

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

RAMILSON JOSÉ LEITE DE OLIVEIRA FILHO

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA
COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Mossoró/RN

2022

RAMILSON JOSÉ LEITE DE OLIVEIRA FILHO

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA
COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Nova Esperança
de Mossoró – FACENE/RN, como
requisito obrigatório para a obtenção do
título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Emanuell dos
Santos Silva.

Mossoró/RN

2022

RAMILSON JOSÉ LEITE DE OLIVEIRA FILHO

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

O48u Oliveira Filho, Ramilson José Leite de.
 Usos indiscriminados de antibióticos durante a pandemia da covid-19: uma revisão integrativa / Ramilson José Leite de Oliveira Filho. – Mossoró, 2022.
 33 f. : il.

 Orientador: Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva.
 Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

 1. Infecção pelo sars-cov-2. 2. Resistência bacteriana. 3. Antibióticos. I. Silva, Emanuell dos Santos. II. Título.

CDU 615.33:616.2

**USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA
COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Nova Esperança
de Mossoró – FACENE/RN, como
requisito obrigatório para a obtenção do
título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Emanuell dos
Santos Silva.

Aprovado em: 09/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Emanuell dos Santos Silva (FACENE)
Orientador

Prof^ª. Ingrid de Queiroz Fernandes (FACENE)

Prof^ª. Luanne Eugênia Nunes (FACENE)

RESUMO

A chegada da pandemia da COVID-19, em 11 de março de 2020, promoveu uma série de novos desafios ao mundo científico, desde estudos genéticos ao desenvolvimento de terapias eficazes da forma mais imediata possível. Com isso, os elevados índices de infecção e morte pelo novo vírus impulsionou a prática da administração de medicamentos antibióticos de forma indiscriminada, incorreta, distante de embasamento científico e acompanhamento profissional em grande parcela da população mundial. Conseqüentemente constrói-se outra problemática denominada “resistência bacteriana”, apresentando conseqüências para toda população global em um futuro não muito distante, propiciando riscos maiores quanto ao surgimento de cepas bacterianas super-resistentes de difícil terapêutica. Assim, o objetivo desse trabalho foi revisar artigos e publicações sobre as conseqüências do uso indiscriminado de antibióticos no período pandêmico, visando condensar as informações essenciais para a compreensão da problemática. A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica sistemática, expondo as relevantes informações quanto ao tema, através da utilização de plataformas disponíveis na internet como: Pubmed, Google Acadêmico e Scielo. Foram selecionados 09 artigos para composição da pesquisa, na qual, foram organizados e apresentados de forma a expor as fundamentais informações quanto a problemática em debate. A administração de medicamentos antibióticos realizada de forma indevida, principalmente nos pacientes graves, acarreta riscos que podem ir de interações medicamentosas graves a super-resistência bacteriana, complicando consideravelmente o quadro e reduzindo as perspectivas de terapias medicamentosas efetivas em caso de real necessidade. A antibioticoterapia torna-se eficaz nos casos em que se confirma a coinfeção bacteriana e qual tipo de bactéria está causando.

Palavras-chave: Infecção pelosars-cov-2. Resistência bacteriana. Antibióticos.

ABSTRACT

The arrival of the COVID-19 pandemic, on March 11, 2020, brought a series of new challenges to the scientific world, from genetic studies to the development of effective therapies in the most immediate way possible. As a result, the high rates of infection and death by the new virus boosted the practice of administering antibiotic drugs indiscriminately, incorrectly, far from scientific basis and professional monitoring in a large portion of the world population. Consequently, another problem called “bacterial resistance” is created, with consequences for the entire global population in the not too distant future, providing greater risks regarding the emergence of super-resistant bacterial strains that are difficult to treat. Thus, the objective of this work is to review articles and publications on the consequences of the indiscriminate use of antibiotics in the pandemic period, in order to condense essential information for understanding the problem. The methodology used was a systematic literature review, exposing the relevant information on the subject, through the use of platforms available on the internet such as: PubMed, Google Scholar and Scielo. 09 articles were selected for research composition, in which they were organized and presented in order to expose the fundamental information regarding the issue under debate. The administration of antibiotic drugs in patients in an antibiotic way, mainly, can lead to risks of antimicrobial treatment, which can lead to the prevention of serious drugs in severe cases of treatment, especially the drug picture and complicating the effectiveness of the real need. An antibiotic becomes effective in cases where bacterial co-infection is confirmed and which type of bacteria is identified.

