

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**IMPACTOS NA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA
PARA ALÉM DA PANDEMIA DE COVID-19: UMA
REVISÃO DESCRITIVA DA LITERATURA**

FRANCIELE DOS SANTOS BATISTA

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Franciele dos Santos Batista

**IMPACTOS NA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA
PARA ALÉM DA PANDEMIA DE COVID-19: UMA
REVISÃO DESCRITIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Afonso Luís Barth

Porto Alegre, 2022

Dedico esse trabalho a minha mãe, ao meu esposo e minha filha, que incessantemente foram meu sustento e motivação contínua na jornada em busca da realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois tenho convicção de que a realização desse sonho é fruto de Seu infinito amor e benevolência.

À minha mãe Marineusa, por seu amor incansável e acolhimento nos momentos de adversidade.

Ao meu esposo Douglas por todo amor, doação e incentivo ao longo dessa jornada. E a nossa filha Cecília, que ao final dessa trajetória chegou renovando em mim a motivação para concluir essa etapa.

Aos meus amados familiares por serem meus grandes incentivadores na busca pela realização dos meus sonhos.

A minha amiga Kênia por estar presente em todos os grandes momentos da minha vida e por ter acompanhado essa trajetória desde o início.

Aos meus irmãos de fé. Muito Obrigada por cada oração.

Às minhas amigas Ágata, Deise, Julia e Maria Eduarda por preencherem de leveza os momentos mais difíceis e por todas as alegrias compartilhadas.

Ao meu orientador Afonso, por me acolher e conduzir na conclusão dessa etapa tão importante. Muito obrigada pela orientação e por acreditar na minha capacidade. És um grande exemplo de profissional para mim.

À professora Juliana Caierão por ter iniciado esse trabalho comigo, por toda disponibilidade e por, principalmente, acolher meus medos e desafios para conciliar a maternidade e a conclusão da faculdade. Tenho profunda admiração pela pessoa e profissional que és.

Aos grandes mestres da faculdade de farmácia, que com excelência transmitiram seus conhecimentos e amor pela profissão.

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista “Clinical and Biomedical Research” apresentadas em anexo.

RESUMO

A pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) gerou inúmeros desafios para os sistemas de saúde. A possibilidade do aumento do consumo de antimicrobianos para tratamento de infecções bacterianas associadas a infecção viral gerou grandes preocupações relativas ao aumento da resistência antimicrobiana (RAM). Os dados disponíveis na literatura demonstram que são preocupações legítimas, uma vez que o aumento do padrão de consumo de antimicrobianos de amplo espectro em ambiente hospitalar foi comumente relatado, embora os dados disponíveis demonstrem baixas taxas de coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19 (*Coronavirus disease-19*). O aumento do consumo de antibióticos pode potencializar o desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias causadas por microrganismos resistentes a múltiplas drogas (MDR) e conseqüentemente, aumento no tempo de permanência hospitalar e na taxa de mortalidade. O conjunto desses fatos tem influência direta no contexto clínico dos pacientes com COVID-19 uma vez que há forte correlação entre a gravidade clínica dos pacientes e a ocorrência de coinfeções bacterianas, ainda que em baixas taxas, devido a necessidade de extensos cuidados relacionados a saúde. O delineamento dos possíveis impactos da atual pandemia é um importante subsídio para o gerenciamento da RAM em pacientes com COVID-19 e para o cenário pós pandemia.

Palavras-chave: COVID-19, resistência antimicrobiana, infecção secundária bacteriana.

ABSTRACT

The pandemic caused by the new Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has generated numerous challenges for health systems. The possibility of increased antimicrobial consumption for the treatment of bacterial infections associated with viral infection has generated major concerns regarding increased antimicrobial resistance (ADRs). The data available in the literature demonstrate that these are legitimate concerns, since the increase in the pattern of consumption of broad-spectrum antimicrobials in a hospital environment has been commonly reported, although the available data demonstrate low rates of bacterial coinfection in patients with COVID-19 (Coronavirus disease-19). The increase in antibiotic consumption can potentiate the development of secondary bacterial infections caused by multidrug-resistant microorganisms (MDR) and consequently an increase in hospital stay and mortality rate. The set of these facts has a direct influence on the clinical context of patients with COVID-19, since there is a strong correlation between the clinical severity of patients and the occurrence of bacterial co-infections, although at low rates, due to the need for extensive health-related care. The design of the possible impacts of the current pandemic is an important support for the management of AMR in patients with COVID-19 and for the post-pandemic scenario.

