



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Lillian Oliveira Pereira da Silva

Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil

Rio de Janeiro

2023

Lillian Oliveira Pereira da Silva

Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Gestão e Saneamento Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Joseli Maria da Rocha Nogueira.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: General aspects of COVID-19 and the possible consequences of the indiscriminate use of antimicrobials during the pandemic in Brazil.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) - Código de Financiamento 001.

S586a Silva, Líllian Oliveira Pereira da.
Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis conseqüências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil / Líllian Oliveira Pereira da Silva. -- 2023.
116 f. : il.color.

Orientadora: Joseli Maria da Rocha Nogueira.
Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 77-96.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Resistência Microbiana a Medicamentos. 4. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos. 5. Variantes. I. Título.

CDD 616.2

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Lillian Oliveira Pereira da Silva

Aspectos gerais da COVID-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Gestão e Saneamento Ambiental.

Aprovada em: 14 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Denise Borges dos Santos Dias
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Shênia Patrícia Correa Novo
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz

Prof.^a Dra. Joseli Maria da Rocha Nogueira (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Rio de Janeiro

2023

Dedico meu trabalho aos meus pais, Almir e Lia, com todo o meu amor e gratidão, por todo amor que recebi, pelo apoio incondicional e por sempre estarem ao meu lado, vibrando com as minhas conquistas. Eu amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha espiritualidade, por toda resposta à minha fé, por cada vitória alcançada e cada oportunidade que colocaram em minha vida, me ajudando a chegar até aqui e mostrando o caminho a ser seguido.

Agradeço aos meus pais, Almir e Lia, que foram imprescindíveis para que eu pudesse alcançar uma vitória tão grande quanto o mestrado. Divido meu título de Mestre com eles, que sempre participaram ativamente de toda a minha vida e trajetória acadêmico-profissional, direta e/ou indiretamente, sendo minha base e minha força para seguir em frente, me dedicando tanto amor, carinho e incentivo, mesmo nos dias mais difíceis. Eu amo vocês!

À minha avó, Terezinha, por todo o amor que me foi dedicado ao longo de toda a minha vida e por todas as vezes que me acolheu quando precisei. Obrigada, vó, eu amo você.

Aos meus avôs, Dourado, Jorgina e José (*in memoriam*), que sei que continuarão olhando por mim e me abençoando com a sua luz.

À minha querida amiga e orientadora, Joseli Nogueira, um presente que a espiritualidade me trouxe, que me acompanha e me orienta desde a primeira especialização, sempre confiando no meu potencial, no meu profissionalismo e na minha capacidade. Muito obrigada por toda a amizade, oportunidades e conselhos que me deu ao longo desses anos de parceria. Te amodoro!

Ao meu amigo e grande exemplo, Jaime, que esteve ao meu lado desde o início deste sonho, incentivando, torcendo e ajudando em cada etapa. Muito obrigada por essa amizade tão especial e por ser tão presente na minha vida, principalmente nos momentos mais importantes dela.

Agradeço aos professores que compuseram a banca de qualificação e de defesa, Dr^a. Shênia Novo, Dr^a. Denise Dias, Dr^a. Emanuele Alves e Dr. Jaime Abrantes, pelas observações, sugestões e propostas de melhoria ao meu trabalho, buscando sempre o aperfeiçoamento deste, pelas palavras, elogios e pelo carinho.

À CAPES, pela bolsa que me foi concedida no início do curso; à FAPERJ, pela bolsa Nota 10, que, além de ser uma honra, foi fundamental para a realização do projeto e seguimento do curso; ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e à Fundação Oswaldo Cruz, pela oportunidade de realizar um sonho como tal, por todo o acolhimento e auxílio durante o Mestrado. Foi e é uma honra poder fazer parte de uma instituição que sempre foi meu sonho de infância.

Aos professores do PPGSPMA, que me trouxeram tantos ensinamentos e exemplos, contribuindo para com a minha formação e o meu amadurecimento e crescimento profissional,

onde tive o prazer de poder chamar alguns de amigos e ter a honra de assistir aulas de profissionais tão incríveis.

Aos prezados, Diogo Schott e Gederson Rigoni, meus amigos mais próximos e tão queridos, que, mesmo à distância, se fizeram presentes em todos os momentos deste mestrado, dentro e fora do ambiente acadêmico. Muito obrigada por tanto carinho, por tornarem meus dias mais leves e divertidos, mesmo que remotamente! Foi um prazer conhecê-los e poder partilhar esta conquista com vocês!

Aos amigos que cultivei durante toda a trajetória, dentro e fora do PPGSPMA, que estiveram comigo desde o início do mestrado e, muitas vezes, me proporcionaram momentos de diversão e descontração, conselhos, incentivos e sempre tentando me ajudar como podiam.

A todos que contribuíram, direta e/ou indiretamente, para esta vitória, muito obrigada!

RESUMO

Com milhões de casos e óbitos em todo o mundo, a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, rapidamente se tornou uma emergência de saúde pública. Dada a gravidade e o número de óbitos da doença, a busca por tratamentos e profilaxias, mesmo sem comprovação científica, foi instaurada, fazendo com que a comercialização de fármacos como a Hidroxicloroquina, Ivermectina e Azitromicina se tornasse exacerbada. A partir de revisões da bibliografia e análises exploratórias baseadas em dados secundários da COVID-19 e da venda de medicamentos controlados industrializados, o presente estudo teve como objetivo apresentar o panorama que envolve a COVID-19 no Brasil, incluindo sua prevenção, diagnóstico, infecções relacionadas, as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos e o impacto da vacinação na modulação das curvas de casos e óbitos da doença. Por se tratar de uma doença que pode evoluir para formas mais graves e que deixa o paciente mais susceptível a infecções secundárias causadas por fungos, bactérias, parasitos e até outros vírus, o diagnóstico laboratorial se torna crucial para o monitoramento dos pacientes. Lançando mão de testes sorológicos e o RT-qPCR, onde este também auxilia na identificação de variantes, é possível realizar um acompanhamento mais detalhado da pandemia. Enquanto a divulgação de *fake news* prejudicou a adesão às campanhas de vacinação, o surgimento das variantes culminou em uma redução na eficácia dos imunizantes disponíveis. Ainda assim, a vacinação em massa, aliada a implementação de medidas de supressão e mitigação, como o distanciamento social e o uso de máscaras, contribuiu para o achatamento das curvas de casos e óbitos da COVID-19 no Brasil. Por outro lado, estas medidas também contribuíram para a seleção de cepas mais adaptadas, como ocorre com a variante ômicron. Por fim, destaca-se a necessidade de novas estratégias no controle da pandemia, uma vez que o uso indiscriminado de antimicrobianos pode favorecer a resistência microbiana. Por conseguinte, relatos de infecções causadas por microrganismos resistentes se tornam cada vez mais comuns, onde o aumento das dificuldades associadas ao tratamento dos pacientes, faz com que casos de hepatite medicamentosa, intoxicações e até mesmo óbitos relacionados ao uso exacerbado de fármacos sejam identificados.

Palavras-chave: COVID-19; resistência microbiana a medicamentos; SARS-CoV-2; uso indiscriminado de antimicrobianos; variantes.

ABSTRACT

With millions of cases and deaths worldwide, COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has quickly become a public health emergency. Given the severity and number of deaths from the disease, the search for treatments and prophylaxis, even without scientific proof, was established, causing the commercialization of drugs such as Hydroxychloroquine, Ivermectin and Azithromycin to become exacerbated. Based on bibliographic reviews and exploratory analyzes based on secondary data on COVID-19 and the sale of industrialized controlled drugs, the present study aimed to present the panorama involving COVID-19 in Brazil, including its prevention, diagnosis, infections related, the possible consequences of the indiscriminate use of antimicrobials and the impact of vaccination on the modulation of curves of cases and deaths from the disease. Because it is a disease that can progress to more serious forms and that leaves the patient more susceptible to secondary infections caused by fungi, bacteria, parasites and even other viruses, laboratory diagnosis becomes crucial for monitoring patients. Making use of serological tests and RT-qPCR, where this also helps in the identification of variants, it is possible to carry out a more detailed monitoring of the pandemic. While the dissemination of fake news undermined adherence to vaccination campaigns, the emergence of variants culminated in a reduction in the effectiveness of available immunizers. Even so, mass vaccination, combined with the implementation of suppression and mitigation measures, such as social distancing and the use of masks, contributed to the flattening of the curves of cases and deaths from COVID-19 in Brazil. On the other hand, these measures also contributed to the selection of more adapted strains, as with the omicron variant. Finally, the need for new strategies to control the pandemic is highlighted, since the indiscriminate use of antimicrobials can favor microbial resistance. Therefore, reports of infections caused by resistant microorganisms become increasingly common, where the increase in difficulties associated with the treatment of patients causes cases of drug-induced hepatitis, intoxications and even deaths related to the exacerbated use of drugs to be identified.

Keywords: COVID-19; microbial resistance; SARS-CoV-2; indiscriminate use of antimicrobials; variants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Taxonomia do SARS-CoV-2.....	18
Figura 02 - Estrutura do SARS-CoV-2.....	19
Figura 03 - Patogênese do SARS-CoV-2.....	20
Figura 04 - Fases clínicas da COVID-19.....	21
Figura 05 - Manifestações clínicas associadas à COVID-19.....	23
Figura 06 - Mecanismos de ação dos fármacos antibacterianos.....	26
Figura 07 - Principais mecanismos de resistência bacteriana.....	27
Figura 08 - Formação e estrutura do biofilme.	29
Figura 09 - Testes rápidos de COVID-19.	40
Figura 10 - Apresentação dos testes diagnósticos e maior probabilidade de detecção.....	42
Figura 11 - Comparação entre o número de casos diários e as variantes do SARS-CoV-2... 47	47
Figura 12 - Comparação entre o número de óbitos diários e as variantes do SARS-CoV-2.... 48	48
Figura 13 - Procedimento para lavagem das mãos com água e sabão.....	56
Figura 14 - Tipos de vacina, vantagens e desvantagens.	59
Figura 15 - Comparação entre o número de genomas virais depositados mensalmente e o 61 número de vacinados diariamente no Brasil.....	61
Figura 16 - Comparação entre o número de casos diários de COVID-19 no Brasil e o 62 esquema vacinal.	62
Figura 17 - Comparação entre o número de óbitos diários de COVID-19 no Brasil e o 63 esquema vacinal.	63
Figura 18 - Presença de bactérias resistentes a antibióticos em pacientes acometidos pela 69 COVID-19.....	69
Figura 19 - Venda de antibióticos antes e durante a pandemia de COVID-19 no Brasil.....	71
Figura 20 - Venda de Hidroxicloroquina e Ivermectina antes e durante a pandemia no Brasil 72	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais marcadores laboratoriais na COVID-19.....	38
Quadro 2 - Detecção de imunoglobulinas na COVID-19.	40
Quadro 3 - Variantes de preocupação, de interesse e em monitoramento do SARS-CoV-2..	44
Quadro 4 - Medidas de distanciamento social.....	50
Quadro 5 - Principais categorias de preocupações ou justificativas para se opor ao uso da máscara.....	54
Quadro 6 - Vacinas aprovadas pela ANVISA e o esquema vacinal indicado.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ad26	Vetor de adenovírus sorotipo 26
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês, <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AMR	Resistência aos antimicrobianos (do inglês, <i>Antimicrobial resistance</i>)
ANF	Aspirado Nasofaríngeo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Aspergilose pulmonar associada à COVID
CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019 (do inglês, <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
DHF	Dihidrofolato
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DR	Dose de reforço
E	Proteína de envelope
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
EPI	Equipamento de proteção individual
ETE	Estações de tratamento de esgoto
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, <i>Human immunodeficiency virus</i>)
hMPV	Metapneumovírus humano (do inglês, <i>Human metapneumovirus</i>)
hRV	Rinovírus humano (do inglês, <i>Human rhinovirus</i>)
ICICT	Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Ig	Imunoglobulina
IL-6	Interleucina do tipo 6
INF	Intervenções não-farmacológicas
LNCC	Laboratório Nacional de Computação Científica
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Proteína de membrana
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente médio (do inglês, <i>Middle east Respiratory Syndrome Coronavirus</i>)
N	Proteína de nucleocapsídeo
N95	Máscaras Não-petrolíferas de 95% de eficiência (do inglês, <i>Non-oil 95</i>)

O	Ômicron
OMS	Organização mundial de saúde
PABA	Ácido para-aminobenzoico (do inglês, <i>Para-aminobenzoic acid</i>)
PCDaS	Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde
PFF2	Peça facial filtrante do tipo 2
PHEIC	Emergência de saúde pública de importância mundial (do inglês, <i>Public health emergency of international concern</i>)
PIV2	Vírus da parainfluenza tipo 2 (do inglês, <i>Human Parainfluenza Virus 2</i>)
PPCPs	Produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais (do inglês, <i>Pharmaceuticals and Personal Care Products</i>)
QS	<i>Quórum sensing</i>
RDC	Resolução da diretoria colegiada
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro (do inglês, <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
RNA _r	Ácido ribonucleico ribossômico (do inglês, <i>Ribosomal Ribonucleic Acid</i>)
RNA _t	Ácido ribonucleico transportador (do inglês, <i>Transfer Ribonucleic Acid</i>)
RSV	Vírus sincicial respiratório (do inglês, <i>Respiratory syncytial virus</i>)
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (do inglês, <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
S	Proteína espicular (do inglês, <i>Spike</i>)
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa (do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>)
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Severa (do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TAC	Tomografia Axial Computadorizada
THF	Tetrahydrofolato
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>Tumor necrosis factor alpha</i>)
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UTI	Unidade de terapia intensiva
VOC	Variantes de preocupação (do inglês, <i>Variants of concern</i>)
VOI	Variantes de interesse (do inglês, <i>Variants of interest</i>)

VUM	Variantes em monitoramento (do inglês, <i>Variants under monitoring</i>)
α	Alpha
α -CoV	Alpha-Coronavírus
β	Beta
β -CoV	Beta-Coronavírus
γ	Gamma
γ -CoV	Gamma-Coronavírus
δ	Delta
δ -CoV	Delta-Coronavírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	COVID-19.....	18
2.1.1	Agente etiológico	18
2.1.2	Patogênese	20
2.1.3	Sintomatologia	22
2.1.4	Transmissão	23
2.2	KIT COVID.....	24
2.3	ANTIMICROBIANOS.....	24
2.3.1	Antiparasitários	25
2.3.2	Antibióticos	26
2.3.2.1	Classificação dos antibióticos.....	26
2.3.2.1.1	<i>Inibidores da síntese de parede celular bacteriana</i>	27
2.3.2.1.2	<i>Inibidores da síntese proteica</i>	27
2.3.2.1.3	<i>Inibidores da síntese de material genético</i>	27
2.3.2.1.4	<i>Desestabilizadores de membrana plasmática</i>	27
2.3.2.1.5	<i>Inibidores da síntese de metabólitos essenciais</i>	28
2.3.3	Resistência aos antimicrobianos (AMR)	28
3	JUSTIFICATIVA	31
4	OBJETIVOS	32
4.1	OBJETIVO GERAL.....	32
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
5.	METODOLOGIA	33
5.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES.....	33
5.1.1	Diagnóstico laboratorial da COVID-19	33
5.1.2	Identificação das variantes do SARS-CoV-2	34
5.2	PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19	34
5.3	ANÁLISE DOS DADOS DA COVID-19 NO BRASIL.....	34
5.3.1	Área de estudo	34
5.3.2	Obtenção e ajuste dos dados	35

5.3.2.1	Casos e óbitos.....	35
5.3.2.2	Vacinação.....	35
5.3.2.3	Genomas virais (variantes).....	35
5.3.3	Análise dos dados.....	35
5.4	IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS À COVID-19.....	36
5.5	USO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE A PANDEMIA.....	36
5.6	ANÁLISE DOS DADOS REFERENTES À VENDA DE ANTIMICROBIANOS.....	37
5.6.1	Área de estudo.....	37
5.6.2	Obtenção e ajuste dos dados.....	37
5.6.3	Análise dos dados.....	37
5.7	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	37
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES.....	38
6.1.1	Alterações laboratoriais inespecíficas.....	38
6.1.2	Principais métodos diagnósticos da COVID-19.....	39
6.1.3	Variantes do SARS-CoV-2.....	42
6.1.3.1	Variante Alpha (B.1.1.7)	45
6.1.3.2	Variante Beta (B.1.351)	45
6.1.3.3	Variante Gamma (P.1)	45
6.1.3.4	Variante Delta (B.1.617.2)	46
6.1.3.5	Variante Ômicron (B.1.1.529)	46
6.2	MEDIDAS DE PREVENÇÃO AO CONTÁGIO POR COVID-19 NO BRASIL.....	49
6.2.1	Medidas coletivas.....	50
6.2.1.1	Distanciamento social e <i>lockdown</i>	50
6.2.2	Medidas individuais.....	51
6.2.2.1	Máscaras faciais.....	51
6.2.2.2	Higienização de superfícies e lavagem de mãos.....	54
6.3	IMPACTO DA VACINAÇÃO.....	57

6.4	PRINCIPAIS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS RELACIONADAS À COVID-19.....	64
6.4.1	Viroses.....	65
6.4.2	Micoses.....	65
6.4.3	Parasitoses.....	66
6.4.4	Bacterioses.....	67
6.5	USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS.....	68
6.6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	73
6.6.1	Dados secundários da COVID-19.....	73
6.6.2	Dados secundários da venda de antimicrobianos.....	74
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
	REFERÊNCIAS.....	77
	APÊNDICE A – ARTIGO: CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.....	97
	APÊNDICE B – CARTA AO EDITOR: USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA: O AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA PÓS-COVID-19.....	114
	ANEXO 1 – MEDIDAS DE MITIGAÇÃO.....	115
	ANEXO 2 – PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS NA COVID-19, RESPECTIVOS MECANISMOS DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA.....	116

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Hubei, instaurou-se um surto de pneumonia de origem desconhecida que rapidamente se espalhou pela China, cujos pacientes acometidos apresentavam sintomas graves (OMS, 2020a). Após o aumento no número de casos e posterior análise, um coronavírus foi identificado, sendo causador de uma síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2, do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Em seguida, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou o agravo como “doença do coronavírus 2019” (COVID-19, do inglês, *Coronavirus disease 2019*) (BEZERRA *et al.*, 2020; OMS, 2022a).

Com mais de 635 milhões de casos e 6,6 milhões de óbitos em todo o mundo, a COVID-19 se tornou uma emergência de saúde pública de importância mundial (PHEIC, do inglês, *public health emergency of international concern*), cuja letalidade e capacidade de transmissão do SARS-CoV-2 contribuíram para que, após três meses da sua descoberta, fosse declarado estado de pandemia, com casos da doença em diversos países ao redor do mundo (SANTANA, 2022; OUR WORLD IN DATA, 2022).

Dada a gravidade dos sintomas e o número de óbitos da doença, instaurou-se, na sociedade, uma busca desenfreada por tratamentos e profilaxias, mesmo sem comprovação científica de sua eficácia, fazendo com que a comercialização e utilização de alguns fármacos se tornassem exacerbadas (MARINHO; PAZ, 2021).

Isso fez com que práticas como a automedicação¹ e a utilização *off-label*² se tornassem cada vez mais comuns, fugindo do controle rigoroso da vigilância sanitária e aumentando ainda mais a preocupação quanto ao uso indiscriminado de fármacos e suas consequências para a saúde pública (MELO *et al.*, 2021; ANDRADE *et al.*, 2021).

Não obstante, a farmacoterapia implementada no tratamento precoce da COVID-19 incluiu, entre outros medicamentos, os chamados antibióticos, mesmo que seja uma doença de origem viral. Contudo, é importante ressaltar que a antibioticoterapia vem sendo aplicada indiscriminadamente para o tratamento da COVID-19, sem uma necessidade real, onde apenas 15% dos pacientes apresentam coinfeção bacteriana (SILVA; NOGUEIRA, 2021b), e, ainda que dependam de prescrição médica e retenção da receita em muitos países, são frequentemente fornecidos sem a sua exigência (OMS, 2018; GONG *et al.*, 2020).

¹ Automedicação é o uso de medicamentos, seja por iniciativa própria ou através de outrem, para tratar doenças autodiagnosticadas ou determinados sintomas, sem que haja prescrição e acompanhamento por parte de um profissional da saúde devidamente habilitado (MELO *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2022)

² O uso *off-label* refere-se à utilização de medicamentos para o tratamento de doenças não especificadas em bula ou ao uso de produtos não registrados no órgão de vigilância sanitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Ainda que os antibióticos tenham sido revolucionários no tratamento de infecções, o seu uso indiscriminado, tanto no meio nosocomial quanto na comunidade, acaba influenciando diretamente no fenômeno da resistência aos antimicrobianos (AMR, do inglês, *Antimicrobial resistance*), já que promove, a partir de diferentes mecanismos, a seleção de microrganismos resistentes. Este fato tem gerado uma das maiores preocupações da medicina atual, pois o impacto de cepas resistentes é consideravelmente severo (BAPTISTA, 2017; COSTA; JUNIOR, 2017; OPAS/OMS, 2017).

De acordo com a OMS, a resistência bacteriana tem sido responsável pelo aumento no custo de tratamentos e nas chances de óbito dos pacientes infectados, sendo considerada, portanto, uma grave crise de saúde pública, negligenciada mundialmente (OPAS/OMS BRASIL, 2019). Dentro deste cenário, prevê-se que, até 2050, a AMR seja responsável por mais de 10 milhões de mortes anuais, tendo em vista que a resistência aos antimicrobianos acarreta uma ineficácia no tratamento de infecções mais comuns, como infecções do trato respiratório, sexualmente transmissíveis e do trato urinário (OPAS/OMS BRASIL, 2019).

É importante destacar que o estado pandêmico refletiu diretamente no meio ambiente, favorecendo não só a recuperação de paisagens e rios, mas também a redução nos índices de poluição do ar. Contudo, com o avanço da doença, o consequente aumento no número de pacientes internados e o uso indiscriminado de fármacos, um aumento expressivo de resíduos hospitalares foi identificado, inclusive no Brasil, expondo não só a população, mas também o meio ambiente aos riscos relacionados aos materiais contaminantes sem tratamento adequado (SOUZA, 2020; DUARTE *et al.*, 2021).

Sendo assim, para que a pandemia atual de COVID-19 seja bem compreendida e possamos avaliar a possibilidade do agravamento futuro da resistência microbiana, se torna mister levantar todas as peculiaridades associadas ao tema, incluindo as formas de diagnóstico, estratégias de prevenção da doença e as possíveis consequências do uso indiscriminado dos antimicrobianos durante a pandemia.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

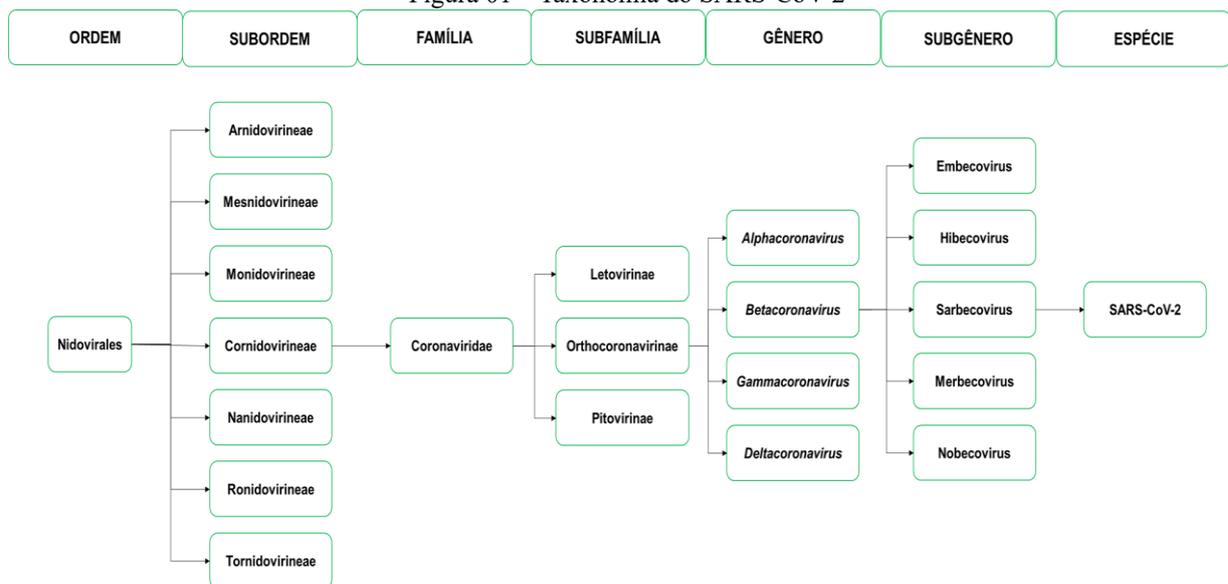
2.1. COVID-19

2.1.1. Agente etiológico

Descritos pela primeira vez em 1960, os coronavírus são um grupo de RNA vírus de fita simples, encapsulados e cercados de proteínas, como a proteína espicular (S, do inglês, *spike*). Essa proteína é a responsável pela estrutura viral com aspecto de coroa, de onde deriva o nome Coronavírus (KASMI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

A família Coronaviridae abrange quatro gêneros principais, os *Alpha-coronavírus* (α -CoV), *Beta-coronavírus* (β -CoV), *Gamma-coronavírus* (γ -CoV) e *Delta-coronavírus* (δ -CoV), entre estes gêneros, existem mais de 40 espécies, incluindo o vírus causador da COVID-19, que pertence ao gênero dos beta-coronavírus, como mostra a Figura 1 (KHALIL; KHALIL, 2020).

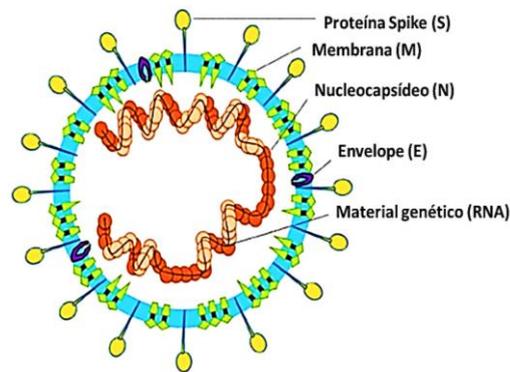
Figura 01 – Taxonomia do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de KHALIL e KHALIL (2020) e NCBI (2022)

Assim como o SARS-CoV e o MERS-CoV (MERS, do inglês, *Middle east respiratory syndrome*), causadores da síndrome respiratória aguda grave e da síndrome respiratória do oriente médio, o SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelas células do trato respiratório, sendo o alvo principal de infecção, além de ser o sétimo coronavírus humano descrito na literatura, com a capacidade de codificar quatro tipos de proteínas: espicular (S), de membrana (M), de envelope (E) e de nucleocapsídeo (N), como mostra a Figura 2 (CHEN, G. *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020; YESUDHAS *et al.*, 2021).

Figura 02 – Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: LI *et al.*, 2020

Ao longo dos anos, mutações no material genético do vírus favoreceram sua adaptação e disseminação entre humanos e animais, tanto os selvagens, como roedores, quanto os domésticos, como cães e gatos (SU *et al.*, 2016) e, principalmente, morcegos, com extensa diversidade genética e adaptação não patogênica (YE, Z. *et al.*, 2020).

Assim como o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-CoV-2 apresenta origem zoonótica, onde os primeiros casos da doença ocorreram ao redor de um mercado de frutos do mar na China e, mais tarde, cientistas identificaram, em morcegos da mesma região, vírus parecidos com o vírus da COVID-19, obtendo mais de 90% de semelhança entre os genomas (BANERJEE *et al.*, 2021; PEKAR *et al.*, 2022).

Outra teoria que vem sendo amplamente discutida para a origem do SARS-CoV-2 baseia-se na transmissão do vírus ao homem através do pangolim, um mamífero da espécie *Manis javanica*, tendo em vista que coronavírus semelhantes foram isolados de amostras do pulmão de pangolins (DUARTE, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

De acordo com Zhang e sua equipe (2020), os coronavírus encontrados em pangolins, denominados Pangolim-CoV, chegam a mais de 91% de similaridade para com o genoma do SARS-CoV-2, corroborando para com a teoria de que estes animais são reservatórios naturais para coronavírus semelhantes ao causador da COVID-19.

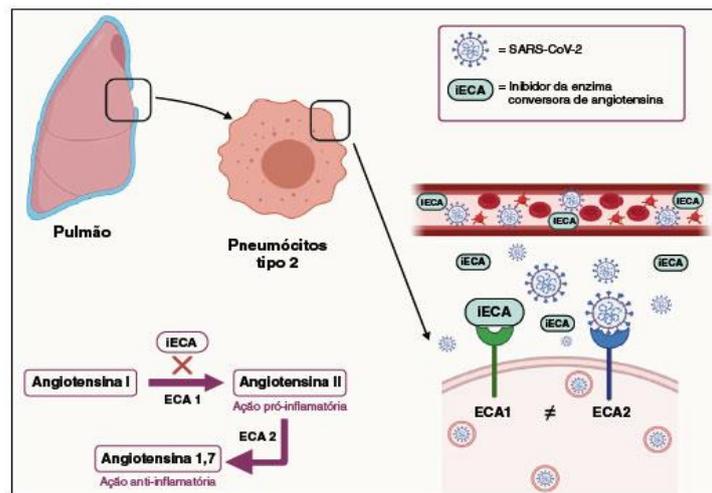
Não obstante, de acordo com a OMS, o sequenciamento metagenômico precoce do SARS-CoV-2, que ocorreu cerca de horas ou dias depois do primeiro caso de COVID-19 notificado, foi crucial para a caracterização do patógeno e monitoramento da doença em todo o mundo, contribuindo para o desenvolvimento de contramedidas, investigações epidemiológicas e aprimoramento do diagnóstico laboratorial (OMS, 2021a).

2.1.2. Patogênese

A proteína spike, presente na superfície do SARS-CoV-2, é responsável pela sua interação para com o receptor celular e, conseqüentemente, sua penetração na célula hospedeira, apresentando tropismo pelas células do trato respiratório inferior, através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), atuando diretamente no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) (CHEN, G. *et al.*, 2020; BRANDÃO *et al.*, 2021; SALES *et al.*, 2022).

A infecção causada pelo vírus da COVID-19 origina um inflamassoma, conhecido como tempestade de citocinas (“*Cytokine storm*”), que é capaz de induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, alterando a cascata imunológica e levando ao enfraquecimento da resposta imune do paciente pelo desbalanceamento na conversão de angiotensina anti-inflamatória, como é possível observar na Figura 3 (TAY *et al.*, 2020; BRANDÃO *et al.*, 2021; SILVA; NOGUEIRA, 2021b).

Figura 03 – Patogênese do SARS-CoV-2

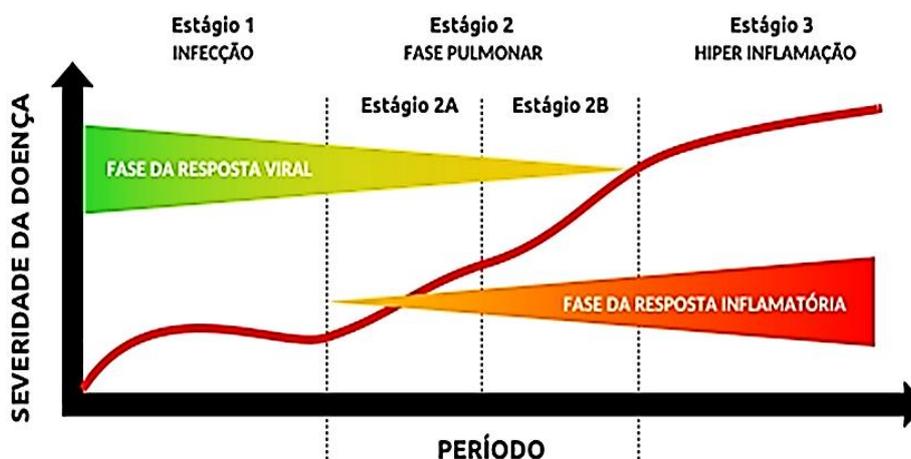


Legenda: ECA: Enzima conversora de angiotensina; iECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Fonte: BRANDÃO *et al.*, (2021)

Tendo em vista o excesso de citocinas e quimiocinas, diferentes células do sistema imunológico são recrutadas para o local de infecção e, conseqüentemente, penetram o tecido pulmonar, resultando na apoptose das células do pulmão, acarretando não só a morte tecidual, mas também edema alveolar e hipóxia, responsáveis pelo desconforto respiratório comumente presente nos pacientes acometidos pela COVID-19 (YE, Q. *et al.*, 2020). Outro ponto que merece destaque é a existência de três fases clínicas principais (Figura 4).

