



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS – FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE

CLEISLA CASSIA RESTANI

A RESISTÊNCIA BACTERIANA EMERGENTE DEVIDO AO USO DE
ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA DE COVID-19

FERNANDÓPOLIS
2023

CLEISLA CASSIA RESTANI

**A RESISTENCIA BACTERIANA EMERGENTE DEVIDO AO USO DE ANTIBIÓTICOS
NA PANDEMIA DE COVID-19**

Artigo Científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Ma. Maria Laís Devólio De Almeida

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS

FERNANDÓPOLIS – SP

2023

A RESISTENCIA BACTERIANA EMERGENTE DEVIDO AO USO DE ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA DE COVID-19

EMERGING BACTERIAL RESISTANCE DUE TO THE USE OF ANTIBIOTICS IN THE COVID-19 PANDEMIC

RESTANI, C. C¹; DEVÓLIO, M. L².

E-mail: cleislarestani66@gmail.com; devolio@fef.edu.br

ABSTRACT: In December 2019, after an outbreak of unknown pneumonia in Wuhan, China, an infection caused by the new Coronavirus, currently known as SARS-CoV-2, spread rapidly to many countries around the world, causing a pandemic with high rates of morbidity and mortality. In the face of the pandemic scenario, it was noted that the infections caused by the new coronavirus provoked inflammatory processes that resulted in tissue damage in the lungs, evolving to conditions that ranged from mild to moderate. Even without a conclusion based on scientific research of its effectiveness in the treatment of COVID-19, this antimicrobial therapy has been applied in the hospital environment. In this way, self-medication caused by the COVID-19 pandemic has become a potential risk, where its indiscriminate use or even an inadequate dosage of antibiotics could cause from liver and kidney changes to the emergence of large-scale bacterial resistance.

Keywords: bacterial resistance, covid-19, azithromycin, pandemic.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, mantida pela Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF- Fernandópolis-SP.

² Orientadora e Docente do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

RESUMO: Em dezembro de 2019, após um surto de pneumonia desconhecida em Wuhan, na China, uma infecção causada pelo novo Coronavírus, atualmente denominado como SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente por muitos países ao redor do mundo, ocasionando uma pandemia com altos índices de morbimortalidade. Diante do cenário pandêmico, notou-se que as infecções ocasionadas pelo novo coronavírus provocaram processos inflamatórios que resultaram em danos teciduais nos pulmões, evoluindo para quadros que variaram de leves a moderados. Mesmo sem uma conclusão fundamentada em pesquisas científicas de sua eficácia no tratamento da COVID-19, essa terapia antimicrobiana foi aplicada no ambiente hospitalar. Deste modo, a automedicação ocasionada pela pandemia de COVID-19 se tornou um risco potencial, onde o seu uso indiscriminado ou até mesmo uma dosagem inadequada de antibióticos poderia ocasionar desde alterações hepáticas e renais até o surgimento de resistências bacterianas em larga escala.

Palavras-chave: resistência bacteriana, covid-19, azitromicina, pandemia.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, após um surto de pneumonia desconhecida em Wuhan, na China, uma infecção causada pelo novo Coronavírus, atualmente denominado como SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente por muitos países ao redor do mundo, ocasionando uma pandemia com altos índices de morbimortalidade (ALMEIDA. 2022).

Diante do cenário pandêmico, notou-se que as infecções ocasionadas pelo novo coronavírus provocaram processos inflamatórios que resultaram em danos teciduais nos pulmões, evoluindo para quadros que variaram de leves a moderados. Com isso, o uso de drogas imunomoduladoras, como o antibacteriano azitromicina (AZM), se apresentou como uma opção para proporcionar um benefício no tratamento da doença de COVID-19 (ALMEIDA.2022).

Mesmo sem uma conclusão fundamentada em pesquisas científicas de sua eficácia no tratamento da COVID-19, essa terapia antimicrobiana não foi aplicada somente na comunidade médica, no ambiente hospitalar. Através das “*Fakes News*” pôde-se observar que grande parte da população começou a se automedicar (ALMEIDA.2022).

Deste modo, a automedicação ocasionada pela pandemia de COVID-19 se tornou um risco potencial, onde o seu uso indiscriminado ou até mesmo uma dosagem inadequada da azitromicina (AZM) poderia ocasionar desde alterações hepáticas e renais até o surgimento de resistências bacterianas em larga escala (ALMEIDA.2022).