Keywords: COVID-19, antimicrobial resistance, secondary bacterial infection.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) responsável pelo surto de pneumonia viral em Wuhan na China, no final do ano de 2019, e que posteriormente atingiu proporção de pandemia mundial é membro da ordem Nidovirales, da família coronaviridae e da subfamília Orthocoronavirinae. O SARS-CoV-2 pertence ao gênero betacoronavirus e possui importantes semelhanças genéticas a outros vírus pertencentes à família e que estão associados à síndrome respiratória aguda grave¹. A doença causada pelo novo coronavírus, a COVID-19 (*Coronavirus disease-19*) tomou vasta proporção geográfica com muita rapidez e de forma alarmante, sendo reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como pandemia em 11 de março de 2020². A transmissão do vírus ocorre por meio de aerossóis e gotículas respiratórias. No interior do organismo humano o vírus se liga a receptores presentes nas células do hospedeiro e as invade pelos mecanismos de endocitose ou de fusão de membrana³. A composição estrutural do vírus consiste em quatro proteínas, as proteínas Spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). A proteína S subdivide-se em subunidade 1 (S1) e subunidade 2 (S2), sendo a S1 associada essencialmente a ligação aos receptores da célula hospedeira e a S2 à fusão da membrana viral⁴. À medida que há progressão da patogênese da doença ocorre o evento descrito como tempestade de citocinas, que consiste em uma resposta abrupta do sistema imune do hospedeiro frente ao processo infeccioso viral. Esse evento resulta em lesões graves no tecido pulmonar, visto que, os mediadores inflamatórios liberados em excesso acentuam o efeito deletério no revestimento das células epiteliais. O processo hiperinflamatório gerado desencadeia a necessidade de aparelhamento de ventilação em decorrência da síndrome de dificuldade respiratória⁵.

A resistência antimicrobiana (RAM) é uma ameaça global à saúde pública, tal como se tornou a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2. De fato, até 24 de março de 2022 o número de mortes confirmadas mundialmente em decorrência da pandemia ultrapassou o número de 6,1 milhões de casos⁶. Por outro lado um estudo publicado em 2014, realizado por um macroeconomista britânico,

apresentou um prognóstico de cerca de 10 milhões de mortes por ano até 2050 em decorrência do avanço da RAM⁷. No entanto, diante da grande necessidade de empregar recursos e esforços para o enfrentamento da pandemia de COVID-19 o combate a RAM tomou o lugar de coadjuvante em um primeiro momento, tornando real a perspectiva de agravamento das taxas de resistência de forma ainda mais acelerada. Portanto, prospectar todos os possíveis impactos oriundos da pandemia de COVID-19 reveste-se de particular importância para a implementação de intervenções assertivas no combate ao desenvolvimento da RAM, tanto ao longo da pandemia que se segue quanto no período pós-pandemia.

A PANDEMIA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM PARALELO A PANDEMIA DE COVID-19

É fato reconhecido que o rápido aumento das taxas de RAM é superior à disponibilidade de novas alternativas de tratamento⁸. Nesse contexto, a atual pandemia desencadeou uma preocupação adicional a essa questão, uma vez que se observou elevado emprego de antibióticos de amplo espectro para tratamento empírico de pacientes em ambiente hospitalar, baseado em evidências clínicas pouco consistentes⁹. São diversos os fatores que podem justificar a alteração do padrão de consumo de antimicrobianos em ambiente hospitalar, não sendo adequado atribuir apenas à disseminação de conhecimento pouco consistente acerca do tratamento durante a pandemia de COVID-19. A sobrecarga dos sistemas de saúde associada à ansiedade dos profissionais frente à gravidade dos pacientes, a experiência prévia com epidemias virais e a dificuldade de diagnosticar coinfeções bacterianas são complicadores na utilização racional de antimicrobianos em ambientes hospitalares. O conhecimento obtido a partir de surtos de vírus respiratórios anteriores, como a pandemia de influenza H1N1, sugere alta prevalência de coinfeção bacteriana associada a aumento da gravidade e mortalidade dos pacientes. Esse fato provavelmente gerou uma tendência na prescrição de antimicrobianos para tratamento empírico de COVID-19, no entanto o panorama geral observado no decorrer da pandemia mostrou que esse padrão não é seguido em pacientes com diagnóstico de COVID-19, os quais geralmente

apresentam baixas taxas de coinfeção bacteriana^{10,11}.

Ao passo que estudos avaliando a ocorrência de coinfeção bacteriana associada à influenza observaram taxa de consumo de antibióticos entre 20-50%, estudos referentes a COVID-19 identificaram que 60% dos pacientes internados receberam antibioticoterapia¹². As diferentes taxas de emprego de antibióticos pode ser um fator contribuinte para a diferença observada entre as taxas de coinfeção bacteriana para os dois vírus. No entanto ainda uma há lacuna de conhecimento a respeito da prevalência de coinfeção bacteriana associada à COVID-19 gerando incerteza quanto a associação direta a fatores de virulência do SARS-CoV-2. Ou ainda, se a coinfeção com bactérias devem ser atribuídas a necessidade de cuidado intensivo e a infecções comuns ao ambiente hospitalar¹³.

A AZITROMICINA NO TRATAMENTO DE COVID-19

A azitromicina, antibiótico do grupo dos macrolídeos, é um dos antimicrobianos característicos dessa alteração no padrão de consumo essencialmente em áreas hospitalares destinadas ao tratamento de COVID-19^{10,14}. Estudos apontam diversos mecanismos antivirais e imunomoduladores potenciais da azitromicina no tratamento da doença pelo novo coronavírus, tais como: ligação do macrolídeo como um mimetizador de gangliosídeo na proteína spike do vírus inibindo a infecção, aumento do pH lisossomal devido ao acúmulo intracelular do medicamento prejudicando o processo de endocitose e ação das proteases lisossomais essenciais no processo de clivagem da proteína spike do vírus, supressão da ativação das células TCD4+ e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, atividade antifibrótica, estabilização da membrana celular, alteração do fenótipo dos macrófagos alveolares, através de mudança na polarização, para fenótipo antiinflamatório e aumento da fagocitose de células epiteliais brônquicas apoptóticas por macrófagos¹⁵. Ainda que a azitromicina seja apontada como uma terapia promissora, a literatura disponível apenas sugere uma hipótese de efeito benéfico e não há um consenso a respeito do emprego no tratamento da COVID-19¹⁶. Um estudo realizado na Itália identificou redução na mortalidade hospitalar em pacientes que receberam azitromicina exclusivamente como tratamento para COVID-19. A taxa observada