Figura 04 – Fases clínicas da COVID-19



Fonte: Adaptado de SIDDIQI e MEHRA (2020)

São elas:

- **Fase de infecção ou replicação viral** – Inicialmente, a carga viral não é detectável, com uma carga viral baixa e ainda instaurando a infecção. Contudo, ressalta-se que os pacientes já são capazes de transmitir o vírus, além de apresentarem uma resposta imune limitada, fazendo com que, normalmente, sejam assintomáticos ou oligossintomáticos (LIPPI *et al.*, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020; SOUZA *et al.*, 2021);
- **Fase inflamatória ou pulmonar** – A presença do vírus começa a desencadear sintomas leves e moderados, com uma resposta inflamatória nas vias aéreas superiores, sendo subdividida em duas fases: estágio 2A, onde a resposta inflamatória é concomitante à resposta viral, e o estágio 2B, onde a resposta inflamatória é mais intensa e sobrepõe a resposta viral (LIPPI *et al.*, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020; SOUZA *et al.*, 2021);
- **Fase hiperinflamatória** - A carga viral já está elevada e o paciente passa a produzir uma resposta inflamatória exacerbada, apresentando sintomas respiratórios graves, com hipóxia tecidual, onde o vírus alcança e destrói os pneumócitos do tipo II, ou seja, ocorre morte celular em massa, permitindo que o vírus se propague com mais facilidade. Nesta fase, há grandes chances de evoluírem para quadros de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (LIPPI *et al.*, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Tais informações corroboram para com a identificação dos grupos de risco, onde, estatisticamente, nota-se que a maior parte dos óbitos relacionados à COVID-19 são referentes à população idosa e/ou que já apresentam comorbidades associadas, como hipertensão e asma (GOLDIN *et al.*, 2020; SALES *et al.*, 2022).

2.1.3. Sintomatologia

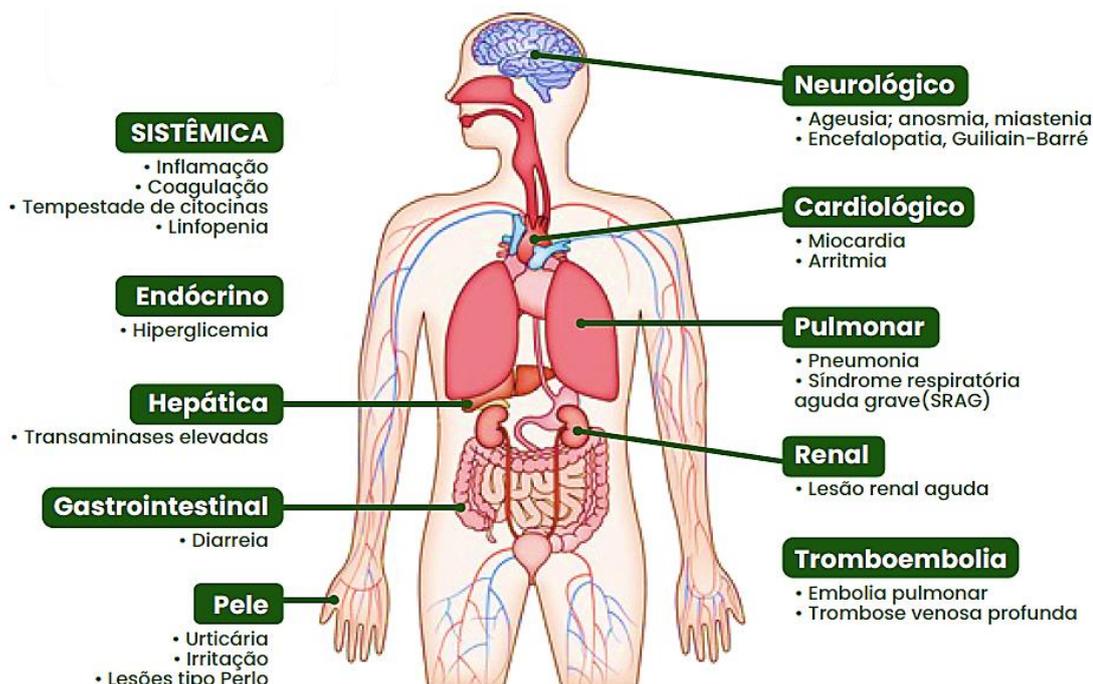
De uma forma geral, o período de incubação do SARS-CoV-2 é de 2 a 14 dias, podendo chegar a 20 dias, dependendo não só do comprometimento imunológico do paciente, mas também das chamadas variantes do vírus, que apresentam mutações no genoma (BORGES; PAIVA, 2021). Dentro deste cenário, a apresentação clínica da COVID-19 se torna variável, onde os indivíduos infectados podem apresentar quadros assintomáticos, leves, graves e até críticos, culminando no óbito do paciente (STUMPFE *et al.*, 2020; BORGES; PAIVA, 2021).

É válido ressaltar que cerca de 80% dos pacientes infectados apresentam quadros leves da doença, podendo se recuperar em até uma semana após o início dos sintomas, enquanto o percentual de indivíduos assintomáticos é desconhecido, uma vez que tais pacientes não costumam realizar a testagem para identificação do vírus, tendo em vista a ausência de manifestações clínicas (STUMPFE *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Contudo, ainda que sintomas iniciais da doença se assemelhem a um quadro gripal comum, o paciente pode evoluir rapidamente (ISER *et al.*, 2020), onde cerca de 14% dos casos evoluem para um quadro clínico grave, necessitando da oxigenoterapia e pouco mais de 5% apresentarão um estado crítico, podendo evoluir para terapia intensiva e/ou ventilação mecânica assistida (FUNG *et al.*, 2019; ASSELAH *et al.*, 2021).

Não obstante, de acordo com a OMS, os principais sintomas da COVID-19 são febre, geralmente acima de 38°C, cansaço e, principalmente, tosse seca, que está diretamente relacionada à transmissibilidade do vírus (SOUZA *et al.*, 2021; OMS, 2022a). Sintomas como perda de paladar (ageusia) ou olfato (anosmia), congestão nasal, dor de garganta, dor de cabeça, dores musculares, erupções cutâneas, náusea ou vômito, diarreia, calafrios e até tonturas também estão relacionados à doença (Figura 5) (ASSELAH *et al.*, 2021).

Figura 05 – Manifestações clínicas associadas à COVID-19



Fonte: ASSELAH *et al.* (2021)

Sendo assim, pode-se afirmar que o prognóstico da doença está diretamente relacionado a individualidade da resposta imunológica do paciente, fazendo com que a COVID-19 tenha um espectro de manifestações clínicas descritas, uma vez que o SARS-CoV-2 se trata de um vírus sistêmico, apresentando tropismo não só pelo trato respiratório, mas também pelo trato gastrointestinal (JIN *et al.*, 2020; SANTANA, 2022).

2.1.4. Transmissão

Comparado aos outros coronavírus, o SARS-CoV-2 parece ser mais facilmente transmitido de uma pessoa a outra, que ocorre de forma direta, através das gotículas respiratórias ou indireta, por contato com objetos ou superfícies contaminadas (ANVISA, 2021). No que é referente à transmissão aérea, que ocorre por meio de aerossóis, pequenas partículas virais, oriundas de gotículas dispersas por indivíduos infectados (através de tosse ou espirro), podem se manter suspensas no ar e, conseqüentemente, serem deslocadas pelo ambiente e inaladas por outra pessoa, disseminando a doença, principalmente em ambientes lotados, fechados e/ou mal ventilados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a).

É importante ressaltar que este vírus se mantém viável no ar por até três horas, enquanto, em superfícies rígidas, este pode permanecer infectante por cerca de 72 horas, o que faz com que o SARS-CoV-2 também possa ser transmitido pelo contato com superfícies contaminadas mesmo que o indivíduo infectado não esteja mais no ambiente (KAMPF *et al.*, 2020).

Outras formas de transmissão também ainda estão sendo estudadas, como materiais biológicos, ou seja, amostras de urina, fezes, sangue, leite materno e sêmen (KWON *et al.*, 2021). É justamente por essa facilidade de transmissão que foi declarado estado de pandemia meses após sua descoberta (OPAS/OMS, 2019; BEZERRA *et al.*, 2020; YE, Z. *et al.*, 2020).

A partir dessa premissa, a necessidade de tratamentos se fez presente, onde, incentivados pela comunidade médica e amplamente divulgados através de notícias falsas (do inglês, *Fake news*) ou de baixo embasamento científico, o chamado ‘Kit COVID’ foi indicado de forma desenfreada como medida profilática à COVID-19 no Brasil (FURLAN; CARAMELLI, 2021).

2.2. KIT COVID

Considerando que, inicialmente, os sintomas da COVID-19 são semelhantes aos das infecções bacterianas no trato respiratório, tem sido possível inferir que há uma dificuldade no diagnóstico inicial por parte dos profissionais de saúde para diferenciar esses agravos (FATTORINI *et al.*, 2020). Aliado ao cenário caótico criado pela COVID-19, com mais de 6 milhões de mortes em todo o mundo, originou-se uma busca desenfreada por medicamentos capazes de combater e/ou prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2 (MARINHO; PAZ, 2021).

De acordo com a OMS, ainda que medicamentos como Baricitinib e Sotrovimab já tenham sido aprovados contra a COVID-19 e outros antivirais estejam em fase de estudo, diversos fármacos ineficazes foram empregados no tratamento desta coronavirose (OMS, 2020b; KMIETOWICZ, 2022).

O Kit COVID, amplamente divulgado no Brasil, tanto pela comunidade médica quanto pela própria população praticante da automedicação, incluía medicamentos de diferentes classes, e foi indicado, apesar de eficiência não comprovada, não só como tratamento da COVID-19, mas como medida profilática para prevenir infecção pelo vírus. Na composição deste Kit, estavam prescritas a Hidroxicloroquina ou Cloroquina, a Ivermectina e a Azitromicina, cujas atividades principais são antimalárica (da classe das aminoquinolonas), antiparasitária (da classe das avermectinas), e antibiótica (da classe dos macrolídeos), respectivamente (FURLAN; CARAMELLI, 2021).

2.3. ANTIMICROBIANOS

Por definição, os antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de combater infecções causadas por microrganismos, incluindo antiparasitários e antibacterianos (BRUNTON *et al.*, 2019), classes encontradas entre os medicamentos que compõem o Kit COVID.

2.3.1. Antiparasitários

Diretamente associadas à falta de saneamento básico e condições de moradia e higiene, as parasitoses intestinais estão entre as infecções mais prevalentes em todo o mundo, principalmente em países subdesenvolvidos e/ou em desenvolvimento, como o Brasil (ANDRADE *et al.*, 2010; PAIVA; SOUZA, 2018). Diversos parasitos podem ser transmitidos pelo contato direto com água ou alimentos contaminados, bem como através do contato com formas imaturas presentes no solo, como larvas, ovos e cistos (NEVES, 2016).

No Brasil, as enteroparasitoses não apresentam notificação compulsória, fazendo com que sua prevalência seja desconhecida e apenas estimada através de estudos específicos de determinadas doenças, podendo chegar até 70% em indivíduos em fase escolar (TEIXEIRA *et al.*, 2020). Dentre estas enteroparasitoses, as helmintoses se mostram como uma das principais preocupações de saúde pública, tendo em vista a alta capacidade destes parasitos de sobreviver em condições adversas e uma baixa dose infectante (SILVA *et al.*, 2020b).

Por se tratar de doenças cuja manifestação é ampla, inespecífica e até mesmo assintomática, o uso de antiparasitários se tornou uma medida preventiva, aliada às medidas educativas, de higiene e saneamento básico. Contudo, dada a dificuldade no diagnóstico, o tratamento de infecções causadas por parasitas intestinais é empírico, com a associação de diferentes drogas (ANDRADE *et al.*, 2010; NEVES, 2016).

No caso de helmintíases, fármacos como a ivermectina, da classe das avermectinas, estão entre os mais indicados para seu tratamento (PEDROSO *et al.*, 2020). Em contrapartida, em casos de malária, protozoose endêmica na região norte do Brasil, o tratamento costuma ser realizado com Hidroxicloroquina, ou cloroquina, aminoquinolonas de primeira escolha no tratamento de pacientes infectados pelo *Plasmodium* spp. (WANDERLEY *et al.*, 2021).

Ainda que exista um histórico referentes à atividade da Hidroxicloroquina e da Ivermectina contra vírus como Influenza, Ebola, Poliovírus, Flavivírus, não há comprovação científica quanto a sua atividade frente ao SARS-CoV-2 (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020; ANDRADE *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2021). Todavia, em face da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, estes antiparasitários foram prescritos e difundidos socialmente, através de amigos e/ou notícias veiculadas pela internet ou pela televisão, como prevenção e tratamento da COVID-19, onde a automedicação para a ivermectina atingiu 35,6% (ANDRADE *et al.*, 2021; DUTRA, 2021).

2.3.2. Antibióticos

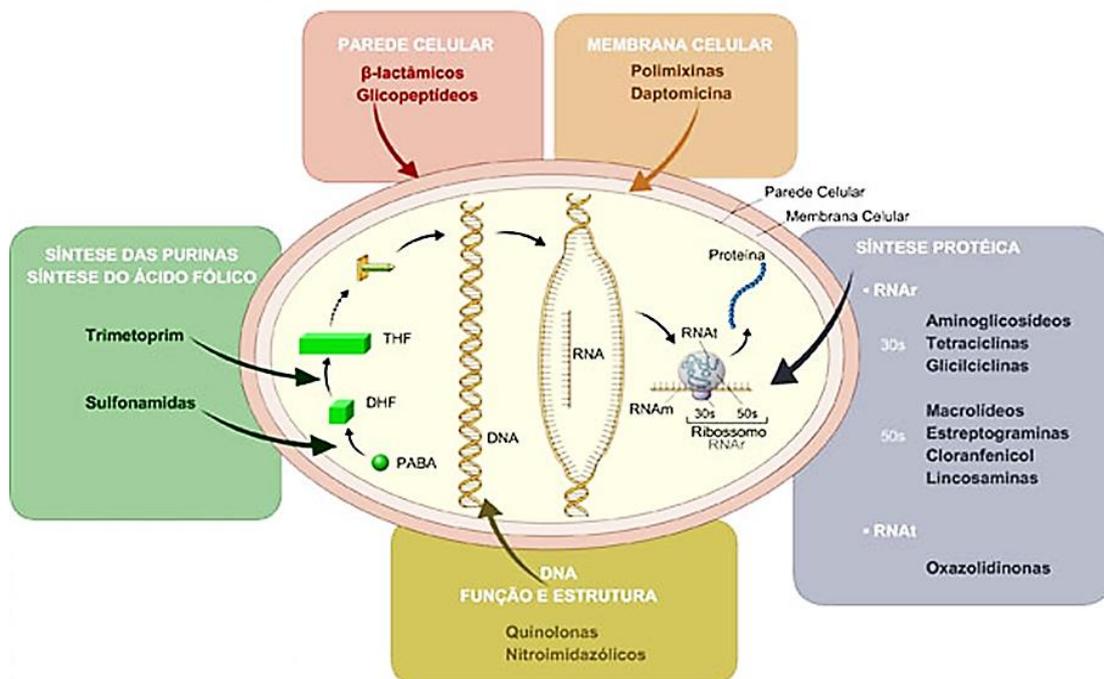
Popularmente chamados de antibióticos, os antibacterianos podem ser classificados de acordo com a sua ação biológica nas bactérias, ou seja, bactericidas, capazes de causar a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, inibindo o crescimento microbiano (SOARES; GARCIA, 2020). Tais fármacos revolucionaram o tratamento de diversas doenças ao longo dos anos, reduzindo o número de mortes por infecções bacterianas (BRITO; TREVISAN, 2021).

Tendo em vista a semelhança sintomática entre a COVID-19 e a pneumonia, os antibióticos foram, inicialmente, utilizados na busca pela prevenção de coinfeções bacterianas em casos de COVID-19. Contudo, a disseminação de um possível potencial antiviral fez com que fármacos como a Azitromicina fossem prescritos como prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 (MELO *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

2.3.2.1. Classificação dos antibióticos

Os antibióticos, estão entre os fármacos mais prescritos em todo o mundo e podem ser divididos de acordo com sua atividade frente a célula bacteriana (Figura 6), cujas classes serão mais bem descritas a seguir (NOGUEIRA *et al.*, 2016; COSTA; JÚNIOR, 2017).

Figura 06 – Mecanismos de ação dos fármacos antibacterianos



Legenda: PABA – Ácido para-aminobenzóico; DHF – Dihidrofolato; THF – Tetrahydrofolato; DNA – Ácido desoxirribonucleico; RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro; RNAt – Ácido ribonucleico transportador; RNAr – Ácido ribonucleico ribossômico. Fonte: ANVISA, 2007.

2.3.2.1.1. *Inibidores da síntese da parede celular bacteriana*

Antibióticos inibidores da síntese da parede celular atuam na síntese do peptidoglicano, macromoléculas que constituem a parede celular bacteriana. Sendo assim, tais antibióticos previnem a produção de peptidoglicanos, impossibilitando a ligação e formação da parede celular e causando a lise do microrganismo (FRANCO *et al.*, 2015).

Dentre os principais representantes da classe, tem-se os fármacos chamados de Beta-lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, cuja atividade se dá pela inibição do processo de transpeptidação, ou seja, interferindo na atividade de enzimas responsáveis pela síntese dos peptidoglicanos, e os glicopeptídeos, como a vancomicina, que impedem a transferência da subunidade que adiciona uma nova molécula ao pentapeptídeo (FRANCO *et al.*, 2015; COSTA; JUNIOR, 2017; GARCIA, 2019).

2.3.2.1.2. *Inibidores da síntese proteica*

Atuando diretamente na síntese de novas proteínas, responsáveis pelo funcionamento celular, antibióticos como os aminoglicosídeos, tetraciclinas e macrolídeos podem inibir o funcionamento do ribossomo 70S bacteriano, tanto na porção 30S quanto na 50S, bem como diretamente o RNA transportador, impedindo a replicação e crescimento bacteriano (FRANCO *et al.*, 2015; COSTA; JUNIOR, 2017; GARCIA, 2019).

2.3.2.1.3. *Inibidores da síntese de material genético*

Antibióticos desta classe são quimicamente semelhantes às enzimas bacterianas e atuam diretamente no processo de replicação do DNA, inibindo a topoisomerase IV e enzimas girase, como as quinolonas, bem como no processo de transcrição do DNA, como a rifampicina, que inibe a RNA polimerase, ou até mesmo impedindo a síntese do RNA mensageiro (FRANCO *et al.*, 2015; COSTA; JÚNIOR, 2017; GARCIA, 2019).

2.3.2.1.4. *Desestabilizadores de membrana plasmática*

Tendo como principais representantes as polimixinas, estes fármacos se assemelham aos detergentes catiônicos e levam a bactéria à morte através do aumento da permeabilidade celular, uma vez que os mesmos interagem com os lipopolissacarídeos (LPS) da membrana da célula bacteriana, removendo cálcio e magnésio, ocasionando em um desequilíbrio osmótico, onde o conteúdo intracelular é extravasado enquanto ocorre a entrada de água na célula (FRANCO *et al.*, 2015; GARCIA, 2019).

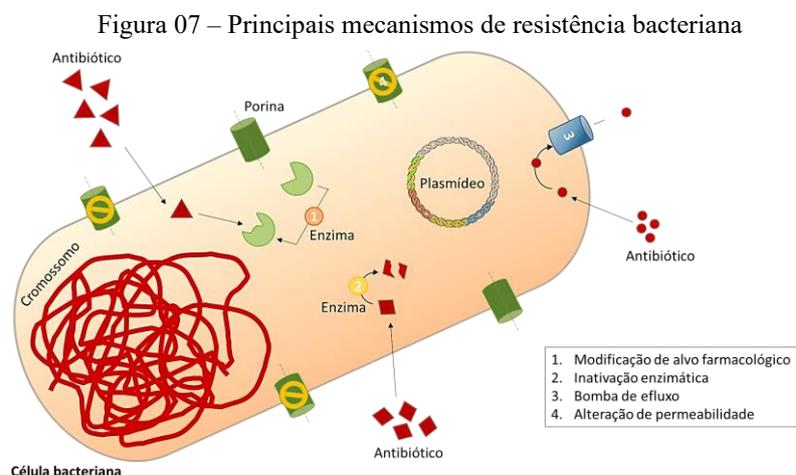
2.3.2.1.5. Inibidores da síntese de metabólitos essenciais

Também chamados de antimetabólitos, estes agentes antimicrobianos atuam inibindo o metabolismo celular sem interferir no metabolismo do hospedeiro, uma vez que interferem na atividade de enzimas exclusivamente bacterianas. Os antimetabólitos possuem dois mecanismos principais: as sulfonamidas se baseia em uma inibição competitiva da enzima diidropteroato sintase, responsável pela conversão do ácido para-aminobenzoico (PABA) ao diidropteróico difosfato (NOGUEIRA *et al.*, 2016; COSTA; JUNIOR, 2017).

Por sua vez, fármacos como a trimetoprima são sinérgicos às sulfonamidas, inibindo a diidrofolato redutase, enzima responsável por reduzir o diidrofolato em tetraidrofolato. Quando utilizados de forma concomitante, os antimetabólitos fazem com que os microrganismos não sejam capazes de sintetizar ácido fólico, um cofator importante para a síntese do material genético bacteriano (FRANCO *et al.*, 2015; COSTA; JUNIOR, 2017).

2.3.3. Resistência aos antimicrobianos (AMR)

A OMS afirma que a resistência bacteriana é responsável por cerca de 700 mil mortes anuais, sendo considerada, portanto, uma crise de saúde pública mundialmente negligenciada (OPAS/OMS, 2019), onde as bactérias se utilizam de estratégias que fazem frente aos mecanismos dos antibióticos, e, como resultado, estes medicamentos acabam perdendo sua eficácia, o que torna as infecções causadas por microrganismos resistentes, mais preocupantes para a saúde pública (SILVA; NOGUEIRA, 2021a). Sendo assim, as bactérias podem apresentar quatro mecanismos principais, dispostos na Figura 7 a seguir.



Fonte: A autora (2022)

São eles:

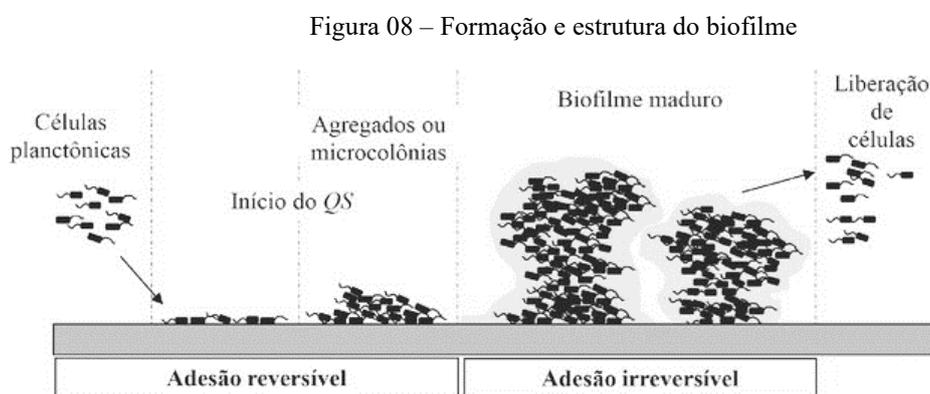
a) Modificação do alvo farmacológico – Ocorrem mudanças estruturais no sítio ativo do fármaco, evitando a sua ligação e atividade farmacológica (LIMA *et al.*, 2017; SILVA; NOGUEIRA, 2021a).

b) Inativação enzimática – Produção de enzimas que inativam e/ou degradam os fármacos antimicrobianos (SILVA; NOGUEIRA, 2021a).

c) Bomba de efluxo – A concentração do fármaco no meio intracelular é diminuída através da atividade de proteínas de membrana capazes de expulsar a molécula do fármaco para o meio extracelular (LIMA *et al.*, 2017; SILVA; NOGUEIRA, 2021a).

d) Alteração de permeabilidade – Mudanças nos lipopolissacarídeos (LPS), na sua estrutura básica e na quantidade de porinas existentes na membrana bacteriana, evitam a entrada do fármaco (LIMA *et al.*, 2017; SILVA; NOGUEIRA, 2021a).

Outro processo bacteriano que passou a ser considerado um mecanismo de resistência é o chamado Biofilme (Figura 8), que pode ser encontrado em diversos ambientes, como a placa dentária, feridas e até mesmo nos cateteres hospitalares (LIMA *et al.*, 2017; SILVA; NOGUEIRA, 2021a).



Fonte: TRENTIN *et al.*, 2013.

Neste caso, a comunicação entre as bactérias, também chamada de *quórum sensing* (QS), favorece a expressão de fenótipos responsáveis pela síntese de exopolissacarídeos, formando uma matriz exopolimérica que recebe o nome de biofilme maduro, impedindo a entrada de múltiplos antimicrobianos (COSTA; JUNIOR, 2017; SILVA; NOGUEIRA, 2021a).

Ao contrário dos mecanismos clássicos, o biofilme confere uma proteção mecânica contra os antibióticos, uma vez que a matriz que envolve as bactérias impede que o fármaco atinja o microrganismo (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016), onde diferentes espécies

bacterianas podem ser encontradas em um único biofilme (ORTEGA, 2019).

Tendo em vista a adaptação das bactérias ao meio com antibióticos, tais microrganismos são classificados de acordo com a sua susceptibilidade aos antimicrobianos, onde a atividade do fármaco irá variar de acordo com a capacidade da bactéria de se manter viável (NOGUEIRA *et al.*, 2016; COSTA; JÚNIOR, 2017; SOARES; GARCIA, 2020). Portanto, as bactérias podem ser classificadas em:

- a) **Sensíveis** - quando são susceptíveis a todos os antibióticos comercializados;
- b) **Resistentes**, quando apresentam mecanismos de resistência para uma determinada classe de antimicrobianos;
- c) **Multirresistentes**, onde os mecanismos de resistência são eficazes contra três ou mais classes de antibióticos;
- d) **Pan-resistentes**, capazes de escapar da ação de todos os fármacos antibacterianos comercializados atualmente.

É a partir dessa premissa que há uma grande preocupação com o agravamento da resistência bacteriana em todo o mundo e, por consequência, um alerta para uma possível futura pandemia causada por microrganismos pan-resistentes a partir do uso indiscriminado dos antimicrobianos, principalmente após a pandemia da COVID-19 (NOGUEIRA *et al.*, 2016; COSTA; JÚNIOR, 2017; SOARES; GARCIA, 2020).

Há um estímulo crescente ao estudo e desenvolvimento de novos antimicrobianos, todavia é um processo lento, necessitando de diversas etapas para se obter algum resultado conclusivo e de grande valia para a comunidade médica (SILVA; NOGUEIRA, 2021a). Além disso, é de extrema importância averiguar a ocorrência do uso indiscriminado de antimicrobianos concomitantes e destacar a problemática referente ao aumento da resistência bacteriana durante o transcorrer da epidemia no Brasil.

3. JUSTIFICATIVA

A saúde pública é uma das principais discussões mundiais, baseando-se em um estado de equilíbrio entre o bem-estar físico, mental e o social, onde o Estado deve assegurar o direito da população de forma universal, igualitária e integral (BRASIL, 1990; TJDFT, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan (China) se tornou o epicentro da COVID-19. Dado o aumento no número de casos ao redor do mundo, a OMS declarou que a doença causada pelo SARS-CoV-2 era uma emergência de saúde pública em escala global, chamando a atenção para a gravidade da situação e a necessidade de medidas de enfrentamento e redução de danos (SOUZA *et al.*, 2021; OMS, 2023).

Ressalta-se que medidas de prevenção e de segurança são cruciais para a manutenção e modulação do número de casos e óbitos, auxiliando no enfrentamento da pandemia de uma forma geral (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Contudo, o número de infectados é variável e subnotificado, tendo em vista a dificuldade na implementação e adesão de medidas de enfrentamento, bem como a realização de um diagnóstico correto e adequado para a identificação e monitoramento do vírus (NOGUEIRA; SILVA, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Aliado a isso, ainda que apresente origem viral, a indicação de antimaláricos, antiparasitários e, principalmente, antibióticos para o tratamento da COVID-19 vem aumentando exponencialmente, mesmo sem a comprovação científica de sua eficácia ou necessidade real (VELLANO; PAIVA, 2020; SILVA *et al.*, 2022). Baseada no fato de que pacientes acometidos pela COVID-19 apresentam sintomas semelhantes às pneumonias bacterianas, a comunidade médica passou a implementar os antibióticos no protocolo clínico da doença não só como medida profilática, mas também no tratamento contra coinfeções bacterianas (HUTTNER *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020; VELLANO; PAIVA, 2020).

Destaca-se, então, que a resistência aos antimicrobianos, resultante, principalmente, da pressão seletiva ocasionada pelo uso indiscriminado dos antibióticos, como ocorre durante a pandemia no Brasil, é um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade, gerando diversas complicações para o paciente (BAPTISTA, 2017; BLAIR *et al.*, 2015; COSTA; JUNIOR, 2017). Portanto, a preocupação e relevância do tema se dá pela necessidade de compilar informações sobre os aspectos gerais da COVID-19, para auxiliar no enfrentamento da doença, e destacar as consequências relacionadas ao uso indiscriminado destes fármacos no combate ao SARS-CoV-2.

Com base nessa ideia, estipulamos, para esse trabalho, os seguintes objetivos:

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Compreender e apresentar o panorama que envolve a COVID-19 no Brasil, incluindo sua prevenção, diagnóstico, infecções relacionadas e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos para o futuro da saúde pública.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma breve revisão da literatura sobre as principais variantes do SARS-CoV-2 encontradas no Brasil;
- Destacar a importância do monitoramento genético do vírus e do diagnóstico laboratorial para a identificação de variantes do SARS-CoV-2;
- Relacionar as variantes de preocupação do SARS-CoV-2 com as curvas de casos e óbitos da doença;
- Debater sobre as estratégias de prevenção implementadas durante a pandemia de COVID-19 no Brasil;
- Compreender o impacto da vacinação contra a COVID-19 na curva da doença;
- Avaliar as infecções oportunistas mais comuns na COVID-19;
- Estudar as possíveis consequências do uso indiscriminado dos antimicrobianos utilizados durante a pandemia;

5. METODOLOGIA

Este trabalho, realizado durante o período pandêmico, foi dividido em seis etapas, baseadas em revisões da literatura (Etapas 1, 2, 4 e 5, que estão descritas nos itens 5.1, 5.2, 5.4 e 5.5) e análise de dados secundários relacionados à COVID-19 no Brasil (Etapas 3 e 6, descritas nos itens 5.3 e 5.6).

5.1. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES

Neste trabalho, a abordagem inicial se concentrou na busca de materiais científicos referentes ao conteúdo proposto, através de fontes como o Portal de Periódico da Capes, acessível em <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>>, Google acadêmico, acessível em <scholar.google.com>, Pubmed, acessível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, e outros sites científicos e governamentais, como a Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) e o Ministério da saúde.

Esta abordagem foi subdividida em duas partes, que serão mais bem descritas a seguir, cuja metodologia segue baseada em uma breve revisão da literatura científica. Ainda que alguns artigos de revisão não apresentem a descrição da metodologia, acredita-se que o delineamento da busca seja pertinente. Portanto, para a realização do levantamento bibliográfico, utilizou-se a associação de palavras-chave, bem como variações em inglês.

5.1.1. Diagnóstico laboratorial da COVID-19

Inicialmente, o levantamento referente ao diagnóstico laboratorial foi realizado do período correspondente ao início da pandemia, abrangendo trabalhos datados a partir de março de 2020 até agosto de 2022, cuja busca se deu pela associação das palavras-chaves COVID-19 e SARS-CoV-2 com os termos “Diagnóstico laboratorial”, “Sorologia” e “PCR”.

Como critérios de seleção, tem-se a presença de palavras-chave, a leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos e enfoque no diagnóstico da COVID-19. Os artigos resultantes foram lidos na íntegra e aqueles que apresentaram informações pertinentes foram compilados em um artigo publicado na Revista Brasileira de Análises Clínicas, disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-da-covid-19-no-brasil/>>.

Em um segundo momento, a busca foi atualizada, seguindo os mesmos princípios metodológicos, levantando artigos publicados até dezembro de 2022, a fim de garantir a veracidade dos métodos que estão sendo utilizados na prática clínica para o diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil.

5.1.2. Identificação das variantes do SARS-CoV-2

Para a identificação das variantes do novo coronavírus, realizou-se uma segunda revisão da literatura. A busca foi realizada entre janeiro de 2021 e dezembro de 2022, utilizando as seguintes palavras-chave e suas respectivas correspondências em inglês: COVID-19, Mutações (*Mutation*), SARS-CoV-2, Variantes (*Variants*), VOC (do inglês, *Variants of concern*) e VUM (do inglês, *Variants under monitoring*), utilizando o operador booleano AND para auxiliar na busca e filtrando para trabalhos publicados desde 2020.

