

MULTIRRESISTÊNCIA NO CONTEXTO DA COVID 19

Debora Otero Britto Passos Pinheiro

Médica infectologista

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Hospital Universitário Gafrée e Guinle - UNIRIO

Membro da Diretoria ABIH Biênio 2019-2020

17 de julho de 2020

<https://webbertraining.com/>

Declaração de Conflito de Interesses

Declaro não apresentar conflitos de interesse que possam estar relacionados a minha apresentação

Plano da apresentação

- Panorama Geral da COVID-19
 - Formas de Transmissão
 - Barreiras de Prevenção
 - Profissionais de saúde e COVID-19
- Pandemia da COVID-19 e o que sabemos sobre:
 - Diagnóstico diferencial
 - Coinfecção e Superinfecção
 - Multirresistência bacteriana
- Prevenção de multirresistência no contexto da COVID-19
- Considerações finais



PANORAMA GERAL

Panorama COVID-19

(atualizado em 15/07/2020)

- No mundo:
~ 13.500.000 casos
> 580.000 mortes
- Na Europa
> 2.600.000 casos
~ 198.000 mortes
- No Brasil
> 1.900.000 casos
> 74.000 óbitos
- Na África
> 630.000 casos
~ 14.000 mortes



<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

<http://covid.saude.gov.br/>

Transmissão do SARS-CoV-2

- A via de transmissão pessoa a pessoa do SARS-CoV-2 ocorre por meio de:
 - Gotículas respiratórias
 - Contato direto ou indireto com pessoas, objetos ou superfícies contaminadas
- Além disso, acredita-se na possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 por meio de aerossóis, gerados durante alguns procedimentos específicos



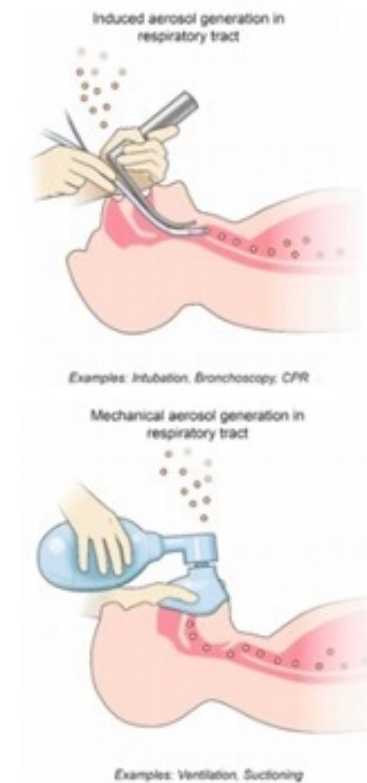
Viruses 2019, 11, 940; doi:10.3390/v111100940

Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations, Scientific brief WHO 2020

Transmissão do SARS-CoV-2

Alguns procedimentos geradores de aerossol (PGA)

- Broncoscopia
- Escarro induzido
- Intubação traqueal
- Traqueostomia
- Aspiração aberta de vias aéreas
- Ventilação não-invasiva com pressão positiva
- Administração de medicamentos via nebulização
- Ventilação manual antes da intubação
- Ressuscitação cardiopulmonar
- Procedimentos de necrópsia



Viruses 2019, 11, 940; doi:10.3390/v111100940

Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations, Scientific brief WHO 2020

Medidas de Barreira para Prevenção

- Higienização das Mãos
- Precauções Padrão
- Precauções de Contato
- Precauções Respiratórias (gotículas e aerossol*)
- Limpeza e desinfecção de superfícies e equipamentos hospitalares



ANVISA. NOTA TÉCNICA Nº 04/2020 GVIMS/GGTES - Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (2019- nCoV).

NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 07/2020; ORIENTAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DE COVID-19 DENTRO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE. (COMPLEMENTAR À NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020)

Profissionais de Saúde e a COVID-19

- A frequência de positividade entre PS varia conforme população de estudada (sintomático x assintomático*) e tipo de exame realizado (PCR x sorologia)
 - Leuven, Bélgica*: 6,4%
 - Londres, UK: 18%
 - Milão, Itália: 24,2%
 - Madrid, Espanha: 30,6%

doi: 10.1101/2020.04.07.20055723

doi: 10.1016/j.cmi.2020.06-013

doi: 10.1016/S1473-3099(20)30403-5

doi: 10-1001/jama.2020.11160

COVID-19 e os Profissionais de Saúde (PS)

- Brasil: poucos dados publicados até o momento, e as rotinas de rastreamento entre profissionais de saúde são variadas
- Em uma casuística que avaliou o percentual de PS dentre todos os casos confirmados de COVID por estado encontrou (naqueles que disponibilizaram seus dados e tinham mais de 1000 casos confirmados):
 - Brasília 9,0%
 - Maranhão 12,3%
 - Espírito Santo 32,4%
 - Pernambuco 30,4%



PANDEMIA DA COVID-19 E O QUE SABEMOS SOBRE...

Diagnóstico Diferencial

COVID-19 x infecção bacteriana

- Em alguns artigos sobre COVID-19 na Ásia, o uso de ATB entre 58% a > 70% dos pacientes, chegando a 100% em UTIs com uso frequente de ATB de amplo espectro
- Menos de 10% tinham co-infecção bacteriana comprovada em um trabalho.
- ATB empíricos mais frequentemente prescritos: azitromicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas, carbapenemas, vancomicina e linezolida

Diagnóstico Diferencial

COVID-19 x infecção bacteriana

- As incertezas sobre a COVID-19 e sua fisiopatologia, associada a sinais clínicos de gravidade, sepse e choque séptico (que pode ocorrer em 25 a 70% dos pacientes), dificultam o descarte de infecção bacteriana associada
- Nos pacientes com COVID-19 há uma dificuldade para excluir infecção bacteriana/fúngica associada com base em sinais, sintomas e exame físico, além da **dificuldade em realizar exames de imagem, microbiológicos ou outros exames laboratoriais capazes de ajudar na distinção entre COVID-19 e infecção bacteriana**