foi 16% para pacientes que receberam o macrolídeo e 28% em pacientes que não receberam nenhum tratamento, sendo assim possível associar a redução da mortalidade ao uso do antibiótico¹⁷. Já outro estudo desenvolvido no Brasil não observou diferença na taxa de mortalidade hospitalar em pacientes com quadro grave de COVID-19: no grupo de 214 pacientes que receberam azitromicina, 90 (42%) foram a óbito em 29 dias, em comparação a 73 (40%) de 183 pacientes do grupo de controle¹⁸.

Estudos realizados no momento da primeira onda da pandemia apresentam dados com alarmantes elevações no consumo de azitromicina em ambiente hospitalar, chegando à taxa de 400% de aumento no mês de março de 2020¹⁹. Por exemplo, um estudo realizado na região metropolitana de Nova York compilou dados de todos os pacientes admitidos com diagnóstico confirmado para COVID-19 em 25 hospitais, retratando 88,2% dos pacientes com COVID-19 na região metropolitana. De uma amostra de 7.914 pacientes um total de 1.438 registros foram de fato inclusos na análise, onde se observou que 51,1% recebeu tratamento com azitromicina em associação a hidroxicloroquina e 15,4% recebeu tratamento com azitromicina exclusivamente. Embora se tenha empregado amplamente a terapia empírica com o antimicrobiano não se observou diferença significativa na mortalidade intra-hospitalar quando comparado aos pacientes que não receberam nenhum desses dois medicamentos, desta forma não se observou benefício que justificasse a continuidade do uso²⁰.

Em outro estudo, realizado em um hospital universitário no Brasil, o consumo de antibióticos durante a pandemia foi medido a partir de dias de terapia (*Days of therapy* -DOT) corrigido pelo número de paciente-dia (PD). Dentre as áreas do hospital inclusas na análise a maior taxa de consumo foi observada no setor da emergência destinada ao tratamento de COVID-19 onde a taxa obtida foi de 218,1 DOT por 100 PD, sendo que o consumo geral de antibióticos obtido foi de 73,0 DOT por 100 PD. Ao comparar áreas congêneres COVID-19 e não-COVID-19 o estudo observou taxas mais elevadas de consumo de antibióticos em áreas COVID-19, sendo que as maiores diferenças entre as áreas comparadas foram observadas no consumo de azitromicina, onde uma taxa de 2.500% maior foi observada na área de emergência e 2.000% maior na enfermaria clínica¹⁴.

Em 2019, com o intuito de acelerar as metas de combate a RAM, a OMS desenvolveu a ferramenta AWaRe (*Acess, Watch e Reserve*) que categorizou os antibióticos em três grupos. A categorização segregou os antibióticos de acordo com seu uso ideal, indicando os que devem ser utilizados em infecções comuns, os de importância crítica, onde só há indicações específicas e restritas, e os que só devem ser empregados como último recurso disponível. O objetivo de fomentar o uso da ferramenta para a seleção racional de antibióticos na prática clínica é reduzir o uso de antibióticos dos grupos *Watch* e *Reserve* e aumentar o consumo do grupo *Acess*²¹. Um estudo realizado no Paquistão analisou dados de pacientes internados com COVID-19 em cinco hospitais comparando o consumo de antimicrobianos nos meses de agosto e setembro de 2020 e o mesmo período do ano de 2019, no qual a pandemia não estava em curso. Antibióticos foram prescritos para 88,1% dos pacientes incluídos no estudo, ainda que não se tenha realizado nenhum teste de cultura bacteriológica para estabelecer coinfeção bacteriana. A análise observou que as prescrições prevalentes foram de antibióticos do grupo *Watch*, ao qual a azitromicina pertence segundo a classificação da OMS. As prescrições de azitromicina representaram 86,6% dos antibióticos mais prescritos para os pacientes hospitalizados com COVID-19. O consumo de azitromicina que foi definido como dose diária definida (*Defined Daily Dose – DDD*) por 100 leitos-dia ocupados sofreu aumento de 11,5 DDD/100 leitos-dia ocupados em 2019 para 17,0 DDD/100 leitos-dia ocupados no mesmo período durante a pandemia²².

INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA A COVID-19

A ocorrência de infecções bacterianas secundárias está amplamente associada à gravidade clínica dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 por necessitarem de extensos cuidados à saúde. Os pacientes acometidos pela síndrome respiratória aguda grave podem passar por internações prolongadas em unidades de terapia intensiva (UTI) e apresentar taxas de até 80% de uso de ventilação mecânica²³. Esses pacientes têm risco aumentado para aquisição de infecções bacterianas secundárias, visto que a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a infecção secundária mais recorrente na UTI²⁴. Um estudo realizado em um hospital do Reino Unido ao avaliar dados da

ocorrência de PAV em pacientes graves da COVID-19 observou tempo médio de permanência na UTI de 15 dias e tempo médio de uso de ventilador de 14 dias. Além de que observou maior taxa de incidência de PAV (48%) em pacientes com COVID-19 quando comparado com pacientes sem COVID-19 (18%), também internados em UTI, corroborando com a maior suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias²⁵. Ainda que coinfeções bacterianas de modo geral não sejam muito prevalentes em pacientes com COVID-19, as infecções por PAV tem uma prevalência maior nesses pacientes.