Os critérios de seleção foram implementados nas cinco primeiras páginas de busca, a partir da leitura dos títulos e a presença das palavras-chave estipuladas ou relacionadas, sendo seguido da leitura dos resumos e relação com o foco da pesquisa. Ao fim, os artigos que foram aprovados após tal processo, foram lidos na íntegra e, quando pertinentes, compuseram os resultados desta etapa metodológica.

5.2. PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO CONTRA A COVID-19

Para definir as principais estratégias de prevenção contra a COVID-19, optou-se por um levantamento bibliográfico no Portal de Periódico da Capes, acessível em <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>> e no PubMed, acessível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, além de fontes governamentais.

A busca foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: Prevenção (*Prevention*), COVID-19, Coronavirus, Vacina (*Vaccine*), Profilaxia (*Prophylaxis*), Controle de doença (*Disease control*). Máscaras faciais (*Face masks*), Distanciamento social (*Social distancing*) e Higienização de mãos (*Cleaning hands*).

O levantamento dos trabalhos científicos se deu a partir do período de pandemia, ou seja, de março de 2020 até dezembro de 2022. Os artigos utilizados foram selecionados após leitura do título e do resumo, presença de palavras-chave e coerência com o foco da pesquisa nesta etapa do trabalho.

5.3. ANÁLISE DOS DADOS DA COVID-19 NO BRASIL

5.3.1. Área de estudo

Para a análise exploratória desenvolvida neste estudo, considerou-se todo o território brasileiro, utilizando dados secundários da COVID-19, com o recorte temporal referente ao período pandêmico crítico, de 2020 a 2022. Esses dados foram compilados a partir da Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde, do Laboratório de Informação em Saúde (PCDaS), hospedada no Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), através

do projeto Monitora COVID-19 – FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2020), do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT-Fiocruz), disponível em <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/> e da Rede Genômica Fiocruz, acessível em <http://www.genomahcov.fiocruz.br/>.

5.3.2. **Obtenção e ajuste dos dados**

5.3.2.1. Casos e óbitos

Dados referentes à incidência diária de casos e óbitos da COVID-19 foram acessados a partir do banco de dados do Monitora COVID-19. Para posterior análise, estes dados também foram agrupados mensalmente.

5.3.2.2. Vacinação

Para a obtenção dos dados referentes à campanha de vacinação, utilizou-se o banco de dados secundários do Monitora COVID-19. Neste banco foram obtidas informações referentes à quantidade de doses administradas diariamente, no período de janeiro de 2021 a agosto de 2022, correspondente ao início da vacinação no país. Estes dados também foram agrupados mensalmente a fim de realizar a comparação com as outras variáveis.

Tais dados não discriminam a marca da vacina utilizada, portanto, os resultados obtidos são referentes apenas às doses, cujas informações são divididas conforme o esquema vacinal completo. Sendo assim, tem-se primeira dose, segunda dose – que também engloba as vacinas de dose única –, e terceira dose (ou primeira dose de reforço).

5.3.2.3. Genomas virais (Variantes)

Para a análise das variantes, optou-se por trabalhar com as variantes de preocupação, cujos dados pertinentes aos genomas virais depositados mensalmente foram obtidos na Rede Genômica Fiocruz, utilizando o filtro a nível Brasil, para as linhagens referentes às variantes Gama, Delta e Ômicron, enquanto as variantes Alfa e Beta foram englobadas como “Outras variantes”, uma vez que estas não apresentaram tanto destaque no território brasileiro.

5.3.3. **Análise dos dados**

Todos os dados referentes ao território brasileiro foram recuperados e compilados para a elaboração de gráficos utilizando o Microsoft Excel®, onde as incidências diárias de casos e óbitos foram comparadas às curvas de vacinação e aos genomas das variantes do SARS-CoV-2 depositados.

5.4. IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS À COVID-19

O levantamento referente às principais infecções secundárias à COVID-19 se deu pela busca no PubMed, acessível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, o Portal de Periódico da Capes, acessível em <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>>, realizada no período de dezembro de 2021 a dezembro de 2022, captando referências em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos quatro anos, correspondente ao período de surgimento do SARS-CoV-2 e a instauração do estado de pandemia.

As palavras-chave COVID-19, SARS-COV-2, Infecções secundárias (*Secondary infection*), Infecções associadas à saúde (*Healthcare associated infection*), Infecção Bacteriana (*Bacterial infection*), Infecções fúngicas (*Fungal infections*), Parasitoses (*Parasitosis*) e Infecção viral (*Viral infection*) foram utilizadas associadas para o levantamento dos artigos.

Para a seleção dos artigos, utilizou-se os seguintes critérios: presença das palavras-chave, leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos, leitura do artigo completo e sua associação com a pergunta de pesquisa, excluindo os trabalhos duplicados ou que não apresentavam relação com o tema.

5.5. USO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE A PANDEMIA

Nesta etapa, a construção da metodologia se deu por uma busca de artigos e trabalhos acadêmicos envolvendo o uso de antimicrobianos como tratamento e/ou profilaxia contra a COVID-19. Como fontes de dados, foram utilizados o PubMed, acessível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, o Portal de Periódico da Capes, acessível em <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>> e Scielo, acessível em <<https://www.scielo.br/>>.

A busca foi realizada no período de janeiro/2021 a janeiro/2022, captando referências em inglês, português e espanhol, publicados no período de dezembro de 2019 a dezembro de 2021. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: COVID-19, SARS-COV-2, Variantes (*Variants*), Antibioticoterapia (*Antibiotic therapy*), Antibióticos (*Antibiotics*), Protocolo clínico (*Clinical protocol*), Antimicrobianos (*Antimicrobials*), Diagnóstico laboratorial (*Laboratory diagnosis*) e Resposta imunológica (*Immune response*).

A duplicidade dos trabalhos, bem como a presença das palavras-chave, leitura dos títulos, resumos, leitura na íntegra e correlação com a pergunta de pesquisa foram as etapas realizadas como critérios de seleção dos artigos. Os trabalhos mais relevantes que forem selecionados após todo o processo, foram publicados no formato de artigo, na Revista Brazilian Journal of Development (Apêndice A) e serão discutidos ao longo desse estudo.

5.6. ANÁLISE DOS DADOS REFERENTES À VENDA DE ANTIMICROBIANOS

5.6.1. Área de estudo

Para a análise exploratória desenvolvida neste estudo, considerou-se todo o território brasileiro, utilizando dados referentes à venda de medicamentos controlados industrializados, com o recorte temporal referente ao período pré-pandêmico e durante a pandemia, de 2017 a 2022, a partir dos dados da ANVISA, acessível através do link: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-de-medicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros>.

Este banco faz uso das informações registradas pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), sistema responsável pelo monitoramento de entrada (compras e transferências) e saída (vendas, transformações, transferências e perdas) de medicamentos sujeitos à escrituração, que são comercializados em farmácias e drogarias privadas em território brasileiro.

5.6.2. Obtenção e ajuste dos dados

Para a análise da venda dos antimicrobianos, as informações foram filtradas de acordo com os antimicrobianos oriundos da revisão da bibliografia realizada anteriormente (SILVA *et al.*, 2022), sendo datadas de 2017 a 2022, abarcando o período antes e durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, concomitante à divulgação do Kit COVID em todo país, tendo como medida de consumo, o número de apresentação de antimicrobiano industrializado comercializado, ou seja, a unidade física dispensada.

5.6.3. Análise dos dados

Todos os dados referentes ao território brasileiro foram recuperados e compilados para a elaboração de gráficos utilizando o Microsoft Excel®. Para melhor comparação, os dados de vendas referentes aos antibióticos, hidroxicloroquina e ivermectina foram agrupados em triênios, sendo divididos em pré-pandemia (2017 a 2019) e durante a pandemia (2020 a 2022).

5.7. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Por tratar-se de pesquisas baseadas em registros de banco de dados disponibilizados publicamente e que não divulgam informações pessoais das instituições participantes, em ambos os estudos descritivos, não se fez necessária a submissão à Comissão/Comitê de Ética em Pesquisa.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES

6.1.1. Alterações laboratoriais inespecíficas

Sabendo que a COVID-19 é responsável por ocasionar um estado hiper-inflamatório, caracterizado pela liberação excessiva de citocinas e quimiocinas, como IL-2, IL-6 e IL-10 e o Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês, *Tumor necrosis factor alpha*), intimamente relacionadas à SRAG, ocasiona um recrutamento massivo de células imunológicas, principalmente em quadros graves da doença (YE, Q. *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021; SILVA; SILVA, 2022, no prelo). Sendo assim, o Quadro 1 reúne os principais marcadores laboratoriais alterados que foram encontrados em pacientes graves.

Quadro 01 – Principais marcadores laboratoriais na COVID-19

Marcador	Parâmetros
Cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactato desidrogenase (LDH) ▪ Troponina ▪ Creatinofosfoquinase MB (CK)
Coagulação	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dímero D ▪ Contagem de plaquetas ▪ Tempo de protrombina (TP) ▪ Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspartato aminotransferase (AST) ▪ Alanina aminotransferase (ALT) ▪ Albumina
Imunológico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contagem de leucócitos ▪ Contagem de linfócitos ▪ Contagem de interleucinas
Lesão renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatinina ▪ Ureia ▪ Contagem de proteínas na urina ▪ Contagem de hemácias na urina
Inflamatório	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proteína C Reativa ▪ Procalcitonina ▪ Ferritina

Fonte: Adaptado de MARTINS-FILHO *et al.* (2020); CHAVES *et al.* (2021); SOUZA *et al.* (2021); SEBOTAIO *et al.* (2022).

Gao e sua equipe sugerem que a interleucina 6 (IL-6) e Dímero D são excelentes marcadores de gravidade, apresentando alta sensibilidade e especificidade (GAO *et al.*,

2020), bem como a elevação da proteína C reativa, redução da hemoglobina, elevação de ferritina, aminotransferases e do tempo de protrombina, hipoalbuminemia, linfopenia e diminuição na contagem de plaquetas, além de alterações no número de leucócitos, onde a neutrofilia se apresenta, principalmente, em pacientes tratados na unidade de terapia intensiva (UTI), aumentando o risco de quadros graves (CHEN, J. *et al.*, 2020; LIPPI *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021; SILVA; SILVA, 2022, no prelo).

Nota-se, portanto, que o acometimento multissistêmico da COVID-19 acaba gerando alterações, ainda que inespecíficas, nos parâmetros laboratoriais do paciente, fazendo com que o monitoramento destes auxilie no controle da evolução do paciente e seu prognóstico (FLEURY, 2020; SILVA; SILVA, 2022, no prelo). Contudo, outros métodos se tornam necessários para o diagnóstico da COVID-19, uma vez que tais alterações são consideradas inespecíficas.

6.1.2. Principais métodos diagnósticos da COVID-19

Por se tratar de uma doença que pode evoluir para formas mais graves, o diagnóstico laboratorial se torna crucial para o monitoramento dos pacientes infectados e, conseqüentemente, a intervenção terapêutica adequada ao estado do paciente que ainda está no início dos sintomas (TENDA; ASAF, 2020). Não obstante, o diagnóstico correto auxilia na análise epidemiológica da COVID-19, mas também na identificação de novas cepas virais, a fim de facilitar a tomada de decisão quanto à dispersão viral (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Ainda que o quadro clínico dos pacientes acometidos pela COVID-19 seja variável, o que torna o diagnóstico um desafio em todo o mundo (BORGES; PAIVA, 2021), a detecção do SARS-CoV-2 pode ser realizada a partir de amostras respiratórias, utilizando diferentes metodologias (NETO *et al.*, 2021). Ademais, deve-se destacar que, para que o resultado seja fidedigno, é necessária uma coleta adequada da amostra do paciente, aumentando, assim, a chance de detecção do marcador biológico (LOEFFELHOLZ; TANG, 2020; BORGES; PAIVA, 2021).

No Brasil, a detecção de anticorpos, ou sorologia, é a técnica mais utilizada, uma vez que se trata de uma metodologia mais acessível, rápida e de baixo custo, permitindo a detecção de anticorpos, como as imunoglobulinas A, M e/ou G (IgA, IgM e IgG, respectivamente), produzidos a partir do sétimo dia da doença, através do sangue total, plasma ou soro do paciente (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

Cada imunoglobulina será passível de detecção após um determinado período após o aparecimento dos sintomas, como pode ser observado no Quadro 2, onde a detecção de IgA

parece ser mais sensível do que a de IgM. Além disso, é possível detectar IgG até mesmo após duas semanas da infecção (DIAS *et al.*, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020).

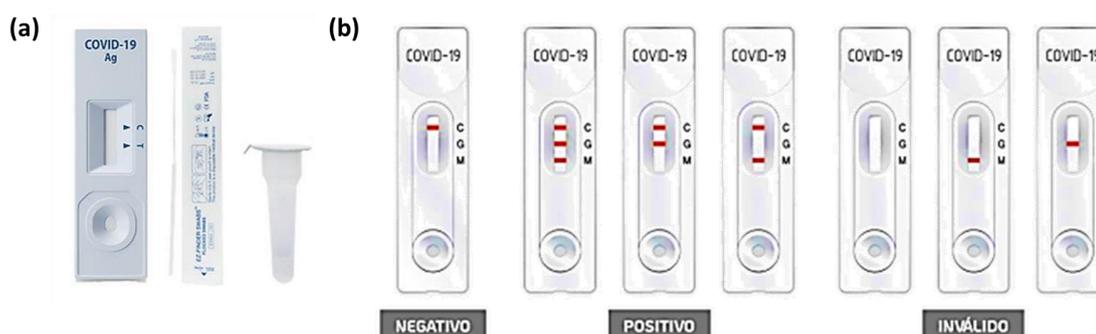
Quadro 02 – Detecção de imunoglobulinas na COVID-19

Imunoglobulina	Positividade (%)	Aparecimento após a manifestação de sintomas
IgA	92,7	~ 5 dias
IgM	85,4	~ 5 dias
IgG	67-78	10 a 18 dias

Fonte: DIAS *et al.*, 2020

Os testes sorológicos também podem ser realizados baseados no princípio da imunocromatografia, onde a reação entre a imunoglobulina e o antígeno produz cor. Utilizando-se de amostras de fluido corporal, tais testes são considerados rápidos por apresentarem uma reação conclusiva em até 30 minutos, ainda assim, esta técnica pode apresentar reação cruzada em indivíduos vacinados, coexistência de outras condições clínicas e até anticorpos por outras infecções, aumentando os riscos de resultados inconclusivos (NOGUEIRA; SILVA, 2020). Na Figura 9, é possível visualizar o kit do teste rápido e os resultados possíveis para a COVID-19.

Figura 09 – Testes rápidos de COVID-19



Legenda: (a) Kit rápido comercializado para identificação do antígeno; (b) Resultados encontrados no teste de anticorpos IgM e IgG. Fonte: CRF-MA (2020)

Ressalta-se, ainda, que a sorologia é mais indicada na fase tardia da doença, após a soroconversão dos anticorpos. Ainda assim, a confirmação de um resultado negativo por sorologia deve ser realizada, tendo em vista a janela imunológica, onde o paciente pode não produzir anticorpos a níveis detectáveis (NOGUEIRA; SILVA, 2020; SILVA; SOUZA, 2022).

No que concerne o diagnóstico clínico, a cultura celular não é indicada como primeira escolha, uma vez que se trata de uma técnica que demanda tempo, contudo, trata-se de um método laboratorial mais eficaz para detectar a presença de partículas virais no interior das células, auxiliando na determinação da infectividade e do potencial de transmissão dos pacientes (RUBIO-PEREZ *et al.*, 2020).

Por outro lado, tendo em vista que o SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelo trato respiratório e, conseqüentemente, sua manifestação mais comum é pulmonar, exames de imagem, como a radiografia de tórax, a tomografia computadorizada e a ultrassonografia pulmonar podem ser adicionadas à lista de métodos diagnósticos para a COVID-19, ainda que os resultados sejam bastante semelhantes a qualquer outra pneumonia comunitária (RODRIGUES *et al.*, 2020; SHI *et al.*, 2020).

A Tomografia axial computadorizada (TAC) do tórax é capaz de identificar lesões mais específicas, ao contrário da radiografia, sendo, portanto, considerada padrão-ouro para avaliação do comprometimento pulmonar, auxiliando na detecção precoce de casos com suspeita clínica (WONG *et al.*, 2003; SOUZA *et al.*, 2021).

Contudo, a ultrassonografia pulmonar se mostrou mais vantajosa, uma vez que sua utilização pode ser à beira do leito e através de apenas um operador, reduzindo os riscos de infecção, além de não emitir radiação e permitir o monitoramento de pacientes que necessitem de exames constantes ou seriados (MORO *et al.*, 2020).

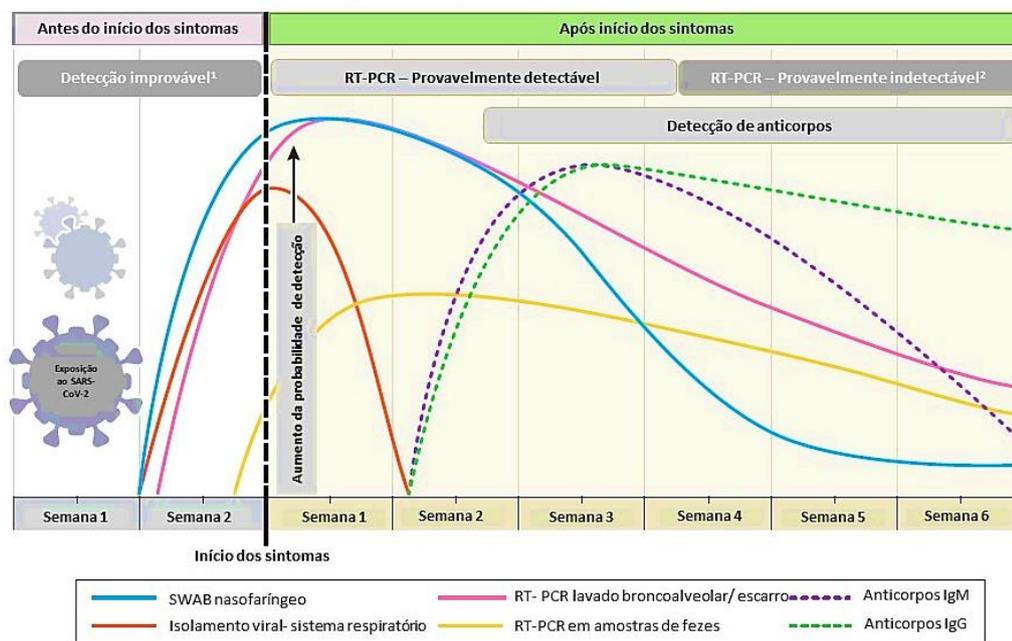
Essas técnicas podem ser realizadas em território brasileiro, quando em função do protocolo implementado pelas unidades de saúde, além de atuarem como ferramentas preditoras de gravidade e prognóstico (ROSA *et al.*, 2020; ALENCAR *et al.*, 2021).

Não obstante, de acordo com a OMS, a transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR, do inglês, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), é o padrão-ouro para o diagnóstico da COVID-19, uma vez que é capaz de detectar o material genético do vírus a partir de diferentes amostras, como o aspirado nasofaríngeo (ANF), swab nasal e oral, além de secreção respiratória do trato inferior, como escarro, lavado traqueal ou broncoalveolar (CHEN, T. *et al.*, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020; NETO *et al.*, 2021).

Por se tratar de uma técnica com alta especificidade e sensibilidade, o RT-PCR é capaz de detectar a presença do SARS-CoV-2 ainda nos primeiros dias de infecção, contudo, a análise do swab de orofaringe se mostra mais propenso a resultados falso-negativos (WANG *et al.*, 2020; NETO *et al.*, 2021), o que torna ímpar, a utilização de outras metodologias.

Sendo assim, a Figura 10 destaca os principais testes diagnósticos e as fases clínicas que podem ser utilizados para a detecção do SARS-CoV-2.

Figura 10 – Apresentação dos testes diagnósticos e maior probabilidade de detecção.



- 1- Detecção ocorre apenas se os pacientes forem acompanhados de forma proativa a partir do momento da exposição
 2- Maior probabilidade de ocorrer um resultado não detectável de RT-PCR com amostras de SWAB nasofaríngeo

Fonte: SETHURAMAN *et al.* (2020)

Além disso, o RT-PCR, quando aliado ao sequenciamento genético do vírus, se torna uma técnica importante para a identificação de novas cepas virais, também chamadas de variantes, permitindo, assim, um acompanhamento mais detalhado do panorama da pandemia.

6.1.3. Variantes do SARS-CoV-2

Todos os vírus podem ser modificados ao longo de seu ciclo infeccioso. Uma das maiores preocupações durante a pandemia tem sido o surgimento das variantes, onde mutações virais podem acarretar a ineficácia das vacinas e medicamentos que estão sendo produzidas e/ou administradas na população, além de aumentar a gravidade da doença e até mesmo afetar a identificação do vírus no diagnóstico (OMS, 2022b).

Em parceria com diversas instituições de pesquisa e autoridades nacionais, em janeiro de 2020, a OMS passou a monitorar as variantes da COVID-19 ao redor do mundo, classificando-as em variantes de interesse (VOI, do inglês, *Variants of interest*) e variantes de preocupação (VOC, do inglês, *Variants of concern*), no intuito de priorizar as pesquisas mundiais durante a pandemia (OMS, 2022b).

As VOI são definidas de acordo com as alterações no genoma que permitem uma espécie de aprimoramento do vírus, como ocorre quando há um surto de casos de uma variante em determinada comunidade, com prevalência crescente e outros impactos epidemiológicos, o que implica em uma maior transmissibilidade e, possivelmente, poderá ser recategorizada para VOC em um futuro próximo (KONINGS *et al.*, 2021; OMS, 2022b).

Contudo, para ser considerada uma variante de preocupação, é necessário que a mesma apresente algum tipo de risco à saúde global, como é o caso das variantes Delta e Ômicron, que estão em estado de alerta no cenário atual do país (REDE GENÔMICA FIOCRUZ, 2022). As VOC podem apresentar um determinado aumento na sua transmissibilidade ou na virulência, mudanças na apresentação clínica da doença, ou até a diminuição da eficácia das medidas protetivas adotadas (KONINGS *et al.*, 2021; OMS, 2022b).

Em casos de variantes com alterações genéticas suspeitas de afetar as características do vírus e com indícios de risco futuro, mas que ainda não apresentam impacto epidemiológico bem detalhado são denominadas de variantes em monitoramento (VUM, do inglês, *Variants under monitoring*). Essas variantes podem evoluir rapidamente e terem sua classificação alterada (OMS, 2022b).

Tais alterações genéticas podem estar relacionadas a diversos fatores, como a própria replicação viral, que pode causar uma alteração não intencional, a sua disseminação mundial, o que faz com que o vírus tenha que se adaptar a novos climas e ambientes, e a intervenção do sistema imunológico, que causa uma pressão seletiva, forçando a adaptação (SANJUAN; DOMINGO-CALAP, 2016; CHAKRABORTY *et al.*, 2021).

No caso da COVID-19, por se tratar de um RNA vírus, há uma probabilidade maior de mutação quando comparado com vírus de DNA, o que favorece a adaptação do SARS-CoV-2, com maior transmissibilidade, podendo originar uma doença mais grave, com redução significativa na resposta imune ou até mesmo a vacinação, o que, consequentemente, reduz a eficácia de tratamentos ou a capacidade de detecção e diagnóstico (KORBER *et al.*, 2020; CHAKRABORTY *et al.*, 2021).

Comparado ao genoma da cepa original, descoberta em Wuhan (China), no final de 2019, o SARS-CoV-2 já apresenta diversas mutações, originando novas cepas e variantes (CHAKRABORTY *et al.*, 2021). A partir disso, o Quadro 3 reúne todas as VOC, VOI e VUM do SARS-CoV-2 descritas pela OMS (OMS, 2022b).

Quadro 03 – Variantes de preocupação, de interesse e em monitoramento do SARS-CoV-2

Nome dado pela OMS	Primeira detecção		Data de designação	Nome científico (Linhagem Pango)
	Região geográfica	Data		
Variantes de preocupação (VOC)				
Alpha	Reino unido	Setembro/2020	18/12/2020	B.1.1.7
Beta	África do Sul	Maior/2020	18/12/2020	B.1.351
Gamma	Brasil	Novembro/2020	11/01/2021	P.1
Delta	Índia	Outubro/2020	11/05/2021	B.1.617.2
Ômicron	Vários países	Novembro/2021	26/11/2021	B.1.1.529
Variantes de interesse (VOI)				
Lambda	Peru	Dezembro/2020	14/06/2021	C.37
Mu	Colômbia	Janeiro/2021	30/08/2021	B.1.621
Variantes em monitoramento (VUM)				
-	Vários países	Janeiro/2021	02/06/2021	B.1.1.318
-	África do Sul	Maior/2021	01/09/2021	C.1.2
-	Vários países	Setembro/2021	22/11/2021	B.1.640
Epsilon	Estados unidos	Março/2020	05/03/2021	B.1.427 B.1.429
Zeta	Brasil	Abril/2020	17/03/2021	P.2
Eta	Vários países	Dezembro/2020	17/03/2021	B.1.525
Theta	Filipinas	Janeiro/2021	24/03/2021	P.3
Iota	Estados unidos	Novembro/2020	24/03/2021	B.1.526
Kappa	Índia	Outubro/2020	04/04/2021	B.1.617.1

Fonte: PARUMS (2021); OMS (2022b)

A OMS segue rastreando tais variantes, sempre com uma atenção redobrada para as VOC, que serão brevemente descritas a seguir.

6.1.3.1. Variante Alpha (B.1.1.7)

Trata-se da primeira variante de preocupação descrita pela OMS. A variante que recebe o nome de Alpha (α) surgiu no Reino Unido em setembro de 2020, sendo responsável pelo aumento do número de infecções em diferentes partes da Inglaterra e rapidamente se espalhando pelo mundo. Por apresentar uma rápida disseminação, a variante B.1.1.7 ocasionou um aumento considerável na mortalidade diária (OMS, 2022b).

Volz e sua equipe relatam que esta variante apresenta uma taxa de transmissibilidade muito maior do que a cepa original do SARS-CoV-2 (VOLZ *et al.*, 2021). Além disso, também está vinculada aos casos e hospitalizações por COVID-19 em jovens (DUONG, 2021). De acordo com Duong (2021), a vacina AstraZeneca, produzida em parceria com a Universidade de Oxford e que é produzida no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), foi capaz de prevenir cerca de 70% dos casos sintomáticos da doença causada pela variante alfa, enquanto a Pfizer alcançou 90% de eficácia, ainda que seja resistente à neutralização por anticorpos (GRAHAM *et al.*, 2021).

6.1.3.2. Variante Beta (B.1.351)

A variante Beta (β) foi identificada pela primeira vez na África do Sul, em maio de 2020, sendo vinculada ao aumento de mortes em pacientes hospitalizados da região e se espalhando rapidamente pelo mundo, dada a sua alta infectividade (OMS, 2022b).

Essa variante apresenta mutações em sua proteína spike, o que pode favorecer seu escape do sistema imunológico, o que, conseqüentemente, acaba reduzindo a eficácia das vacinas para essa variante, sendo necessário duas doses para uma eficácia maior que 60% de todas as vacinas elaboradas para casos moderados e severos (DUONG, 2021).

6.1.3.3. Variante Gamma (P.1)

Definida como variante P.1, sua primeira aparição foi no Brasil, em novembro de 2020, sendo a responsável pela segunda onda da COVID-19 no país, com uma taxa de infecção extremamente alta (CHAKRABORTY *et al.*, 2021; OMS, 2022b). Não obstante, a variante Gamma (γ) também desencadeou processos de reinfecção em diversos estados do Brasil (CHAKRABORTY *et al.*, 2021). A P.1 apresenta diversas mutações em sua estrutura, algumas já identificadas em variantes anteriores, o que favoreceu sua transmissibilidade e infecciosidade, bem como seu escape das defesas imunológicas, ainda que vacinas como a AstraZeneca tenham capacidade de estimular o sistema imune contra essa variante, principalmente em idosos (CHAKRABORTY *et al.*, 2021; HITCHINGS *et al.*, 2021).

6.1.3.4. Variante Delta (B.1.617.2)

Encontrada pela primeira vez na Índia, em outubro de 2020, e reportada em mais de 80 países, a variante Delta (δ) se apresentou como uma variante altamente transmissível, cerca de 50% mais que a variante alpha, sendo responsável pela segunda onda de contaminação em seu país de origem (ALEXANDAR *et al.*, 2021; DUONG, 2021). Além de se mostrar capaz de causar sintomas mais graves da COVID-19, quando comparada às cepas anteriores, essa variante apresenta maior taxa de mortalidade, principalmente em indivíduos não vacinados (ALEXANDAR *et al.*, 2021).

Para esta variante, duas doses da vacina apresentaram maior impacto na proteção contra a doença, quando comparado à variante Alpha, onde para a variante B.1.1.7, houve um aumento da proteção em 39% (de 48,7% para 87,7%), enquanto, para a B.1.617.2, o aumento foi de quase 50% (de 30,7% para 79,6%, ou 48,9%). Uma vez que a eficácia da vacina, quando se compara a variante alpha com a variante delta, seja menor que 10%, reforça-se a necessidade da vacinação completa dos indivíduos para uma proteção adequada contra as novas variantes da COVID-19 (BERNAL *et al.*, 2021).

6.1.3.5. Variante Ômicron (B.1.1.529)

Em novembro de 2021, uma nova variante do SARS-CoV-2 foi detectada na África do Sul e anunciada pela OMS. Denominada variante Ômicron (O), a cepa B.1.1.529 rapidamente se tornou uma variante de preocupação, se espalhando facilmente pelo mundo e apresentando mais de 30 mutações na proteína spike, que é responsável pela interação do vírus com a célula humana (CHEN *et al.*, 2022; CDC COVID, 2021).

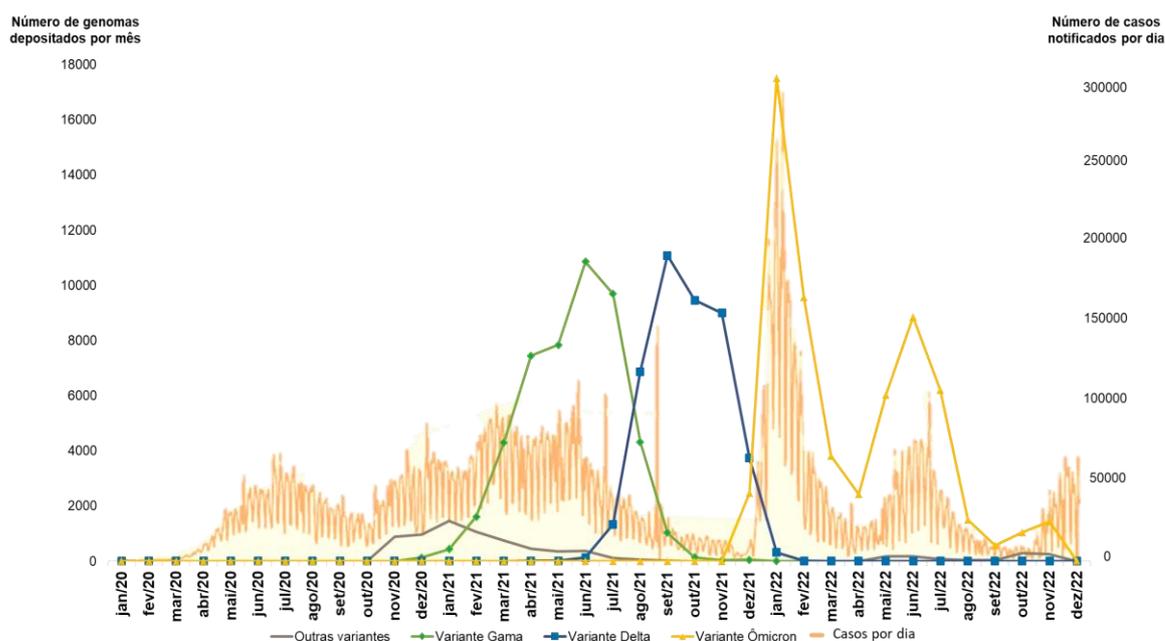
A B.1.1.529 se mostrou capaz de escapar da neutralização de anticorpos produzidos após duas doses da vacina Pfizer, infectando, portanto, indivíduos com o esquema vacinal completo (COLLIE *et al.*, 2021). Em contrapartida, o estudo de Zhang e sua equipe (2022), demonstrou que um reforço vacinal, após as duas doses do esquema proposto inicialmente, induz uma resposta imune capaz de se contrapor à variante ômicron.

Desde seu surgimento no Brasil, em dezembro de 2021, a variante B.1.1.529 se tornou majoritária nos casos de COVID-19 no país, principalmente no Rio de Janeiro, onde, até novembro de 2022, cerca de 10 linhagens (subvariantes) da variante Ômicron foram identificadas e sequenciadas. Fortalecendo sua classificação como VOC, as novas linhagens se mostraram mais transmissíveis e com diferentes mecanismos de escape das defesas do sistema imunológico (DUONG, 2021; CHEN *et al.*, 2022; REDE GENÔMICA FIOCRUZ, 2022).