Key-words: Sars-cov-2 infection. Bacterial resistance. Antibiotics.

LISTA DE FIGURA

Figura 1- Seleção dos artigos.....	211
Figura 2- Busca de artigos e critérios de seleção.....	22

LISTA DE TABELA

Tabela 1- Características e resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa..... 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina
CoVs	Coronavírus
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
MOS	Margins of Safety
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Severa
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SUS	Sistema Único de Saúde
URM	Uso Racional de Medicamento
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VE	Vigilância Epidemiológica
VISA	Vigilância Epidemiológica e Sanitária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. SARS-COV-2:ORIGEM.....	13
2.2. FISIOPATOLOGIA.....	13
2.3. AGRAVAMENTOS	14
2.4. PROTOCOLO DE CONTENÇÃO DA PANDEMIA	15
2.5. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO RACIONAL.....	16
2.6. PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19	17
3. METODOLOGIA	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

Desde o início da pandemia causada pelo SARS-Cov-2, agente etiológico da COVID-19, instaurou-se o caos na saúde mundial e questionamentos quanto à quais condutas medicamentosas seguir, se tornou unânime entre a população profissional e leiga. Inicialmente, a ausência de estudos evidenciados juntamente com o medo instaurado na sociedade, instigou a prática de terapias profiláticas por meio da automedicação e a utilização de medicamentos já existentes como tentativa de detectar eficácia, por mínimas que fossem, contra a doença.

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 (SILVA; NOGUEIRA, 2021).

Destaca-se, no momento atual da pandemia, o notório aumento na quantidade de prescrições e do uso empírico de antibióticos, especialmente em pacientes hospitalizados, afim de evitar /tratar prováveis infecções secundárias à COVID-19 (ABELENDA-ALONSO et al., 2020; CLANCY & NGUYEN, 2020; MALCOLM et al., 2020). Não obstante, o uso indiscriminado de antibióticos contribui para um problema global já existente, a resistência bacteriana (HSU, 2020; RAWSON et al., 2020). Tendo em vista que muitos antimicrobianos de amplo espectro estão sendo prescritos para pacientes com COVID-19, mesmo com poucas evidências de coinfeção bacteriana, este ponto pode, muito em breve, ser um outro problema, com repercussão prospectiva e de difícil manuseio (RAWSON et al., 2020 apud ABREU; SILVA, 2021).

Está cada vez mais comum encontrar cepas ou espécies bacterianas que são resistentes ao uso de antibacterianos. Algumas delas, batizadas de superbactérias, são resistentes a todos os antibióticos disponíveis. Estimativas da OMS revelam que cerca de 700 mil pessoas morram no mundo a cada ano com infecção bacteriana resistente. Ainda segundo a organização, é possível que nos próximos dez anos esse total possa aumentar dez vezes. Em 2019, a entidade indicou a resistência de bactérias a antibióticos como um dos problemas de saúde pública mais urgente do século XXI (VALÉCIO, 2021).

A pesquisa do agente infeccioso em processos de coinfeção em pacientes COVID-19 inicia com a observação de critérios epidemiológicos, seguindo com rastreio e identificação do agente infeccioso, por métodos de diagnóstico laboratoriais: análise microscópicas, cultivo, testes bioquímicos e/ou análise molecular. A correta identificação e perfil do antibiograma conduzem ao correto tratamento que, em geral, conduz a um desfecho clínico favorável. Por outro lado, a antibioticoterapia empírica, sem critérios de investigação, leva ao uso “irracional” de antimicrobianos, que por sua vez, selecionam cepas multirresistentes, o que conduz, em muitos casos, a um desfecho clínico desfavorável. (ABREU; SILVA, 2021).