Acrescido aos fatores de extensa permanência hospitalar em UTI e a necessidade de ventilação mecânica as infecções nosocomiais estão diretamente ligadas ao uso de outros dispositivos como cateteres, bem como pela debilidade da resposta imune presente pela própria fisiopatologia da COVID-19²⁶. Um estudo italiano identificou incidência de infecção secundária de 38,7 por 1000 paciente-dia para pacientes com COVID-19 durante a permanência na UTI e uma incidência de 4,0 por 1000 paciente-dia para pacientes com COVID-19 fora da UTI²⁷. Sendo que, pacientes que necessitam de pronação apresentaram maiores taxas de infecções secundárias relacionadas ao cuidado à saúde devido à necessidade de contato prolongado com os profissionais, tornando propícia a transmissão cruzada de microrganismos. Um estudo realizado em outro hospital italiano observou que 67% dos pacientes com COVID-19 em estado crítico submetidos à mudança de posição foram colonizados por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) em comparação a 37% dos pacientes que não passaram por pronação²⁸.

Um estudo multicêntrico retrospectivo dos Estados Unidos avaliou a ocorrência de infecção em pacientes positivos e negativos para SARS-CoV-2 internados em ambiente hospitalar. O estudo observou que as bactérias gram-negativas foram os patógenos mais comumente identificados na cultura bacteriológica para ambos os grupos de pacientes representando 45,5% e 44,1% respectivamente. Os pacientes com COVID-19 apresentaram taxas mais altas de infecções nosocomiais (42,4%) em comparação aos que não tinham a doença (22,2%). Além disso, apresentaram maior taxa de uso de antimicrobiano (68,0%) em comparação a pacientes SARS-CoV-2 negativos (45,2%), maior permanência hospitalar, que em média foi de 8,6 (SARS-CoV-2 positivos) e 5,1 (SARS-CoV-2 negativos) dias e maior permanência na UTI que em média teve

a duração de 7,8 (SARS-CoV-2 positivos) e 3,6 dias (SARS-CoV-2 negativos). Sendo que a média de permanência hospitalar aumentou quando outro patógeno não-SARS-CoV-2 foi identificado, em pacientes com COVID-19 a média passou de 7,3 para 13,7 dias e em pacientes sem COVID-19 passou de 4,3 para 8,2 dias. Os pacientes com COVID-19 apresentaram mais infecção urinária e respiratória do que os pacientes sem COVID-19. As bactérias gram-negativas com taxas de prevalência significativamente mais altas, no grupo de pacientes com COVID-19, foram *P.aeruginosa* (6,5%) e *S.maltophilia* (0,8%)²⁹.

A ocorrência de infecções secundárias também está vinculada ao aumento das taxas de mortalidade hospitalar podendo representar até quase metade dos pacientes (49,0%) internados com COVID-19³⁰.

INFLUÊNCIA DO AVANÇO DA TELEMEDICINA E A PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

Cabe mencionar que, o avanço da prática da telemedicina associada à falta de *expertise* dos profissionais médicos com relação à prescrição de antimicrobianos também pode representar um possível fator contribuinte para o aumento do consumo de antimicrobianos no âmbito comunitário^{9,31}. No Reino Unido a atenção primária é responsável por cerca de 80% dos antibióticos dispensados³². Tal quadro pode ser intensificado com a ascensão da telemedicina visto que, os profissionais da atenção primária são mais propensos a prescrever antibióticos em consultas remotas quando comparado a consultas presenciais³³. *Martinez et al.* identificaram alta taxa de prescrição de antibióticos ao avaliar as prescrições para tratamento de infecções do trato respiratório de uma plataforma de telemedicina em um período anterior a pandemia de COVID-19. O estudo descobriu que 66,1% dos atendimentos resultaram em prescrição de antibióticos. Embora a avaliação da adequação das prescrições tenha sido uma limitação do estudo, a taxa de prescrição confrontada com o diagnóstico sugere provável inadequação, uma vez que são infecções principalmente de etiologia viral. Além disso, o estudo apontou que o grau de satisfação dos usuários com relação ao atendimento foi significativamente superior quando resultaram em prescrição de antibióticos (90,9%) em comparação aos atendimentos que não resultaram em prescrição de antibióticos (72,5%)³⁴.

Com o objetivo de avaliar comparativamente a qualidade da prescrição de antibióticos, para tratamento de infecções respiratórias agudas (IRAs), em consultas pediátricas entre ambiente virtual e presencial, um estudo observou prescrição de antibióticos consideravelmente maior em ambiente virtual. No sistema de telemedicina a taxa identificada para prescrição de antibióticos foi de 52% enquanto para atendimentos de emergência 42%, e 31% em consultórios particulares. Além disso, o ambiente de cuidado virtual foi responsável por uma menor taxa (59%) de prescrição de antibióticos segundo as diretrizes estabelecidas de IRA pediátrica, em comparação a atendimentos de urgência (67%) e consultórios particulares (78%). A não conformidade das prescrições de antibiótico com as diretrizes está associada principalmente ao diagnóstico de IRAs de etiologia viral não justificando o emprego de antibioticoterapia³⁵. Dados que representem fidedignamente a prescrição de antibióticos em paralelo a intensificação da telemedicina durante pandemia são limitados. Dessa forma, não há como delinear assertivamente o efetivo impacto da telemedicina no desenvolvimento da RAM.