A azitromicina (AZM) é um antibiótico muito utilizado no combate às infecções bacterianas, além de apresentar atividade antiviral e imunomoduladora. Existem muitas vias que suportam o potencial mecanismo de atuação da atividade imunomoduladora da azitromicina, que se dá através da supressão da ativação das células linfócito T helper CD4+ (Th CD4+), redução da produção de citocinas pró inflamatórias (interleucina IL-1 β , interleucina IL-6, interleucina IL-8, interleucina IL-12, interferon gama-IFN γ , fator de necrose tumoral alfa-TNF- α e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos GM-CSF), além da mudança na polarização para fenótipo anti-inflamatório e aumento do apoptose em macrófagos alveolares (ALMEIDA.2022).

No tratamento da COVID-19, a atividade antiviral da azitromicina (AZM) se fundamenta na ligação da droga à proteína Spike do SARS-CoV-2, além de interferir no receptor cluster de diferenciação 147 (CD147) do ligante. Outro mecanismo antiviral ocorre também através de um aumento no potencial hidrogeniônico (pH) lisossomal, ocasionando um prejuízo na produção da proteína S, prejudicando assim o processo de endocitose (ALMEIDA.2022).

O grande problema observado é que as pessoas começaram a se automedicar com azitromicina (AZM) no propósito de se prevenir da infecção ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, até mesmo quando não manifestavam os sintomas da COVID-19. Nota-se então, que seu uso indiscriminado é considerado atualmente um fator potencial para o desenvolvimento da resistência bacteriana (ALMEIDA. 2022).

É notório que o aumento da resistência bacteriana causa grandes impactos, principalmente em áreas hospitalares, uma vez que aumentam potencialmente o número de mortalidade populacional. Sendo assim, é de extrema importância que a população seja informada sobre o uso consciente de antibióticos para combater as consequências desta problemática. Além disso, se faz necessário realizar revisões periódicas com a temática apresentada.

2. OBJETIVO

Realizar um estudo de revisão sobre a resistência bacteriana promovida pela utilização indiscriminada de antibióticos durante a pandemia do COVID-19 e seus efeitos colaterais na vida da população em geral a longo prazo.

3. METODOLOGIA

Estudo de revisão bibliográfica de artigos em português, inglês e espanhol publicado entre os anos de 2019 a 2023 pesquisando no Google acadêmico as seguintes palavras chaves: "COVID-19", "Azitromicina", "Resistencia bacteriana".

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 A AZITROMICINA

A azitromicina é um antibiótico muito usado no combate a infecções bacterianas, e faz parte da família dos macrolídeos derivado da eritromicina apresentando ainda atividade antiviral e imunomoduladora. A azitromicina é composta por croscarmelose sódica, fosfato de cálcio dibásico, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol e óleo vegetal hidrogenado (LEAL, W.S et al.2021).

Esse fármaco exerce sua ação antibacteriana ligando-se ao RNA de organismos suscetíveis e impedindo a montagem da subunidade ribossômica 50S. Isso evita a síntese proteica dependente de RNA. Existem também registros sobre a atividade antifibrótica da azitromicina através da redução na síntese de colágeno e inibição na proliferação de fibroblastos. Além disso, nas células epiteliais a azitromicina possui atividade inibitória da hipersecreção de muco que auxilia na depuração mucociliar. Em alguns casos é comum sintomas gastrointestinais, sintomas neurológicos como parestesia, e possível perda auditiva (LEAL, W.S et al.2021).

4.2 A COVID-19

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia de origem desconhecida foi

relatado em Wuhan, província de Hubei, China. Os casos de pneumonia foram epidemiologicamente ligados ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan. A inoculação de amostras respiratórias em células epiteliais das vias aéreas humanas, linhagens de células Vero E6 e Huh7, levou ao isolamento de um novo vírus respiratório cuja análise do genoma mostrou ser um novo coronavírus relacionado ao SARS-CoV e, portanto, denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente ao subgênero Sarbecovírus. A disseminação global do SARS-CoV-2 e as milhares de mortes causadas pela doença de coronavírus (COVID-19) levaram a Organização Mundial da Saúde a declarar uma pandemia em 12 de março de 2020 (CIOTTI et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico que exijam a hospitalização do paciente. De forma geral, os casos podem ser classificados em assintomático, leve, moderado e grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os casos assintomáticos são caracterizados quando o teste laboratorial resulta em positividade para a COVID-19, porém o portador não manifesta sintomas. Os casos leves são caracterizados a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia (perda do olfato), ageusia (perda do paladar), diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia. Nos casos moderados os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade. E por último, considera-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave (Síndrome Gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

