. Entretanto, o guia do Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (NICE do inglês, *National Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido não recomenda o uso de azitromicina para PAC ou pneumonia hospitalar, devido à sua longa meia vida (14 a 20h no soro e até 60h nos tecidos), o que aumenta o risco de resistência bacteriana (NICE, 2021).

A resistência a azitromicina é conferida por mudança no sítio de ligação no rRNA 23S pela ação de metilases (gene *erm*) e produção de bombas de efluxo (gene *mef*). O gene *erm* (do inglês *erythromycin ribosome methylation gene*) pode ser encontrado em plasmídeos ou transposons associados a outros genes de resistência, facilitando sua transmissão horizontal. Esta metilase é encontrada principalmente nos gêneros *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* O acúmulo de mutações nos genes ribossomais, observado em *S. pneumonia*, *S. pyogenes* e *H. influenza* também confere resistência aos macrolídeos (PARNHAM et al., 2014; SULTANA et al., 2020). As bombas de efluxo são codificadas pelo gene *mef* (do inglês *macrolide efflux*) e uma vez expressas, eliminam o fármaco do interior da célula bacteriana. O gene *mef* é encontrado nos gêneros *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* (PARNHAM et al., 2014).

O aumento do uso de macrolídeos está ligado ao aumento de pneumococos resistentes. Estudos que monitoram a resistência a diversos antimicrobianos em diferentes países mostram um aumento crescente de bactérias resistentes aos macrolídeos (INOUE et al., 2006; JENKINS; BROWN; FARRELL, 2008). A falta de dados e monitoramento a longo prazo de resistência dificulta o conhecimento dos mecanismos de resistência mais prevalentes no Brasil (BARROS, 2021). Com o uso generalizado de azitromicina em pacientes com COVID-19, juntamente com a ausência de programas de gerenciamento de antimicrobianos nos hospitais, é imprescindível o monitoramento de resistência aos macrolídeos a longo prazo.

Outro antibacteriano com aumentada dispensação em 2020 foi a polimixina. As polimixinas são polipeptídeos que se ligam aos constituintes lipoproteicos da membrana celular, destruindo a barreira osmótica e causando a lise bacteriana. Existem diversas polimixinas, mas apenas as polimixinas B e E tem aplicação prática, esta última é identificada como colistina. Apresentam o mesmo espectro de ação

contra contra bacilos Gram-negativos (BGN) e tem características farmacológicas bastante semelhantes, julgando-se que a polimixina E seja menos tóxica que a polimixina B. Atualmente as polimixinas voltaram a interessar os clínicos e cirurgiões no ambiente hospitalar devido ao progressivo isolamento de BGNs multirresistentes (MDR) e panresistentes (XDR), principalmente no Brasil, Malásia, Singapura, EUA e algumas regiões na Índia (RIGATTO; FALCI; ZAVASCKI, 2019).

A polimixina é um antibiótico comumente utilizado para o tratamento de pneumonias adquiridas no hospital (PAH) especialmente aquelas associadas ao uso de ventilador mecânico, causadas por BGN como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e algumas *Enterobacteriaceae*. Além de serem os agentes etiológicos mais frequentes associados em PAH, em escala mundial, foram um dos primeiros a adquirirem carbapenemas, o que justifica o uso de polimixina nessas espécies (DERIS; KUMAR, 2018).

Pacientes graves internados com COVID-19 necessitam de cuidados intensivos, incluindo o uso de respiradores mecânicos propensos à colonização e infecção por BGNs (LUCIEN et al., 2020). As estruturas dos hospitais participantes deste estudo são diferentes, incluindo a presença de recursos como a ventilação mecânica. O aumento de polimixina B no HJSN pode estar relacionado com o maior número de respiradores mecânicos disponíveis neste hospital, onde eram designados a maior parte dos recursos financeiros pela alta demanda atendida. Na ausência ou poucas unidades desses equipamentos, haverá também uma menor ocorrência de PAH por patógenos MDR, o que conseqüentemente diminuirá o uso de polimixina B, o que pode justificar o aumento não observado nos outros hospitais.