É difícil prever qual micro-organismo vai ser influenciado por um determinado antibiótico, pois nem sempre ocorre a resistência com o patógeno que está sendo focado no tratamento. O conhecimento dos mecanismos bioquímicos e genéticos envolvidos na resistência bacteriana é de grande importância para se entender como a bactéria pode desenvolver a resistência (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

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 possa, desde já, tentar contornar a situação através do controle de prescrições e dispensação dos antibióticos (SILVA; NOGUEIRA, 2021).

Compreendendo o potencial da problemática desencadeada pela prática do manuseio de terapia antimicrobiana no período pandêmico, é identificada a necessidade do desenvolvimento desse estudo, que por meio da pesquisa realizada proporciona a obtenção de informações primordiais para aumento das perspectivas quanto ao fim do uso e criação de condutas terapêuticas eficazes. A condensação de informações quanto aos riscos que expõem toda sociedade mundial a futuros colapsos na saúde é de extrema relevância e urgente compreensão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. SARS-COV-2:ORIGEM

Em Huan, província de Hubei, na China, foi identificada em dezembro de 2019 alguns casos de pneumonia em que se desconhecia a origem e o agente infeccioso. Após estudos, constatou-se que se a doença se tratava de uma infecção viral causada por um novo coronavírus, pertencente ordem *Nidovirales*, subordem *Cornidovirineae*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus*, que posteriormente foi denominado como espécie SARS-Cov-2, o agente etiológico da COVID-19.

Coronavírus (CoVs) são vírus zoonóticos com habilidade para infectar uma diversidade de animais (domésticos ou não) e humanos. Essa propriedade inespecífica que os CoVs possuem pode ser devida a genes acessórios, que se acredita terem um papel no tropismo do hospedeiro e na adaptação a um novo hospedeiro. A glicoproteína viral S parece ser o principal determinante para o sucesso dos eventos iniciais de infecção entre as espécies¹³, enquanto a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) é conhecida como um receptor humano para esta proteína espicular viral, o que facilita sua transmissão entre espécies. Entre os animais, os morcegos são o grupo de mamíferos que abrigam o maior número de CoVs. Muitos outros CoVs de animais são ancestrais de CoVs de morcegos.(KHALIL; KHALIL, 2020)

2.2. FISIOPATOLOGIA

As manifestações clínicas da COVID-19 incluem febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga; além da diminuição da contagem de leucócitos e linfócitos (leucopenia e linfopenia, respectivamente), podendo evoluir para casos mais graves da doença, como pneumonia viral e síndrome respiratória aguda severa (SARS) (ALMEIDA et al., 2020).

Fatores relacionados à comorbidade do indivíduo infectado são importantes para a incidência de casos graves da COVID-19. Condições crônicas, como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais comprometem a eficácia da resposta imune inata e adaptativa do paciente, resultando em maior dificuldade no combate à infecção viral pelo sistema imunológico (ALMEIDA et al., 2020).

O ciclo infectivo do SARS-CoV-2, baseado em estudos já realizados com SARS-CoV, evidencia diversos pontos que propiciam a evasão do vírus ao sistema imune do indivíduo. Por exemplo, o transporte intercelular de novos vírions com o auxílio de proteínas virais, sem que o vírus seja reconhecido por anticorpos neutralizantes é uma estratégia que dificulta o efeito benéfico da ativação da resposta inflamatória no organismo e consequente depuração viral, particularmente afetada em pacientes com comorbidades (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Portanto, a resposta inflamatória desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 estimula a produção excessiva de citocinas inflamatórias ou pró-inflamatórias, recebendo o nome de “tempestade de citocinas” (do inglês *cytokinestorm*). A liberação de tais mediadores é responsável pelo intenso dano tecidual e celular, pela inflamação pulmonar e sistêmica; levando a quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e síndrome respiratória aguda severa. Além de contribuir para incidência de prováveis complicações hepáticas, cardiovasculares e neurais (ALMEIDA *et al.*, 2020).