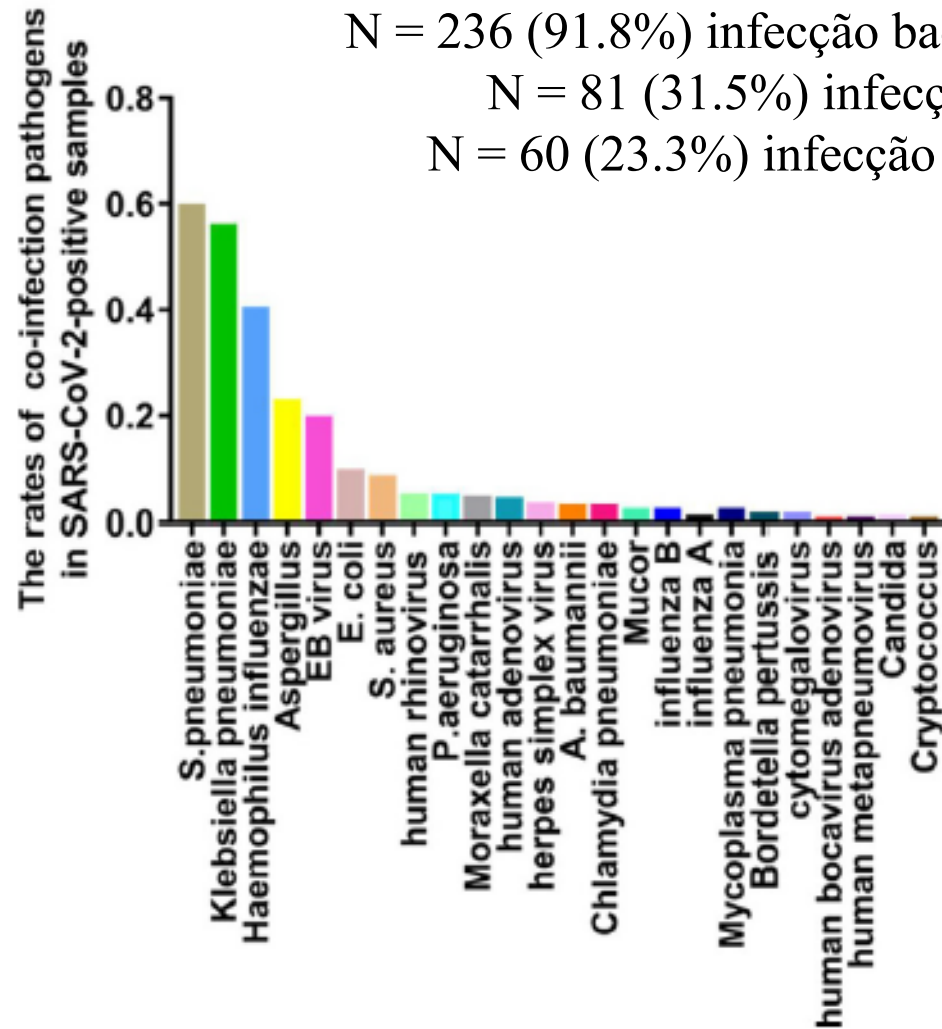
COVID-19: co-infecção e superinfecção

- Embora estes dois termos sejam usados de forma intercambiável na literatura e prática médica, são entidades clínicas distintas, e sua diferença é temporal:
 - **Superinfecção** é uma segunda infecção que se segue a uma infecção prévia, sendo geralmente causada por microorganismos resistentes ou que se tornaram resistentes aos antimicrobianos utilizados antes
 - **Co-infecção** é quando duas ou mais infecções ocorrem concomitantemente

COVID-19 e prevalência de co-infecção

- Descrita em relatos de casos, séries de casos, estudos transversais, e estudos retrospectivos principalmente da China, mas também EUA e Europa
- Prevalência de co-infecção variou de 0,6 a 45%, chegando a 50%-100% nos casos de COVID-19 que evoluíam para óbito
- Um estudo com RT-PCR (n = 257) evidenciou co-infecção em 94,2% dos pacientes com COVID-19 confirmado

- (n= 153, 59,5%) S.pneumoniae
- (n = 143, 55.6 %) Klebsiella pneumoniae
- (n = 103, 40.1 %) Haemophilus influenzae
- (n = 60, 23.3 %) Aspergillus
- (n = 52, 20.2 %) EB virus
- (n = 24, 9.3 %) E. coli
- (n = 21, 8.2 %) S. aureus
- (n = 12, 4.7 %) human rhinovirus
- (n = 12, 4.7 %) P.aeruginosa
- (n = 11, 4.3 %) Moraxella catarrhalis
- (n = 10, 3.9%) human adenovirus
- (n = 8, 3.1 %) herpes simplex virus
- (n = 7, 2.8 %) A. baumannii
- (n = 6, 2.5 %) Chlamydia pneumoniae
- Mucor
- influenza B
- influenza A
- Mycoplasma pneumonia
- Bordetella pertussis
- cytomegalovirus
- human bocavirus adenovirus
- human metapneumovirus
- Candida
- Cryptococcus



N = 236 (91.8%) infecção bacteriana

N = 81 (31.5%) infecção viral

N = 60 (23.3%) infecção fúngica

COVID-19, co-infecção e patógenos encontrados

- As bactérias são predominantes, sendo o *Streptococcus pneumoniae* mais comum. Também são frequentes *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, dentre outros
- Na co-infecção viral, *rhinovirus/enterovirus*, *influenza A/B* e *adenovirus* são mais comuns, mas outros vírus também são encontrados
- Dentre os fungos, há descrição de infecção por *Candida albicans*, *C. glabrata* e *Aspergillus*, dentre outros

Journal of Microbiology, Immunology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>

X. Zhu, et al. Virus Research 285 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>

Clin Infect Dis. 2020 May 1;ciaa524. doi: 10.1093/cid/ciaa524

Clin Microbiol Infect. 2020 Jun 27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.