Além de monitorar o uso de antibacterianos, conhecer o perfil microbiológico e de resistência dentro de um hospital é fundamental para adequar os protocolos de antibioticoterapia e até mesmo para implementar um programa de gerenciamento de antimicrobianos.

Em nosso estudo, observamos um aumento na frequência de isolados de *Enterococcus spp.* em 2020 no HDS e uma diminuição no HJSN. Esse grupo de bactérias são capazes de colonizar e infectar pacientes de alto risco, pela sua capacidade de sobreviver por longos períodos fora do corpo humano. Estes colonizam as mãos dos profissionais de saúde, superfícies e equipamentos, podendo causar surtos (RESENDE et al., 2009). A diferença observada em nosso estudo pode estar

relacionada as medidas de higienização e lavagem de mãos adotadas pelo hospital e a prática pelos profissionais de saúde, uma vez que estes podem carrear esses microrganismos.

Ambos os hospitais apresentaram aumento de isolados VRE em 2020. Em um estudo de coorte realizado na Alemanha, dos 140 pacientes admitidos com COVID-19, 56 manifestavam o quadro severo e desses, 2 tiveram bacteremia causada por VRE (ROTHER et al., 2021). Apesar de não ser um dos grupos mais frequentes em co-infecção ao quadro de infecções virais, o uso prolongado de antimicrobianos favorece a colonização e o surgimento de infecções causadas por VRE, reforçando a importância do uso racional de antibacterianos (RESENDE et al., 2009).

De forma semelhante, houve uma redução no número de isolados de *S. aureus* nos dois hospitais no ano de 2020. Essa bactéria é comumente encontrada colonizando as vias nasais e podem causar infecções nosocomiais, principalmente em pacientes que necessitam de um longo período de internação. Um estudo realizado na Espanha comparou a taxa de colonização por pacientes admitidos em UTI com e sem COVID-19, incluindo a presença de MRSA. A taxa de pacientes colonizados por esse grupo de bactérias foi menor nos pacientes com COVID-19 do que nos pacientes não COVID-19 (GARCIA-VIDAL et al., 2020). A diminuição do número de isolados de *S. aureus* pode ter ocorrido pelas medidas de higiene implementadas para prevenir infecções por SARS-CoV-2, como lavagem de mãos, uso de álcool 70% e o isolamento desses pacientes (GARCIA-VIDAL et al., 2020).

A taxa de MRSA praticamente não alterou entre os dois hospitais em relação aos anos anteriores. Recentemente um estudo brasileiro foi publicado, mostrando a presença de MRSA em diferentes regiões do país, incluindo a variedade de SCCmec (do inglês *staphylococcal cassette chromosome mec*) identificadas, o que afeta diretamente nos fatores de virulência e na gravidade das infecções (ANDRADE et al., 2020). A alta taxa de MRSA identificada nesses hospitais pode justificar a diminuição de oxacilina observada e discutida anteriormente.

As BGN apresentam diferentes tipos de mecanismos que conferem resistência ao carbapenêmicos, um problema mundial. Um desses mecanismos é a produção de  $\beta$ -lactamases, que hidrolisam o anel  $\beta$ -lactâmico desses fármacos, inativando-os. Em 2017, a OMS ranqueou os patógenos que necessitam de maior vigilância, que incluem: *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenem (ERC), *P. aeruginosa* resistente

a carbapenem e *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem (GARCÍA-BETANCUR et al., 2021; NORDMANN; POIREL, 2019).