O CONSUMO DE ANTIBIÓTICO EM AMBIENTE HOSPITALAR E O DESENVOLVIMENTO DE MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

À medida que o conhecimento quanto às baixas taxas de coinfeção relacionadas à COVID-19 foi evoluindo, os protocolos institucionais hospitalares foram sofrendo ajustes. Muitos centros nos quais, em um primeiro período de enfrentamento, havia a recomendação de administrar antibioticoterapia empírica para todos os pacientes hospitalizados acometidos pelo novo coronavírus, passaram a indicá-la apenas quando havia um achado que corroborasse para diagnóstico de coinfeção bacteriana, como um exame de imagem, avaliação dos sinais e sintomas e resultados laboratoriais³⁶; ou, ainda, nos casos de pacientes críticos que necessitavam de internação na UTI assim que admitidos nos hospitais ou apresentassem condição de imunocomprometimento grave²⁶. A OMS recomenda o tratamento empírico somente para pacientes graves, e orienta utilizar julgamento clínico e epidemiologia local para conduzir a escolha de antimicrobianos³⁷.

A presença de microrganismos multirresistentes nessas infecções é a

mais alarmante preocupação devido à dificuldade de tratamento efetivo em razão da pouca ou nenhuma opção terapêutica. Embora a epidemiologia de infecções hospitalares seja característica de cada instituição e localidade, é possível observar grande prevalência de isolados gram-negativos em infecções secundárias ao SARS-CoV-2. Um recente estudo de revisão observou que de um total de 1.959 microrganismos únicos identificados, em pacientes com COVID-19, 569 (29%) apresentavam resistência a um ou mais antimicrobianos. Os microrganismos gram negativos mais comumente resistentes foram *Klebsiella pneumoniae* (n=169), *Acinetobacter baumannii* (n=148), *Pseudomonas aeruginosa* (n=65), *Escherichia coli* (n=43), *Enterobacter cloacae* (n=29), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=24) e *Serratia marcescens* (n=17)¹².

Uma análise retrospectiva realizada em um hospital de Wuhan na China, cidade onde o novo coronavírus foi detectado pela primeira vez, também identificou alta prevalência correspondendo a 85,5% de bactérias gram-negativas recuperadas de pacientes internados positivos para SARS-CoV-2 e que adquiriram infecções secundárias. Dos 1.495 pacientes com COVID-19 internados, 102 (6,8%) pacientes adquiriram infecções secundárias. Nesse estudo as três principais bactérias responsáveis pela taxa de infecção bacteriana secundária foram *A.baumannii* (35,8%), *K. pneumoniae* (30,8%) e *S. maltophilia* (6,3%). Outro dado pontuado pelo estudo e que torna consistente a preocupação com o desenvolvimento da RAM durante a pandemia foram as altas taxas de resistência antimicrobiana que esses isolados apresentaram. Os isolados de *A.baumannii* e *K.pneumoniae* apresentaram altas taxas de resistência aos carbapenêmicos sendo 91,7 e 76,6% respectivamente. Além das bactérias de maior prevalência, *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase negativa apresentaram taxa de resistência a metilina de 100%³⁰.

Ainda, outro estudo observacional retrospectivo italiano identificou antes mesmo do período pandêmico, altas taxas de infecções secundárias atribuídas principalmente a *K.pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos (Kp-RC). O estudo analisou tanto a incidência de pacientes colonizados por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) quanto à incidência de aquisição em pacientes internados na UTI durante um período anterior a pandemia de COVID-19 e durante a pandemia. O hospital onde o estudo foi realizado já apresentava um programa de *stewardship* (programa de gerenciamento do uso de

antimicrobianos), assim como práticas de controle de infecção bem estabelecidas, que já haviam apresentado resultados positivos na redução das infecções causadas por microrganismos resistentes a múltiplas drogas (MDR) desde sua implementação. Com o advento da pandemia as medidas de prevenção e controle de infecção foram intensificadas o que gerou uma expectativa de redução ainda maior na taxa de aquisição de ERC. No entanto, o estudo constatou justamente o contrário, pois a taxa de aquisição de ERC passou de 6,7% no período anterior a pandemia para 50% durante o período de março-abril de 2020²⁸. O conhecimento da proporção de pacientes com COVID-19 que adquirem infecções associadas à saúde e os patógenos causadores são ferramentas de extrema importância para garantir o uso racional de antimicrobianos. E assim, atenuar as consequências negativas do seu uso excessivo, bem como têm influência positiva no aperfeiçoamento das diretrizes do tratamento empírico de pacientes com COVID-19 dos programas de *stewardship*³⁶.