COVID-19 e Superinfecção

- Até o momento não há estudos publicados que avaliem superinfecções bacterianas na COVID-19. Estas são citadas textualmente ou em tabelas de alguns artigos mas sem critérios diagnósticos ou definição de casos estabelecidos
- **Dados publicados sobre multirresistência nessa população são ainda mais escassos**
- Pacientes com COVID-19 internados em UTI em Wuhan, China foram identificadas infecções secundárias em 13,5% a 44%. A co-infecção/superinfecção mais comum nessa população foi pneumonia bacteriana ou fúngica

COVID-19 e Superinfecção

- Organismos identificados nestes pacientes incluíam:
 - *Acinetobacter baumannii* pan-resistente
 - *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL ou carbapenemase (KPC)
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Enterobacter cloacae*
 - *Serratia marcescens*
 - *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*
 - *Candida albicans*, *C. glabrata*

COVID-19 e Multirresistência

- Antes da pandemia por SARS-CoV-2, o manejo da multirresistência já era um desafio e esforços contínuos para enfrentar esta ameaça global a longo prazo não devem ser negligenciados
- A COVID-19 exigiu uma resposta urgente e sem precedentes para controlar a propagação desta infecção e proteger os mais vulneráveis, levando a sociedade a focar na ameaça de infecções emergentes e na higiene das mãos

COVID-19 e Multirresistência

- Manter as boas práticas de uso racional de antimicrobianos é um desafio durante a pandemia por COVID-19
- Reforçar diagnóstico diferencial, escolha do ATB e seu espectro conforme gravidade do paciente e perfil epidemiológico local, e tempo de terapia curto de ATB são essenciais
- Além do uso racional de antibióticos, outras políticas de controle de infecção podem ter sido relaxadas durante a pandemia (desafios da higienização de mãos, manejo de pacientes obesos, pronados, com trombose venosa e dificuldade de acesso...)
- Não está claro qual o impacto da pandemia pela COVID-19 nas taxas de resistência antimicrobiana.



PREVENÇÃO DE MDR DURANTE A PANDEMIA PELA COVID-19

Fatores de risco para Multirresistência

- Internação prolongada
- Dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateteres vasculares e vesical, etc)
- Procedimentos invasivos (cirurgia, etc)
- Uso de ATB de largo espectro recente
- Exposição a cuidados de saúde (*homecare*, hemodiálise, etc)
- Colonização prévia MDR

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.
Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
Curr Opin Crit Care 2018, 24:385–393 DOI:10.1097/MCC.0000000000000534
Ther Adv Infectious Dis 2018, Vol. 5(1) 11–18 DOI: 10.1177/2049936117727497

Prevenção da Multirresistência

1



- Prevenir as infecções e a disseminação de resistência (barreiras contra a transmissão cruzada)

2



- Monitorar bactérias MDR

3



- Melhorar o uso de ATB

4



- Desenvolver novos antibióticos e novos testes para detecção de bactérias MDR



Importância da Limpeza e Desinfecção de Superfícies e Equipamentos



Persistência de Coronavírus em Superfícies

- Revisão recente que avaliou permanência em superfícies de coronavírus epidêmicos (SARS e MERS), endêmicos e veterinários; o principal estudado foi o **HCoV-299E**
- Em diferentes materiais e superfícies (metais, vidro, plástico, etc), pode permanecer infeccioso por um período de **2h até nove dias**.
- Estudos com os vírus influenza A e parainfluenza já demonstraram ser possível a transferência de partículas virais infectantes para as mãos após contato com superfícies contaminadas.