2.3. AGRAVAMENTOS

O espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 tem se mostrado amplo, englobando desde infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior à pneumonia viral grave que pode evoluir para morte por insuficiência respiratória aguda ou falência de múltiplos órgãos (LI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020 apud LIMA *et al.*, 2020)

Na maioria dos casos a infecção é autolimitada, entretanto alguns pacientes podem apresentar sintomas graves que requerem internação e cuidado intensivo. Entre as principais complicações, se destacam o choque séptico, SRAG, arritmia, lesão cardíaca, insuficiência respiratória ou renal aguda, e alterações isquêmicas (e.g., equimoses dos dedos das mãos e dos pés, doença intravascular disseminada e tromboembolismo venoso) (CHEN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020 apud LIMA *et al.*, 2020).

Fatores relacionados à comorbidade do indivíduo infectado são importantes para a incidência de casos graves da COVID-19. Condições crônicas, como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais comprometem a eficácia da resposta imune inata e adaptativa do paciente, resultando em maior dificuldade no combate à infecção viral pelo sistema imunológico (ALMEIDA *et al.*, 2020).

2.4. PROTOCOLO DE CONTENÇÃO DA PANDEMIA

A princípio, fatores como o desconhecimento do agente etiológico, desinformações carreadas através das mídias sociais, posicionamento errôneo de alguns profissionais da saúde e governantes, proporcionou complicações no processo de testagem para diagnóstico e dificultou o esclarecimento das rotas/fluxos da circulação viral, que são primordiais para desenvolvimento de protocolos para estratégias de contenção efetiva.

Medidas extensivas para reduzir a transmissão de COVID-19 de pessoa para pessoa foram implementadas para controlar o surto atual, tais como o uso de máscaras, práticas de higiene das mãos, prevenção de contatos públicos, detecção de casos, rastreamento de contatos e quarentenas. (NETTO; CORRÊA, 2020)

Abaixo seguem os objetivos estratégicos de resposta à epidemia por COVID-19 elencados pela OMS:

- Interromper a transmissão de humano para humano, incluindo a redução de infecções secundárias entre contatos próximos e profissionais de saúde, prevenindo eventos de amplificação da transmissão e impedindo a disseminação internacional através de ações coordenadas que garantam a rápida identificação, diagnóstico e manejo dos casos, identificação e acompanhamento dos contatos, prevenção e controle de infecções nos serviços de saúde, implementação de medidas de saúde para viajantes, maior conscientização da população e comunicação de risco. Identificar, isolar e cuidar dos pacientes precocemente, inclusive fornecendo atendimento otimizado aos pacientes infectados;
- Identificar e reduzir a transmissão da fonte animal;
- Abordar incógnitas cruciais em relação à gravidade clínica, extensão da transmissão e infecção, opções de tratamento e acelerar o desenvolvimento de diagnósticos, tratamentos e vacinas;
- Comunicar informações críticas sobre riscos e eventos a todas as comunidades e combater a desinformação;
- Minimizar o impacto social e econômico por meio de parcerias multisetoriais. (NETTO; CORRÊA, 2020)

Contudo, até o presente momento não há terapias medicamentosas efetivas contra a infecção viral. O indivíduo infectado deve ser monitorado e receber o devido suporte terapêutico (medicamentoso ou não) conforme a necessidade identificada pela equipe

multiprofissional, garantindo o funcionamento das funções orgânicas e possível redução de sintomas.

2.5. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO RACIONAL

Sabe-se que o Uso Racional de Medicamento (URM) tem como um dos seus pilares a Medicina Baseada em Evidências e que, portanto, preza pelo uso da evidência científica mais atual e robusta na escolha da farmacoterapia, com o melhor perfil de custo-benefício, de maneira individualizada à condição de saúde do usuário e com segurança e eficácia comprovadas em estudos adequados, tais quais os Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), revisões sistemáticas e metanálises. (TRITANY; TRITANY, 2020).

Cabe destacar que a Promoção do Uso Racional de Medicamentos constitui uma diretriz da Política Nacional de Medicamentos (PNM) e um eixo estratégico da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), principais marcos regulatórios da assistência farmacêutica no Brasil. Tais políticas foram responsáveis pela significativa ampliação de acesso à medicamentos e tecnologias em saúde no sistema único de saúde (SUS), além da formulação de estratégias de regulação da prescrição e dispensação desses (TRITANY; TRITANY, 2020).