Atualmente, a preocupação é pela linhagem XBB 1.5, popularmente conhecida como subvariante Kraken, identificada em novembro de 2022, cuja transmissibilidade e risco de reinfecção são maiores do que a cepa original da variante Ômicron, onde o primeiro caso brasileiro foi registrado em janeiro de 2023, no interior de São Paulo (OMS, 2022c; CNN Brasil, 2023a).

Neste contexto, destaca-se o fato de que as variantes do SARS-CoV-2 apresentam maior afinidade ao receptor celular, favorecendo sua transmissão, e uma melhor resistência aos anticorpos neutralizantes, aumentando a virulência de tais cepas e contribuindo para casos de reinfecção (MICHELON, 2021). Visto isso, a Figura 11 traz uma comparação entre o número de casos diários da COVID-19 no Brasil e o número de genomas depositados mensalmente.

Figura 11 – Comparação entre o número de casos diários e as variantes do SARS-CoV-2



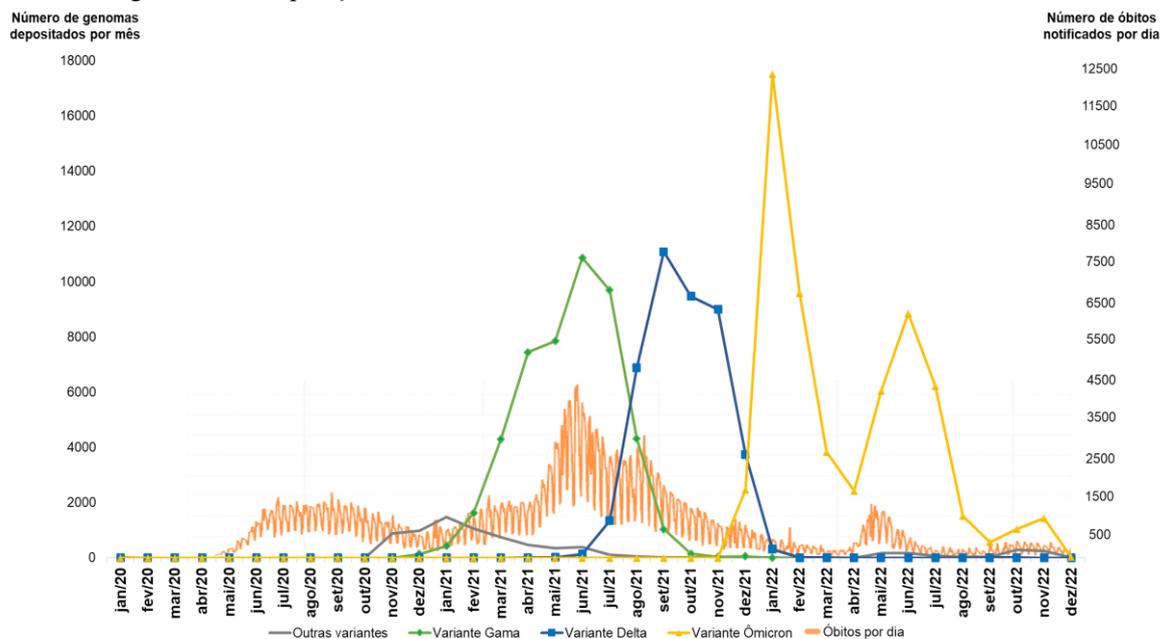
Fonte: A autora (2022)

É possível perceber um aumento no número de casos da doença concomitante ao surgimento das variantes identificadas como outras, englobando as variantes Alfa e Beta, seguido da variante Gama. Contudo, o maior destaque está relacionado à variante ômicron, que elevou consideravelmente o número de casos no que podemos identificar cerca de três ondas da doença, ocorrendo entre dezembro de 2021 e dezembro de 2022.

Além disso, as três ondas da variante ômicron podem englobar casos de reinfecção, tendo em vista a capacidade desta cepa em escapar das defesas do organismo e,

consequentemente, infectar indivíduos previamente imunizados. Ainda assim, estas mutações no genoma viral tornaram o SARS-CoV-2 menos letal, conforme Figura 12, onde a curva com o maior pico no número de óbitos associados à COVID-19 pode ser diretamente relacionada à variante Gama, enquanto que a variante ômicron apresenta uma curva mais achatada em todas as suas três ondas.

Figura 12 – Comparação entre o número de óbitos diários e as variantes do SARS-CoV-2



Fonte: A autora (2022)

Contudo, ressalta-se que altas taxas de letalidade fazem com que a circulação do vírus seja reduzida, tendo em vista a eliminação do hospedeiro que seria o principal transmissor da doença, diminuindo a difusão de cepas virais e selecionando as mais transmissíveis e menos letais, como ocorreu com o Ebola (KANTOR *et al.*, 2021). Este mesmo comportamento é identificado na variante Ômicron, que aumentou exponencialmente o número de casos da COVID-19, mas sem uma letalidade elevada.

Sendo assim, por se tratar de um vírus de alta transmissibilidade e facilmente mutável, cujo impacto na saúde pública ainda não é totalmente esclarecido, estratégias de prevenção se tornaram necessárias para a contenção da disseminação viral no país.

6.2. MEDIDAS DE PREVENÇÃO AO CONTÁGIO POR COVID-19 NO BRASIL

A elevada infectividade do SARS-CoV-2 e o conseqüente crescimento no número de casos e óbitos relacionados à COVID-19 fizeram com que intervenções não farmacológicas (INF) fossem adotadas para deter a transmissão do vírus e controlar a curva da doença, incluindo medidas sociais e individuais, que são implementadas conforme a situação epidêmica (GARCIA, 2020). Sendo assim, podemos dividir a resposta à pandemia em quatro fases principais, conforme a medida implementada e seu objetivo (WERNECK; CARVALHO, 2020).

A primeira fase, denominada contenção, se inicia antes mesmo do registro de casos em um determinado país ou região, baseando-se na identificação de possíveis infectados que estão vindo do exterior, buscando, assim, evitar ou postergar a disseminação do patógeno (NASCIMENTO *et al.*, 2020; WERNECK; CARVALHO, 2020).

Após a instalação da transmissão no país, a segunda fase, também chamada de mitigação, é declarada, visando diminuir os níveis de transmissão da doença, principalmente, entre os grupos de maior risco (NASCIMENTO *et al.*, 2020; WERNECK; CARVALHO, 2020). De forma geral, as medidas de mitigação podem ser subdivididas em medidas de restrição de movimento, de saúde pública, socioeconômicas e de governança, distanciamento social e de confinamento (do inglês, *lockdown*) (Anexo 1), sendo acompanhadas de uma redução do contato social, como o isolamento vertical, onde apenas indivíduos do grupo de risco se mantêm em isolamento domiciliar (FIOCRUZ, 2020; HOUVESSOU *et al.*, 2021).

Contudo, uma vez que tais medidas de mitigação não sejam efetivas, é instaurada a fase de supressão, onde medidas mais radicais são implementadas, como o confinamento geral da população, também chamado de isolamento horizontal, visando evitar o colapso do sistema de saúde, adiando o aumento expressivo no número de casos até que seja possível realizar o diagnóstico adequado e/ou a utilização de medidas preventivas, como a vacinação (WERNECK; CARVALHO, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Por fim, a fase de recuperação é declarada, onde a evolução da epidemia é baixa e o número de casos e óbitos é controlado, levando a uma reestruturação da sociedade para o retorno gradativo à normalidade (WERNECK; CARVALHO, 2020).

Não obstante, ressalta-se que, para um controle adequado do estado pandêmico, é necessário o uso combinado de estratégias não farmacológicas, restringindo, gradualmente, a transmissão viral, como ocorreu inicialmente na China (GARCIA, 2020). Tendo em vista que não houve uma padronização de resposta ao enfrentamento à pandemia de COVID-19

ao redor do mundo (HOUESSOU *et al.*, 2021), a seguir serão abordadas as principais medidas de supressão e mitigação adotadas no Brasil.

6.2.1. Medidas coletivas

6.2.1.1. Distanciamento social e *lockdown*

Visando diminuir ou interromper o ciclo de transmissão viral e, conseqüentemente, o reduzir o número de acometidos pela COVID-19, além de desafogar os serviços públicos de saúde, a primeira medida implementada no Brasil, assim como em outros países, foi o distanciamento social (SOUZA *et al.*, 2021).

No Brasil, a tomada de decisão quanto à adoção e/ou flexibilização do distanciamento social ficou a cargo de cada estado, município e distrito federal, baseando-se no monitoramento de cada região quanto ao número de casos e óbitos da COVID-19 (SOUZA *et al.*, 2021). Tais medidas podem ser agrupadas em seis categorias principais, como mostra o Quadro 4, as quais foram implementadas gradativamente nos estados brasileiros.

Quadro 04 – Medidas de distanciamento social

Categoria	Descrição
Suspensão de eventos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensão de eventos públicos e/ou privados e atividades culturais, de lazer, religiosos e esportivos.
Suspensão de aulas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensão de atividades educacionais, sejam elas públicas ou privadas, incluindo creches, ensino infantil, fundamental, médio e superior.
Isolamento vertical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regime especial de trabalho (teletrabalho/home office/trabalho remoto) para funcionários que estão nos grupos de risco para a COVID-19, como idosos (idade \geq 60 anos), gestantes ou lactantes e/ou portadores de doenças crônicas.
Paralisação econômica (plena ou parcial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensão do atendimento ao público nos serviços públicos não essenciais e/ou orientação para teletrabalho dos servidores; ▪ Fechamento de centros comerciais, academias ou centros de esportes privados; ▪ Suspensão do funcionamento de estabelecimentos alimentícios, incluindo proibição de atendimento ao público presencial e/ou consumo no local; ▪ Suspensão do atendimento ao público de prestadores de serviços e demais estabelecimentos comerciais não essenciais; ▪ Suspensão de atividades industriais não essenciais.
Restrição do transporte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensão ou restrição da circulação do transporte intermunicipal e/ou interestadual de qualquer modalidade.
Isolamento horizontal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recomendação de quarentena para toda a população.

Fonte: SILVA *et al.*, 2020a.

Ao menos quatro categorias foram implementadas em todas as unidades federativas do Brasil, onde, inicialmente, instaurou-se a suspensão de eventos, a quarentena dos grupos de risco e a suspensão das aulas, contudo, o isolamento horizontal foi a última medida a ser tomada, tendo em vista os receios da população quanto à sua implicação nos âmbitos econômicos, sociais e psicológicos (SILVA *et al.*, 2020a; WERNECK e CARVALHO, 2020).

Não obstante, países que adotaram medidas de distanciamento social apresentaram um declínio mais rápido nas curvas da doença, principalmente quando associada à quarentena de indivíduos infectados, destacando a relevância de tais medidas para o controle da pandemia (AQUINO *et al.*, 2020; CANDIDO *et al.*, 2020; COWLING; AIELLO, 2020; COURTEMANCHE *et al.*, 2020; ECDC, 2020; NUSSBAUMER-STREIT *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020a; HOUVESSOU *et al.*, 2021).

Destaca-se também a necessidade de um manejo adequado para a implementação do distanciamento social, pois o mesmo deve ser mantido até que os efeitos epidemiológicos desejados sejam obtidos, sem maiores prejuízos no que concerne a situação econômica e social do país em questão, como desemprego, sobrecarga de trabalho, quadros de doenças mentais, como depressão e ansiedade, e até mesmo aumento no número de casos de violência doméstica (COWLING *et al.*, 2020; MORAES, 2020; NICOLE *et al.*, 2020; TORALES *et al.*, 2020).

Além disso, tal fato pode levar à baixa adesão da população que, por sua vez, é extremamente prejudicial, uma vez que a mesma acaba levando à flexibilização da medida antes do tempo necessário, revertendo o quadro epidemiológico e agravando ainda mais a situação (MORAES, 2020; SILVA *et al.*, 2020a).

6.2.2. Medidas individuais

Sabendo que a transmissão do SARS-CoV-2 se dá, principalmente, pelo contato com gotículas contaminadas, produzidas por via oral e/ou nasal, durante a respiração, fala, tosse ou espirro, e a emergência de sua disseminação em todo o mundo, diversas medidas de proteção individual também foram propostas, incluindo a lavagem das mãos, uso de álcool 70% e máscaras de proteção facial, além da etiqueta respiratória, que envolve o ato de cobrir a boca com o antebraço ao tossir e/ou espirrar (ORTELAN *et al.*, 2021).

6.2.2.1. Máscaras faciais

Sendo um hábito comum em países asiáticos, as máscaras faciais se tornaram uma das estratégias adotadas durante a pandemia da COVID-19, buscando evitar a disseminação

de partículas virais através de gotículas contaminadas (MARTINELLI *et al.*, 2021).

Segundo Garcia (2020), na China, o uso massivo de máscaras foi e é crucial para a supressão da pandemia, inclusive por pessoas assintomáticas, ainda que a OMS não considerasse uma prática a ser recomendada, tendo em vista a falta de evidências científicas que comprovassem sua eficácia em tais casos, além do perigo iminente de um relaxamento de outras medidas protetivas dada a falsa sensação de segurança da população (OMS, 2021b). Contudo, de acordo com Zhao e Knobel (2021), os chineses apresentam maior aptidão ao uso constante de máscaras do que a população europeia de forma geral, o que corrobora para com o enfrentamento à COVID-19.

Apesar disso, tratando-se de uma doença nova, cujas medidas de enfrentamento ainda estão sendo devidamente esmiuçadas, o uso de máscaras faciais fora extremamente recomendado para a população de uma forma geral, uma vez que estas podem ser consideradas barreiras físicas, limitando a transmissão de gotículas à curta distância (LAI *et al.*, 2012; GARCIA, 2020).

Dentro desta perspectiva, máscaras cirúrgicas descartáveis e respiradores, como as máscaras não-petrolíferas de 95% de eficiência (N95) e as peças faciais filtrantes do tipo 2 (PFF2), foram amplamente comercializadas, levando a uma escassez destes equipamentos de proteção individual (EPI), fazendo com a OMS elaborasse um guia para a fabricação de máscaras caseiras, cuja utilização é recomendada a partir dos cinco anos de idade (AFRO OMS, 2020; FISCHER *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Ressalta-se ainda que as máscaras de pano são as mais utilizadas, principalmente na população pobre, tendo em vista seu baixo custo e facilidade de aquisição, enquanto máscaras cirúrgicas descartáveis e respiradores se tornam mais prevalentes conforme o aumento no nível socioeconômico do indivíduo (JACQUES *et al.*, 2022). Tal fato pode estar associado, principalmente, à obrigatoriedade do uso de máscaras em locais públicos, como lojas e supermercados, estipulado pelo governo ainda em 2020, onde a população estaria sujeita a multas (TJDFT, 2020).

Ma e sua equipe (2020) também avaliaram a eficácia das máscaras faciais, através de um sistema automatizado que reproduzia a respiração humana, avaliando a capacidade das máscaras caseiras e cirúrgicas em impedir a disseminação do SARS-CoV-2. De acordo com os autores, as taxas de bloqueio do vírus foram de até 95% para as máscaras de tecido, enquanto as máscaras cirúrgicas chegaram a 97% (MA *et al.*, 2020).

Estes resultados corroboram para com os de Mello e sua equipe (2022), que também abordaram a efetividade das máscaras faciais para bloquear a transmissão do SARS-CoV-2,

onde os autores identificaram uma redução na carga viral de até 1000 cópias de RNA por mililitro de amostra, comparando o swab de nasofaringe com as máscaras faciais. Ademais, os autores também relataram que a carga viral foi maior nas máscaras de usuários do sexo masculino, além de identificarem valores maiores de cópias virais na análise do swab de indivíduos assintomáticos (MELLO *et al.*, 2022).

Estudos realizados em diferentes países também destacaram a importância das máscaras faciais, combinadas ao distanciamento social para o controle da pandemia, acarretando a diminuição das taxas de infecção por COVID-19, além de reduzir os números de internações e mortes em todo o mundo (BUNDGAARD *et al.*, 2020; CHOI; KI, 2020; CHU *et al.*, 2020; MITZE *et al.*, 2020; ADJODAH *et al.*, 2021; CANDEVÍR *et al.*, 2021; CLAPHAM; COOK, 2021; MELLO *et al.*, 2022). Contudo, Tan e colaboradores (2021) destacaram, em seu estudo, que indivíduos que apresentavam sintomas como tosse e/ou espirros eram menos adeptos ao uso de máscaras, o que favorece a disseminação do SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, aumenta o risco de mutações virais e o surgimento de novas variantes.

Não obstante, a adesão da população se mostrou um grande desafio, tendo em vista as reclamações da população quanto ao aparecimento de erupções cutâneas e acnes, além de relatos referentes à sensação de sufocamento, dificuldade ao respirar, desmaios e o desconforto físico em orelhas e narizes (COTRIN *et al.*, 2020; GOSADI *et al.*, 2021; HE *et al.*, 2021).

Ainda assim, o estudo de He e sua equipe (2021) abordou diferentes justificativas referentes à não adesão da população, como mostra o Quadro 5.

Quadro 05 - Principais categorias de preocupações ou justificativas para se opor ao uso da máscara

Categoria	Descrição das crenças e percepções	Proporção (N=500)
Desconforto físico ou efeitos negativos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Percepção ou experiência de desconforto ou efeitos negativos como resultado do uso da máscara; ▪ Usar máscara causaria danos ao sistema imunológico. 	30,6%
Falta de eficácia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O uso de máscaras não é eficaz ou nem sempre é eficaz; ▪ Existem alternativas melhores. 	27,4%
Medida desnecessária ou inapropriada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indivíduos saudáveis, crianças e/ou com certas condições de saúde não devem usar máscaras; ▪ As máscaras não são necessárias ao ar livre ou quando o distanciamento social é praticado. 	17%
Crenças políticas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As políticas obrigatórias infringem a liberdade pessoal; ▪ Mandatos de máscaras são politizados e são táticas de manipulação de certos políticos e grupos de interesses especiais. 	12,2%
Falta de cultura de uso de máscara	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Há conotações negativas associadas ao uso de máscaras, como aparência estranha, criminosa ou reflexo de pânico e medo. 	9,6%
Coronavírus não é uma ameaça séria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O coronavírus não é uma ameaça séria, ou não é tão sério quanto o que o governo sugere e, portanto, o uso generalizado de máscaras é uma reação exagerada. 	3,2%

Fonte: HE *et al.*, 2021

Isso fez com que muitos indivíduos não utilizassem a máscara ou o faziam de forma incorreta, penduradas no queixo, sem cobrir a face (nariz e boca) e/ou ajustando o material incorretamente, além de relatarem uma redução na higienização das mãos (TAN *et al.*, 2021; COSTA *et al.*, 2022), outra medida relevante que fora implementada em todo o mundo.

6.2.2.2. Higienização de superfícies e lavagem de mãos

Diversas doenças podem ser evitadas através de procedimentos de higienização, como é o caso da COVID-19, onde as mãos podem ser consideradas uma das principais vias de contágio, seja pelo contato com pessoas infectadas ou superfícies contaminadas (SEQUINEL *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.*, 2021). Por sua vez, a lavagem correta das mãos é capaz de impedir o ciclo de transmissão do SARS-CoV-2 e reduzir o risco de infecção em até 44% (ALEDORT *et al.*, 2007; MEDEIROS *et al.*, 2021).

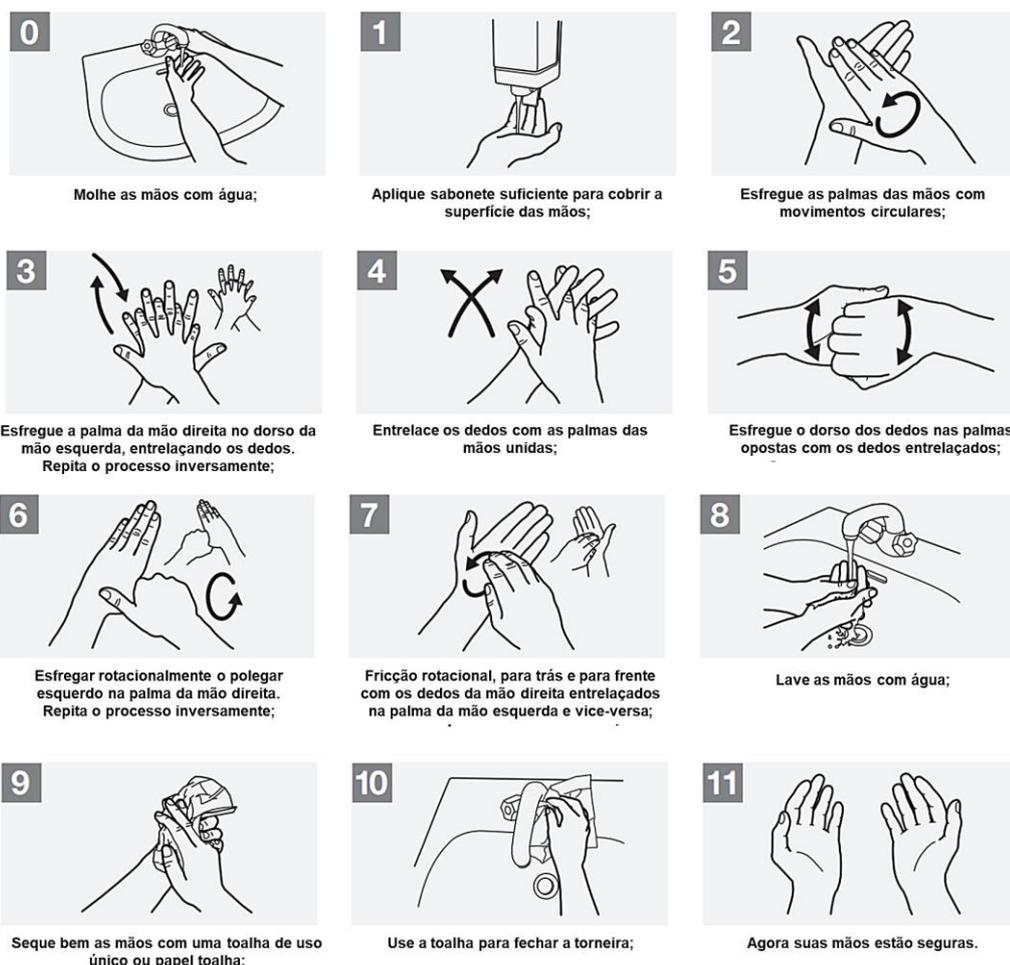
O mais recomendado é que seja utilizada água e sabão para as mãos e desinfetantes a base de álcool, principalmente etanol e isopropil, para superfícies (SEQUINEL *et al.*,

2020). Enquanto os álcoois são capazes de desnaturar proteínas, os sabonetes interagem diretamente com o envelope do vírus, ocasionando uma ruptura na integridade da estrutura do microrganismo e, conseqüentemente, inativando-o (FERNANDES *et al.*, 2022; FIRMINO *et al.*, 2022).

Não obstante, os desinfetantes alcoólicos se mostram mais viáveis para a população, uma vez que podem ser carregados e disponibilizados em ambientes, através de frascos e dispensadores (SEQUINEL *et al.*, 2020). Sendo assim, em casos em que não é possível realizar a lavagem de mãos com água e sabão, é viável utilizar desinfetantes que contenham entre 60% e 70% de álcool, ainda que seja uma prática menos efetiva, principalmente na presença de sujidades (SEQUINEL *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.*, 2021; FREITAS *et al.*, 2022).

Além disso, tais dados fazem com que seja crucial difundir a maneira adequada para higienização de mãos e superfícies, uma vez que sua eficácia está intimamente relacionada à adesão da população. Ressalta-se que a higienização deve ser realizada por, pelo menos, vinte segundos, tanto para sabão quanto para o álcool (MEDEIROS *et al.*, 2021). O procedimento recomendado pela Organização Mundial de Saúde para a lavagem das mãos pode ser encontrado na Figura 13.

Figura 13 – Procedimento para lavagem das mãos com água e sabão



Fonte: OMS, 2009.

Cabe ressaltar que o álcool pode estar presente em formulações, como desinfetantes, géis, cremes, toalhetes e líquidos, onde a capacidade de destruição da estrutura viral está diretamente relacionada à sua concentração. Contudo, em concentrações muito elevadas, acima de 80%, há uma menor eficácia na desnaturação proteica, tendo em vista que se trata de um processo facilitado em ambientes hidrofílicos (RAMOS; FERNANDES, 2020).

Outro ponto que merece destaque é a higienização de fômites³, principalmente em locais cuja contaminação viral pode ser intensa, como habitações de indivíduos infectados, serviços de saúde, hospitais, lojas e supermercados, ou seja, superfícies que são constantemente tocadas (MEDEIROS *et al.*, 2021; MEYEROWITZ *et al.*, 2021), onde, inicialmente, é recomendada a higienização utilizando água e sabão para remover sujidades e, em seguida, deve-se realizar uma nova limpeza utilizando desinfetantes (MEDEIROS *et al.*, 2021).

³ Fômites são objetos ou superfícies que, ao entrar em contato com agentes infecciosos, pode alojá-los e permitir a sua transmissão (ABL, 2022).

Neste caso, o uso de álcool 70% e de água sanitária, mais especificamente o hipoclorito de sódio 0,1%, se tornam primordiais, onde o primeiro deve ser utilizado na higienização de superfícies menores e equipamentos comuns, como compras e produtos básicos de saúde, e o segundo, em grandes superfícies, como pisos, portas e paredes (SEQUINEL *et al.*, 2020; MEDEIROS *et al.*, 2021).

Apesar disso, diversos estudos abordam efeitos adversos relacionados à higienização constante das mãos, onde a pele entra em contato com produtos abrasivos e irritantes, ocasionando as chamadas dermatites de contato (SOUZA *et al.*, 2022), cujos principais relatos envolvem lesões cutâneas, eczemas, ressecamento, descamação, fissuras, irritações e queimaduras, bolhas e até rachaduras (DAYE *et al.*, 2020; ERDEM *et al.*, 2020; KENDZIORA *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2020; PEI *et al.*, 2020; KIELY *et al.*, 2021). Nestes casos, o mais indicado é fazer uso de desinfetantes com base glicerizada e utilização, após a higienização, de cremes hidratantes. Caso a situação se mantenha e agrave, faz-se necessária uma intervenção dermatológica acompanhada por um profissional de saúde adequado (SOUZA *et al.*, 2022).

Ressalta-se, então, a importância da orientação adequada de toda a população para que, além da chamada etiqueta respiratória, onde os indivíduos passam a cobrir a boca ao tossir e/ou espirrar, ou ajustar a máscara corretamente, seguido da higienização das mãos (BELL *et al.*, 2006), haja uma melhor adesão e adequação dos procedimentos para evitar a transmissão do vírus sem maiores consequências à saúde.

6.3. IMPACTO DA VACINAÇÃO

Diante da disseminação exacerbada do SARS-CoV-2 em todo o mundo, a aceleração das vacinas foi proposta, acarretando uma corrida pelo desenvolvimento de uma vacina que fosse capaz de cobrir a imunização global (SILVA; NOGUEIRA, 2020; DOMINGUES, 2021). Salienta-se que a produção das vacinas contra a COVID-19 iniciou ainda em 2020, no início da pandemia, logo após o sequenciamento do genoma viral (SILVA; NOGUEIRA, 2020; OLIVEIRA, 2022).

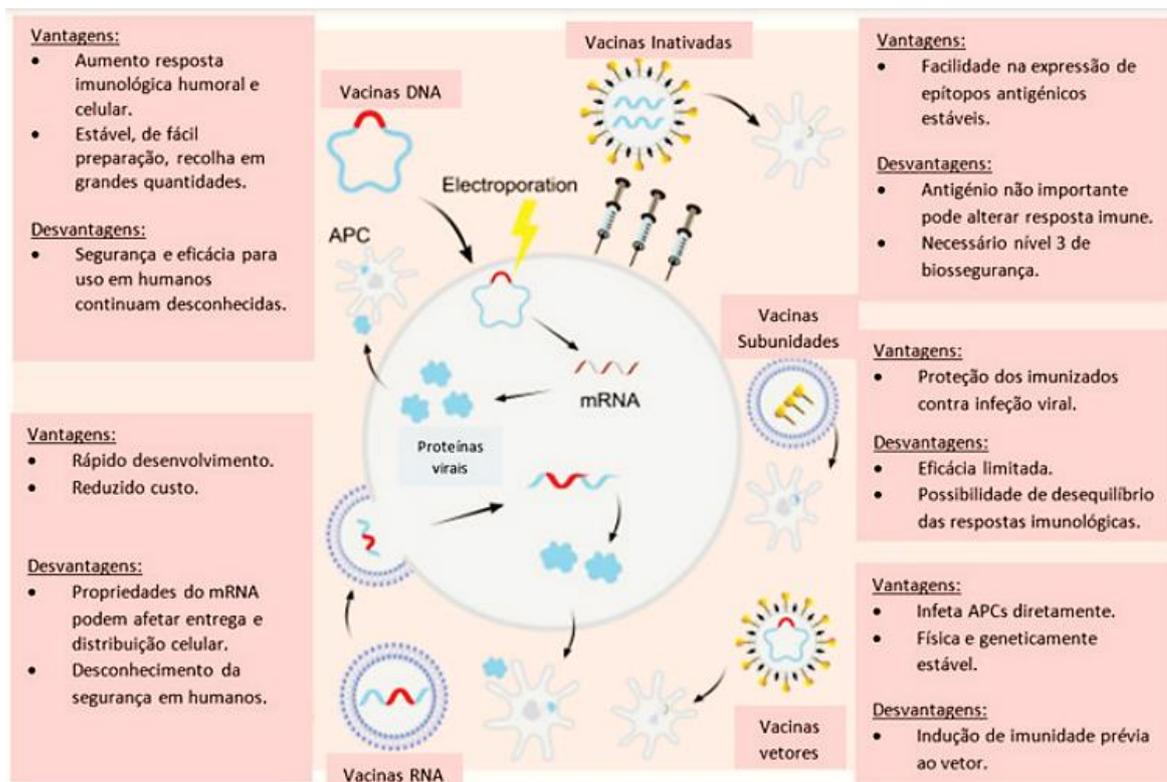
No Brasil, a campanha de vacinação contra a COVID-19 foi iniciada em janeiro de 2021, buscando diminuir não só o número de casos e internações por gravidade, mas, principalmente, o número de óbitos da doença em todo o país e, a fim de acelerar tais objetivos, foram elencados grupos prioritários para vacina através do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (PNO) (BRASIL, 2022a).

De acordo com o Ministério da saúde, quase 400 mil doses da vacina contra o novo coronavírus já foram aplicadas, fazendo com que a cobertura vacinal total da população alcance mais de 85% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022a). Atualmente, o desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 é baseado em cinco tecnologias. São elas:

- **Vacinas de vírus inativados** – Tecnologia tradicional para a produção de vacinas, onde o vírus é inativado através de agentes químicos ou físicos. Ex: Vacina contra a raiva, poliomielite (injetável) e gripe (SILVA; NOGUEIRA, 2020; SILVA; ALMEIDA, 2021);
- **Vacinas de vírus atenuados** – Neste caso, o vírus se mantém ativo, ainda que seja incapaz de causar doença. Contudo, casos de reversão são comuns, como é o caso da vacina da febre amarela. Ex: Vacina contra poliomielite (oral), rubéola e sarampo (SILVA; NOGUEIRA, 2020; SILVA; ALMEIDA, 2021);
- **Vacinas de vetor viral** – Também chamadas de vacinas vetoriais, estas vacinas se baseiam na utilização de vírus recombinantes para o transporte de genes ou antígenos do vírus alvo, permitindo uma ativação da resposta imunológica adequada para a doença. Geralmente, os adenovírus são utilizados como recombinantes (SILVA; NOGUEIRA, 2020; SILVA; ALMEIDA, 2021). Ex: Vacina Oxford Covishield contra COVID-19 (ANVISA, 2022);
- **Vacinas baseadas em subunidades ou fragmentos virais** – O uso de fragmentos virais ou partículas semelhantes ao patógeno-alvo são responsáveis por ativar a resposta imunológica do hospedeiro, mesmo que não sejam infecciosas. Ex: Vacinas da Hepatite B e do Papilomavírus humano (HPV) (SILVA; NOGUEIRA, 2020; SILVA; ALMEIDA, 2021);
- **Vacinas de RNA/DNA** – Sendo destaque na produção de imunizantes, o uso do material genético do vírus é amplamente estudado, uma vez que apresenta rápido desenvolvimento, baixo custo e alta potência. Enquanto as vacinas de DNA permitem que antígenos virais sejam codificados pela célula hospedeira, as vacinas de RNA mensageiro (mRNA, do inglês, *Messenger RNA*) favorecem a produção de antígenos virais ainda no citoplasma. Contudo, apresentam mais relatos sobre reações adversas leves e moderadas (SILVA; ALMEIDA, 2021). Ex: Vacina da Comirnaty (Pfizer) contra a COVID-19 (ANVISA, 2022).