4.3 O USO DA AZITROMICINA NA PANDEMIA DA COVID-19

Estudos recentes em pacientes com COVID-19 apontam que o uso da azitromicina não mostrou melhora do estado clínico. Entre esses estudos encontram-se o estudo com 1.438 pacientes hospitalizados na região metropolitana de Nova York com tratamento incluindo a azitromicina. Este estudo mostrou que nenhuma das alternativas levou a melhora estatisticamente significativa nos quadros dos pacientes, nem mesmo a azitromicina (Almeida.2022).

Apesar disso, há evidências de estudos in vitro que a azitromicina pode aumentar o pH intracelular nas células hospedeiras, o que dificulta os processos de entrada, replicação e dispersão viral. Ademais, esse antimicrobiano poderia dificultar a entrada do vírus por reduzir os níveis da enzima furina das células hospedeiras (Almeida.2022)

Os pacientes da COVID-19 podem receber terapia com antibióticos devido os sintomas da COVID-19 serem semelhantes à pneumonia bacteriana. Os diagnósticos usados para diferenciar a pneumonia viral da bacteriana podem ser ineficazes ou demorar horas ou dias para obter resultados quando o tratamento imediato é necessário. Como resultado muitos pacientes hospitalizados com COVID-19 acabaram recebendo tratamento empírico com antibióticos muitas vezes na ausência de confirmação biológica (Almeida.2022).

4.4 A RESISTÊNCIA BACTERIANA E A PERSPECTIVA DE SUA EMERGÊNCIA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

De acordo com (LIMA, D´VYLA. 2022) a resistência bacteriana refere-se à capacidade de as bactérias multiplicarem-se na presença de quantidades de antibióticos mais altas que as que contêm em doses ministradas em pacientes. Trata-se de um processo biológico natural que surgiu com a utilização desses fármacos no tratamento de infecções.

Pelo fato de os antibióticos apresentarem diferentes mecanismos de ação, as bactérias, por sua vez, conseguem desenvolver diferentes mecanismos de resistência. Normalmente a resistência bacteriana aos antibióticos é devido a: uma mudança na permeabilidade da membrana celular que, ou impede a entrada do antibiótico na célula, ou faz com que o antibiótico seja bombeado para fora da célula (Efluxo Ativo); a aquisição da capacidade de degradar ou inativar o antibiótico; ou ainda surgimento de uma mutação que altera o alvo de um antibiótico de modo que

o novo alvo não seja afetado (LIMA, D'VYLA. 2022)