Ao longo do enfrentamento à pandemia muitos centros de saúde tiveram suas equipes reduzidas, resultando em realocação de funcionários e novas contratações de profissionais sem experiência, impactando no aumento de taxas de infecção por microrganismos multirresistentes, principalmente em ambiente de terapia intensiva³⁸. Uma das consequências desse fato, que pode explicar o aumento desenvolvimento de microrganismos multirresistentes no ambiente hospitalar, foram as alterações realizadas nas medidas de controle de infecção durante a pandemia. Um estudo realizado em um hospital de grande porte na Alemanha detectou enterococos resistentes à vancomicina (VRE, *Vancomycin Resistant Enterococci*) em três pacientes no mês abril de 2020, os pacientes estavam internados em uma UTI que havia sido segmentada entre tratamento de pacientes com COVID-19 e pacientes não-COVID-19, excedendo o limite de três infecções ocasionadas por VRE por ano nessa unidade. Frente a esse fato o hospital adotou uma série de medidas para impedir que houvesse outros casos. A estratégia contou com triagem na admissão dos pacientes e uma vez por semana durante a internação dos mesmos, amostragem ambiental para detectar contaminação do ambiente, reforço da precaução de contato, isolamento dos pacientes, desinfecção intensiva das superfícies e treinamento de higiene de mãos com a equipe assistencial e a equipe responsável pela

limpeza. A partir da adoção da medida de triagem dos pacientes o hospital identificou mais dois pacientes com amostras positivas para VRE. O conjunto de amostragem ambiental, contendo um total de 30 amostras, resultou em 17 amostras positivas para *Enterococcus faecium*, das quais 11 amostras eram VRE. A partir da mudança nas práticas de controle e prevenção de infecção o surto foi encerrado imediatamente, não sendo identificada outra infecção por VRE ou colonização adquirida no hospital nos cinco meses subsequentes. Esse estudo associa a flexibilização indevida das medidas de controle de infecção à redução do número de profissionais no primeiro período da pandemia³⁹.

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (CCIH) E STEWARDSHIP NO COMBATE A RAM

Os programas de *stewardship* são ferramentas muito importantes no combate a RAM. Inseridos no contexto do ambiente hospitalar, desempenham papel fundamental no gerenciamento do uso de antimicrobianos, na otimização das prescrições a fim de assegurar o efeito farmacoterapêutico ótimo, minimizar a ocorrência de eventos adversos, tal como prevenir a seleção de MDR impactando na redução de custos com a assistência clínica⁴⁰. No decorrer da pandemia de COVID-19 muitas instituições de saúde modificaram seu olhar a respeito do *stewardship*. Um estudo realizado em um hospital da Espanha avaliou o consumo de antimicrobianos e a taxa de mortalidade em decorrência de infecção de corrente sanguínea causada por MDR e a incidência de candidemia adquirida durante a pandemia. O trabalho identificou um aumento no consumo de antimicrobianos, ao longo da primeira fase da pandemia, seguido de redução no consumo, retornando ao padrão apresentado antes da pandemia. Também observou que não houve alteração nas taxas de incidência e mortalidade por infecções multirresistentes quando comparado ao período anterior a pandemia. O trabalho atribui os resultados obtidos aos esforços do programa de manejo de antimicrobianos, já implementado na instituição antes do período pandêmico³⁸. Esses dois pontos divergem do padrão observado pela maioria dos estudos realizados até o momento, onde se observou crescente aumento no consumo de antimicrobianos e nas taxas de infecções secundárias por MDR durante a pandemia. Essas diferentes experiências possivelmente se

apresentam em consequência da distinta maturidade institucional dos programas de *stewardship* e controle de infecção, que diferem significativamente entre hospitais e localidades, tendo como desfecho uma prevalência variável de RAM⁴¹.

Diante dos desafios que o início da pandemia de COVID-19 apresentou a todo o mundo com relação à sobrecarga dos sistemas de saúde, um dos meios para enfrentar esse cenário na grande maioria das instituições de saúde, foi deslocar todos recursos humanos e de materiais para o atendimento de pacientes com SARS-CoV-2. Assim, serviços essenciais tiveram suas rotinas afetadas, tais como os programas de gerenciamento de antimicrobianos e serviço de prevenção e controle de infecções, fato que provavelmente contribuirá para aumento do desenvolvimento de MDR e RAM a longo prazo⁹. Uma pesquisa foi realizada no Reino Unido através da aplicação de um questionário para profissionais da área de gestão antimicrobiana em ambiente hospitalar, em sua maioria farmacêuticos, a fim de medir o impacto que a pandemia gerou no serviço, indicou que 64% dos profissionais relataram redução significativa de suas atividades voltadas ao gerenciamento de antimicrobianos e apontaram o fato como um impacto negativo. Os profissionais que participaram do estudo pontuaram os anseios que a redução na auditoria das prescrições de antimicrobianos poderia trazer como consequência e, dentre as preocupações presentes estavam: uso de antibióticos de amplo espectro, retardo da substituição da via intravenosa para via oral e duração prolongada do uso de antimicrobianos. Além disso, outra questão apresentada na pesquisa foi a dificuldade no gerenciamento dos estoques das instituições de saúde, uma vez que a demanda por antimicrobianos e antivirais, assim como por equipamentos de proteção individual (EPI) aumentou drasticamente em um curto período de tempo⁴².