Os mecanismos tecnológicos das vacinas supracitadas estão ilustrados na Figura 14, com suas respectivas vantagens e desvantagens.

Figura 14 – Tipos de vacina, vantagens e desvantagens.



Fonte: SILVA; ALMEIDA (2021)

Ao todo, cinco vacinas foram devidamente aprovadas pela ANVISA e disponibilizadas em todo o território nacional na campanha de vacinação contra o SARS-CoV-2 (ANVISA, 2022). Sendo assim, o Quadro 6 destaca o esquema vacinal indicado para estes imunizantes.

Quadro 06 – Vacinas aprovadas pela ANVISA e o esquema vacinal indicado

Vacinas aprovadas pela ANVISA								
Vacina (Fabricante)	Data de registro	Tecnologia	Esquema vacinal inicial		Reforço vacinal			
			Doses recomendadas	Intervalo entre as doses	Primeiro reforço (1° DR)	Imunizante recomendado para o reforço	Segundo reforço (2° DR)	Imunizante recomendado para o reforço
Comirnaty® (Pfizer/Wyeth)	23/02/2021	RNA mensageiro sintético	Duas doses***	21 dias	6 meses	Comirnaty, Covishield ou Janssen	4 meses	Comirnaty bivalente
Comirnaty® Bivalente* (Pfizer)	22/11/2022**	RNA mensageiro sintético	Indicada como dose de reforço.		3 meses	Não se aplica.	3 meses	Não se aplica.
CoronaVac (Butantan)	17/01/2021**	Antígeno do vírus inativado	Duas doses	Entre 2 e 4 semanas	4 meses	Comirnaty, Covishield ou Janssen	4 meses	Comirnaty bivalente
Vacina Janssen (Janssen-Cilag)	05/04/2022	Vetor de adenovírus sorotipo 26 (Ad26)	Dose única	Não se aplica.	2 meses	Comirnaty, Covishield ou Janssen	4 meses	Comirnaty bivalente
Oxford Covishield (AstraZeneca/Fiocruz)	12/03/2021	Vetor de adenovírus recombinante	Duas doses	Entre 4 e 12 semanas	6 meses	Comirnaty, Janssen ou Covishield	4 meses	Comirnaty bivalente

* Comirnaty® Bivalente BA.1 ou Comirnaty® Bivalente BA.4/BA.5.

** Registro aprovado para uso emergencial

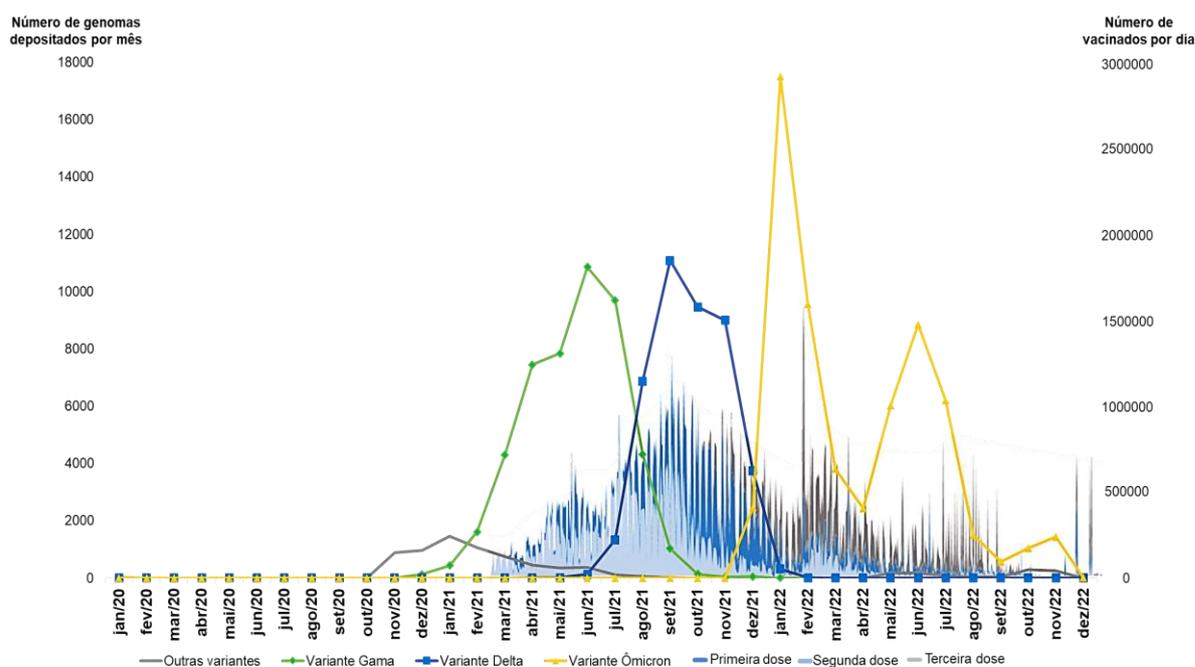
*** Para crianças entre 6 meses e 4 anos, recomenda-se três doses

Fonte: Adaptado de ANVISA (2022) e MINISTÉRIO DA SAÚDE (2022b).

Para que um indivíduo seja considerado imunizado, o esquema vacinal deve estar completo e aguardar cerca de quatorze dias para a soroconversão, conhecido como janela imunológica (FRIAS *et al*, 2021). Ressalta-se que, mesmo com uma campanha de vacinação intensa, o número de indivíduos vacinados poderia ser maior, tendo em vista a hesitação vacinal da população, fortalecida pela divulgação de notícias falsas (OLIVEIRA, 2022).

Além disso, a pressão seletiva ocasionada pelas vacinas acaba por favorecer a multiplicação de novas variantes que, por sua vez, acarretam uma necessidade de novas tecnologias para produção de vacinas, tendo em vista a facilidade do SARS-CoV-2 em escapar da defesa imunológica dos pacientes. Tal fato pode ser discutido a partir da Figura 15, que compara o período entre o surgimento das variantes e o início da vacinação no Brasil.

Figura 15 – Comparação entre o número de genomas virais depositados mensalmente e o número de vacinados diariamente no Brasil.



Fonte: A autora (2022)

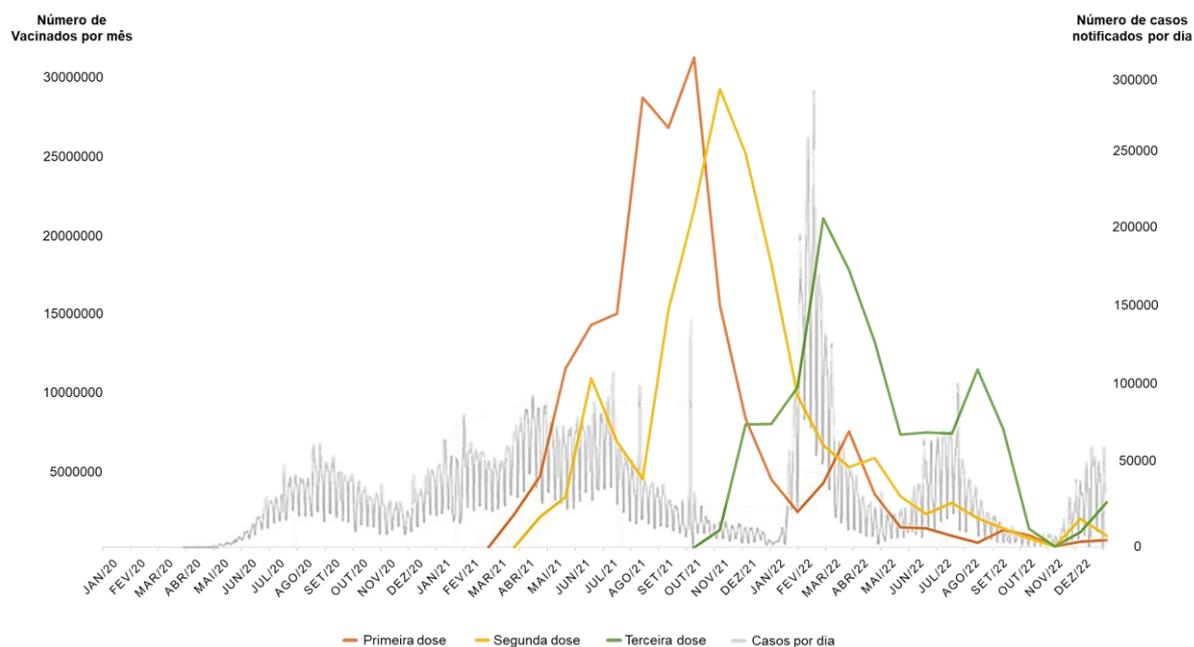
Analisando o gráfico acima, é possível identificar que o número de casos relacionados à variante Gama seguiu uma curva ascendente concomitante ao período de vacinação da primeira dose do imunizante no Brasil, enquanto a segunda dose pode estar diretamente relacionada à redução destes casos. Por outro lado, o esquema vacinal completo parece ser responsável pela seleção da variante Delta, detectada, pela primeira vez, em junho de 2021 e sofreu um achatamento após iniciarem as administrações da primeira dose de reforço.

Não obstante, a variante Ômicron apresenta o maior perfil de genomas detectados no período entre novembro de 2021 e novembro de 2022, incluindo suas sub-variantes. Esta cepa viral apresentou maior facilidade de transmissão e mutação, fazendo com que houvesse dois picos de detecção do genoma, mesmo após a dose de reforço.

Ainda assim, tendo em vista a facilidade do SARS-CoV-2 em se adaptar e, consequentemente, reduzir a eficácia das vacinas distribuídas, a resposta à vacinação segue sendo estudada, visando a redução do risco de infecções graves e óbitos, cuja efetividade dos imunizantes fabricados é identificada a partir da modulação das curvas de casos e óbitos (STOWE *et al.*, 2021; VASILEIOU *et al.*, 2021).

A Figura 16 permite realizar uma comparação quanto ao impacto da vacinação no número de casos diários, onde é possível perceber um achatamento na curva a partir de junho de 2021, período em que houve um pico de indivíduos com o esquema vacinal completo (duas doses ou dose única).

Figura 16 – Comparação entre o número de casos diários de COVID-19 no Brasil e o esquema vacinal.



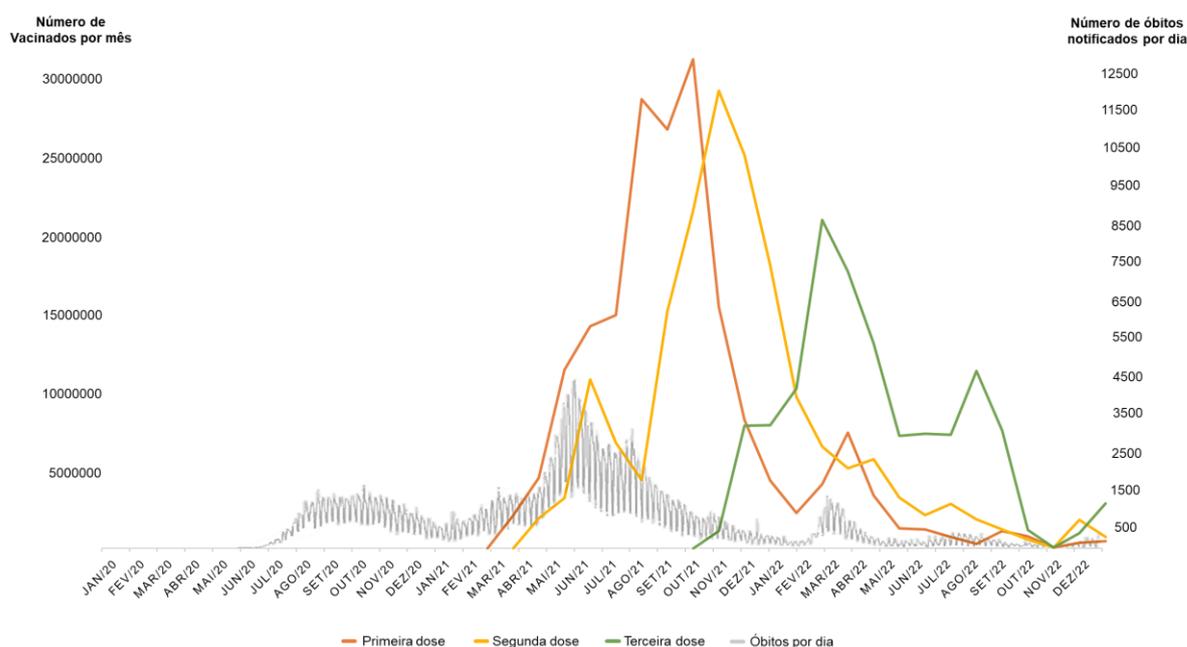
Fonte: A autora (2022)

Outro ponto que merece destaque é a súbita elevação de casos de COVID-19 a partir de dezembro de 2021, que pode estar diretamente relacionado ao surgimento da variante ômicron no Brasil. Nota-se que, com o aumento no número de casos da doença, houve uma adesão considerável à primeira dose de reforço. Contudo, com a baixa adesão da população

às campanhas de vacinação, a quantidade de infectados pelo SARS-CoV-2 voltou a subir, forçando a um retorno gradativo pela busca da dose de reforço.

Por sua vez, quando se avalia o impacto da vacinação na diminuição de óbitos (Figura 17), é possível identificar a eficácia das vacinas. O achatamento expressivo da curva de óbitos mostra que o esquema vacinal complementado pela dose de reforço foi capaz de suprimir a letalidade do SARS-CoV-2, favorecendo o retorno gradativo da população aos seus afazeres, sem maiores riscos, quando referente às cepas identificadas até o momento.

Figura 17 – Comparação entre o número de óbitos diários de COVID-19 no Brasil e o esquema vacinal.



Tais dados corroboram para com as afirmações de Barcellos e Xavier (2022), que também estudaram as fases da COVID-19 no Brasil e identificaram a redução no número de casos e óbitos da doença conforme o avanço da imunização em massa da população brasileira, reduzindo não só a transmissão do vírus, mas também a gravidade dos casos e as taxas de ocupação de leitos de UTI, concomitante à redução da letalidade do SARS-CoV-2.

De acordo com o estudo de Frias e sua equipe (2021), cerca de 82% das mortes relacionadas à COVID-19 foram em pacientes que não receberam nenhuma dose do imunizante ou que apresentaram sintomas da doença nos primeiros dias de soroconversão na primeira dose da vacina, sendo considerados, portanto, não imunizados. Destes, a maioria era do sexo masculino (52,3%), apresentavam comorbidades (86,5%) e estavam acima de 60 anos (96,9%), fatores diretamente associados ao aumento da mortalidade (FRIAS *et al*, 2021).

Todavia, de acordo com Silva Jr. e sua equipe (2022b), o esquema de vacinação de três doses fornece uma proteção limitada contra a variante ômicron, uma vez que a imunidade diminui consideravelmente após cinco meses da primeira dose de reforço. Além disso, fatores como idade, sexo e o estado sorológico prévio interferem diretamente na soroconversão dos pacientes (PEIXOTO *et al.*, 2022).

Tal dificuldade de controle fez com que uma segunda dose de reforço fosse recomendada em março deste ano, buscando refrear a transmissão do vírus e, conseqüentemente, novas cepas foram detectadas, fazendo com que a Pfizer elaborasse uma vacina bivalente, capaz de imunizar o paciente contra as cepas B.A.1, B.A.4 e B.A.5 da variante ômicron (ANVISA, 2022; BRASIL, 2022b; CNN Brasil, 2022; SILVA JR *et al.*, 2022a; SILVA JR *et al.*, 2022b).

Ademais, em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, é importante monitorar os riscos de coinfeções por fungos, vírus, bactérias e parasitos, que podem agravar a doença e, conseqüentemente levar ao óbito. Contudo, as coinfeções microbianas podem dificultar os estudos referentes à eficácia das vacinas, o que corrobora a importância do monitoramento do paciente (CHEN, X. *et al.*, 2020).

6.4. PRINCIPAIS INFECÇÕES SECUNDÁRIAS RELACIONADAS À COVID-19

Pacientes acometidos pela COVID-19 estão susceptíveis a ação de microrganismos oportunistas, uma vez que seu sistema imunológico se encontra em um estado de desequilíbrio, fazendo com que sejam relatados diversos casos de coinfeções e infecções secundárias à COVID-19 em todo o mundo (DIAS, 2021).

Além do desequilíbrio imunológico, os pacientes que apresentam casos graves da doença têm maior probabilidade de serem submetidos a procedimentos invasivos, como cateteres e ventilação mecânica, favorecendo as infecções secundárias, principalmente aquelas causadas por patógenos multirresistentes (CHEN, X. *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020)

Infecções oportunistas associadas à COVID-19, têm sido relatadas com a participação de bactérias, fungos, parasitos e até mesmo outros vírus, aumentando a taxa de morbidade/mortalidade, uma vez que tais patógenos podem agravar doenças e ocasionar outras complicações, além de dificultar o diagnóstico, prognóstico e o tratamento da doença (NEUFELD, 2020; ARAUJO *et al.*, 2021).

6.4.1. **Viroses**

Apesar de presentes, as coinfeções virais não são comumente descritas na COVID-19, o que pode estar relacionado, não só à dificuldade do diagnóstico de infecções virais, mas também a uma certa vantagem competitiva do SARS-CoV-2 frente a outros vírus, sendo, geralmente, associadas a abordagens clínicas mais complexas (NEUFELD, 2020). Ainda há relatos de coinfeções por vírus como Influenza (OZARAS *et al.*, 2020).

A presença de outros vírus durante a infecção por SARS-CoV-2 causa sérios danos ao sistema imunológico, o que acarreta em uma forma da COVID-19 mais grave, capaz de causar distúrbios na imunidade, lesões no epitélio das vias aéreas e redução da depuração mucociliar, facilitando a implantação de novos vírus (CHEN, X. *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2020).

De acordo com o levantamento realizado por Chen e sua equipe (2020), há relatos de coinfeção por vírus como vírus sincicial respiratório (RSV, do inglês, *Respiratory syncytial virus*), Rinovírus humano (hRV, do inglês, *Human rhinovirus*), Metapneumovírus humano (hMPV, do inglês, *Human metapneumovirus*), vírus da parainfluenza tipo 2 (PIV2, do inglês, *Human Parainfluenza Virus Type 2*) e coronavírus não causadores da COVID-19, bem como o vírus parainfluenza 3 e influenza A, como o H3N2 (CHEN, X. *et al.*, 2020).

Além disso, como existem infecções virais crônicas, presença de vírus concomitantes são esperadas, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês, *Human immunodeficiency virus*), causador da Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*), e o vírus da hepatite, trazendo grande preocupação à comunidade científica, já que isso favorece o agravamento das doenças, podendo levar ao óbito (BLANCO *et al.*, 2020; KILEY *et al.*, 2020; ZAMORA-CINTAS *et al.*, 2021).

6.4.2. **Micoses**

Os fungos são amplamente conhecidos pela sua tendência a infecções oportunistas, tirando proveito da eficácia reduzida da resposta imunológica em pacientes acometidos por outras doenças (BROWN *et al.*, 2012). Casos de infecções fúngicas oportunistas vem aumentando ao longo dos anos (QUEIROZ-FERNANDES, 2021). Apesar de apresentarem baixa incidência, o percentual de mortalidade eleva cada vez mais, tendo como principais agentes, os fungos dos gêneros *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, membros da ordem Mucorales e *Pneumocystis sp.* (BROWN *et al.*, 2012).

Descrita em todos os continentes desde o surgimento da COVID-19, uma das principais preocupações clínicas é a aspergilose pulmonar associada à COVID (APAC), uma

doença de manifestação diversa, superficial ou profunda, causada por fungos do gênero *Aspergillus*, principalmente em casos de pacientes submetidos a intubação orotraqueal e/ou que apresentam formas mais graves da doença viral, cuja mortalidade pode chegar a 25% (NEUFEULD, 2020; BARTOLETTI *et al.*, 2021; TAVARES *et al.*, 2021; VAN DE VEERDONK *et al.*, 2021; PERMPALUNG *et al.*, 2022).

Outra preocupação da comunidade médica que merece destaque é a murcomicose. Popularmente chamada de fungo negro, dada a necrose tecidual que causa lesões escurecidas, a murcomicose associada à COVID-19 foi identificada pela primeira vez na Índia, ameaçando, principalmente, pacientes com diabetes mellitus não controlada e usuários de corticoides ou transplantados (HASSAN; VOIGT, 2019; DOURADO *et al.*, 2021).

6.4.3. Parasitoses

Ao contrário das outras infecções secundárias, há relatos de uma interação positiva entre a presença de parasitos oportunistas e a COVID-19, onde Hays e sua equipe alegam que a presença da coinfeção helmíntica pode evitar formas severas da coronavirose (HAYS *et al.*, 2020; SILVA; NOGUEIRA, 2021c). Tal informação é relacionada à capacidade destes parasitas de modular a resposta inflamatória, combatendo o inflamassoma causado pela presença do SARS-CoV-2 no organismo, podendo até mesmo alterar o panorama da inflamação pulmonar causada pelo vírus (HAYS *et al.*, 2020).

O estudo de Gebrecherkos e colaboradores (2021) corrobora com esta afirmação, onde pacientes com casos mais severos de COVID-19 não apresentavam coinfeção parasitária. Paralelamente, o resultado do estudo de Wolday e sua equipe (2021), descreve uma redução do risco de COVID-19 grave em pacientes africanos que apresentaram coinfeção por *Entamoeba spp.*, *Hymenolopis nana* ou *Schistosoma mansoni*.

Em contrapartida, algumas pesquisas descrevem um aumento na morbimortalidade de doenças graves como AIDS, malária e tuberculose e, a partir disso, Abdoli afirma que uma helmintíase pode agravar o estado da COVID-19, reduzindo a eficácia da vacina e prejudicando a imunização em massa contra o SARS-CoV-2 (ABDOLI, 2020).

É importante destacar que a COVID-19 causa sintomas semelhantes a parasitoses de ciclo pulmonar, onde a pneumonia parasitária, decorrente da migração da larva, origina sintomas como tosse, febre, falta de ar e a chamada síndrome de Löffler, oriunda da reação antigênica, dificultando, muitas vezes, o diagnóstico correto (=).

6.4.4. Bacterioses

Coinfecções bacterianas são associadas a infecções virais há muito tempo, sendo amplamente descritas na literatura. Ainda que não sejam tão frequentes quanto na pandemia de Influenza, as infecções bacterianas secundárias são relatadas durante a pandemia de COVID-19, sendo encontradas, majoritariamente, em pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI) (FATTORINI *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.*, 2021).

Patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moxarella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Mycoplasma spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* e *Serratia spp.* são as principais espécies isoladas nestes casos, reduzindo a expectativa de vida dos pacientes acometidos pela COVID-19 (SAUERESSIG *et al.*, 2022).

De acordo com Karami e sua equipe (2020), o quadro clínico mais frequente relatado em casos de coinfeção bacteriana foi pneumonia, principalmente em casos de pacientes submetidos a ventilação mecânica, como mostra o estudo de Giacobbe e colaboradores (2021) e pacientes internados na UTI (GADÓ *et al.*, 2020; D'HUMIÈRES *et al.*, 2021). Casos de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* também foram encontrados (SONG *et al.*, 2021). Também transmitida por vias aéreas, a tuberculose associada à COVID-19 foi relatada em países como Bélgica, Brasil, França, Itália, Rússia, Cingapura, Espanha e Suíça, levando, ao óbito, principalmente idosos com comorbidades (FATTORINI *et al.*, 2020).

É válido ressaltar que a maioria das bactérias supracitadas são conhecidas por um fenômeno denominado resistência bacteriana, onde a pressão seletiva causada pela utilização incorreta dos antimicrobianos favorece o surgimento de mutações, acelerando um processo natural e intrínseco das bactérias onde as mesmas deixam de ser susceptíveis à ação de tais fármacos (TEIXEIRA *et al.*, 2019; ARDISSON *et al.*, 2021).

Com base nesta premissa, o uso indiscriminado destes fármacos durante a pandemia da COVID-19 se torna uma grave preocupação de saúde pública, onde o crescente número de bactérias resistentes aos antibióticos, tanto no meio nosocomial, já que os hospitais são reservatórios de patógenos amplamente expostos aos tratamentos farmacológicos, como também na comunidade, põe em risco a eficácia de tratamentos presentes na medicina atual, uma vez que os fármacos disponíveis não serão capazes de combater as infecções causadas pelas bactérias resistentes (COSTA; JUNIOR, 2017; CANTÓN *et al.*, 2020; SILVA; NOGUEIRA, 2021a; BRITO; TREVISAN, 2021).

6.5. USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana acarreta um aumento dos custos correspondente aos cuidados dos pacientes, uma vez que há a necessidade de uma antibioticoterapia mais extensa e, muitas vezes, combinada, o que, conseqüentemente, torna o paciente mais susceptível aos efeitos adversos dos medicamentos em questão, diminuindo as chances de cura e aumentando as taxas de morbidade e mortalidade (BAPTISTA, 2017; COSTA; JUNIOR, 2017).

Tendo em vista o desenvolvimento multifatorial da resistência bacteriana, sabe-se que o uso indiscriminado dos antibióticos para o tratamento empírico da COVID-19 tende a agravar a resistência bacteriana a níveis alarmantes (AHMED *et al.*, 2022). Para auxiliar na compreensão, o Anexo 2 traz os principais antimicrobianos utilizados durante a pandemia, seu mecanismo de ação e os mecanismos de resistência bacteriana relacionados.

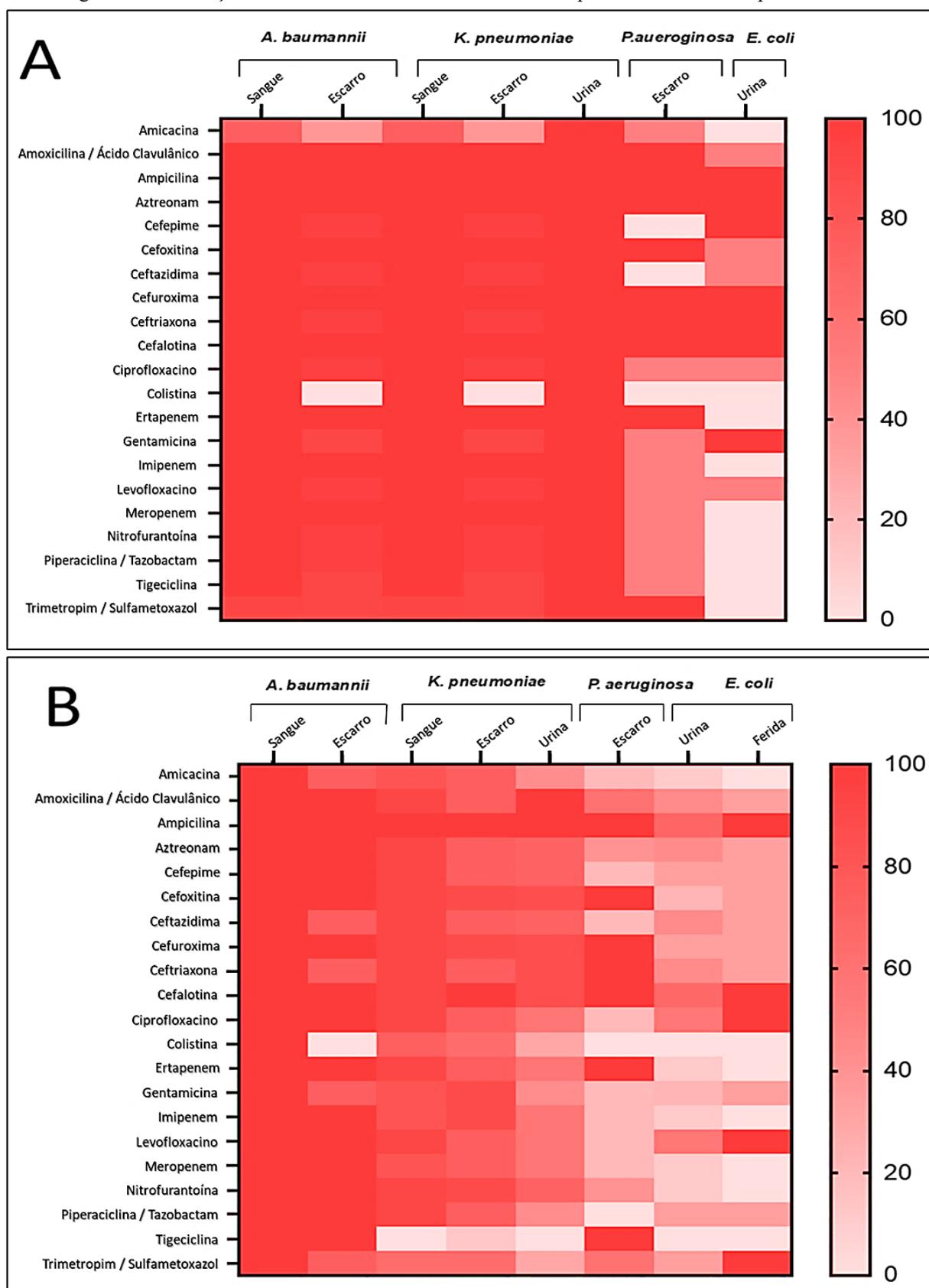
Pacientes acometidos por formas graves de doenças e que, conseqüentemente, estão alocados na unidade de terapia intensiva estão mais propensos a infecções bacterianas, fazendo com que os antibióticos sejam mais utilizados profilaticamente e/ou terapêuticamente, quando comparados aos pacientes não críticos (KHILNANI *et al.*, 2019).

De acordo com Musuuz e colaboradores (2021), 20% dos pacientes acometidos pela forma não-crítica da COVID-19 está propenso a uma coinfeção bacteriana, enquanto que, para pacientes internados na UTI, este percentual se eleva para 41%.

Reitera-se que diferentes espécies bacterianas resistentes foram identificadas no estudo de Bazaid e sua equipe (2022), incluindo cepas pan-resistentes, como o *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, isolados em amostras de sangue e urina de pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

Nota-se, então, que todas as bactérias identificadas em pacientes na UTI apresentam maior resistência aos antimicrobianos, como mostra o mapa de calor na Figura 18, onde os quadros com maior intensidade na cor apresentam maior percentual de culturas positivas para bactérias resistentes, oriundas de amostras de pacientes acometidos pela COVID-19 (BAZAID *et al.*, 2022).

Figura 18 – Presença de bactérias resistentes a antibióticos em pacientes acometidos pela COVID-19.



Legenda: Mapas de calor representando as porcentagens de bactérias resistentes a antibióticos em culturas positivas isoladas de amostras coletadas de pacientes com COVID-19 em (A) UTI e (B) fora da UTI.

Fonte: Adaptado de BAZAID *et al.*, 2022.

Sulayyim e sua equipe (2022) recomendam que o uso de antibióticos de amplo espectro prescritos durante a COVID-19 sejam revisados urgentemente, uma vez que os casos de bactérias resistentes aumentaram durante a pandemia da COVID-19, principalmente bactérias Gram negativas, como a *K. pneumonia* beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), uma das maiores preocupações no âmbito hospitalar.

Sendo assim, é necessário reforçar a importância do antibiograma, ou Teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), no âmbito hospitalar, principalmente para pacientes internados, para que, desta forma, ocorra um uso racional dos antibióticos, garantindo um melhor manejo da resistência bacteriana (DALTON *et al.*, 2020; BAZAID *et al.*, 2022).

Não obstante, o uso excessivo de antimicrobianos também foi capaz de elevar os resíduos contaminantes destes fármacos que chegam às estações de tratamento de esgoto (ETEs), favorecendo o ciclo de co-resistência aos antibióticos. Dada a emergência da resistência bacteriana como uma crise mundial, outros fatores podem estar diretamente relacionados, como o uso de produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais (PPCPs, do inglês, *Pharmaceuticals and Personal Care Products*), como o próprio álcool em gel e as máscaras faciais, que podem apresentar efeitos colaterais de curto ou longo prazo não só para a saúde humana, mas também para o ambiente, atuando de forma sinérgica na promoção da resistência bacteriana (RIZVI; AHAMMAD, 2022).

Ainda assim, também se faz necessário reforçar o risco de resistência cruzada aos antibióticos através do uso e descarte de biocidas, como a clorexidina, que foi amplamente divulgada para desinfecção de superfícies, dada a sua utilização como antisséptico de largo espectro há quase 70 anos (DAVIES *et al.*, 1954; BAMBACE *et al.*, 2003; RIZVI e AHAMMAD, 2022).