Persistência de Bactérias em Superfícies

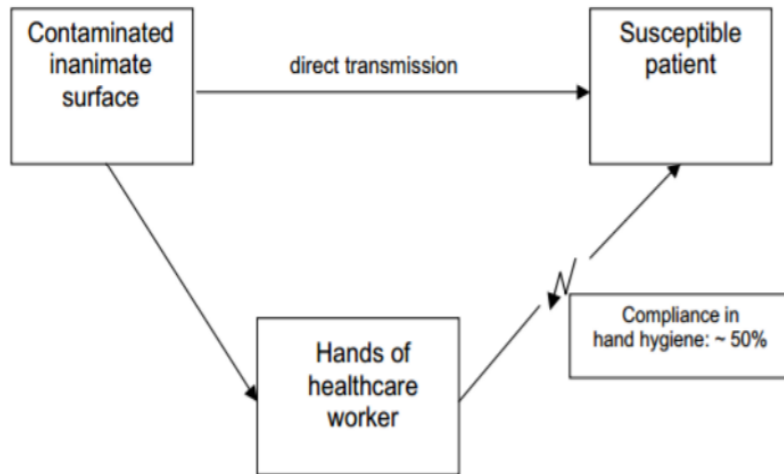


Table 1: Persistence of clinically relevant bacteria on dry inanimate surfaces.

Type of bacterium	Duration of persistence (range)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 days to 5 months
<i>Bordetella pertussis</i>	3 – 5 days
<i>Campylobacter jejuni</i>	up to 6 days
<i>Clostridium difficile</i> (spores)	5 months
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i>	≤ 30 hours
<i>Chlamydia psittaci</i>	15 days
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 days – 6 months
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	1–8 days
<i>Escherichia coli</i>	1.5 hours – 16 months
<i>Enterococcus</i> spp. including VRE and VSE	5 days – 4 months
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 days
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 90 minutes
<i>Klebsiella</i> spp.	2 hours to > 30 months
<i>Listeria</i> spp.	1 day – months
<i>Mycobacterium bovis</i>	> 2 months
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 day – 4 months
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 – 3 days
<i>Proteus vulgaris</i>	1 – 2 days
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 hours – 16 months; on dry floor: 5 weeks
<i>Salmonella typhi</i>	6 hours – 4 weeks
<i>Salmonella typhimurium</i>	10 days – 4.2 years
<i>Salmonella</i> spp.	1 day
<i>Serratia marcescens</i>	3 days – 2 months; on dry floor: 5 weeks
<i>Shigella</i> spp.	2 days – 5 months
<i>Staphylococcus aureus</i> , including MRSA	7 days – 7 months
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 – 20 days
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 days – 6.5 months
<i>Vibrio cholerae</i>	1 – 7 days