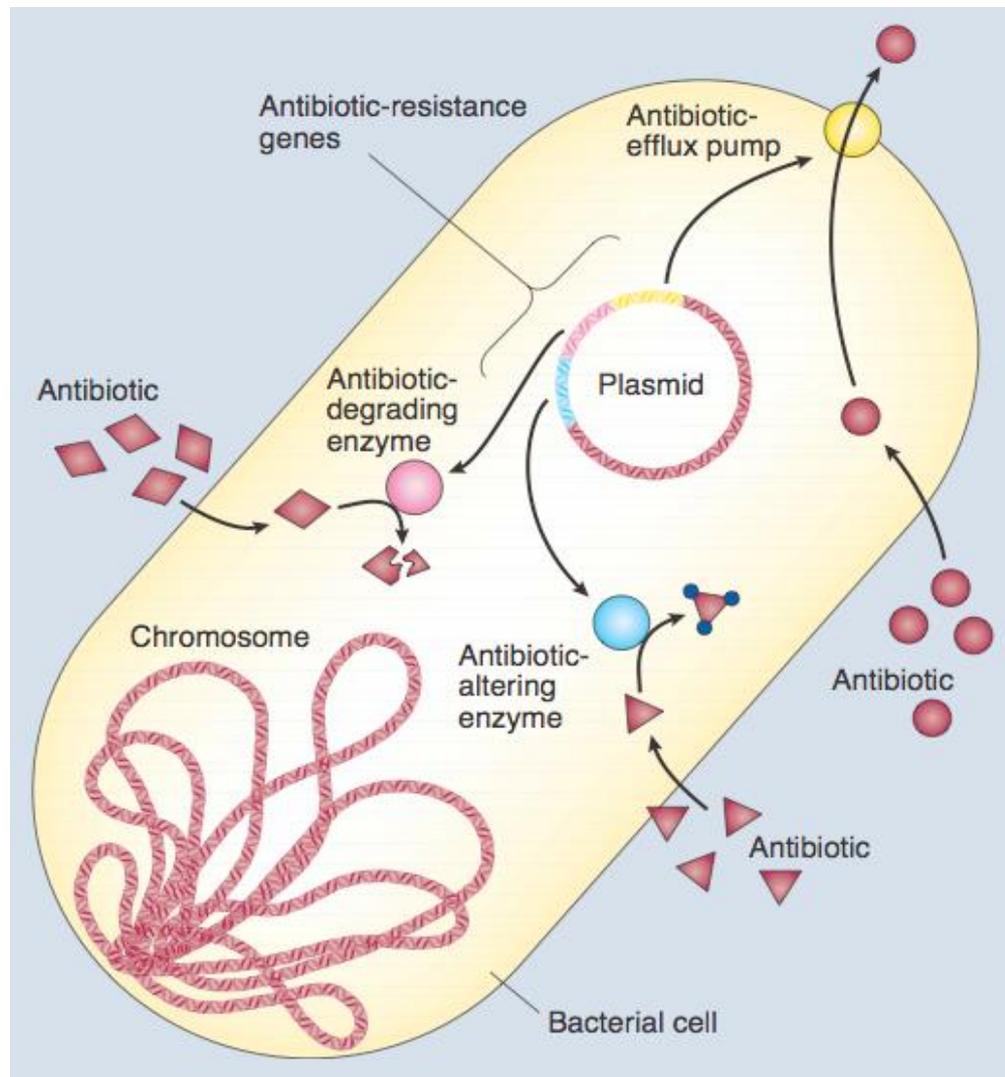


Figura 1: Esquema do mecanismo de defesa bacteriano efluxo ativo atuando na inativação e bombeamento do antibiótico para fora da bactéria.

Com isso, várias sequelas estão sendo formadas e um aumento na resistência bacteriana está aumentando dia a dia. Por conta disso, espera-se que em poucos anos a resistência bacteriana piore gravemente, até mesmo não possuindo mais antibióticos para tratamento das doenças bacterianas.

Ainda segundo (LIMA, D'AVYLA. 2022) dentro da longa lista de tentativas de enfrentamento do SARS-COV-2, um dos medicamentos mais largamente prescritos foi a azitromicina, sua utilização se baseia na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da Covid-19.

De acordo com (GWENAN. 2021) os antimicrobianos têm sido usados por seu suposto efeito direto no vírus da COVID-19. Isso pode levar ao surgimento de resistência em patógenos co-infectantes ou co-colonizadores.

À medida que aumentam as evidências sobre a falta de eficácia da hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina para o tratamento de COVID-19, seu uso inicial foi interrompido em alguns locais por exemplo, nos EUA.

No entanto, a falta de informação, a falta de um tratamento alternativo, combinada com a gravidade da doença e o desejo de tentar todos os meios possíveis levaram a que vários locais continuassem a usar esses medicamentos. Em muitos países africanos, apesar das recomendações da OMS, a hidroxicloroquina, a cloroquina e a azitromicina ainda estavam sendo recomendadas para uso no verão de 2020 e podem ainda estar sendo usadas. Na Índia, ainda parece ser uma orientação usar a hidroxicloroquina como profilático para profissionais de saúde (GWENAN .2021).

Além disso para pacientes hospitalizados por muito tempo com infecção por COVID-19 grave, que correm grande risco de adquirirem uma infecção nosocomial podendo necessitar de um tratamento com antibioticos de amplo espectro (GWENAN. 2021).

Segundo (BELAYNEH. 2020) além do aumento da resistencia das bactérias a combinação da cloroquina, hidroxicloroquina juntamente com a azitromicina de forma exagerada pode causar efeitos adversos graves como problemas no ritmo cardíaco, hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos como agitação, confusão, alucinações e paranoia.