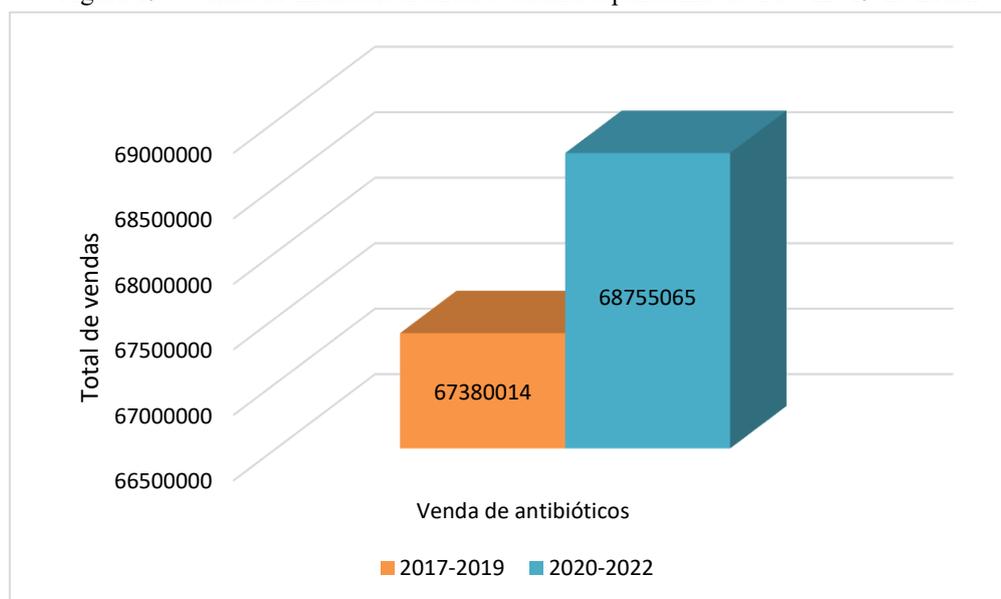
Estudos afirmam que a clorexidina pode induzir a super-expressão de bombas de efluxo, fazendo com que as bactérias apresentem co-resistência à ceftazidima, sulfametoxazol, imipenem, Cefotaxima, tetraciclina, ciprofloxacino, gentamicina e eritromicina (GAJADHAR *et al.*, 2003; MORITA *et al.*, 2003; FERNANDEZ-CUENCA *et al.*, 2015; KAMPF, 2018; RIZVI; AHAMMAD, 2022).

Além disso, o descarte incorreto das máscaras faciais descartáveis pode ser um potencial disseminador de genes de resistência aos fármacos no ambiente, corroborando para com o aumento da AMR, uma vez que tais equipamentos de proteção individual podem ser um abrigo de microrganismos, destacando, assim, a importância de gerenciar o descarte de máscaras e outros possíveis fômites (ZHOU *et al.*, 2022).

De acordo com Mares e sua equipe (2022), as taxas de resistência aos antibióticos comuns aumentaram durante a pandemia, quando comparado a dois anos atrás, principalmente cepas de *Pseudomonas spp.* e *Klebsiella spp.*, que apresentaram maiores taxas de resistência à Levofloxacina, Amoxicilina com ácido clavulânico e carbapenêmicos. Períodos mais longos de internação, internação em UTIs e o uso de ventilação mecânica podem ser fatores decisivos para o aumento da incidência de infecções hospitalares causadas por bactérias resistentes em pacientes internados com COVID-19 (TEMPERONI *et al.*, 2021; BAGGS *et al.*, 2022).

Após realizar uma comparação entre o triênio anterior à pandemia da COVID-19 (2017-2019) e o triênio referente à pandemia (2020-2022), é possível observar um aumento superior a 1 milhão de unidades de antibióticos vendidas (Figura 19).

Figura 19 – Venda de antibióticos antes e durante a pandemia de COVID-19 no Brasil



Fonte: A autora (2023)

De acordo com a OMS, as notificações de infecções causadas por bactérias resistentes vem aumentando desde 2021, tornando tais fármacos cada vez menos eficazes no tratamento de doenças (OPAS/OMS, 2021; CNN Brasil, 2023b). Tais dados corroboram com o estudo de Desai e sua equipe (2022), que reforçam sobre o uso exacerbado dos antibióticos como tratamento da COVID-19 ou medida profilática, mesmo quando os pacientes não apresentavam casos de coinfeção bacteriana.

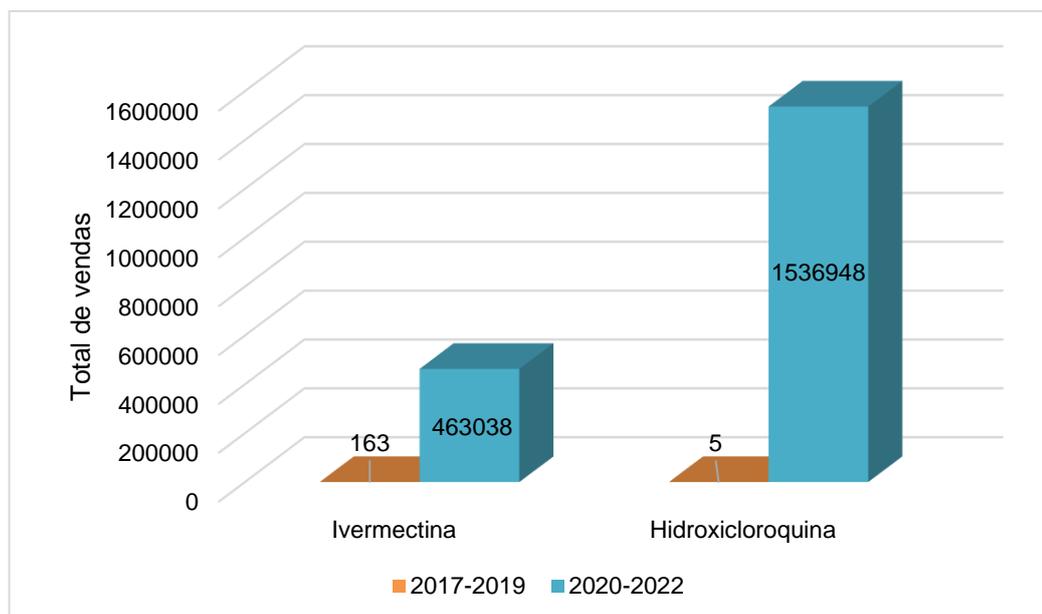
Este cenário é agravado pelo fato de que existem apenas 43 novos antibióticos em desenvolvimento, onde 13 estão na terceira fase de ensaio clínico e não mais do que a metade

apresentam chances de aprovação pelos órgãos responsáveis (KWON; POWDERLY, 2021).

Aliado a isso, a divulgação do Kit COVID e de diversas notícias falsas no Brasil fez com que, além dos antibióticos, a comercialização de antiparasitários, como a Hidroxicloroquina e a Ivermectina, expandissem a níveis alarmantes, prejudicando pacientes que realmente necessitavam de tais tratamentos (FURLAN; CARAMELLI, 2021). A venda indiscriminada de tais medicamentos pode ser observada com base nos dados obtidos nesse estudo e apresentados na Figura 20.

Ressalta-se que, até o início da pandemia, a Hidroxicloroquina e a Ivermectina não eram medicamentos controlados pela ANVISA, todavia, em julho de 2020, foi publicada uma resolução da diretoria colegiada (RDC) estabelecendo regras para a comercialização de tais princípios ativos, ou seja, venda somente mediante receita médica (CFF, 2020), buscando, desta forma, reduzir o impacto de seu uso exacerbado na saúde coletiva, além de assegurar que pacientes que realmente necessitam de tais medicamentos possam ter acesso.

Figura 20 – Venda de Hidroxicloroquina e Ivermectina antes e durante a pandemia no Brasil



Fonte: A Autora (2023).

A divulgação massiva de que o uso de Hidroxicloroquina e Ivermectina preveniam contra a infecção do SARS-CoV-2 fez com que as vendas de tais medicamentos, fosse por automedicação ou prescrição médica, aumentassem em mais de 800% (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020; ANDRADE *et al*, 2021; SILVA *et al.*, 2022). Tais notícias foram baseadas em uma atividade *in vitro* contra vírus RNA, como o Influenza, ainda que o rigor

metodológico de tais estudos não fosse satisfatório para ampla divulgação (DUTRA, 2021; OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2021).

Não obstante, o uso indiscriminado destes fármacos culminou em uma alta de casos de resistência parasitária, como o *Sarcoptes scabiei*, causador da escabiose, além de diversos relatos referentes à intoxicação e hepatite medicamentosa, principalmente em indivíduos que faziam uso do Kit COVID, necessitando de transplante do órgão em questão, como ocorreu no caso do hospital da Universidade Federal de Campinas, em 2021 (CAMBRICOLI, 2021; TEIXEIRA, 2021; SILVA *et al.*, 2022).

Por fim, tais dados mostram que a pandemia da COVID-19 culminou em uma sobrecarga nos fatores relacionados à resistência microbiana que, inevitavelmente, terá seu índice aumentado (RIZVI; AHAMMAD, 2022). No intuito de destacar a iminência de uma crise sanitária relacionada, principalmente, à resistência bacteriana, uma carta ao editor foi publicada na Revista Brasileira de Análises Clínicas (Apêndice B).

Diante de tais informações, é de extrema importância traçar novas estratégias para tentar mitigar os efeitos da AMR e, assim, impedir uma crise de saúde pública em escala mundial, como seria uma pandemia causada por microrganismos pan-resistentes.

6.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

6.6.1. Dados secundários da COVID-19

Por se tratar de estudos baseados em dados secundários disponibilizados *online*, limitações referentes à subnotificação de casos e óbitos da doença foram encontradas, uma vez que nem todos os indivíduos sintomáticos são diagnosticados com COVID-19 e existem óbitos em regiões e populações negligenciadas, fazendo com que sua notificação não seja realizada conforme o preconizado na legislação (BRASIL, 2020; BRASIL, 2022c).

Além disso, nem todos os casos confirmados de COVID-19 são encaminhados para identificação do genoma viral, fazendo com que haja uma subnotificação nos dados referentes aos genomas depositados na Rede Genômica da Fiocruz, banco utilizado para realizar as comparações referentes às variantes do SARS-CoV-2.

No que tange a administração de doses da vacina, é prevista uma redução nas expectativas relacionadas à vacinação da população, dada a hesitação vacinal e a diminuição na adesão às campanhas de vacinação, fazendo com que a imunidade de rebanho não seja tão efetiva.

Por fim, destaca-se a limitação referente ao tratamento estatístico dos dados, dada a dificuldade em estabelecer contato com um profissional parceiro, responsável pela análise.

6.6.2. Dados referentes ao uso de antibióticos

Quanto ao uso indiscriminado de antimicrobianos, o presente estudo sofreu, de início, com a limitação do site da ANVISA, que saiu do ar em março de 2021 e impediu que fosse realizada uma análise baseada na venda de medicamentos controlados, disponível no sistema do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, o SNGPC.

Após o retorno gradativo do sistema, em janeiro de 2023, a limitação se deu pela subnotificação de vendas dos medicamentos controlados em questão, uma vez que, no Brasil, diversas drogarias seguem dispensando tais fármacos sem a retenção de receita e, conseqüentemente, sem o registro no SNGPC. Tal fato dificulta a análise do verdadeiro cenário brasileiro.

Não obstante, houve limitações na análise estatística destes dados, tendo em vista a diminuição do tempo hábil disponível para realização da análise após o retorno do site, bem como a ausência de resposta por parte do profissional parceiro, responsável pela análise estatística.

Ainda assim, foi possível observar o aumento impactante na utilização de tais fármacos durante a pandemia. Contudo, ressalta-se que a análise estatística de todos os dados contidos nesta dissertação é uma perspectiva futura e será realizada para posterior publicação do artigo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo com os avanços atuais de conhecimento e recursos aliados à saúde pública mundial, o surgimento do SARS-CoV-2 rapidamente instaurou uma crise humanitária, afetando diferentes polos da sociedade. Milhões de casos de COVID-19 foram identificados e mais de seis milhões de pacientes foram a óbito em todo o mundo, dada a facilidade de transmissão do novo coronavírus. Somente no Brasil, quase 700 mil mortes foram registradas e o número de casos ultrapassa a marca de 36 milhões.

A capacidade adaptativa do SARS-CoV-2, aliada à não adesão da população às medidas preventivas, como o uso de máscaras e o distanciamento social, principalmente a partir da divulgação massiva de *fake news*, o surgimento das variantes de preocupação agravaram o cenário pandêmico, onde as mutações estruturais permitiram que o vírus não só se adaptasse ao ambiente, obtendo vantagens na sobrevivência, mas também fosse capaz de escapar das defesas do organismo, reduzindo a eficácia dos imunizantes e trazendo, mais uma vez, insegurança à população.

Foi a partir do surgimento destas cepas mutadas que a COVID-19 apresentou ondas de casos em todo o mundo. No Brasil, mesmo após as campanhas de vacinação, a terceira e a quarta onda ocorreram graças ao surgimento da variante Ômicron, que se mostrou altamente transmissível e pouco letal. É possível que esta redução na letalidade se dê pela adaptação do vírus para sua replicação, uma vez que a difusão das cepas virais é reduzida quando há o óbito do paciente.

Ainda que haja limitações referentes à subnotificação de casos e óbitos da COVID-19 no Brasil, o presente estudo foi capaz de identificar uma possível relação entre a vacinação e a modulação das taxas da COVID-19 no Brasil, onde o avançar da imunização permitiu o achatamento das curvas de casos e óbitos em todo o território nacional. As doses de reforço também parecem ter sido eficazes para manutenção das taxas da doença, principalmente quando há uma redução no número de casos cuja cepa viral se fez presente mesmo em indivíduos que apresentavam o esquema vacinal completo.

Por outro lado, o SARS-CoV-2 continua apresentando uma capacidade de adaptação ímpar que, aliada ao afrouxamento das medidas de mitigação, trazem à tona mutações estruturais na variante que melhor se adaptou, a Ômicron, fazendo com que sub-variantes fossem identificadas. O mesmo ocorreu na China, onde novos casos de COVID-19 seguem aumentando e favorecendo o surgimento de novas cepas, reduzindo ainda mais a eficácia dos imunizantes. Tal fato reforçou a necessidade de novas vacinas, específicas para estas cepas mutadas, como a Comirnaty® Bivalente, que permite a imunização contra as sub-

variantes BA.1, BA.4 e/ou BA.5 da Ômicron, a depender da dose administrada.

Desde o surgimento do SARS-CoV-2 e suas variantes, práticas como a automedicação e o uso *off-label* de medicamentos foram disseminadas, baseadas na necessidade social de um tratamento e/ou prevenção contra a COVID-19. No Brasil, o Kit COVID se tornou uma grande preocupação para a comunidade científica, pois, contendo Ivermectina, Hidroxicloroquina e Azitromicina, o mesmo foi empregado no combate à COVID-19, mesmo sem comprovação de sua eficácia, sendo amplamente divulgado não só pela comunidade médica, mas também pela população de uma forma geral.

Durante o estudo, foi possível notar o aumento exponencial na comercialização de tais fármacos durante o cenário pandêmico, o que acabou prejudicando pacientes acometidos por outros agravos e trazendo prejuízo à saúde. Ainda assim, não é possível ter uma noção real da venda de Ivermectina, Hidroxicloroquina e antibióticos no Brasil, tendo em vista não só a subnotificação no SNGPC, uma vez que nem todas as drogarias realizam o controle adequado das receitas, mas também pelo fato de que os antiparasitários citados não estavam na listagem de medicamentos passíveis de retenção de receita médica até que fossem “supercomercializados” durante a pandemia.

Não obstante, ainda que os pacientes acometidos pela COVID-19 estejam mais susceptíveis a infecções secundárias, principalmente aqueles alocados na UTI, é notória a emergência na gestão e adequação no uso de antimicrobianos. Reitera-se que o uso indiscriminado destes fármacos durante os dois primeiros anos de pandemia fez com que as taxas de resistência microbiana aumentassem e relatos de infecções causadas por bactérias e parasitos resistentes se tornaram cada vez mais comuns, assim como casos de intoxicações, hepatite medicamentosa e óbitos relacionados.

A adoção de medidas de supressão e mitigação são cruciais para frear a disseminação do SARS-CoV-2 e enfrentar a pandemia. O uso de máscaras, lavagem de mãos, álcool em gel e o distanciamento social são medidas eficazes, quando implementadas corretamente. Portanto, nota-se a importância do combate às notícias falsas, que muito dificultaram o manejo e a adesão social às medidas que, de fato, seriam eficazes.

Diante deste cenário preocupante, reforça-se a carência de novas estratégias para o combate ao SARS-CoV-2 sem maiores riscos à saúde humana, tentando, assim, mitigar a iminência de uma nova pandemia, desta vez, causada por microrganismos resistentes aos antimicrobianos. Aliado a isso, é importante destacar que a ciência necessita receber maior credibilidade por parte da comunidade, para que erros como a disseminação desenfreada de tratamentos sem comprovação não sejam repetidos no futuro.

REFERÊNCIAS

- ABDOLI A. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, n. 5, p. 1039-1041, 2020.
- ABL. **Fômite**. Academia Brasileira de Letras, 2022. Disponível em: <http://www2.academia.org.br/nossa-lingua/nova-palavra/fomite>. Acesso em: 07 dez. 2022.
- ADJODAH, D. *et al.* Association between COVID-19 outcomes and mask mandates, adherence, and attitudes. **PLoS One**, v. 16, n. 6, p. e0252315, 2021.
- AFRO OMS. **Guia de fabrico de máscara caseira em tecido**. World Health Organization Africa, 2020. Disponível em: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-06/Guidance%20on%20Homemade%20Masks%20-AFRO-PT.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2022.
- AHMED, N. *et al.* Evaluation of bi-lateral co-infections and antibiotic resistance rates among COVID-19 patients. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 276, 2022.
- ALEDORT, J. E. *et al.* Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base. **BMC public health**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2007.
- ALENCAR, J.C.G. *et al.* Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. **Annals of intensive care**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021.
- ALEXANDAR, S. *et al.* A comprehensive review on COVID-19 Delta variant. **International Journal of Pharmacology and Clinical Research (IJPCR)**, v. 5, n. 83-85, p. 7, 2021.
- ANDRADE, E.A. *et al.* Perfil de uso de medicamentos e automedicação, em uma população universitária, frente a pandemia da Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 73772-73784, 2021.
- ANDRADE, E.C. *et al.* Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Revista de APS**, v. 13, n. 2, p. 231-240, 2010.
- ANVISA. **Antimicrobianos: Bases teóricas e uso clínico**, 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/mecanismos.htm. Acesso em: 01 fev. 2022.
- ANVISA. **Coronavírus**. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acaoinformacao/perguntasfrequentepaf/coronavirus>. Acesso em: 28 jan. 2022.
- ANVISA. **Vacinas - COVID-19**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 23 dez. 2022.
- AQUINO, E.M.L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 1, p. 2423-2446, 2020.
- ARAÚJO, L. O. *et al.* Coinfecção com Staphylococcus aureus como agravante da COVID-19. **Revista Unimontes Científica**, v. 23, n. 1, p. 1-20, 2021.

ARDISSON, L. *et al.* Panorama epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde. **Cadernos Camilliani**, v. 16, n. 4, p. 1624-1639, 2021.

ASSELAH, T. *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of hepatology**, v. 74, n. 1, p. 168-184, 2021.

BAGGS, J. *et al.* Antibiotic-Resistant Infections Among Inpatients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in US Hospitals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. Supplement_2, p. S294-S297, 2022.

BAMBACE, A.M.J. *et al.* Eficácia de soluções aquosas de clorexidina para desinfecção de superfícies. **Revista Biociências**, v. 9, n. 2, 2003.

BANERJEE, A *et al.* Unraveling the zoonotic origin and transmission of SARS-CoV-2. **Trends in ecology & evolution**, v. 36, n. 3, p. 180-184, 2021.

BAPTISTA, A. B. As bactérias multirresistentes hospitalares e as plantas medicinais. **Revista Desafios**, Palmas, v. 4, n. 4, p. 1-2, 2017.

BARCELLOS, C.; XAVIER, D.R. As diferentes fases, os seus impactos e os desafios da pandemia de covid-19 no Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 16, n. 2, 2022.

BARTOLETTI, M. *et al.* Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 11, p. e3606-e3614, 2021.

BAZAID, A. S. *et al.* Bacterial coinfection and antibiotic resistance profiles among hospitalised COVID-19 patients. **Microorganisms**, v. 10, n. 3, p. 495, 2022.

BELL, D. M. *et al.* World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 88-94, 2006.

BERNAL, J. L. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B. 1.617. 2 (Delta) variant. **New England Journal of Medicine**, p. 585-594, 2021.

BEZERRA, T.C. *et al.* COVID-19 e suas manifestações sistêmicas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14633-14643, 2020.

BLAIR, J. M. *et al.* Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Nature**, v. 13, p. 42-51, 2015.

BLANCO, J. L. *et al.* COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. **The lancet HIV**, v. 7, n. 5, p. e314-e316, 2020.

BORGES, M.A.; PAIVA, M. J. M. Exames laboratoriais para diagnóstico da covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 110872-110879, 2021.

BRANDÃO S.C.S., *et al.* Papel do imunometabolismo, receptores *Toll-Like* e ECA 2 na COVID-19. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 5, n. 1, p. 66-78, 2021.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo novo Coronavírus – COVID-19**. Semana Epidemiológica 23 • 5/6 a 11/6/2022 – **Versão 1. 17 de jun. de 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-117-boletim-coe-coronavirus>. Acesso em: 23 dez. 2022.

BRASIL. **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 08 mar. 2022.

BRASIL. **NOTA TÉCNICA Nº 22/2022** – SECOVID / GAB / SECOVID / MS. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022. Referência: Processo no 25000.128596/2021-75 SEI no 0026128297 – Brasília – DF – 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-37-2022-segunda-dose-de-reforco-em-trabalhadores-da-saude-retificada.pdf/view>. Acesso em: 23 dez. 2022.

BRASIL. **Portaria GM/MS nº 1.102**, de 13 de maio de 2022. Da inclusão do SARS-CoV-2 no item da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) associada a coronavírus e incluir a COVID-19, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) associada à COVID-19 e a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Adultos (SIM-A) associada à COVID-19 na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Ed. 91, Seção 1, p. 66, 2022c. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=16/05/2022&jornal=515&pagina=66>. Acesso em: 08 jan. 2023.

BRASIL. **Portaria nº 1.792**, de 17 de julho de 2020. Dispõe sobre a obrigatoriedade de notificação ao Ministério da Saúde de todos os resultados de testes diagnóstico para SARS-CoV-2 realizados por laboratórios da rede pública, rede privada, universitários e quaisquer outros, em todo território nacional. Ed. 138, Seção 1, p. 41, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=21/07/2020&jornal=515&pagina=41>. Acesso em: 08 jan. 2023.

BRITO, G.B.; TREVISAN, M. O uso indevido de antibióticos e o eminente risco de resistência bacteriana. **Revista Artigos. Com**, v. 30, p. e7902-e7902, 2021.

BROWN, G. D. *et al.* Hidden killers: human fungal infections. **Science translational medicine**, v. 4, n. 165, p. 165rv13-165rv13, 2012.

BRUNTON, L. L. *et al.* **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Brasil: Artmed, 2019. p. 1-1760.

BUNDGAARD, H. *et al.* Face masks for the prevention of COVID-19-rationale and design of the randomised controlled trial DANMASK-19. **Danish Medical Journal**, v. 67, n. 9, p. A05200363, 2020.

CAMBRICOLI, F. **Após uso de Kit covid, pacientes vão para a fila de transplante de**

- figado; pelo menos 3 morrem.** ESTADÃO, 2021. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,apos-uso-de-kit-covid-pacientes-vao-para-fila-de-transplante-ao-menos-3-morrem,70003656961>. Acesso em: 04 jan 2023.
- CANDEVIR, A. *et al.* How efficient are facial masks against COVID-19? Evaluating the mask use of various communities one year into the pandemic. **Turkish journal of medical sciences**, v. 51, n. 7, p. 3238-3245, 2021.
- CANDIDO, D. S. *et al.* Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. **Science**, v. 369, n. 6508, p. 1255-1260, 2020.
- CANTÓN, R. *et al.* Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current opinion in critical care**, v. 26, n. 5, p. 433-441, 2020.
- CDC COVID. SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 (Omicron) Variant—United States, December 1–8, 2021. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 50, p. 1731, 2021
- CFF. **Medicamentos relacionados à Covid-19 têm resolução específica a partir de hoje.** 2020. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5917>. Acesso em: 04 jan. 2023.
- CHAKRABORTY, C.; *et al.* Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 2, 2021.
- CHAVES, A.P.C. *et al.* Alteração de marcadores laboratoriais em pacientes internados por COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, p. 101115, 2021.
- CHEN, G. *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 2020.
- CHEN, J. *et al.* Mutations strengthened SARS-CoV-2 infectivity. **Journal of molecular biology**, v. 432, n. 19, p. 5212-5226, 2020.
- CHEN, J. *et al.* Omicron variant (B. 1.1. 529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. **Journal of chemical information and modeling**, v. 62, n. 2, p. 412-422, 2022.
- CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, v. 368, 2020.
- CHEN, X. *et al.* The microbial coinfection in COVID-19. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 104, n. 18, p. 7777-7785, 2020.
- CHOI, S.; KI, M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of COVID-19 in Korea. **Epidemiology and health**, v. 42, 2020.
- CHU, D. K. *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-

analysis. **The Lancet**, v. 395, n. 10242, p. 1973-1987, 2020.

CLAPHAM, H. E.; COOK, A. R. Face masks help control transmission of COVID-19. **The Lancet Digital Health**, v. 3, n. 3, p. e136-e137, 2021.

CNN Brasil, **Brasil registra 1º caso da variante XBB.1.5 do coronavírus; saiba como prevenir**. 2023a. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/brasil-registra-1o-caso-da-variante-xbb-1-5-do-coronavirus-saiba-como-prevenir/>. Acesso em: 08 jan. 2023.

CNN Brasil. **OMS alerta para aumento da resistência a antibióticos em infecções bacterianas**. 2023b. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/oms-alerta-para-aumento-da-resistencia-a-antibioticos-em-infeccoes-bacterianas/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

CNN Brasil. **Rio começa a aplicar 2ª dose de reforço da Covid-19 em idosos acima de 80 anos**. 2022. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/rio-comeca-a-aplicar-2a-dose-de-reforco-da-covid-19-em-idosos-acima-de-80-anos/>. Acesso em: 31 dez. 2022.

COLLIE, S. *et al.* Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa. **New England Journal of medicine**, 2021.

COSTA, A. L. P. D; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica: (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

COSTA, B.C.P. *et al.* Adesão da população ao uso de máscaras para prevenção e controle da COVID-19: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, 2022.

COTRIN, P. *et al.* The use of facemasks during the COVID-19 pandemic by the Brazilian population. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. 13, p. 1169, 2020.

COURTEMANCHE, C. *et al.* Strong Social Distancing Measures In The United States Reduced The COVID-19 Growth Rate: Study evaluates the impact of social distancing measures on the growth rate of confirmed COVID-19 cases across the United States. **Health affairs**, v. 39, n. 7, p. 1237-1246, 2020.

COWLING, B. J.; AIELLO, A. E. Public health measures to slow community spread of coronavirus disease 2019. **The Journal of infectious diseases**, v. 221, n. 11, p. 1749-1751, 2020.

CRF-MA. Guia Farmacêutico: Teste Rápido para COVID-19 em Farmácia. **Conselho Regional de Farmácia do Estado do Maranhão**, 2020. Disponível em: https://www.crfma.org.br/wp-content/uploads/2020/06/Teste-Rapido_CRF_Informativo.pdf. Acesso em: 09 jan. 2023.

D'HUMIÈRES, C. *et al.* Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. **Plos one**, v. 16, n. 4, p. e0250728, 2021.

DALTON, K. R. *et al.* One Health in hospitals: How understanding the dynamics of

people, animals, and the hospital built-environment can be used to better inform interventions for antimicrobial-resistant gram-positive infections. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 1-17, 2020.

DAVIES, G. E. Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. **British Journal of Pharmacology**, v. 9, p. 192-196, 1954.

DAYE, M. *et al.* Evaluation of skin problems and dermatology life quality index in health care workers who use personal protection measures during COVID-19 pandemic. **Dermatologic therapy**, v. 33, n. 6, p. e14346, 2020.

DESAI, K. *et al.* Antibiotic prescribing trends in the US during the first 11 months of the COVID-19 pandemic. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 2022.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.

DOMINGUES, C.M.A.S. Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

DOURADO, P. *et al.* **Infecção pelo fungo negro (mucormicose) associada à COVID-19.** Subsecretaria de Saúde, Gerência de Informações Estratégicas em Saúde - CONECTA-SUS, 2021.

DUARTE, P.M. COVID-19: Origem do novo coronavírus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3585-3590, 2020.

DUARTE, R.L. *et al.* Efeitos da Pandemia da Covid-19 no Meio Ambiente: Uma Breve Revisão Crítica. In: **Congresso Latino-Americano de Desenvolvimento Sustentável.** 2021. p. 688-700.

DUONG, D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: What's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern?. **Canadian medical association journal**, v. 193, n. 27, p. E1059-E1060, 2021.

DUTRA, L.A. **Avaliação do uso da Ivermectina como profilaxia contra a Covid-19: Eficácia e consequência.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade de Uberaba, 44p, 2021.

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations relating to social distancing measures in response to the COVID-19 epidemic.** 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/considerations-relatingsocial-distancing-measures-response-covid19-second>. Acessado em 23 nov. 2022.

ERDEM, Y. *et al.* The risk of hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: do we need specific attention or prevention strategies?. **Contact dermatitis**, v. 83, n. 5, p. 422, 2020.

FATTORINI, L. *et al.* Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 56, n. 3, p. 359-364, 2020.

FERNANDES, F.S. *et al.* Mãos limpas: desenvolvimento de ações educativas e de

incentivo à higienização das mãos para prevenir a COVID-19 Clean hands: development of educational and incentive actions for hand hygiene to prevent Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 50164-50172, 2022.

FERNÁNDEZ-CUENCA, F. *et al.* Reduced susceptibility to biocides in *Acinetobacter baumannii*: association with resistance to antimicrobials, epidemiological behaviour, biological cost and effect on the expression of genes encoding porins and efflux pumps. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 12, p. 3222-3229, 2015.

FIOCRUZ. **Monitora COVID-19**, 2023. Disponível em: <https://bigdata-covid19.iciet.fiocruz.br/>. Acesso em: 07 jan. 2023.

FIOCRUZ. **Qual a diferença entre isolamento vertical, horizontal e lockdown?**. 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/qual-diferenca-entre-isolamento-vertical-horizontal-e-lockdown>. Acesso em: 23 nov. 2020.

FIRMINO, C.P. *et al.* Divulgação dos mecanismos desinfetantes e antissépticos do sabão, álcool e água sanitária contra o COVID-19 pelo pet química ifg. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 4386-4392, 2022.

FISCHER, E. P. *et al.* Low-cost measurement of face mask efficacy for filtering expelled droplets during speech. **Science Advances**, v. 6, n. 36, 2020.

FLEURY, M.N. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista brasileira de análises clínicas**, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.

FRANCO, J. M. P. L. *et al.* O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Semana Acadêmica Revista Científica**, v. 1, n. 72, p. 1-17, 2015.

FREITAS, A.G.O. *et al.* Coronavirus versus 70% Alcohol: Comments and Some Fundamental Definitions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, 2022.

FRIAS, D.F.R. *et al.* Efeitos da vacinação contra COVID-19 com relação a evolução dos casos no estado de Mato Grosso do Sul. **Revista Cereus**, v. 13, n. 4, p. 149-157, 2021.

FUNG, T.S. *et al.* Human coronavirus: host-pathogen interaction. **Annual Review of Microbiology**, v. 73, n. 1, p. 529-57, 2019.

FURLAN, L.; CARAMELLI, B. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 4, 2021.

GADÓ, K.; *et al.* Brave new world an update on COVID-19 pandemic–A review. **Developments in Health Sciences**, v. 3, n. 2, p. 44-51, 2020.

GAJADHAR, T. *et al.* Microbial contamination of disinfectants and antiseptics in four major hospitals in Trinidad. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 14, n. 3, p. 193-199, 2003.

GAO, Y. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with

the severe COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 7, p. 791-796, 2020.

GARCIA, L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

GARCIA, R. C. **Uso de antibióticos prescritos na saúde pública: revisão integrativa**. Monografia (Graduação em Farmácia), Instituto de Ciências biológicas e da saúde, Campus universitário do Araguaia, Universidade Federal do Mato Grosso, 34p, 2019.

GEBRECHERKOS, T. *et al.* Effect of co-infection with parasites on severity of COVID-19. **medRxiv**, 2021.

GIACOBBE, D. R. *et al.* Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 4, p. 555, 2021.

GŁUCHOWSKA, K. *et al.* The New Status of Parasitic Diseases in the COVID-19 Pandemic—Risk Factors or Protective Agents?. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 2533, 2021.

GOLDIN, C.J. *et al.* Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. **Translational Medicine Communications**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2020.

GONG, Y. *et al.* Over-the-counter antibiotic sales in community and online pharmacies, China. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 7, p. 449, 2020.