AMBIENTE CONTAMINADO POR ERC

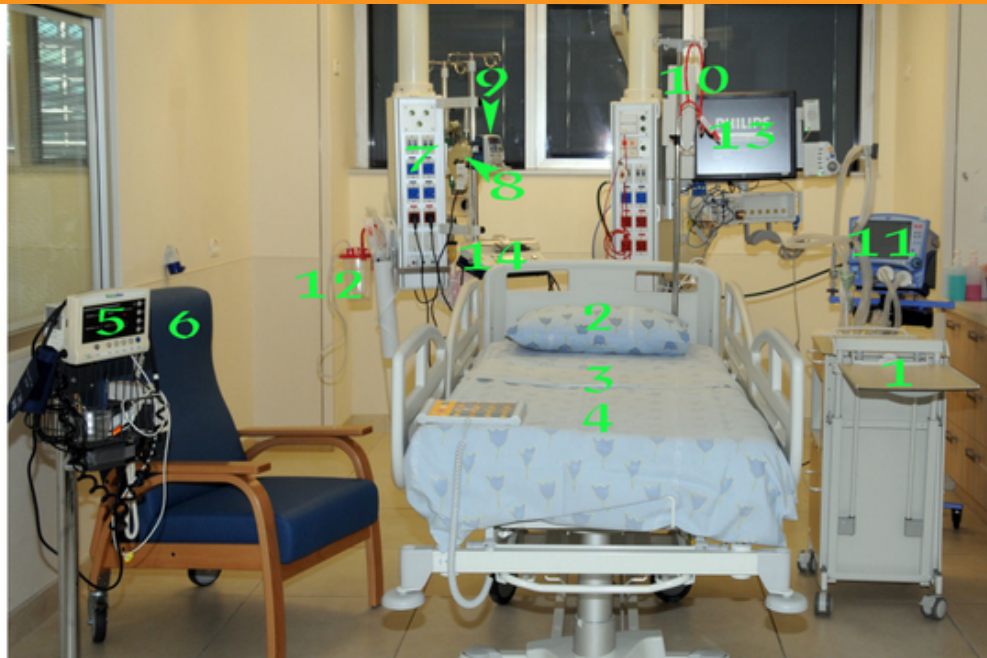


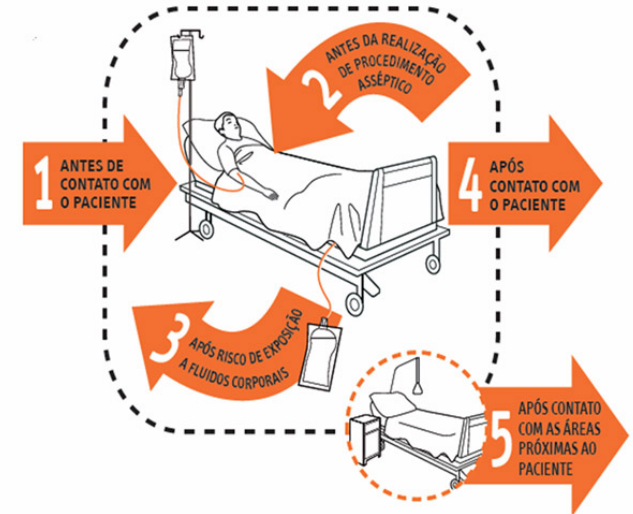
FIG 1 Locations of testing for environmental CRE (eCRE). 1, personal bedside table; 2 to 4, bed linen around the pillow (2), crotch (3), and legs (4); 5, pulse oximeter; 6, personal bedside chair; 7, electrical outlet line; 8, manual respirator bag; 9, infusion pump; 10, dedicated stethoscope; 11, ventilator; 12, suction machine; 13, cardiovascular monitor screen; 14, enteral feeding pump.

J Clin Microbiol **2013**, 51(1):177; Environmental contamination by CRE; Lerner, Adler, Abu-Hanna, Meitus, Navon-venezia, Carmeli

COVID-19, Higiene de Mãos e Uso de EPI



QUANDO? Seus 5 momentos para a higienização das mãos



Documentos de algumas sociedades médicas recomendaram o controverso uso de duplo par de luvas...
A adesão a higienização das mãos teve aumento? Foi consistente durante todos os meses da pandemia??

COVID-19, Higiene de Mãos e Uso de Luvas



NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020

ORIENTAÇÕES PARA SERVIÇOS DE SAÚDE: MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE QUE DEVEM SER ADOTADAS DURANTE A ASSISTÊNCIA AOS CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2).

(atualizada em 08/05/2020)

Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- O uso de luvas não substitui a higiene das mãos.
- Jamais sair do quarto/box ou área de isolamento com as luvas.
- Realizar a higiene das mãos imediatamente após a retirada das luvas.
- As luvas devem ser removidas ainda dentro do quarto ou área de isolamento.
- Nunca toque desnecessariamente superfícies e materiais (tais como telefones, maçanetas, portas) quando estiver com luvas.
- Não lavar ou usar novamente o mesmo par de luvas (as luvas nunca devem ser reutilizadas).
- **Não devem ser utilizadas duas luvas** para o atendimento aos pacientes, esta ação não garante mais segurança à assistência.
- Não se recomenda o uso de luvas, quando o profissional não estiver realizando assistência ao paciente.