Entretanto, em meio à pandemia, se instala a ausência de estudos conclusivos que proporcionem uma terapia farmacoterapêutica segura e eficaz contra a infecção viral da COVID-19, propiciando a população a submeter-se a práticas empíricas que, por vez, podem culminar em iatrogenia, e aos profissionais submeter-se a prescrições medicamentosas de *off-labels* que também possuem falhas quanto as evidências, instigam a prática de automedicação e até mesmo de superdosagens não intencionais.

Nesse sentido, o uso da demora permitida e da observação vigilante, como componentes da prevenção quaternária, pode ser de grande auxílio no combate à COVID-19, como também à medicalização e à farmacologização. Ademais, nesse momento, os serviços farmacêuticos devem atuar como pilar de apoio ao cuidado interprofissional, especialmente na sensibilização dos prescritores e usuários para o URM. Assim, é preciso que se aposte no fortalecimento da APS e seus atributos como forma de evitar o colapso do sistema de saúde e fornecer um cuidado equânime a todos (TRITANY; TRITANY, 2020).

Os benefícios alcançáveis perante o uso racional de medicamentos são de importante relevância para a saúde do indivíduo independentemente da patologia e seu estágio. A compreensão da necessidade dessa prática para a manutenção da saúde, bem-estar e prevenção de complicações terapêuticas por parte do paciente, é resultado positivo e finalidade do exercício do URM.

Todas as etapas que cercam o uso racional de medicamentos só podem ser eficientemente conclusas com o empenho do profissional farmacêutico capacitado e devidamente informados quanto às evidências científicas que estão em constante atualização, especialmente no que se refere à COVID-19. Em adição, a institucionalização para a promoção do uso racional deve ser realizada pelos órgãos de vigilância epidemiológica (VE) e sanitária (VISA) nas três esferas, os quais devem desenvolver ações conjuntas que visem coibir a automedicação. As ações institucionais e o esforço individual dos farmacêuticos envolvidos no cuidado do paciente devem garantir o uso racional de medicamentos contra a COVID-19, promovendo assim a proteção da saúde da população em tempos de pandemia. (LIMA *et al.*, 2020)

2.6. PERFIL DE PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

As particularidades de cada doença e o perfil do paciente trazem um cenário específico que, muitas vezes, um único medicamento não é capaz de solucionar. Ainda, há várias situações nas quais a vivência profissional faz com que o uso de um determinado medicamento seja adaptado no decorrer do tempo pelas experimentações decorrentes do seu uso cotidiano. Cada situação traz em si a necessidade de uma resposta particular, embora grupos de casos possam apontar indicativos de caminhos a seguir. (SOARES; DADALTO, 2020).

Nesse cenário, a prescrição *off-label* assume protagonismo e, nela, constata-se que, na mesma medida em que há vários caminhos possíveis a trilhar para alcançar um determinado resultado, há, igualmente, desafios a superar. (SOARES; DADALTO, 2020).

Se essa conjuntura é complexa em tempos ditos “normais”, em situação de pandemia a prescrição *off-label* parece ser o único caminho a ser trilhado, seja porque, de início, não há medicamento específico e tampouco tempo para desenvolvimento de tratamento típico de uma doença desconhecida, seja porque a premência exige que o

médico atue para assistir ao doente, senão tratando a doença em si, ao menos suplantando ou mitigando seus efeitos, sintomas ou malefícios. (SOARES; DADALTO, 2020).

Inclui-se no conceito prescrição *off-label* toda indicação médica de uso de um determinado medicamento, que seja diferente do que consta na sua bula. (SOARES; DADALTO, 2020).

2.7 ANTIBIÓTICOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano.(GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os antibióticos de origem natural e seus derivados semi-sintéticos compreendem a maioria dos antibióticos em uso clínico e podem ser classificados em β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos, lipodepsipeptídeos), estreptograminas, entre outros (lincosamidas, cloranfenicol, rifamicinasetc). Os antibióticos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas.(GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Sendo preocupante a forma como esses medicamentos são utilizados em ambientes ambulatoriais, hospitalares e domésticos no tratamento ou profilaxia de doenças humanas (COSTA; JUNIOR,2017).A resistência aos antibióticos se desenvolve como um natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar, o uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão seletiva e também a oportunidade da bactéria ser exposta aos mesmos, aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência (MEIRELES, 2008).