A identificação desses isolados resistentes é um desafio em todo mundo, principalmente em países onde há escassez de técnicas moleculares mais avançadas para detectar os genes de resistência. As técnicas comumente utilizadas, Concentração Inibitória Mínima (CIM) e disco-difusão apresentam limitações, fazendo com que algumas linhagens produtoras de carbapenemases possam ser erroneamente classificadas como sensíveis. Isso pode levar a uma subnotificação de bactérias que são de fato resistentes, mascarando um problema ali existente (GARCÍA-BETANCUR et al., 2021).

*Acinetobacter spp.*, grupo de bactérias gram-negativas oportunistas e não-fermentadoras de glicose, coloniza superfícies de dispositivos médicos podendo sobreviver por muitos dias (LIMA; BRITO; DA CRUZ NIZER, 2020). Essa bactéria está diretamente ligada à PAH, principalmente aquelas associadas aos respiradores mecânicos, sendo responsável por 47% desses casos em UTIs (LIMA; BRITO; DA CRUZ NIZER, 2020). Os fatores de risco para infecções por essa bactéria incluem hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, falência renal crônica, longo período de internação em UTI, presença de falha de órgãos e baixos níveis de oxigenação sanguínea (LIMA; BRITO; DA CRUZ NIZER, 2020). Os pacientes internados com COVID-19 apresentam alguns desses fatores de risco, favorecendo o surgimento de infecções causadas por esses microrganismos, o que justifica o aumento de isolados observados nos dois hospitais, dados que foram vistos também em outros hospitais (MIRZAEI et al., 2020).

Os carbapenêmicos são a última opção de escolha para tratar infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*. Entretanto, o aumento da frequência de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos em diferentes lugares do mundo fez com que fármacos que não eram mais usados, voltassem a ser utilizados (LIMA et al., 2019; LIMA; BRITO; DA CRUZ NIZER, 2020). As polimixinas são uma das últimas opções para o tratamento de infecções causadas por essas bactérias, o que justifica o aumento de dispensação desse fármaco como mostrado anteriormente.

Assim como *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* é um patógeno oportunista, causando infecções em pacientes imunocomprometidos e críticos. A resistência desse patógeno aos carbapenêmicos é conferida por diferentes mecanismos, desde

sistemas de efluxo pelo sistema MexA-MexB-OprM à diferentes classes de carbapenemases, como as metallo- $\beta$ -lactamases, por exemplo (KARAMPATAKIS et al., 2018).

A menor frequência de isolados de *P. aeruginosa* em 2020 não exclui o fato de que esta bactéria possa estar causando infecções secundárias em pacientes com COVID-19. Em um estudo retrospectivo feito na China com 257 pacientes acometidos por COVID-19, 94.2% dos pacientes estavam co-infectados com um ou mais patógenos, destes 4.7% com *P. aeruginosa*. Um dos patógenos mais frequentes foi *K. pneumoniae*, causando co-infecção em 143 dos 243 pacientes inclusos nesse estudo (ZHU et al., 2020).

A enterobactéria *K. pneumoniae* apresentou um dos maiores aumentos na frequência de isolados resistentes aos carbapenêmicos no ano de 2020. A alta taxa de isolados resistente a diversas classes de antibacterianos observadas no HJSN é um indicativo de que infecções causadas por esses microrganismos dificilmente conseguirão ser tratadas. A possibilidade de transmissão vertical e horizontal de genes de resistência a carbapenêmicos pode fazer com que esse fenótipo se espalhe ainda mais (GARCÍA-BETANCUR et al., 2021).

As *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos (KPRC) estão sendo identificadas em diferentes estudos como colonizadores de pacientes com COVID-19 e causadoras de co-infecções (ARCARI et al., 2021; MONTRUCCHIO et al., 2020). A identificação de pacientes colonizados por KPRCs é fundamental para que medidas de precaução de contato sejam tomadas e o paciente isolado, para que não haja transmissão cruzada.