Outro estudo realizado em um hospital de Roma, com o objetivo de identificar a incidência de infecções bacterianas MDR durante a pandemia, observou que houve uma redução significativa na incidência de infecções em comparação ao mesmo período de anos anteriores a pandemia. A maior redução na taxa de incidência foi observada para infecções causadas por *S.aureus* resistente à meticilina onde a taxa passou de 14 para 4,2 casos por 100 altas. O estudo também observou uma redução na incidência de infecções

atribuídas a *K.pneumonie* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), nos anos de 2017 e 2019 a incidência média foi de 9,4 casos por 100 altas e durante a pandemia o estudo identificou redução significativa nas áreas não COVID-19 onde a taxa obtida foi de 4,8 casos por 100 altas. No entanto, durante o período pandêmico pacientes com COVID-19 apresentaram maior incidência de infecções por MDR quando comparadas as áreas não COVID-19. Essa diferença foi principalmente identificada na comparação das taxas de incidência de infecções atribuídas a ESBL onde se observaram 4,8 e 10,6 por 100 altas entre áreas não COVID-19 e COVID-19 respectivamente. A instituição adotou diversas medidas adicionais, às que já eram aplicadas rotineiramente, de prevenção e controle de infecções hospitalares com a chegada da pandemia por SARS-CoV-2, tais como: uso constante de EPI, substituição de luvas e aventais a cada paciente atendido, intensivo cuidado com a higiene de mãos, segregação de pacientes com sintomas respiratórios ou febre, restrição de visitas, além do seguimento das medidas de distanciamento social orientadas pela OMS⁴³. Esses dados reforçam o papel importante que as medidas de prevenção e controle de infecção hospitalar desempenham.

IMPACTOS POSITIVOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NO COMBATE A RAM

A rápida proporção que a atual pandemia atingiu, surpreendeu e abalou o mundo e, de forma muito particular, os sistemas de saúde e profissionais da área, nos quais se depositou toda expectativa de resolução ou ao menos atenuação do caos instaurado. Dessa forma é compreensível que as primeiras tomadas de decisão dentro do âmbito hospitalar tiveram caráter emergencial, nem sempre sendo possível compilar todos os possíveis impactos a longo prazo antes que a medida fosse tomada. Entretanto, com o decorrer da pandemia essa perspectiva acerca da importância de manter, e até mesmo ampliar, os esforços de combate a RAM se tornou evidente e muitos estudos passaram a avaliar retrospectivamente os prováveis impactos negativos (Figura). Ainda que haja uma extensa preocupação no que concernem aos impactos deletérios para o combate da RAM, a pandemia de COVID-19 pode proporcionar avanços positivos, mesmo que em menor proporção. A pandemia tornou evidente a necessidade de implementação e fortalecimento dos programas de *stewardship*,

retificou a benéfica interação multidisciplinar entre profissionais da comissão de controle de infecção (CCIH), microbiologia e responsáveis pelo programa de manejo dos antimicrobianos. Além disso, promoveu o avanço da tecnologia a favor da rápida auditoria das prescrições dos antimicrobianos e desenvolvimento de novas alternativas de fármacos antimicrobianos. As próprias medidas de distanciamento social, restrição da escala de viagens internacionais, maior conscientização de profissionais de saúde e da população em geral acerca da importância das práticas de higiene de mãos podem ser parte de um legado positivo que teve início durante a pandemia de COVID-19⁴⁴.

CONCLUSÃO

Com o duplo desafio de tratar as infecções de forma eficaz e continuar a combater o desenvolvimento da RAM, reveste-se de particular importância entender o impacto da pandemia no consumo de medicamentos antimicrobianos. Uma vez que conhecer esses padrões ajudará no desenvolvimento de estratégias que garantam o tratamento adequado de infecções e acesso equitativo a antimicrobianos sem comprometer as medidas de contenção da RAM. Além de ser uma importante ferramenta para aprimorar os programas de vigilância, práticas de prevenção e controle de infecções hospitalares.

Ainda que a terapia antimicrobiana em pacientes com COVID-19 seja necessária se houver suspeita de infecção bacteriana, o uso de antimicrobianos, principalmente em ambiente hospitalar, deve visar a seleção de terapias empíricas apropriadas e descalonadas ou descontinuação do uso quando a suspeita não é confirmada. Entretanto ainda existe uma importante lacuna de conhecimento em relação à prevalência e características de coinfeções bacterianas, incluindo a potencial RAM em pacientes com COVID-19. Desta forma, mais pesquisas são necessárias para entender melhor o cenário da RAM durante a pandemia. E devido ao fato da pandemia ainda estar em curso, torna-se necessário reavaliar essas descobertas à medida que surgirem evidências mais robustas.

Referências

1. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(2):159-163.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-51, March 2020 [Internet]. [cited 2021 May 19]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
3. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375.
4. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-320.
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-539.
6. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [internet]. [cited 2021 Jun 03]. Available from: <https://covid19.who.int/>
7. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations [Internet]. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014. [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://amr-review.org/Publications.html>
8. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd T.J, Harris PNA, Schembri MA., Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181-19.
9. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1681-1684.
10. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, Navarrete-Rouco ME, Masclans JR, Espona M, et al. Evolution of Antimicrobial Consumption

- During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(2):132
11. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e11.
 12. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronksley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Mar 7;11(1):45.
 13. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):9-11.
 14. da Silva CF, Deutschendorf C, Nagel FM, Dalmora CH, Dos Santos RP, Lisboa TC. Impact of the pandemic on antimicrobial consumption patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(9):1170-1172.
 15. Esnal DE, Ontiyuelo CM, Rouco MEN, Cuscó MDA, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(2):147-163.
 16. Mangkuliguna G, Glenardi, Natalia, Pramono LA. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;84(4):299-316.
 17. Albani F, Fusina F, Giovannini A, Ferretti P, Granato A, Prezioso C, et al. Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(9):2800.
 18. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-967.
 19. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):646-647.
 20. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502.