A multirresistência bacteriana já virou um problema de saúde pública, a qual atinge todos os países, sendo desenvolvidos ou não. Além disto, esta complexidade poderá num futuro próximo, desenvolver uma nova pandemia em consequência do uso indiscriminado e desnecessário de antibióticos na pandemia do COVID-19 (DUARTE *et al.*, 2021).

A resistência pode ser considerada um fenômeno ecológico que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente. As bactérias multiplicam-se rapidamente, sofrem mutação e são promíscuas, podendo trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes. São consideradas micro-organismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes(GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

É difícil prever qual micro-organismo vai ser influenciado por um determinado antibiótico, pois nem sempre ocorre a resistência com o patógeno que está sendo focado no tratamento(GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). A resistência aos antimicrobianos pode ser:

- 1) uma característica intrínseca de certas espécies de bactérias que podem resistir à ação de um dado antibiótico como resultado de uma característica estrutural ou funcional inerente de dada espécie (BLAIR *et al.*, 2015);
- 2) ser adquirida como resultado de mutações que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações ionizantes e não ionizantes, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio (ROS) (BAPTISTA, 2013);
- 3) adquirida pela aquisição de material genético exógeno anteriormente presente em outros micro-organismo que contenham genes de resistência que são propagados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal (COSTA; JUNIOR 2017 apud FREIRES; JUNIOR, 2022).

A orientação da OMS, é para que não se use antibioticoterapia ou profilaxia em pacientes com COVID-19 com sintomas leves ou com suspeita ou confirmação de doença moderada por COVID-19 (DUARTE et al., 2021). 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 (SILVA; NOGUEIRA, 2021).

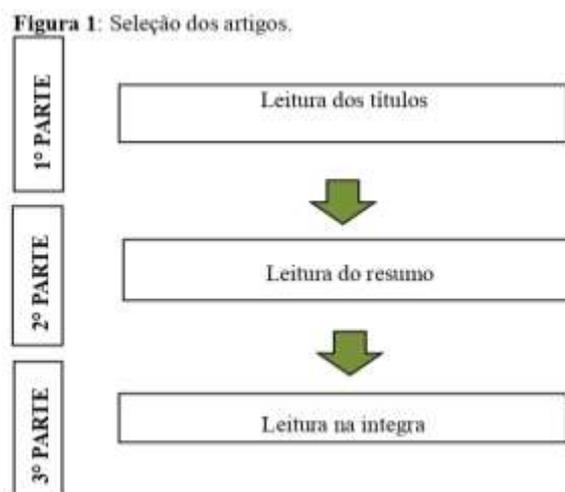
3. METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão integrativa, desenvolvida através de uma abordagem qualitativa com o tipo de pesquisa descritiva, onde o objetivo deste tipo de estudo foi

sintetizar o conteúdo de vários materiais e analisar criticamente as informações obtidas (PEREIRA et al., 2018 apud FREIRES; JUNIOR, 2022).

As amostras foram encontradas a partir das bases de Pubmed, SciELO e plataforma de buscas Google Acadêmico, em busca de artigos captados por triagem de publicação segundo as palavras chave: “infecção pelo sars-cov-2”, “resistência bacteriana a antibióticos”, buscando responder a seguinte pergunta: qual as consequências do uso inadequado de antibióticos na pandemia de Covid-19? A seleção dos artigos ocorreu em três partes conforme fluxograma abaixo:

Figura 1- Seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelo autor.