Os resultados observados levam a uma grande preocupação, uma vez que a taxa de mortalidade em pacientes com KPRC é alta, podendo variar de 30-70% (TIRI et al., 2020). Com as medidas de precaução e higiene impostas pela pandemia por COVID-19 esperava-se uma diminuição da colonização por KPRC e consequentemente as infecções causadas por estes microrganismos. Entretanto, um estudo feito na Itália, mostrou que pacientes não colonizados na admissão hospitalar eram colonizados dias após a internação (ARCARI et al., 2021). Os profissionais de saúde podem ser os carreadores de bactérias resistentes, assim como objetos e instrumentos compartilhados. Outro fator que pode corroborar para a disseminação desses patógenos resistentes é a necessidade de alguns pacientes de serem movidos

para posição de prona: situação que requer uma quantidade maior de profissionais e um contato físico grande, aumentando a chance de contaminações cruzadas (MONTRUCCHIO et al., 2020).

Os resultados obtidos em nosso estudo mostram a necessidade de implantação de um programa de gerenciamento de antimicrobianos atuante nos hospitais estudados. É importante que os profissionais da saúde estejam em contínuo processo de aprendizagem e sejam lembrados dos impactos negativos do uso incorreto de antimicrobianos. Além disso, esses dados podem servir como base para tomada de decisões e elaboração de protocolos de antibioticoterapia que atendam a real demanda dos hospitais.

Os impactos causados pelo uso incorreto de antibacterianos na resistência pode ser ainda maior em hospitais onde há recursos financeiros limitados (p.ex. limitação no diagnóstico de determinados patógenos), falta de profissionais importantes compondo as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) e principalmente a implementação do programa de gerenciamento de antibacterianos, que não é implementado em nenhum dos hospitais estudados.

A pandemia por COVID-19 reforçou a necessidade de políticas públicas voltadas para o enfrentamento da RAM, que pode ser agravada pelo uso indiscriminado de antibacterianos que tem acontecido. Estudos como esse se fazem necessário para monitorar a real dimensão do problema não somente no âmbito humano.



## 8 CONCLUSÕES

- Houve diminuição significativa na dispensação de antibacterianos em dois dos três hospitais estudados no primeiro da pandemia por COVID-19;
- Houve aumento significativo na dispensação de medicamentos utilizados para o tratamento de pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade, a saber azitromicina, ceftriaxona e polimixina B variando conforme hospital;
- A frequência de *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos aumentou em 2020 nos dois hospitais pesquisados;
- A frequência de *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina aumentou em 2020 nos dois hospitais pesquisados;
- A ocorrência *K. pneumoniae* mutidroga-resistente acompanhou a evolução do número de casos de COVID-19 no ES no primeiro ano da pandemia.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, Shun et al. Commentary: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. April, p. 10–12, 21 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00811/full>>.

ANDERSEN, Kristian G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, v. 26, n. 4, p. 450–452, 2020.

ANDRADE, Mariana Moreira et al. The History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. v. 2020, 2020.

ANVISA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 90, 2017. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>>.

ARCARI, Gabriele et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 1, p. 106245, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106245>>.

BARROS, Rosana Rocha. Antimicrobial Resistance among Beta-Hemolytic *Streptococcus* in Brazil : An Overview. 2021.

BS, Matthew J Nestler et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. p. 1–3, 2020.

BUCHY, Philippe et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, p. 188–196, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.005>>.

CASCELLA, Marco et al. **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)**. [S.l.]: StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CECCHINI, Michele; LANGER, Julia; SLAWOMIRSKI, Luke. RESISTANCE IN G7 COUNTRIES AND BEYOND : Economic Issues , Policies. **OECD**, n. September, 2015.

DERIS, Zakuan Zainy; KUMAR, Suresh. Rational use of intravenous polymyxin B and colistin : A review. v. 73, n. 5, p. 351–359, 2018.

FILIZTEKIN, Elif; OZKAYA, Korin Gasia. Biosensors and Bioelectronics COVID-19 diagnosis — A review of current methods. v. 172, n. October 2020, 2021.

FRIEDMAN, N D; TEMKIN, E; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 5, p. 416–422, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>>.