O fosfato de cloroquina se destacou entre as possíveis Terapias farmacológicas personalizadas para COVID-19 devido ao efeito antiviral confirmado em estudos pré-clínicos e sua alta especificidade para o receptor SARS-CoV-2: enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) uma molécula abundante na superfície das células do endotélio, rins, pulmão e outros órgãos. A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos também luta para desempenhar um papel crítico na busca de uma solução para a pandemia de COVID-19, a FDA investigou se o medicamento reduz potencialmente a duração dos sintomas ainda mais, como o derramamento viral, o que pode ajudar a prevenir a propagação da doença. As pesquisas da FDA continuam a analisar a eficácia do uso da cloroquina para tratar a COVID-19 (BELAYNEH. 2020).

Embora pesquisas clínicas e básicas em larga escala ainda sejam necessárias para esclarecer seu mecanismo específico e otimizar o plano de tratamento, a FDA emitiu uma autorização de uso emergencial para usar a cloroquina ou hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19, ainda também permitiu que produtos de sulfato de hidroxicloroquina e fosfato de cloroquina fossem distribuídos e usados para pacientes hospitalizados com COVID-19, no entanto alertou que esses medicamentos devem ser utilizados somente em hospitais ou em ensaios clínicos, pois foram associados a um risco de problemas cardíacos, principalmente quando combinados com o antibiótico azitromicina (BELAYNEH.2020).

Entre os medicamentos utilizados para prevenção e controle da COVID-19, mesmo sem eficácia comprovada, estão a cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, que ficaram conhecidos popularmente como “kit Covid” (VIEIRA.2022)

A ivermectina emergiu como alternativa medicamentosa para o tratamento da COVID-19 devido a resultados de estudos in vitro anteriores à pandemia, que 4 demonstraram uma redução na replicação de alguns vírus de RNA, além de sua função principal como anti-helmíntico, um estudo realizado na Austrália, apontou ação antiviral desse fármaco in vitro através da inibição das proteínas transportadoras virais para o meio intracelular e da redução dos grânulos virais, devido a ação direta sobre o complexo proteico de replicação viral (VIEIRA. 2022).

Venda de medicamentos do “kit covid” em farmácias

Em comprimidos por mês

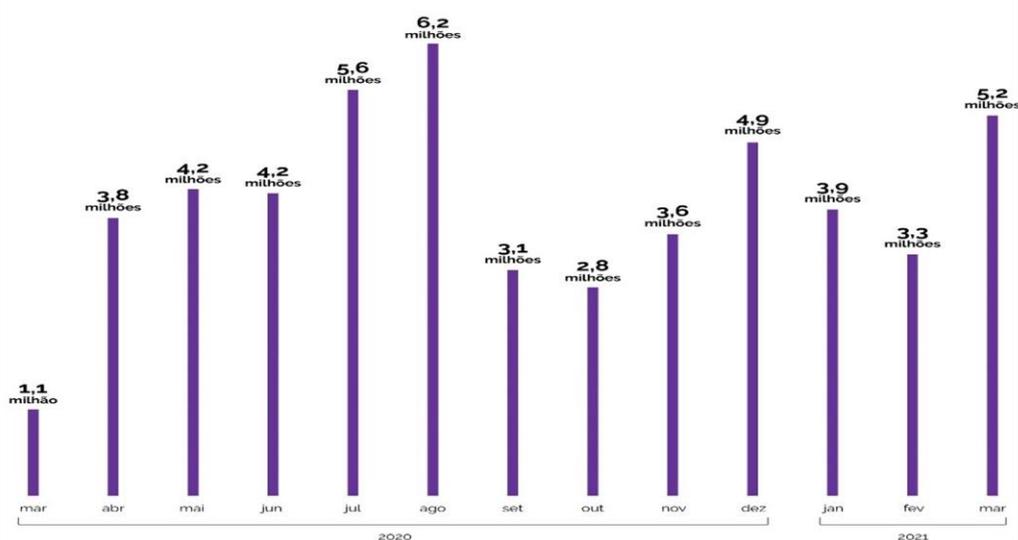


Figura 2: Quantidade de medicamentos vendidos em farmácias dos anos de 2020 e 2021 na pande