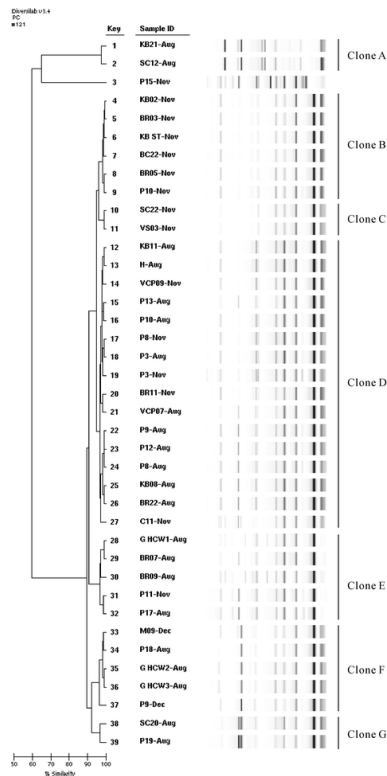
Ainda sobre luvas...

Surto por *Acinetobacter baumannii* (2011)

- Estudo caso-controle após surto por *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem na China (11 pacientes x 14 casos-controle)
- Observação da adesão a higiene de mãos (HM)* evidenciou que alguns profissionais de saúde mantinham o uso de luvas ao entrar em contato com áreas limpas e equipamentos, sem realizar sua retirada ou HM.
- Além de fatores de risco relacionados, foram coletadas amostras de ambiente, equipamentos, mãos dos profissionais de saúde e luvas, e analisadas junto as cepas dos pacientes

Ainda sobre luvas...

Surto por *Acinetobacter baumannii* (2011)



- Foram isolados 7 clones diferentes (A-G) sendo quatro epidêmicos
- A transmissão cruzada dos clones epidêmicos entre pacientes e equipamentos foi relacionada ao uso inadequado de luvas
- Uma das medidas tomadas para o controle foi a aplicação de multas, com queda da frequência de detecção do *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem no ambiente

Fatores de risco para Multirresistência

- Internação prolongada
- Dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateteres vasculares e vesical, etc)
- Procedimentos invasivos (cirurgia, etc)
- Uso de ATB de largo espectro recente
- Exposição a cuidados de saúde (*homecare*, hemodiálise, etc)
- Colonização prévia MDR

Presentes na COVID-19 e aumentam risco de infecção secundária (PAV, IPCS, etc)

Prevenção de Pneumonia Associada a VMec

- Higiene de Mãos
- Adesão as medidas de precaução padrão e específicas
- **Preferir ventilação não invasiva quando possível**
- **Minimizar ao máximo o tempo de ventilação mecânica invasiva e a sedação**
- Implementar o despertar diário / uso de protocolos de desmame ventilatório
- **Manter decúbito elevado (30 a 45°)**
- **Minimizar o acúmulo de secreções acima do cuff do tubo endotraqueal**
- Fazer higiene oral com antissépticos/clorexidina

Em contrapartida....no manejo da COVID-19

- Realizar Ventilação Não-Invasiva em quarto individual, se possível com pressão negativa, com sistema de ventilação acoplado a dispositivo HME e filtro HEPA no ramo expiratório
- Usar máscara totalmente vedada à face
- Se não for possível reunir TODAS estas condições e uma equipe treinada para este tipo de ventilação, deve-se **EVITAR o uso de Ventilação Não-Invasiva**
- Nos casos de PaO₂/FiO₂ menores que 150, sugere-se utilizar ventilação protetora colocando o paciente em **posição prona** por no mínimo 16 horas.