GARCÍA-BETANCUR, Juan Carlos et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 19, n. 2, p. 197–213, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>>.

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, 1 jan. 2020.

GUISADO-GIL, Ana Belen; INFANTE-DOM, Carmen; PRAENA, Julia. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. 2020.

HSU, Jeremy. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **BMJ**, v. 1983, n. May, p. m1983, 18 maio 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1983>>.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. v. 6736, n. 20, p. 1–10, 2020.

INOUE, Matsuhisa et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during. p. 9–21, 2006.

JENKINS, Stephen G; BROWN, Steven D; FARRELL, David J. Trends in antibacterial

resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1 – 4. v. 11, p. 1–11, 2008.

KARAMPATAKIS, Theodoros et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an endemic area: comparison with global data. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 37, n. 7, p. 1211–1220, 2018.

LANGFORD, Bradley J et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID- 19: a living rapid review and meta-analysis. n. January, 2020.

LIMA, William Gustavo et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. **Burns**, v. 45, n. 7, p. 1495–1508, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.006>>.

LIMA, William Gustavo; BRITO, Júlio César Moreira; DA CRUZ NIZER, Waleska Stephanie. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with COVID-19: Two problems, one solution? **Medical Hypotheses**, v. 144, n. January, 2020.

LOUISE LANSBURY, BENJAMIN LIM, VADSALA BASKARAN, Wei Shen Lim. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. n. January, 2020.

LUCIEN, Ali Mentor Ber et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. n. January, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>>.

MALIK, Yasmin A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **The Malaysian journal of pathology**, v. 42, n. 1, p. 3–11, abr. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32342926>>.

MCEWEN, Scott A.; COLLIGNON, Peter J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. **Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals**, p. 521–547, 2018.

MEURANT, Alexandre; LE, Simon; SAINT-LORANT, Guillaume. Cefepime use : A need for antimicrobial stewardship. v. 51, p. 445–450, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única. 2018.

MIRZAEI, Rasoul et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. **IUBMB Life**, v. 72, n. 10, p. 2097–2111, 2020.

MONTRUCCHIO, G. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 398–400, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>>.

NICE. COVID-19 rapid guideline : Managing COVID-19 COVID-19 rapid guideline : Managing COVID-19. 2021.

NIEUWLAAT, Robby et al. Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance : Parallel and Interacting Health Emergencies. v. 2, n. Xx Xxxx, p. 2019–2021, 2020.

NORDMANN, Patrice; POIREL, Laurent. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Suppl 7, p. S521–S528, 2019.

PARNHAM, Michael J et al. Pharmacology & Therapeutics Azithromycin : Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 143, n. 2, p. 225–245, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>>.

PORTO, A. P.M. et al. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 2, p. 165–171, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.10.016>>.

RAWSON, Timothy M; MING, Damien; et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409–410, 2 ago. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>>.

RAWSON, Timothy M; MOORE, Luke S P; et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, 2 maio 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa530/5828058>>.

RESENDE, Mariah et al. Emergence of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a hospital in Porto Alegre , South Brazil. 2009.

RICE, Louis B. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. **Medical Clinics of NA**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.004>>.

RIGATTO, Maria Helena; FALCI, Diego R; ZAVASCKI, Alexandre P. Clinical Use of Polymyxin B. 2019.

ROMANO, Maria et al. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. **Cells**, v. 9, n. 5, 2020.

ROSSATO, Luana; NEGRÃO, Fabio Julio; SIMIONATTO, Simone. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? **American Journal of Infection Control**, n. January, jun. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655320305733>>.

ROSSI, Flávia. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 9, p. 1138–1143, 2011.

ROTHER, Kathrin et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients : a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. p. 859–869, 2021.

SESA. Portaria nº 067-r, de 20 de abril de 2020. p. 20–22, 2020.