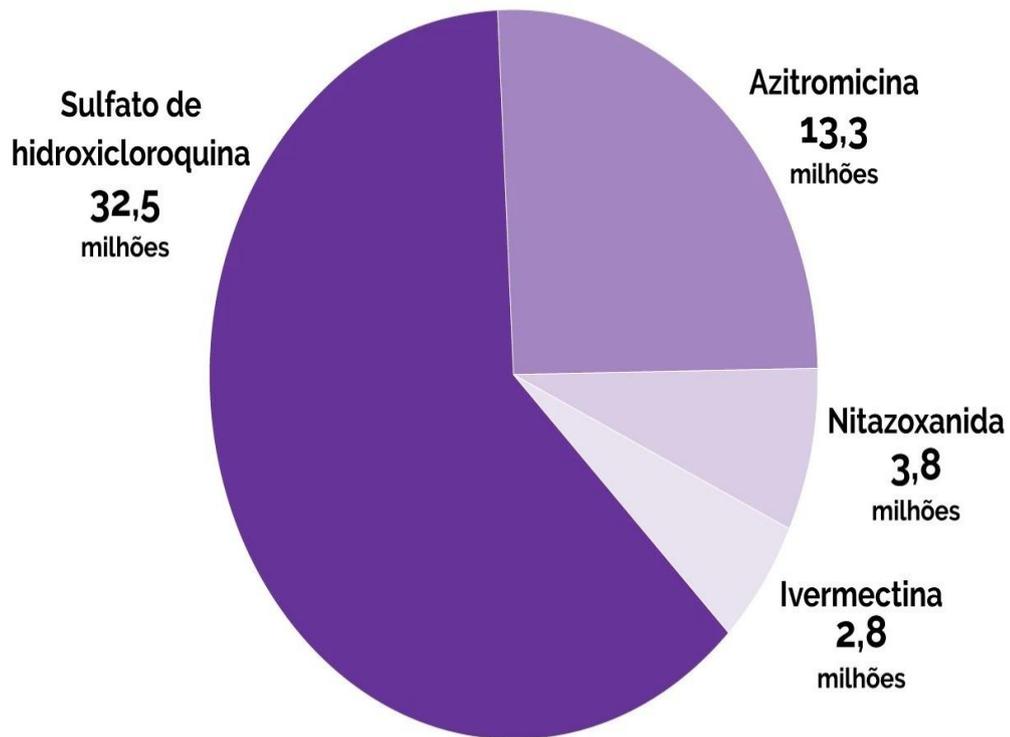


Figura 3: Análise dos medicamentos mais procurados durante a pandemia da COVID-19

5. CONCLUSÃO

Com a presente revisão pode-se concluir que a pandemia trouxe muitos impactos na resistência das bactérias não só no uso da Azitromicina mas em todos os demais antibióticos usados de maneira irresponsável pela população e profissionais da saúde, podendo trazer impactos graves e até irreversíveis na saúde e qualidade de vida da população a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, AL de; ARAÚJO, ACL da S.; COSTA, GKM da. Consequências do uso irracional de azitromicina durante a pandemia de COVID-19. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 16, pág. e512111638771, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38771. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38771>. Acesso em: 10 mai. 2023.

BELAYNEH A. Uso off-label de cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 na África contra recomendação da OMS. *Res Rep Trop Med*. 2020;11:61-72 <https://doi.org/10.2147/RRTM.S269936>. Acesso em 12 jun. 2023

CIOTTI, Marco et al. A pandemia de COVID-19. Revisões críticas em ciências laboratoriais clínicas, v. 57, n. 6, pág. 365-388, 2020.

LIMA, D'AVYLA S. S.; FALCÃO, STEPHANY D. O. RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS PÓS-COVID-19. **UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**, [s. l.], 19 dez. 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/32320>. Acesso em: 14 jun. 2023.

GWENAN, M. K., et al (2021) **Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications** eLife 10:e64139 <https://doi.org/10.7554/eLife.64139>

LEAL, W. S et al. Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: um olhar sobre a azitromicina. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 580–592, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i8.1984. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1984>. Acesso em: 10. Mai. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que é a covid-19? Saiba quais são as características gerais da doença causada pelo novo coronavírus, a Covid-19. [S. l.], 8 abr. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 10 maio 2023.

VIEIRA, A. L.; SOUZA, F. M. C. ANTIBIOTICOTERAPIA NA PANDEMIA POR COVID-19 E O IMPACTO NO AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA. **Aumento da resistência bacteriana**, [s. l.], 15 set. 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/25854>. Acesso em: 14 jun. 2023.