Em contrapartida....no manejo da COVID-19

CORONAVÍRUS
COVID-19

**ORIENTAÇÕES PARA MANEJO
DE PACIENTES COM COVID-19**

Resultado antecipado	Intervenções
Reduzir dias de ventilação mecânica invasiva	Utilizar protocolos de desmame que incluam avaliação diária da capacidade respiratória espontânea. Minimizar a sedação, contínua ou intermitente, visando a pontos finais de titulação específicos ou com interrupções diárias de infusões sedativas contínuas.
Reduzir incidência de pneumonia associada à ventilação	Prefira intubação oral à nasal, realize higiene oral regularmente e mantenha pressão de <i>cuff</i> (balonete) controlada: entre 18 e 22mmHg ou 25 e 30cmH ₂ O Mantenha o paciente em posição semirreclinada (cabeceira elevada entre 30° e 45°). Use sistema de sucção/drenagem fechado; drene periodicamente e descarte o condensado em tubulação. Utilize um novo circuito de ventilação para cada paciente; realize a troca sempre que estiver sujo ou danificado, mas não rotineiramente. Troque o umidificador quanto houver mau funcionamento, sujidades ou a cada 5-7 dias, seguindo as recomendações do fabricante e de acordo com os protocolos definidos pela CCIH do serviço de saúde. Reduza o tempo de ventilação mecânica invasiva.

E o acúmulo de secreções acima do *cuff* do tubo endotraqueal??

**Contra
MDR**

Pró-MDR

Limpeza e Desinfecção
Hospitalar e de
Equipamentos

Adesão a Higienização
das Mãos

Baixa adesão as
medidas de prevenção
de PAV, IPCS, etc

Uso de múltiplos ATB
de largo espectro por
longo tempo

Uso incorreto de EPI
(ex: luvas)



CONSIDERAÇÕES FINAIS

COVID-19 e o impacto a longo prazo na Resistência Antimicrobiana

Área afetada	Potencial Impacto	Intervenções sugeridas
Higienização das Mãos (HM)	Maior foco na HM com redução da transmissão cruzada de MDR	Garantir recursos (insumos e equipamentos) adequados frente a nova demanda Manter sistema de vigilância de rotina (HM e MDR)
Maior dificuldade para precaução por MDR e desvio de EPI para pacientes com COVID-19	Aumento da transmissão cruzada de MDR	HM e coortes Vigilância de MDR Educação e treinamento Uso racional de EPI conforme indicação/setor
Uso aumentado de ATBterapia empírica em pacientes com sintomas respiratórios	Potencialização para aumento no surgimento de MDR	Recomendações e rotinas claras sobre manejo SARS-CoV-2 e tratamento de possíveis co-infecções bacterianas com ATB terapia empíricas Retomada do uso racional de ATB assim que possível Melhorar/agilizar o diagnóstico de infecções bacterianas Educação e treinamento

COVID-19 e o impacto a longo prazo na Resistência Antimicrobiana

Área afetada	Potencial Impacto	Intervenções sugeridas
Uso aumentado de ATBterapia prescrita por telemedicina	Possibilidade de aumento de MDR na comunidade x menor número de infecções e menor uso de ATB devido ao distanciamento social e acesso as farmácias	Educação e treinamento com foco em telemedicina Envolver as farmácias Desenvolver melhor tecnologia e conhecimento sobre estratificação de risco
Remanejamento das equipes de CCIH e uso racional de ATB para lidar com a pandemia	Perda de rotinas e práticas de uso racional de antimicrobianos	Educação e treinamento Responsabilizar o prescritor de ATB e equipes Rever hierarquias de trabalho e uso racional de ATB
Reorganização das dinâmicas de trabalho para atender a pandemia	Perda da liderança, rotinas, rounds, introdução de equipe nova, e prejuízo na manutenção nas melhores práticas	Educação e treinamento Melhorar a recepção, treinamento e absorção de novos membros da força de trabalho

OBRIGADA!

debora.otero@hupe.uerj.br
debora.passos@ebserh.gov.br