GOSADI, I. M. *et al.* Community-based observational assessment of compliance by the public with COVID19 preventive measures in the south of Saudi Arabia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 3, p. 1938-1943, 2021.

GRAHAM, C., *et al.* Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B. 1.1. 7 variant. **Immunity**, v. 54, n. 6, p.1276-1289, 2021.

HASSAN, M. I. A.; VOIGT, K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. **Medical mycology**, v. 57, n. Supplement_2, p. S245-S256, 2019.

HAYS, R. *et al.* Helminth coinfection and COVID-19: An alternate hypothesis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008628, 2020.

HE, L. *et al.* Why do people oppose mask wearing? A comprehensive analysis of US tweets during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 28, n. 7, p. 1564-1573, 2021.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of antibiotics**, v. 73, n. 9, p. 593-602, 2020.

HITCHINGS, M. D. T. *et al.* Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during

SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2021.

HOUVÈSSOU, G.M.; *et al.* Medidas de contenção de tipo lockdown para prevenção e controle da COVID-19: estudo ecológico descritivo, com dados da África do Sul, Alemanha, Brasil, Espanha, Estados Unidos, Itália e Nova Zelândia, fevereiro a agosto de 2020. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 30, 2021.

HUTTNER, B. D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 808-810, 2020.

ISER, B.P.M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

JACQUES, N. *et al.* Uso de máscara durante a pandemia de COVID-19 no Brasil: resultados do estudo EPICOID19-BR. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, 2022.

JIN, X. *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 1002-1009, 2020.

KAMPF, G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. **Antibiotics**, v. 7, n. 4, p. 110, 2018.

KAMPF, G. *et al.* Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **Journal of hospital infection**, v. 104, n. 3, p. 246-251, 2020.

KANTOR, I. N. Las variantes de SARS-CoV-2 y la llamada resistencia a las vacunas. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 81, n. 3, p. 421-426, 2021.

KARAMI, P. *et al.* Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 101665, n. 10.1016, 2020.

KASMI, Y. *et al.* Coronaviridae: 100,000 years of emergence and reemergence. In: **Emerging and reemerging viral pathogens**. Academic Press, v. 1, p. 127-149, 2020.

KENDZIORA, B. *et al.* Evaluation of hand hygiene and onset of hand eczema after the outbreak of SARS-CoV-2 in Munich. **European Journal of Dermatology**, v. 30, n. 6, p. 668-673, 2020.

KHALIL, O.A.K.; KHALIL, S.S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.

KHILNANI, G. C. *et al.* Guidelines for antibiotic prescription in intensive care unit. **Indian journal of critical care medicine**, v. 23, n. Suppl 1, p. S1, 2019.

KIELY, L. F. *et al.* Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. **Clinical and experimental dermatology**, v.

46, n. 1, p. 142-144, 2021.

KILEY, J. L., et al. Viral infections in burns. **Surgical infections**, v. 22, n. 1, p. 88-94, 2021.

KMIETOWICZ, Z. COVID-19: WHO recommends baricitinib and sotrovimab to treat patients. **BMJ**, 2022.

KONINGS, F. *et al.* SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. **Nature Microbiology**, p. 1-3, 2021.

KORBER, B. *et al.* Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. **Cell**, v. 182, n. 4, p. 812-827. e19, 2020.

KWON, J. H.; Powderly, W. G. The post-antibiotic era is here. **Science**, v. 373, n. 6554, p. 471-471, 2021.

KWON, T. *et al.* Seasonal stability of SARS-CoV-2 in biological fluids. **Pathogens**, v. 10, n. 5, p. 540, 2021.

LAI, A. C. K.; et al. Effectiveness of facemasks to reduce exposure hazards for airborne infections among general populations. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 9, n. 70, p. 938-948, 2012.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.

LIMA, C. C. *et al.* Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte Enfermagem**, Brasil, v. 11, n. 1, p. 105-113, 2017.

LIMA, J.H.C. *et al.* Hipercoagulabilidade e COVID-19: ocorrência, manejo e perspectivas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24054-24066, 2021.

LIN, P. *et al.* Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. **British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 1, p. 190-192, 2020.

LIPPI, G., *et al.* Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **International journal of clinical chemistry**, v. 506, p. 145-148, 2020.

LOEFFELHOLZ, M. J.; TANG, Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 747-756, 2020.

LU, H. *et al.* Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 401, 2020.

LV, Z. *et al.* Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Microbes and infection**, v. 22, n. 4-5, p. 195-199, 2020.

MA, Q. *et al.* Potential utilities of mask-wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1567-1571, 2020.

MAREŞ, C. *et al.* Does the COVID Pandemic Modify the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Female Patients? A New Storm?. **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 376, 2022.

MARINHO, L.S.S.; PAZ, F.A.N. Consequências do uso indiscriminado de medicamentos como prevenção do COVID-19: revisão integrativa. **Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 10, p. e210886-e210886, 2021.

MARTINELLI, L. *et al.* Face masks during the COVID-19 pandemic: a simple protection tool with many meanings. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 606635, 2021.

MARTINS-FILHO, P.R. *et al.* Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 273-277, 2020.

MEDEIROS, L.E.B. de *et al.* Enfrentando um inimigo novo com velhas armas: uso de máscaras, higienização das mãos e das superfícies, isolamento, distanciamento social, quarentena e lockdown para controle da Covid-19. **Revista Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v. 65, n. 1, p. 123-131, 2021.

MELLO, V. M. *et al.* Effectiveness of face masks in blocking the transmission of SARS-CoV-2: A preliminary evaluation of masks used by SARS-CoV-2-infected individuals. **PLoS one**, v. 17, n. 2, p. e0264389, 2022.

MELO, J.R.R. *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

MEYEROWITZ, E. A. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. **Annals of internal medicine**, v. 174, n. 1, p. 69-79, 2021.

MICHELON, C.M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 109-116, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavirus: Como é transmitido?**. 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/como-e-transmitido>. Acesso em: 13 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que significa ter saúde?**. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-que-ro-me-exercitar/noticias/2021/o-que-significa-ter-saude#:~:text=Seguindo%20essa%20linha%20mais%20abrangente,com%20a%20defini%C3%A7%C3%A3o%20de%20sa%C3%BAde>. Acesso em: 08 mar. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 – PNO**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>. Acesso em: 23 dez. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso off label: erro ou necessidade?. **Revista de Saúde**

Pública, Brasil, v. 46, n. 2, p. 398-399, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vacinação Covid-19 reforço**. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2022/vacinacao-covid-19-reforco-2022>. Acesso em: 30 dez. 2022.

MITZE, T. *et al.* Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 51, p. 32293-32301, 2020.

MORAES R.F. **Nota técnica nº 22**, de junho de 2020. COVID-19 e medidas legais de distanciamento social: isolamento social, gravidade da epidemia e análise do período de 25 de maio a 7 de junho de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/10073/1/NT_22_Dinte_Covid_19%20e%20medidas%20legais%20de%20distanciamento%20social_bolet%205.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2022.

MORITA, Y. *et al.* Induction of mexCD-oprJ operon for a multidrug efflux pump by disinfectants in wild-type *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 51, n. 4, p. 991-994, 2003.

MORO, F. *et al.* How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 55, n. 5, p. 593-598, 2020.

MUSUUZA, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021.

NASCIMENTO, C.S., *et al.* Medidas de contenção do vírus Sars-CoV-2 em tempos pandêmicos: uma questão de saúde pública. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 6, p. e4805-e4805, 2020.

NCBI. **Taxonomy**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>. Acesso em: 12 nov. 2022.

NETO, A.G.S. *et al.* COVID-19: Metodologias de diagnóstico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e48810515114-e48810515114, 2021.

NEUFELD, P. M. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 173-85, 2020.

NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. 13a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

NICOLE, M. *et al.* The socio-economic implications of the coronavirus and covid-19 pandemic: A review. **International journal of surgery**, v. 78, p. 185-193, 2020.

NOGUEIRA, H. S. *et al.* Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016.

NOGUEIRA, J.M.R.; SILVA, L.O.P. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 117-21, 2020.

NUSSBAUMER-STREIT, B. *et al.* Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2020.

OLIVEIRA, L.J. *et al.* Aumento do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19 em cidade no interior de Minas Gerais. **Revista Científica Multidisciplinar**, v. 2, n. 8, 2021.

OLIVEIRA, S.S. **A vacinação contra Covid-19 no Brasil, estratégias e desafios na atenção primária: revisão integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem), Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 42p, 2022.

OLIVEIRA-FILHO, A.D. *et al.* Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, 2021.

OMS. **Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: When and how to use masks.** World Health Organization, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>. Acesso em: 05 dez. 2022.

OMS. **Folha informativa sobre COVID-19.** 2022a. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 13 nov. 2022.

OMS. **Histórico da pandemia de COVID-19.** 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 24 fev. 2023.

OMS. **How to Handwash?.** World Health Organization, 2009. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/how-to-handwash-poster.pdf?sfvrsn=7004a09d_2. Acesso em: 07 dez. 2022.

OMS. **Pneumonia of unknown cause: COVID-19 - China.** 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Acesso em: 13 nov. 2022.

OMS. **Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe.** 2020b. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-COVID-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>. Acesso em: 31 jan. 2022

OMS. **Sequenciamento genômico do SARS-CoV-2: Guia de implementação para máximo impacto na saúde pública.** 2021a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480>. Acesso em: 24 fev. 2023.

OMS. **TAG-VE statement on Omicron sublineages BQ.1 and XBB.** 2022c. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-10-2022-tag-ve-statement-on-omicron-sublineages-bq.1-and-xbb>. Acesso em: 08 jan. 2023.

OMS. **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption**. World Health Organization, 128p, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>. Acesso em: 22 dez. 2020.

OMS. **Tracking SARS-CoV-2 Variants**. 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 28 Janeiro 2022.

OPAS/OMS BRASIL. **Novo relatório pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana**. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5922:novo-relatorio-pede-acao-urgente-para-evitar-crise-de-resistencia-antimicrobiana&Itemid=812. Acesso em: 22 dez. 2020.

OPAS/OMS. **Américas notificam aumento de infecções resistentes a medicamentos devido ao uso indevido de antimicrobianos durante pandemia**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-11-2021-americas-notificam-aumento-infeccoes-resistentes-medicamentos-devido-ao-uso#:~:text=Washington%2C%20DC%2C%2017%20de%20novembro,da%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Pan%2DAmericana%20da>. Acesso em: 04 jan. 2023.

OPAS/OMS. **OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente**. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>. Acesso em: 07 fev. 2022.

ORTEGA, L.L. **Resistência bacteriana: aquisição, mecanismos e prevenção**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em odontologia), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 43p., 2019.

ORTELAN, N. *et al.* Máscaras de tecido em locais públicos: intervenção essencial na prevenção da COVID-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 669-692, 2021.

OUR WORLD IN DATA. **Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people**. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 13 nov. 2022.

OZARAS, R. *et al.* Influenza and COVID-19 coinfection: report of six cases and review of the literature. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 11, p. 2657-2665, 2020.

PAIVA, R.F.P.S.; SOUZA, M.F.P. Associação entre condições socioeconômicas, sanitárias e de atenção básica e a morbidade hospitalar por doenças de veiculação hídrica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

PARUMS, D. V. Revised World Health Organization (WHO) terminology for variants of concern and variants of interest of SARS-CoV-2. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 27, p. e933622-1, 2021.

PEDROSO, L.A. *et al.* Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no

tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020.

PEI, S. *et al.* Occupational skin conditions on the front line: a survey among 484 Chinese healthcare professionals caring for Covid-19 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 8, p. e354, 2020.

PEIXOTO, J. *et al.* Vacina COVID-19: quanto valem os Anticorpos?. **Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online**, v. 13, p. 23-34, 2022.

PEKAR, J. E. *et al.* The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. **Science**, v. 377, n. 6609, p. 960-966, 2022.

PERMPALUNG, N. *et al.* Coronavirus Disease 2019–Associated Pulmonary Aspergillosis in Mechanically Ventilated Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 1, p. 83-91, 2022.

QUEIROZ-FERNANDES, G. Perfil de resistência de agentes de micoses oportunistas no brasil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 2021.

RAMOS, M.J., FERNANDES, P.A. O álcool contra a COVID-19, **Revista de Ciência Elementar**, v. 8, n. 02, 2020.

RAWSON, T. M. *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2020.

REDE GENÔMICA FIOCRUZ. **Vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil: Genomas depositados no GISAID**, 2022. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/grafico/>. Acesso em: 28 jan. 2022.

RIBEIRO, D.M. *et al.* Cloroquina: mecanismos de ação, efeitos colaterais e revisão de estudos sobre seu uso contra o SARS-CoV-2. **South American Sciences**, v. 2, n. 1, 2021.

RIZVI, S.G.; AHAMMAD, S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. **Science of the Total Environment**, v. 807, p. 150873, 2022.

RODRIGUES, J. C. L. *et al.* An update on COVID-19 for the radiologist-A British society of Thoracic Imaging statement. **Clinical radiology**, v. 75, n. 5, p. 323-325, 2020.

ROSA, M.E.E. *et al.* Achados da COVID-19 identificados na tomografia computadorizada de tórax: ensaio pictórico. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

RUBIO-PÉREZ, I. *et al.* COVID-19: conceptos clave para el cirujano. **Cirugía Española**, v. 98, n. 6, p. 310-319, 2020.

SALES, P.H. *et al.* Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e238111335441-e238111335441, 2022.

SANJUÁN, R.; DOMINGO-CALAP, P. Mechanisms of viral mutation. **Cellular and molecular life sciences**, v. 73, n. 23, p. 4433-4448, 2016.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.

SANTANA, G.M.S. Patogênese da COVID 19: racionalidade da patologia humana no entendimento e na tomada de decisão clínica. **Caderno Sisterhood**, v. 3, n. 1, 2022.

SAUERESSIG, M.A. *et al.* **Infecção secundária bacteriana em pacientes com COVID-19 grave internados em unidade de tratamento intensivo**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina), Centro Universitário de Várzea Grande, 23p, 2022.

Disponível em:

<https://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/download/1434/1369>. Acesso em: 31 jan. 2022.

SEBOTAIO, M.C. *et al.* Alterações de parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas**, v. 31, 2022.

SEQUINEL, R. *et al.* Soluções a base de álcool para higienização das mãos e superfícies na prevenção da covid-19: compêndio informativo sob o ponto de vista da química envolvida. **Química Nova**, v. 43, p. 679-684, 2020.

SETHURAMAN, N. *et al.* Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020.

SHI, H. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 4, p. 425-434, 2020.

SIDDIQI, H.K.; MEHRA, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The journal of heart and lung transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405-407, 2020.

SILVA JR, A.R. *et al.* Detecção de anticorpos neutralizantes contra as variantes Delta, Gama e Omicron após imunização por Coronavac e booster com Pfizer. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102448, 2022a.

SILVA JR, A.R. *et al.* Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron variant following two CoronaVac vaccinations and a Pfizer/BioNTech mRNA vaccine booster. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, 2022b.

SILVA, A.M.R.; SOUZA, L.C.A. Desafios do teste rápido para COVID-19 em drogarias. **Revista Liberum accessum**, v. 14, n. 3, p. 38-52, 2022.

SILVA, B.V.; SILVA, L.O.P. Alterações do perfil hematológico em pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2022, no prelo.

SILVA, L. L. S. *et al.* Medidas de distanciamento social para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil: caracterização e análise epidemiológica por estado. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020a.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 23, n. 1, p. 21-27, 2021a.

SILVA, L.O.P. *et al.* Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10381-10397, 2022.

SILVA, L.O.P.; NOGUEIRA, J.M.R. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 149-53, 2020.

SILVA, L.O.P.; NOGUEIRA, J.M.R. Imunomodulação causada por parasitoses oportunistas em casos de COVID-19: um breve estudo. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 127-130, 2021c.

SILVA, L.O.P.; NOGUEIRA, J.M.R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, p. 2, 2021b.

SILVA, M.M.P. *et al.* Prevalência de helmintos em resíduos sólidos orgânicos domiciliares; um risco à saúde ambiental e humana. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 28689-28702, 2020b.

SILVA, T; ALMEIDA, E. Vacinas SARS-COV-2: principais características e perspectivas futuras: revisão da bibliografia. **Higeia: Revista Científica da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias**, 2021.

SOARES, I.C; GARCIA, P.C. Resistência Bacteriana: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias. **Faculdade Atenas**, v. 8, 2020.

SONG, W. *et al.* Co-infection in COVID-19, a cohort study. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 414-451, 2021.

SOUZA, A.S.R. *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 29-45, 2021.

SOUZA, B.X.O. *et al.* Efeitos adversos relacionados a frequente higienização das mãos durante a pandemia da COVID-19: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e36711427681-e36711427681, 2022.

SOUZA, L.P. A pandemia da COVID-19 e os reflexos na relação meio ambiente e sociedade. **Revista Brasileira de Meio Ambiente**, v. 8, n. 4, 2020.

STOWE, J. *et al.* **Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant**. Public Health England, 2021. Disponível em: https://media.tghn.org/articles/Effectiveness_of_COVID-19_vaccines_against_hospital_admission_with_the_Delta_B._G6gnnqJ.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

STUMPFE, F.M. *et al.* SARS-CoV-2 infection in pregnancy—a review of the current literature and possible impact on maternal and neonatal outcome. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 80, n. 04, p. 380-390, 2020.

SU, S. *et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. **Trends in microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016.

SULAYYIM, H.J.A. *et al.* Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 11931, 2022.

TAN, M. *et al.* How the public used face masks in China during the coronavirus disease pandemic: A survey study. **International journal of nursing studies**, v. 115, p. 103853, 2021.

TAVARES, R. M. *et al.* Aspergilose e mucormicose—micoses sistêmicas de importância em COVID-19: Artigo de revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e59410717101-e59410717101, 2021.

TAY M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 20, n. 6, abr. 2020.

TEIXEIRA, A.R. *et al.* Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 853-875, 2019.

TEIXEIRA, P.A. *et al.* Parasitoses intestinais e saneamento básico no Brasil: estudo de revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 22867-22890, 2020.

TEIXEIRA, P.G1 Campinas e região. **Hepatite medicamentosa: entenda intoxicação pelo 'kit Covid' que levou paciente de Campinas à fila do transplante**. G1 Campinas e região, 2021. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/2021/03/25/hepatite-medicamentosa-entenda-intoxicacao-pelo-kit-covid-que-levou-paciente-de-campinas-a-fila-do-transplante.ghtml>. Acesso em: 04 jan 2023.

TEMPERONI, C. *et al.* High prevalence of antibiotic resistance among opportunistic pathogens isolated from patients with COVID-19 under mechanical ventilation: results of a single-center study. **Antibiotics**, v. 10, n. 9, p. 1080, 2021.

TENDA, E.D.; ASAF, M.M. Diagnosing COVID-19: Did We Miss Anything?. **Acta Medica Indonesiana**, v. 52, n. 1, p. 1-4, 2020.

TJDFT. **Decreto Distrital nº 40.648, de 23 de abril de 2020**. Dispõe sobre o uso obrigatório de máscaras. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/campanhas-e-produtos/direito-facil/edicao-semanal/uso-obrigatorio-de-mascaras>. Acesso em: 06 dez 2022.

TJDFT. **Direito à saúde: responsabilidade do Estado em prestar assistência integral**. 2019. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/consultas/jurisprudencia/jurisprudencia-em-temas/direito-constitucional/a-inviolabilidade-do-direito-a-saude-e-a-vida->

responsabilidade-do-estado-em-prestar-assistencia-integral#:~:text=%C3%89%20obriga%C3%A7%C3%A3o%20do%20Estado%20assegurar,artigo%20196%20da%20Constitui%C3%A7%C3%A3o%20Federal. Acesso em: 08 mar. 2022.

TORALES, J. *et al.* The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. **International journal of social psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 317-320, 2020.

TRENTIN, D.S., *et al.* Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. **Revista Liberato**, v. 14, n. 22, p. 213-236, 2013.

VAN DE VEERDONK, F. L. *et al.* COVID-19-associated *Aspergillus* tracheobronchitis: the interplay between viral tropism, host defence, and fungal invasion. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2021.

VASILEIOU, E. *et al.* Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10285, p. 1646-1657, 2021.

VELLANO, P.O.; PAIVA, M.J.M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e841997245-e841997245, 2020.

VOLZ, E. *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. **Nature**, v. 593, n. 7858, p. 266-269, 2021.

WANDERLEY, P.L.V. *et al.* Tratamento de malária recorrente em gestante com cloroquina e repercussões na Região de Rorainópolis-RR. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 68, p. 7433-7440, 2021.

WANG, L. *et al.* Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 6, p. 105948, 2020.

WERNECK, G.L.; CARVALHO, M.S. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00068820, 2020.

WOLDAY, D. *et al.* Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: a prospective observational cohort study. **EclinicalMedicine**, v. 39, p. 101054, 2021.

WONG, K. T. *et al.* Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. **Radiology**, v. 228, n. 2, p. 401-406, 2003.

YE, Q. *et al.* The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

YE, Z.W. *et al.* Zoonotic origins of human coronaviruses. **International journal of biological sciences**, v. 16, n. 10, p. 1686, 2020.

YESUDHAS, D. *et al.* COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199-213, 2021.

ZAMORA-CINTAS, M.I. *et al.* Coinfections among hospitalized patients with covid-19 in the first pandemic wave. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 101, n. 3, p. 115416, 2021.

ZHANG, T; *et al.* Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. **Current Biology**, v.30, n.7, p.1346–1351, 2020.

ZHANG, W. *et al.* Vaccine booster efficiently inhibits entry of SARS-CoV-2 omicron variant. **Cellular & Molecular Immunology**, p. 1-2, 2022.

ZHAO, X.; KNOBEL, P. Face mask wearing during the COVID-19 pandemic: comparing perceptions in China and three European countries. **Translational behavioral medicine**, v. 11, n. 6, p. 1199-1204, 2021.

ZHOU, S. *et al.* Discarded masks as hotspots of antibiotic resistance genes during COVID-19 pandemic. **Journal of Hazardous Materials**, v. 425, p. 127774, 2022.

ZHU, X. *et al.* Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Research**, v. 285, p. 198005, 2020.

APÊNDICE A – ARTIGO: CONSEQUÊNCIAS DO USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19



Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19

Consequences of indiscriminate use of antimicrobials during the COVID-19 pandemic

DOI:10.34117/bjdv8n2-128

Recebimento dos originais: 07/01/2022

Aceitação para publicação: 09/02/2022

Líllian O. P. Silva

Mestranda em Saúde Pública e Meio Ambiente
Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro-RJ
Av. Leopoldo Bulhões 1480 - ENSP - Antiga Escola Politécnica - Sala 13
E-mail: lops.fiocruz@gmail.com

Emanuele A. Alves

Doutorado em Ciências Forenses
Department of Forensic Science, Virginia Commonwealth University (VCU) - Richmond-
Virginia - United States of America
1015 Floyd - Av, Harris Hall South - room 2015 – Richmond - VA 23284
E-mail: alvesea@vcu.edu

Joseli M. R. Nogueira

Doutorado em Ciências – Saúde Pública
Departamento de Ciências Biológicas - Escola Nacional de Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro-RJ
Av. Leopoldo Bulhões 1480 - ENSP - Antiga Escola Politécnica - Sala 14
E-mail: joseli@ensp.fiocruz.br

RESUMO

Iniciada em dezembro de 2019 e declarada pandemia em março de 2020, a COVID-19, que, até o presente momento, contabiliza mais de 307 milhões de casos e cerca de 5,5 milhões de mortes notificadas em todo o mundo, gerou uma busca desenfreada por tratamentos e profilaxias, acarretando em um aumento considerável na utilização de diversos tratamentos que não apresentam eficácia cientificamente comprovada, como o chamado 'Kit COVID', que associou medicamentos como a hidroxicloroquina, ivermectina, nitazoxanida, azitromicina, entre outros, e que é, muitas vezes, incentivado erroneamente pela comunidade médica como medida profilática ou tratamento em casos de pacientes positivos para COVID-19. Essa prática, tem gerado grande preocupação, principalmente pelo aumento exponencial do uso dos antimicrobianos de forma desnecessária, que pode gerar consequências graves, não só ao paciente, mas também para o futuro da humanidade, já que além de outras complicações, pode incrementar o problema da resistência bacteriana. Portanto, este trabalho tem como objetivo destacar os diversos prejuízos referentes ao uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19, listando os fármacos mais utilizados na prática clínica e sua correlação com uma possível crise futura na saúde pública mundial, uma vez que, ainda que possam contribuir para salvar milhões de vidas no cenário atual, quando usados para tratar infecções bacterianas concomitantes, seu uso desenfreado pode ser responsável por muitas mortes, oriundas de complicações graves, como a hepatite medicamentosa, ou até mesmo gerar futuramente



infecções multirresistentes e pan-resistentes, onde não haverá tratamento farmacológico disponível. Com base em tudo que foi descrito, acredita-se que exista uma necessidade de maior controle referente ao uso destes antimicrobianos e a restrição dos mesmos somente para os pacientes que realmente apresentem sinais de infecção associada, aliado a um papel mais cauteloso e rigoroso dos profissionais de saúde em relação a prescrição, dispensação e utilização indiscriminada destes medicamentos.

Palavras-chave: COVID-19, Kit COVID, Uso indiscriminado de fármacos, Resistência aos antimicrobianos.

ABSTRACT

Starting in December 2019 and declared pandemic in March 2020, COVID-19, which currently accounts for more than 307 million cases and about 5.5 million deaths reported worldwide, has generated an incessant search for treatments and prophylaxis. It has resulted in a considerable increase in the use of various treatments that do not have scientifically proven effectiveness, such as the so-called 'COVID Kit', which associated drugs such as hydroxychloroquine, ivermectin, nitazoxanide, azithromycin, among others, and which is often encouraged mistakenly by the medical community as a prophylactic measure for the treatment of positive COVID-19 patients. This practice has generated great concern, mainly due to the exponential increase in the unnecessary use of antimicrobials, which can have serious consequences, not only for the patient but also for the future of humanity, since in addition to other complications; it can increase the problem of bacterial resistance. Therefore, this work aims to highlight several problems related to the indiscriminate use of antimicrobials during the COVID-19 pandemic; listing the most used drugs in clinical practice and their correlation with a possible future crisis in global public health, since, despite contributing to saving millions of lives in the current scenario, when used to treat concomitant bacterial infections, its uncontrolled use can be responsible for many deaths, resulting from serious complications, such as drug-induced hepatitis, or even generate multidrug-resistant and pan-resistant infections in the future, where there will be no pharmacological treatment available. Based on all that has been described, we believe that there is a need for greater control regarding the use of these antimicrobials and the restriction of them only to patients who really show signs of associated infection, combined with a more cautious and rigorous role of health professionals regarding the prescription, dispensing and indiscriminate use of these drugs.

Keywords: COVID-19, COVID kit, indiscriminate medicine use, antimicrobial resistance.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (do inglês, Coronavirus disease 2019), cujo agente etiológico é o novo coronavírus Sars-Cov-2, um RNA vírus de fita simples, causador de uma síndrome respiratória aguda em humanos (Yesudhas et al, 2020), foi inicialmente notificada no final de 2019, se disseminando rapidamente e sendo declarada pandêmica em março de 2020 -pela Organização Mundial da Saúde (Liu et al, 2020). Até o presente momento, de acordo com o Our World In Data, tem-se mais de 307 milhões de casos e cerca de 5,5 milhões de mortes por COVID-19 notificadas em todo o mundo (Ritchie et al, 2022).



Esse cenário preocupante da pandemia gerou uma busca desordenada e desenfreada por tratamentos e profilaxias contra a coronavirose em questão, onde houve um aumento considerável na utilização de tratamentos que não apresentam efetividade comprovada cientificamente ou possuem indicação farmacológica descrita, uma vez que a descoberta e comercialização de medicamentos específicos para a COVID-19 ainda parece uma realidade distante (Marinho e Paz, 2021).

Além disso, o uso de medicamentos off label, cuja função esperada não está definida na bula, bem como a adesão à automedicação, onde o indivíduo se utiliza de um medicamento, seja por iniciativa própria ou através de algum responsável, no intuito de obter uma melhora de algum quadro de saúde, como uma doença ou sintomas de forma geral, sem que ocorra a prescrição deste medicamento por um profissional da saúde habilitado, acabam elevando o uso irracional de medicamentos, e, conseqüentemente, o surgimento e agravamento de doenças, através dos efeitos adversos, por exemplo (Melo et al, 2021; Andrade et al, 2021).

A farmacoterapia que tem sido preconizada no chamado 'Kit COVID' e no tratamento precoce, incentivados muitas vezes de forma errônea pela comunidade médica, incluem hidroxicloroquina, ivermectina, nitazoxanida, azitromicina, entre outros antimicrobianos. Somente em 2020, a comercialização destes fármacos supracitados aumentou exponencialmente, afetando negativamente pacientes que necessitavam dos mesmos para o tratamento de doenças específicas, como malária, lúpus e artrite (Furlan e Caramelli, 2021).

Apesar da origem viral, a COVID-19 vem sendo tratada através de antibióticos, haja visto que os pacientes contaminados, em sua maioria, apresentam manifestações clínicas semelhantes às pneumonias bacterianas. Além disso, como a eficácia de medicamentos antivirais seguem em linhas de estudo, ainda que a OMS já recomende a utilização de Baricitinib e Sotrovimab (Kmietowicz, 2022), a prescrição exacerbada de antibióticos se baseia em uma tentativa de tratamento e/ou profilaxia para casos de coinfeção com bactérias multirresistentes. Tais coinfeções já foram relatadas para outros vírus respiratórios, como influenza, porém, ainda que os números de casos correlatos para a COVID-19 sejam variáveis e com impactos clínicos desconhecidos, tais relatos aparentam ser bem menores do que nos casos de Influenza (Huttner et al, 2020; Rawson et al, 2020; Vellano e Paiva, 2020).

Sabe-se também que, ainda que os antimicrobianos possam apresentar diversos mecanismos de ação, os microrganismos tornaram-se capazes de driblar a ação farmacológica através de diferentes mecanismos de resistência, que podem ser aplicados em diferentes classes destes fármacos. A OMS afirma que diversos fármacos que não são recomendados pelos estudos clínicos, estão sendo amplamente empregados no tratamento da COVID-19, além da



implementação dos antimicrobianos como medida profilática para coinfeções (Miranda et al, 2020, WHO, 2020).

A atual preocupação associada a esse tema, baseia-se, portanto, no aumento exponencial do uso dos antimicrobianos, muitas vezes de forma desnecessária, o que pode acarretar em consequências graves para o futuro da humanidade, com o surgimento de microrganismos resistentes. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo destacar os diversos prejuízos referentes ao uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19, listando os fármacos mais utilizados na prática clínica e sua correlação com uma possível crise futura na saúde pública mundial associada à resistência bacteriana.

2 METODOLOGIA

Dentre os diversos tipos de revisões, optou-se por trabalhar com uma revisão integrativa da literatura. A partir disso, realizou-se um levantamento em bibliotecas eletrônicas, como Periódico CAPES, PubMed e Scielo, filtrando trabalhos datados no período de março de 2020 a janeiro de 2022, bem como outras fontes confiáveis, com matérias atuais e relevantes para o cenário atual, como jornais e revistas renomados e conhecidos mundialmente, haja vista que se trata de um cenário dinâmico, atual e de mudanças constantes, onde, muitas vezes, há a divulgação de atualizações através da mídia.

As buscas foram realizadas em português e inglês, através da associação de palavras-chave referentes ao protocolo clínico utilizado: COVID-19, SARS-COV-2, Antibioticoterapia (Antibiotic therapy), Antibióticos (Antibiotics), Protocolo clínico (Clinical protocol), Ivermectina (Ivermectin), Cloroquina (Chloroquine), Hidroxicloroquina (Hidroxicloroquine), Efeitos adversos (Adverse effects), Uso indiscriminado de fármacos (Indiscriminate medicine use) e Hepatite medicamentosa (Drug-induced hepatitis), recuperando diversos trabalhos em inglês e português.

O critério de inclusão se deu pela abordagem do tema, ou seja, o uso de antimicrobianos na COVID-19, onde o trabalho deveria conter as palavras-chave utilizadas ao longo da pesquisa. Os critérios de exclusão foram aplicados através da leitura do título e do resumo dos artigos listados nas primeiras 3 páginas de cada busca, selecionando os pertinentes para serem lidos na íntegra, além de excluir documentos duplicados ao longo das buscas realizadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 IVERMECTINA E A COVID-19



Por se tratar de um antiparasitário com um breve histórico de uma possível atividade antiviral (Heidary e Gharebaghi, 2020), a Ivermectina vem sendo amplamente prescrita e indicada à população para a prevenção e tratamento da COVID-19, principalmente no Brasil. Em um estudo realizado por Andrade e sua equipe (2021), a ivermectina apresentou o maior percentual de utilização por automedicação, com cerca de 35,6%.