21. AWaRe [Internet]. WHO Antibiotic Categorization [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://aware.essentialmeds.org/groups>
22. Ul Mustafa Z, Salman M, Aldeyab M, Kow CS, Hasan SS. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan [published online ahead of print, 2021 May 28]. *SN Compr Clin Med*. 2021;1-5.
23. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. Erratum in: *JAMA*. 2021;325(20):2120.
24. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-1487.
25. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran M, D, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 [published correction appears in *Crit Care*. 2021;25(1):130]. *Crit Care*. 2021;25(1):25.
26. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-88.
27. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-457.
28. Tiri B, Sensi E, Marsilliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work. *J Clin Med*. 2020;9(9):2744.
29. Puzniak L, Finelli L, Yu KC, Bauer KA, Moise P, De Anda C, et al. A multicenter analysis of the clinical microbiology and antimicrobial usage in hospitalized patients in the US with or without COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):227.
30. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients

- hospitalized with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Control*. 2020;22;9(1):153.
31. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Kumric M, et al. Implications of COVID-19 Pandemic on the Emergence of Antimicrobial Resistance: Adjusting the Response to Future Outbreaks. *Life (Basel)*. 2021;11(3):220.
 32. Hay AD. Antibiotic prescribing in primary care. *BMJ*. 2019 Feb 27;364:l780.
 33. Han, S. M., Greenfield, G., Majeed, A., & Hayhoe, B. (2020). Impact of Remote Consultations on Antibiotic Prescribing in Primary Health Care: Systematic Review. *Journal of medical Internet research*, 22(11), e23482.
 34. Martinez KA, Rood M, Jhangiani N, Kou L, Boissy A, Rothberg MB. Association Between Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections and Patient Satisfaction in Direct-to-Consumer Telemedicine. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1558-1560.
 35. Ray, Kristin N et al. "Antibiotic Prescribing During Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine Visits." *Pediatrics* vol. 143,5 (2019): e20182491.
 36. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-1629.
 37. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88.
 38. Guisado-Gil AB, Infante-Domínguez C, Peñalva G, Praena J, Roca C, Navarro-Amuedo MD, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Consumption and Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):816.
 39. Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID-19 patients in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):154.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto Stewardship Brasil: Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [cited 2021 Jun 23]. Available from: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901?version=1.0>
41. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* 2020;25(45):2001886.
42. Ashiru-Oredope D, Kerr F, Hughes S, Urch J, Lanzman M, Yau T, et al. Assessing the Impact of COVID-19 on Antimicrobial Stewardship Activities/Programs in the United Kingdom. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):110.
43. Bentivegna E, Luciani M, Arcari L, Santino I, Simmaco M, Martelletti P. Reduction of Multidrug-Resistant (MDR) Bacterial Infections during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1003.
44. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, SeseljaPerisin A, Kumric M, et al. Implications of COVID-19 Pandemic on the Emergence of Antimicrobial Resistance: Adjusting the Response to Future Outbreaks. *Life (Basel).* 2021 Mar 10;11(3):220.

ANEXO I- Figura



Figura. Prováveis impactos da pandemia de COVID-19 no desenvolvimento de resistência antimicrobiana observados na literatura. ES: Espanha; BR: Brasil; PK: Paquistão; EUA: Estados Unidos; IT: Itália; CN: China; UK: Reino Unido. ^o estudos realizados em períodos anteriores a pandemia de COVID-19.

ANEXO II- Normas do periódico “Clinical and Biomedical Research”

Instructions for authors

AND POLICY

Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly “Revista HCPA”, is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals’ editorial norms.

CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (*Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC*) [<http://www.ensaioclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials.

All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors’ full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors.

The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

FORM AND PREPARATION OF ARTICLES

The following categories of contributions will be considered for publication

Editorial

Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000 words. This section may include the Journal’s editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

Review Articles

Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for

Instructions for authors

systematic reviews – see abstract structure in ‘Original Articles’) and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

Special Articles

Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

Original Articles

Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words.

Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

Case Reports

Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000 words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports.

Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Casereports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient.

Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150 words. Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors

Case Reports: Images in Medicine

Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi).

Letters

Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract.

Brief Communication

Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

Supplements

In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

CONFLICTS OF INTEREST

Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript.

It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

PRIVACY AND CONFIDENTIALITY

Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS

All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

PREPARATION OF THE ARTICLE

The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions.

Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author, accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

Abstract and Keywords: The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and

Instructions for authors

Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>.

Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should be cited in the text as in the example: Reference¹.

Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript.

Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the order they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name.

Name of medications: the generic name should be used.

In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture.

Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: “The authors declare no conflicts of interest”

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called “Vancouver Style”, as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors’ names correctly spelt. The accuracy of references is the authors’ responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Articles without the author’s name

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Books

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors

Books in which editors (organizers) are authors

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization[dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References
(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Technical requirements

Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi.

2018 Apr 6