SULTANA, Janet et al. Azithromycin in COVID - 19 Patients: Pharmacological Mechanism , Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. **Drug Safety**, n. 0123456789, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>>.

TIRI, Beatrice et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU

COVID-19 Patients. What Did Not Work? **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2744, 25 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2744>>.

YAM, E. L. Y. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. **Journal of Travel Medicine**, p. 1–4, 2020.

ZHANG, Wei et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, n. 1, p. 386–389, 1 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729071>>. Acesso em: 16 mar. 2021.

ZHU, Xiaojuan et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Research**, v. 285, n. April, p. 198005, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>>.

## ANEXOS

### ANEXO A – TERMO DE ANUÊNCIA ICEPI



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Departamento de Patologia

**MODELO DE TERMO DE ANUÊNCIA PRÉVIA PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA  
RELACIONADA À COVID-19 NO ÂMBITO DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
DO ESPÍRITO SANTO A SER IMPRESSO EM PAPEL COM TIMBRE DA**

**INSTITUIÇÃO DE VÍNCULO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

À SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO

Encaminhamos em anexo o Protocolo de Pesquisa intitulada "Impacto da Pandemia por COVID-19 Sobre a Dispensação de Antimicrobianos e a Resistência Microbiana", que tem por objetivo investigar o potencial impacto da pandemia por COVID-19 no uso de antimicrobianos e na resistência microbiana aos antimicrobianos.

Para a realização da pesquisa, vimos solicitar de V.S. autorização para acesso às dependências do Hospital Dório Silva (Serra), Hospital Doutor Roberto Arnizaut Silveiras (São Mateus), Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (Vitória) e Hospital Jayme dos Santos Neves (Serra); e obtenção dos dados necessários ao trabalho proposto.

Encaminhamos ainda, em anexo, a Folha de Rosto, o Requerimento da Pesquisa, os Termos de Responsabilidade e de Termo de Confidencialidade relativo às informações a serem obtidas, *além de nos comprometemos em imediatamente informar ao ICEPI/SESA os resultados parciais e/ou finais gerados pela pesquisa com o tema COVID-19, antes de sua divulgação em quaisquer meios.*

Na expectativa de sua análise e manifestação, nos colocamos à disposição para outros esclarecimentos pertinentes ao nosso pedido.

Respeitosamente,

Kênia Valéria dos Santos

14/08/2020

Assinado de forma digital por  
GLAUCIA RODRIGUES DE ABREU  
Dados: 2021.08.14 12:12:20 -03'00'

14/08/2020

Gláucia Rodrigues De Abreu

**ESPAÇO RESERVADO AO PARECER DO GRUPO TÉCNICO DE PESQUISA/ ICEPI**

Após recebimento e análise da documentação referida acima, segue o nosso parecer:

FAVORÁVEL

NÃO FAVORÁVEL

Considerações:

---

---

---



## ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Impacto da pandemia por COVID-19 sobre a dispensação de antimicrobianos e a resistência microbiana

**Pesquisador:** Kênia Valéria dos Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38843120.6.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.374.111

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo ecológico descritivo incluindo dados de prescrição de antimicrobianos e de resistência microbiana. As informações serão coletadas retrospectivamente a partir de março de 2018 e prospectivamente até fevereiro de 2022, computando um período de 4 anos. Os dados serão obtidos à partir dos relatórios de dispensação de antimicrobianos emitidos pelas farmácias centrais dos hospitais participantes do estudo e relatórios do perfil de microrganismos e de susceptibilidade aos antimicrobianos emitidos pelas CCIHs ou laboratórios de microbiologia dos referidos hospitais.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar o potencial impacto da pandemia por COVID-19 no uso de antimicrobianos e na resistência microbiana aos antimicrobianos

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS E BENEFÍCIOS ATENDEM À RES. CNS 468/2012

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TODOS OS TERMOS FORAM APRESENTADOS E ESTÃO ADEQUADOS

#### Situação do Parecer:

Aprovado