Não obstante, somente em 2020, quando comparado com o ano anterior, houve um aumento de mais de 800% nas vendas deste antiparasitário, uma vez que houve a divulgação incessante de notícias tendenciosas, que afirmavam sobre uma atividade protetora da ivermectina contra a COVID-19, utilizando-se da existência de artigos relatando a atividade antiviral da mesma frente diferentes RNA vírus, como Influenza A, Zika, Febre amarela, Dengue e Chikungunya (Andrade et al, 2021, Heidary e Gharebaghi, 2020).

Publicações de ensaios clínicos e revisões sistemáticas, ainda que no formato pré-print, alegando um possível efeito da ivermectina em casos leves de COVID-19 (Garegnani et al, 2021; Hariyanto et al, 2021; Zein et al, 2021), acabaram favorecendo a prescrição e utilização do antiparasitário pela população, onde, teoricamente, o medicamento apresentava, além de uma atividade benéfica em pacientes que já apresentavam a doença, um fator protetivo contra o Sars-Cov-2, com baixo risco ao indivíduo. Contudo, ao avaliar a qualidade metodológica de tais trabalhos, os mesmos apresentavam baixo grau de evidência quanto ao efeito da ivermectina contra a COVID-19 (Oliveira-Filho et al, 2021).

É importante destacar que a ivermectina apresenta um grande potencial neuro-hepatotóxico, o que pode agravar doenças neuronais e hepáticas, causando, por exemplo, necrose no fígado, principalmente quando associada à hidroxicloroquina e/ou cloroquina, como ocorre no Kit COVID (Andrade et al, 2021). Portanto, após o aumento expressivo nas vendas da mesma, a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do fármaco, a Merck Sharp & Dohme, bem como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) precisaram emitir comunicados para desmentir as informações quanto a eficácia da ivermectina contra a COVID-19 e alertar sobre os perigos de sua administração inadequada (Melo et al, 2021).

De acordo com Dutra (2021), ainda que a Ivermectina apresente relatos contra doenças virais na literatura e na prática clínica, não há comprovação científica quanto a sua utilização como fármaco de primeira escolha ou até mesmo como prevenção contra o Sars-Cov-2, necessitando de maiores estudos para que sua utilização seja adequada. O mesmo estudo relata que a maior parte dos participantes da pesquisa recebiam as informações quanto à utilização do fármaco pela internet (66,3%), televisão (52,9%) e através de amigos (51%), o que mostra como a prática da automedicação está presente na sociedade atual (Dutra, 2021).



O amplo acesso ao fármaco e sua utilização em larga escala culminam em casos de tolerância de endo e ectoparasitas, como o *Sarcoptes scabiei*, causador da escabiose, popularmente conhecida como sarna, uma doença caracterizada pela infestação cutânea do ácaro, formando pápulas eritematosas e provocando coceira, o que pode levar a surtos de escabiose tolerante à ivermectina no Brasil, dificultando seu tratamento, bem como outros distúrbios e prejuízos no desenvolvimento infantil, causando, até mesmo, a morte de pacientes pediátricos (Oliveira-Filho et al, 2021).

Paralelo a tal preocupação, há uma extensa discussão referente a uma possível modulação do sistema imunológico através da coinfeção de parasitoses e a COVID-19, contudo ainda não há estudos suficientes para definir se a presença de parasitos em pacientes com COVID-19 irá refrear ou intensificar a progressão da coronavirose, ou até mesmo interferir na soroconversão pós-vacina de tais indivíduos, uma vez que a doença causada pelo Sars-Cov-2 promove a formação de um inflamassoma, capaz de induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, desencadear um processo inflamatório sistêmico (Silva e Nogueira, 2021a).

3.2 AMINOQUINOLONAS E A COVID-19

Inicialmente utilizada no combate à malária, a Cloroquina e a Hidroxicloroquina são aminoquinolonas amplamente utilizadas no tratamento de doenças reumáticas e com um breve histórico de atividade antiviral, combatendo o vírus da raiva, hepatites A e C, Ebola e Poliovírus, por exemplo. Não obstante, aliado a esse histórico, o baixo custo e a disponibilidade do medicamento impulsionaram a divulgação sobre uma possível atividade contra o Sars-Cov-2 (Ribeiro *et al*, 2020).

Ainda que diversos estudos abordem a eficácia da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, Touret e Lamballerie (2020) destacam a importância de ter tais trabalhos revisados por pares antes de que as conclusões sejam divulgadas e implementadas. Não obstante, de acordo com Lima e colaboradores (2021), diversos estudos clínicos referentes à utilização de aminoquinolonas não apresentaram desfecho significativo para os pacientes de COVID-19 tratados com Hidroxicloroquina e/ou Cloroquina, associadas ou não à azitromicina, tendo baixa ou nenhuma eficácia na redução da mortalidade dos pacientes, ou redução da carga viral.

Contudo, há um número expressivo referente ao uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia, incluindo as aminoquinolonas, onde as condições adversas mais comuns são retinopatia, cardiomiopatia, neuromiopia e miopia, além de sintomas cutâneos,



neuromusculares, gastrointestinais e hematológicos, a depender da dose administrada e da frequência de utilização (Al-Bari *et al*, 2015 apud Ribeiro *et al*, 2020).

Em ambos os casos, há um consumo excessivo da droga, o que acelera o aparecimento dos efeitos adversos e outras consequências referentes ao mau uso dos medicamentos em questão. Portanto, uma vez que os estudos *in vivo* apresentam resultados controversos e não confiáveis referentes à utilização das aminoquinolonas no tratamento e prevenção da COVID-19, podendo até mesmo agravar o caso, faz-se necessário maiores estudos quanto a sua utilização, bem como um maior controle na dispensação dos mesmos (Ribeiro *et al*, 2020; Souza, 2021).

Tal afirmação corrobora com o estudo de Brum e colaboradores (2021), que levanta a discussão sobre a utilização de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19. A maioria dos relatórios não apresenta resultados significativos, quando comparados com outros tratamentos, podendo até mesmo prolongar o risco de outras doenças, o que faz com que o uso do chamado KIT COVID deva ser rigorosamente monitorado, uma vez que o mesmo pode ser extremamente prejudicial aos pacientes.

3.3 ANTIBIOTICOTERAPIA NA COVID-19

De acordo com Wei e colaboradores (2020), diversos antibióticos foram prescritos ainda durante a admissão de cerca de 59% dos pacientes com COVID-19, apesar da ausência de coinfeção bacteriana nesses pacientes. Bactérias comumente relacionadas em casos de infecções respiratórias virais estão sendo utilizados como parâmetro para a profilaxia por antibioticoterapia.

Um estudo de revisão, realizado em pacientes portadores de COVID-19 que foram hospitalizados, identificou que apenas 8% destes pacientes apresentaram infecções bacterianas simultâneas à COVID-19 (Rawson *et al*, 2020). Outro estudo recente, realizado em unidades de terapia intensiva de 88 países apontou que, ainda que apenas 54% dos pacientes apresentassem suspeita ou infecção bacteriana comprovada, cerca de 70% destes pacientes receberam uma antibioticoterapia com fins profiláticos e/ou para tratamento da infecção (Vicent *et al*, 2020). Além disso, há uma grande exposição dos pacientes internados, aos microrganismos multirresistentes capazes de causar coinfeções, o que, por sua vez, leva ao aumento do uso de antibióticos para tratamento e prevenção de agravos (Saleem *et al*, 2020).

Karatas e sua equipe (2021) avaliaram a existência de infecções bacterianas secundárias em 197 pacientes de COVID-19 na Turquia, onde, destes, cerca de 47% apresentaram infecções por uma ou mais bactérias, contudo, é relatado que os resultados do estudo corroboram com o



padrão de infecção hospitalar de grupos controle, cujos pacientes foram internados antes e durante a pandemia.

Dentre as classes de antibióticos existentes, a mais utilizada no tratamento da COVID-19 é a dos macrolídeos, como a azitromicina, atuando como moduladora da resposta imune, pois apresenta não só atividade contra patógenos intracelulares, mas apresenta fatores capazes de modular a liberação de citocinas, a adesão e a migração de leucócitos, além de aumentar a depuração mucociliar, favorecendo a autolimpeza das vias aéreas e protegendo os pulmões da invasão de patógenos (Antunes *et al*, 2007; AMIB, 2020; Andrade *et al*, 2020; Araújo Prudente e Neto, 2020).

Tal fármaco foi amplamente empregado em associação com a Hidroxicloroquina, como citado anteriormente, o que, de acordo com Gautret e colaboradores, desencadeou uma onda de automedicação e aumento da prescrição de antibióticos no tratamento da coronavirose causada pelo Sars-CoV-2 (Andrade *et al*, 2020; Gautret *et al*, 2020). Todavia, estudos recentes continuam a afirmar que a azitromicina não apresentou nenhum benefício clínico em pacientes hospitalizados. Portanto, tal medicamento deveria apresentar uso restrito para casos de infecção bacteriana confirmada (Horby *et al*, 2020).

O uso frequente de antibióticos, sejam eles de amplo espectro ou não, no tratamento da COVID-19, no intuito de eliminar uma gama de bactérias oportunistas, acaba por estimular a resistência antimicrobiana. Tal fato embasa a preocupação crescente dos pesquisadores quanto ao aumento da ameaça de bactérias pan-resistentes no futuro próximo (Hsu, 2020; Vellano e Paiva, 2020) e pode ser justificado através da análise de dados prévios, como o que ocorreu em 2003, quando foi relatado um aumento de 3,5% na taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, o MRSA (do inglês, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), durante a pandemia do SARS-CoV, com um aumento de 47% da taxa de pneumonia adquirida, causada por MRSA, no ventilador em UTIs (Yap *et al*, 2004; Vellano e Paiva, 2020).

De acordo com estudos realizados nos estados de Minas Gerais e Bahia, a venda de antibióticos aumentou exponencialmente no ano de 2020, dados preocupantes para a relação com o surgimento de bactérias resistentes, sendo um risco iminente para a saúde pública mundial, tendo uma nova pandemia, dessa vez com bactérias pan-resistentes, como perspectiva futura (Oliveira *et al*, 2020; Nepomuceno *et al*, 2020; Silva e Nogueira, 2021b).

É válido ressaltar também a preocupação ambiental referente ao uso de tais fármacos. De acordo com Comber e colaboradores, os níveis de antimicrobianos sendo aportados em águas residuais e rios próximos aos hospitais se tornou alarmante. O despejo sanitário desses ambientes



origina outro grave problema de saúde pública, onde a persistência desses biocidas no meio ambiente é uma grande ameaça ambiental (Comber *et al.*, 2020).

Como as técnicas de tratamento de águas residuais utilizadas atualmente são incapazes eliminar estes antibacterianos em sua totalidade, tais compostos podem se acumular em diferentes compartimentos ambientais, alterando o funcionamento de microrganismos nativos, responsáveis pelo ciclo vital da Terra. Além disso, a presença de antimicrobianos no ambiente e, principalmente, na água de rios, que entram em contato com diferentes bactérias, pode estimular a resistência aos antimicrobianos, tornando-se um grande reservatório de genes de resistência (Usman *et al.*, 2020).

Tendo em vista o atual cenário da antibioticoterapia no país, após uma busca refinada, abrangendo trabalhos a partir do levantamento realizado em diferentes bibliotecas científicas digitais, os principais fármacos antibacterianos utilizados na prática clínica durante o combate à COVID-19, bem como seus respectivos mecanismos de ação e possíveis mecanismos de resistência bacteriana, foram descritos no Quadro 1, comondo um dos objetivos deste artigo.



Quadro 1 - Principais antibióticos utilizados na COVID-19, respectivos mecanismos de ação e de resistência. Adaptado de Trabulsi et al (2008), Tortora (2016), Nogueira et al (2017), Abelenda-Alonso et al (2020), AMIB (2020), Beovic et al (2020) e Stein et al (2020)

CLASSE FARMACOLÓGICA	FÁRMACO UTILIZADO		MECANISMO DE AÇÃO	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA MAIS COMUNS
Aminoglicosídeo	Amicacina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.
Análogos do ácido fólico	Trimetropim		Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade, Via metabólica alternativa.
Beta-lactâmicos	Carbapenê micos	Imipenem, Meropenem	Inibição da síntese de parede celular	Bomba de efluxo, Inativação enzimática, Prevenção da entrada do fármaco, Alteração de permeabilidade do fármaco.
	Cefalosporinas	Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftarolina, Cefepime, Ceftazidima,		
	Penicilinas	Ampicilina-Sulbactam, Piperaciclina, Tazobactam		
Fluoroquinolonas	Levofloxacino, Moxifloxacino		Inibição da síntese de DNA	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade.
Glicopeptídeos	Vancomicina		Inibição da síntese de parede celular	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade.
Macrolídeos	Azitromicina, Claritromicina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.
Oxazolidinonas	Línezolida		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática
Sulfonamidas	Sulfametoxazol		Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade, Via metabólica alternativa.
Tetraciclínas	Doxiciclina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.



Segundo a Organização Mundial da Saúde, há relatos de que apenas 15% dos pacientes com COVID-19 realmente desenvolvem coinfeção bacteriana e necessitam da antibioticoterapia. Todavia, cerca de 75% dos pacientes infectados pela COVID-19, estão sendo tratados por profissionais de saúde com tais medicamentos (WHO, 2020).

É importante ressaltar que, após o uso excessivo de antibióticos durante e após um surto de SARS, para o tratamento da infecção respiratória aguda grave causada pelo vírus, em 2003, na China, os hospitais locais passaram a notificar mais de 100 casos de bactérias resistentes aos fármacos antibacterianos, como carbapenêmicos, que apresentaram um aumento de 71% na sua utilização após o surgimento do Sars-Cov (Lee, 2005). Mesmo quase uma década após o ocorrido, em Hong Kong, os níveis de resistência bacteriana se destacam do resto do mundo, onde uma nova infecção por bactérias resistentes é relatada a cada 18 minutos nos hospitais públicos da cidade (The Guardian, 2018).

Na atual pandemia de COVID-19, o cenário se repete e os antibióticos estão sendo amplamente empregados para prevenção e tratamento da infecção viral. Esse histórico, é um alerta para a saúde pública, já que, futuramente, poderemos ter outra pandemia, desta vez, causada pelas “Superbactérias”, que não terão tratamentos viáveis e eficazes. Consequentemente, enfrentaremos o colapso dos setores de saúde e meio ambiente (Miranda *et al*, 2020).

Apesar do fato dos antibióticos não tratarem ou prevenirem a COVID-19, é possível observar que a venda e utilização de antimicrobianos em todo o mundo, aumentou durante a pandemia. Seja por desconhecimento da população da sua ineficácia ou por coincidência, muitas pessoas acreditam que este uso impediu que se infectassem com o vírus ou que sua cura foi resultado dessa utilização.

Em abril de 2020, o jornal eletrônico *El País* (Muniz e Fonseca, 2020) publicou uma matéria destacando o aumento das vendas do Kit COVID (hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina e nitazoxanida) no Brasil, onde as farmácias brasileiras venderam mais de 52 milhões de comprimidos em apenas um ano de pandemia, o que forçou a ANVISA a adicionar medicamentos como a Ivermectina e a Hidroxicloroquina na lista de medicamentos sujeitos a controle especial, uma vez que sua comercialização estava descontrolada e exacerbada. A venda de Azitromicina subiu de, em média, 711 mil comprimidos mensais para cerca de 1 milhão, de 2019 para 2020.

Meses depois, em novembro do mesmo ano, diversos países, incluindo Argentina, Uruguai, Equador, Guatemala e Paraguai, passaram a notificar um aumento de infecções resistentes aos medicamentos e acreditam ter uma relação direta com o aumento da comercialização e dispensação de antibióticos durante a pandemia (OPAS/OMS, 2021).



Contudo, a resistência aos antimicrobianos não é a única consequência esperada pelo uso indiscriminado do Kit COVID, como mostra a matéria publicada pelo jornal *Estadão*, que aborda sobre um aumento de pacientes na fila de transplante de fígado após a utilização exacerbada de medicamentos, acarretando a chamada hepatite medicamentosa (Cambricoli, 2021).

O primeiro caso foi confirmado pelo Hospital das clínicas da Universidade federal de Campinas (Unicamp), onde o paciente apresentou uma síndrome hepática pós-COVID que, posteriormente, foi diagnosticada como hepatite medicamentosa causada pelo tratamento da doença a partir do Kit COVID, necessitando, assim, do transplante do órgão (Teixeira, 2021).

Outro ponto de grande destaque, além da intoxicação medicamentosa, é a contaminação de esgotos, lençóis freáticos e reservatórios urbanos pelo descarte e excreção de antimicrobianos, uma vez que, após entrarem em contato com o ambiente, podem acarretar em uma pressão seletiva no meio, favorecendo o surgimento de organismos não-alvo resistentes ao seu mecanismo de ação (Mello e Franco, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que os antimicrobianos usados para tratar pacientes infecções concomitantes ao SARS-CoV-2 contribuam para salvar milhões de vidas no cenário atual, nos próximos anos, o uso desenfreado desses fármacos pode ser responsável por muitas mortes, oriundas de infecções multirresistentes ou até mesmo pan-resistentes, onde não haverá tratamento farmacológico disponível para tal. Com base em tudo que foi descrito nesse artigo, acredita-se que existe uma necessidade de maior controle referente ao uso destes antimicrobianos, bem como uma restrição dos mesmos somente para os pacientes que realmente apresentem sinais de infecção associada, aliada a um papel mais cauteloso e rigoroso dos profissionais de saúde em relação a prescrição, dispensação e utilização indiscriminada destes medicamentos.



REFERÊNCIAS

- ABELENDALONSO, G. et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, p. 1371–1372, 2020.
- AMIB. Comitê de Infecção e Seps (2020.). **Terapia antimicrobiana empírica na síndrome respiratória aguda grave**. Comitê de Infecção e Seps, 2020. Recuperado de: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/marco/26/19_Terapia_antimicrobiana_empirica_na_sindrome_respiratoria_aguda_grave_pelo_Comite_de_Infeccao_e_Seps_da_AMIB.pdf. Acesso em: 12 nov 2020.
- ANDRADE, E.A. et al. Perfil de uso de medicamentos e automedicação, em uma população universitária, frente a pandemia da Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 73772-73784, 2021.
- ANDRADE, L. d. A. et al. Importância dos antibióticos no tratamento da Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e2999108481-e2999108481, 2020.
- ANTUNES, M.B. et al. "Mucociliary clearance--a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment". **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**. v.7, n. 1, p. 5–10, 2007.
- ARAÚJO PRUDENTE, A. L., NETO, F. C. C. **Protocolo de tratamento do novo coronavírus**. Versão 2 (Casos suspeitos/confirmados), 2020.
- BEOVIC, B. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a ‘snapshot’ Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. **J Antimicrob Chemother**, v. 75, n. 1, p. 3386–3390, 2020.
- BRUM, J.O., et al. Hidroxicloroquina, Cloroquina e Azitromicina no tratamento da Covid-19: Revisão da literatura. In: **Congresso Internacional em Saúde**. 2021.
- CAMBRICOLI, F. **Após uso de Kit covid, pacientes vão para a fila de transplante de fígado; pelo menos 3 morrem**. ESTADÃO, 2021. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,apos-uso-de-kit-covid-pacientes-vaopara-fila-de-transplante-ao-menos-3-morrem,70003656961>. Acesso em: 12 jan 2022
- COMBER, S.D.W. et al. COVID-19, antibiotics and One Health: a UK environmental risk assessment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3411-3412, 2020.
- DUTRA, L.A. **Avaliação do uso da Ivermectina como profilaxia contra a Covid-19: Eficácia e consequência**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia), Universidade de Uberaba, 44p, 2021
- FURLAN, L.; CARAMELLI, B. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 4, 2021.
- GAREGNANI, L.I., et al. Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19. **BMJ Evidence-Based Medicine**, 2021.



- GAUTRET, P., et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, n. 1, p. 1-7, 2020.
- HARIYANTO, T. I. et al. Ivermectin and outcomes from Covid-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. **Reviews in Medical Virology**, p. e2265, 2021.
- HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of antibiotics**, v. 73, n. 9, p. 593-602, 2020.
- HORBY, P. W. et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **medRxiv**, 2020.
- HSU, J. How COVID-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **The BMJ**, v. 369, 2020.
- HUTTNER, B., et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 808-810, 2020.
- KARATAS, M., et al. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era. A retrospective single center study. **Research Square**. Disponível em: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-157931/v1/1c344804-3c66-4dd0-8e12-55f721f2b8cd.pdf?c=1631872935>. Acesso em 12 jan 2021.
- KLEIN, E. Y., et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. **Influenza and other respiratory viruses**, v. 10, n. 5, p. 394-403, 2016.
- KMIETOWICZ, Z. Covid-19: WHO recommends baricitinib and sotrovimab to treat patients. **BMJ**, 376:o97, 2022.
- LEE, E. Drug-resistant superbugs, a legacy of Sars. **South China Morning Post**, China, set./2005. Disponível em: <https://www.scmp.com/article/516854/drug-resistant-superbugs-legacy-sars>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- LIMA, L.V.A et al. Uso de aminoquinolinas (Cloroquina e Hidroxicloroquina) no tratamento da COVID-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e569101220907-e569101220907, 2021.
- LIU, Y. C.; KUO, R. L.; SHIH, S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, 43(4), 328-333, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>. Acesso em 17 jan. 2021.
- MARINHO, L.S.S.; PAZ, F.A.N. Consequências do uso indiscriminado de medicamentos como prevenção do COVID-19: revisão integrativa. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 10, p. e210886-e210886, 2021.



- MELLO, A.F.; FRANCO, D.C.Z. Ivermectina: o problema global do mau uso de antiparasitário: Ivermectin: the global problem of antiparasitic misuse. **Archives of Health**, v. 2, n. 4, p. 1316-1318, 2021.
- MELO, J.R.R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00053221, 2021.
- MIRANDA, C. et al. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3413-3416, 2020.
- MUNIZ, B.; FONSECA, B. EL PAÍS. **Farmácias venderam mais de 52 milhões de comprimidos do “kit covid” na pandemia**. EL PAÍS, 2021. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/brasil/2021-04-21/farmacias-venderam-mais-de-52-milhoes-de-comprimidos-do-kit-covid-na-pandemia.html>. Acesso em: 12 jan 2022
- NEPOMUCENO, A.S.F.S. et al. Análise do consumo de antimicrobianos durante a pandemia do novo Coronavírus no interior da Bahia. In.: **Anais do II Simpósio Regional Das Residências Multiprofissional em Saúde da Família e Enfermagem Obstétrica da Universidade Estadual do Maranhão**. Campo Grande: Editora Inovar, 2021. 292 p.
- NOGUEIRA, H. S. et al. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2017.
- OLIVEIRA, L.J. et al. Aumento do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19 em cidade no interior de Minas Gerais. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 2, n. 8, p. e28617-e28617, 2021.
- OLIVEIRA-FILHO, A.D. et al. Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, 2021.
- OPAS/OMS. **Américas notificam aumento de infecções resistentes a medicamentos devido ao uso indevido de antimicrobianos durante pandemia**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-11-2021-americas-notificam-aumento-infeccoos-resistentes-medicamentos-devido-ao-uso>. Acesso em: 12 jan 2022
- RAWSON, T.M., et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**. ciae530, p. 1-10, 2020.
- RIBEIRO, D.M. et al. Cloroquina: mecanismos de ação, efeitos colaterais e revisão de estudos sobre seu uso contra o SARS-CoV-2. **South American Sciences ISSN 2675-7222**, v. 2, n. 1, 2021.
- RITCHIE, H. et al. **Coronavirus Pandemic (COVID-19)**. 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Acesso em: 10 jan 2022.
- SALEEM, Z., et al. Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. **Pathog Glob Health**. 06, v. 113, n. 4, p. 191–205, 2019.



SILVA, L.O.P; NOGUEIRA, J.M.R. Imunomodulação causada por parasitoses oportunistas em casos de COVID-19: um breve estudo. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, p. 127-130, 2021a.

SILVA, L.O.P; NOGUEIRA, J.M.R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **RBACRevista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, p. 2, 2021b.

SOUZA, D.O. Cloroquina e hidroxicloroquina no Brasil: um caso de ineficácia na gestão da saúde pública. **Revista de Salud Pública**, v. 23, n. 2, 2021.

STEIN, C. et al. **Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana**. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em 29 out 2020.

TEIXEIRA, P.G1 Campinas e região. **Hepatite medicamentosa: entenda intoxicação pelo 'kit Covid' que levou paciente de Campinas à fila do transplante**. G1 Campinas e região, 2021. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/2021/03/25/hepatite-medicamentosa-entenda-intoxicacao-pelo-kit-covid-que-levou-paciente-de-campinas-a-fila-do-transplante.ghtml>. Acesso em: 12 jan 2022

THE GUARDIAN. **'Another outbreak is a certainty': are we ready for a superbug epidemic?** 2018. Disponível em: <https://www.theguardian.com/cities/2018/jun/26/another-outbreak-is-certain-are-cities-ready-for-the-next-superbug-epidemic->. Acesso em: 21 jan. 2021.

TORTORA, G.R. **Microbiologia**. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

TOURET, F.; LAMBALLERIE, X. Of chloroquine and COVID-19. **Antiviral research**, v. 177, p. 104762, 2020.

TRABULSI, L.R. et al. **Microbiologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.

USMAN, M. et al. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. **Science of the Total Environment**, França, v. 745, n. 1, p. 1-3, jul./2020.

VELLANO, P. O.; PAIVA, M. J. M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e841997245-e841997245, 2020.

VINCENT, J.L., et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. **JAMA**. v. 323, n. 15, p. 1478–1487, 2020.

WEI, W. et al. Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection, **Disponível em SSRN 3622388**, 2020.

WHO. Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe. **World Health Organization**, Europa, v. 1, n. 1, p. 1-1, nov./2020. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>. Acesso em: 6 dez. 2020.



YAP, F. H., et al. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. **Clinical infectious diseases**, v. 39, n. 4, p. 511-516, 2004.

YESUDHAS, D. et al. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199-213, 2021.

ZEIN, A.F.M.Z. et al. Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 4, p. 102186, 2021.

APÊNDICE B – CARTA AO EDITOR: USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA: O AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA PÓS-COVID-19

EDIÇÃO ESPECIAL COVID-19

Carta ao Editor/Letter to Editor

Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19

Indiscriminate use of antibiotics during the pandemic: increasing in post-COVID-19 bacterial resistance

Lillian O. P. Silva¹
Joseli M. R. Nogueira²

Prezado editor,

A resistência bacteriana é um grave problema de saúde pública mundialmente negligenciado que vem sendo estudado há mais de dez anos, pois é capaz de causar milhares de mortes por ano. Em consonância, a preocupação atual com esse tema se amplia devido ao uso indiscriminado dos antibióticos durante a pandemia da COVID-19, que vem sendo tratada muitas vezes com antimicrobianos.^(1,2) Contudo, a infecção é oriunda da presença do novo Coronavírus, SARS-CoV-2, um RNA-vírus zoonótico, de fita simples, descoberto no final de 2019 após um surto de pneumonia desconhecida em Wuhan, na China.^(3,4) Tal sintoma foi responsável por justificar o uso dos antibióticos no tratamento da doença, mesmo sem a confirmação de coinfeção bacteriana, uma vez que os sintomas são semelhantes às pneumonias bacterianas.⁽⁵⁾ É válido ressaltar que a terapia antimicrobiana está sendo aplicada não só pela comunidade médica, no ambiente hospitalar, mesmo sem o embasamento científico de sua eficácia no tratamento da COVID-19, mas também pela população leiga que faz uso da automedicação, que é amplamente estimulada pelas *Fake News*, notícias falsas que circulam pela mídia e redes sociais de forma geral, e pelas indicações de diversos profissionais, sejam eles da área da saúde ou não.⁽⁶⁾

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), apenas 15% dos infectados pelo SARS-CoV-2 desenvolvem uma coinfeção bacteriana que justifica o uso da antibioticoterapia.⁽⁷⁾ Outros estudos afirmam que os antibióticos foram prescritos em cerca de 59% dos casos de internação por COVID-19, independentemente da presença de infecção bacteriana, o que, mediante a capacidade de

adaptação e produção de mecanismos de resistência destes microrganismos, embasa a preocupação dos profissionais de saúde quanto ao aumento da ameaça de uma nova pandemia, desta vez causada por bactérias pan-resistentes, ou seja, resistentes a todas as classes de antimicrobianos disponíveis no mercado.⁽⁸⁾

O uso indiscriminado desses fármacos apresenta um risco iminente à saúde pública mundial, pois, a partir do momento em que não haverá tratamento farmacológico disponível para os pacientes infectados por bactérias pan-resistentes, também conhecidas popularmente como "superbactérias", ocorrerá um possível colapso dos hospitais, sejam eles públicos ou privados, devido ao aumento do número de leitos ocupados e, conseqüentemente, de óbitos relacionados.^(9,10)

Ainda que o impacto da COVID-19 no futuro da humanidade não esteja totalmente elucidado, a perspectiva da crise sanitária relacionada às bactérias resistentes é real e precisa receber a devida atenção para que possamos, desde já, tentar contornar a situação através do controle de prescrições e dispensação dos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- Oliveira AC, et al. Infecções hospitalares: Abordagem, Prevenção e Controle. Medsi, Rio de Janeiro, 1998.
- OPAS/OMS BRASIL. Novo relatório pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5922:no-vo-relatorio-pede-acao-urgente-para-evitar-crise-de-resistencia-antimicrobiana&Itemid=812. Acesso em: 20 mai. 2021.
- Uzunian A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020.
- Wang X et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 6, 2020.
- Huttner B, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 7, p. 808-810, 2020.
- Guimarães AS, Carvalho WRG. Desinformação, Negacionismo e Automedicação: a relação da população com as drogas "milagrosas" em meio à pandemia da COVID-19. *Interamerican Journal of Medicine and Health*, v. 3, 2020.

¹ Mestranda do PPGSPMA - Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

² Chefe do Laboratório de Microbiologia – DCB - Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Recebido em 10/03/2021
Aprovado em 29/04/2021
DOI: 10.21877/2448-3877.202100963

ANEXO 1 – MEDIDAS DE MITIGAÇÃO

Categoria	Medidas
Restrição de movimento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requisitos adicionais de saúde ou outros documentos na chegada ▪ Verificações de fronteira ▪ Fechamento de fronteira ▪ Fechamento completo da fronteira ▪ Pontos de verificação dentro do país ▪ Suspensão de voos internacionais ▪ Restrições de viagens domésticas ▪ Restrições de visto ▪ Toque de recolher ▪ Vigilância e monitoramento
Medidas de saúde pública	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Campanhas de conscientização ▪ Políticas de isolamento e quarentena ▪ Recomendações gerais ▪ Rastreamento de saúde em aeroportos e fronteiras ▪ Testes médicos obrigatórios não relacionados à COVID-19 ▪ Assistência psicológica e médico-social ▪ Testagem em massa da população ▪ Fortalecimento do sistema público de saúde ▪ Política de teste ▪ Alterações nos regulamentos de funeral e sepultamento ▪ Usar equipamento de proteção em público (máscara facial ou luvas)
Medidas socioeconômicas e de governança	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medidas econômicas ▪ Estruturas administrativas de emergência ativadas ou estabelecidas ▪ Limite para importações/exportações de produtos ▪ Estado de emergência declarado ▪ Envio de militares
Distanciamento social	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limites para reuniões públicas ▪ Fechamento de empresas e serviços públicos ▪ Mudanças nas políticas carcerárias ▪ Fechamento de escolas
Confinamento (Lockdown)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Confinamento parcial ▪ Confinamento total ▪ Bloqueio de campos de refugiados ou outras minorias

Fonte: HOUVESSOU *et al.* (2021).

**ANEXO 2 - PRINCIPAIS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS NA COVID-19,
RESPECTIVOS MECANISMOS DE AÇÃO E DE RESISTÊNCIA.**

CLASSE FARMACOLÓGICA	FÁRMACO UTILIZADO		MECANISMO DE AÇÃO	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA MAIS COMUNS
Aminoglicosídeo	Amicacina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.
Análogos do ácido fólico	Trimetropim		Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade, Via metabólica alternativa.
Beta-lactâmicos	Carbapenêmicos	Imipenem, Meropenem	Inibição da síntese de parede celular	Bomba de efluxo, Inativação enzimática, Prevenção da entrada do fármaco, Alteração de permeabilidade do fármaco.
	Cefalosporinas	Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftarolina, Cefepime, Ceftazidima,		
	Penicilinas	Ampicilina-Sulbactam, Piperaciclina, Tazobactam		
Fluoroquinolonas	Levofloxacino, Moxifloxacino		Inibição da síntese de DNA	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade.
Glicopeptídeos	Vancomicina		Inibição da síntese de parede celular	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade.
Macrolídeos	Azitromicina, Claritromicina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.
Oxazolidinonas	Linezolida		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática
Sulfonamidas	Sulfametoxazol		Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Bomba de efluxo, Alteração de permeabilidade, Via metabólica alternativa.
Tetraciclinas	Doxiciclina		Inibição da síntese proteica	Bomba de efluxo, Alterações no sítio-ativo, Alteração de permeabilidade, Inativação enzimática.

Fonte: SILVA *et al.*, 2022.