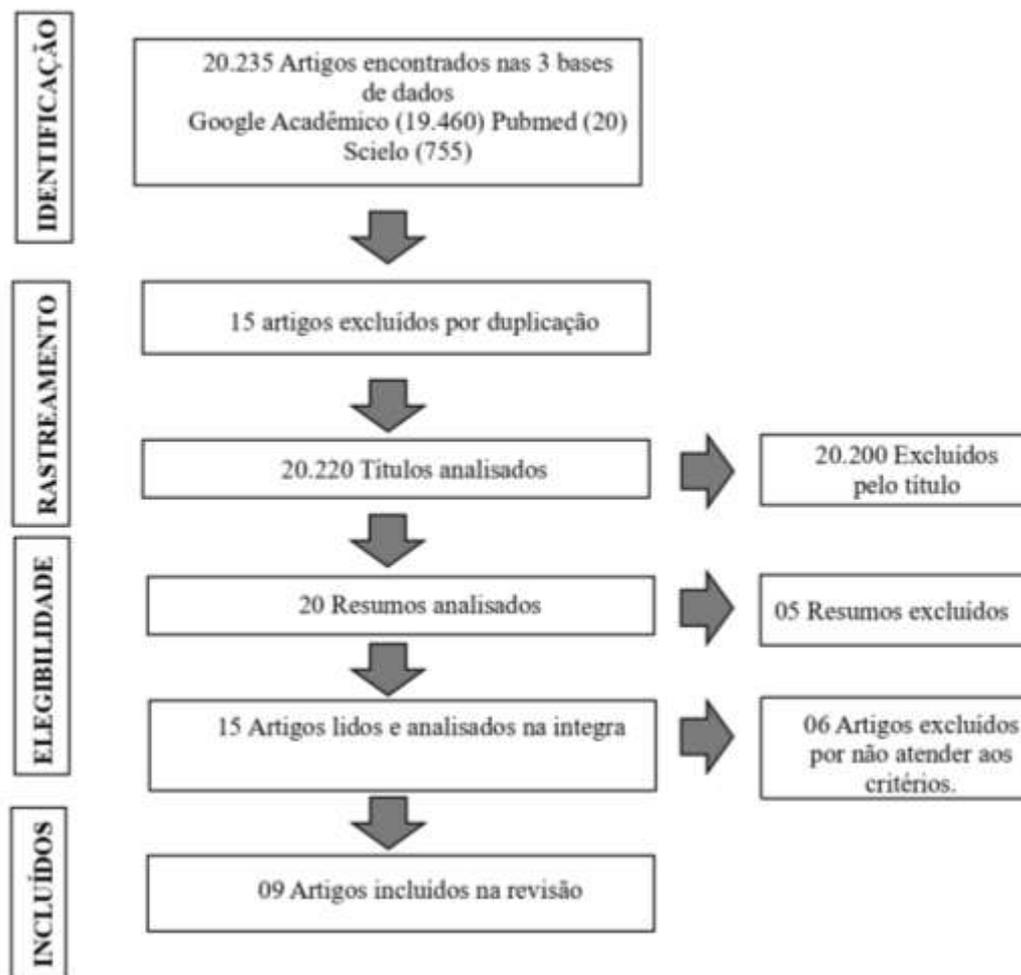
Os trabalhos publicados sofreram análise na qual se avaliou as informações quanto à utilização dos antibióticos por pacientes acometidos por COVID-19, com período de publicação entre 2019 e 2022, no idioma português. Os artigos que não abrangeram o tema proposto foram descartados da pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os 20.235 artigos encontrados na busca inicial, 15 artigos foram excluídos por duplicação, e 20.200 selecionaram-se para análise do título. Realizado a leitura do

título, considerada a 1ª etapa, 20.200 artigos foram excluídos, restando 20 artigos para leitura do resumo. Dos 20 artigos restantes, houve a exclusão de 05 após a leitura dos resumos (2ª etapa), restando 15 artigos para leitura na íntegra (3ª etapa). Após a leitura na íntegra, aplicando os critérios de exclusão, foram removidos 06 artigos. Para o desenvolvimento dessa revisão foram aplicados 09 artigos, esses dados estão expressos na figura abaixo.

Figura 2- Busca de artigos e critérios de seleção



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os resultados da análise foram apresentados de forma descritiva segundo os dados obtidos dos autores correspondentes de cada artigo analisado, a referência e o título da publicação, o objetivo do artigo e sua conclusão. Esses dados estão expressos Tabela 1.

Tabela 1- Características e resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa.

REFERÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
------------	------------------	----------	-----------

SILVA <i>et al.</i> (2021)	Pandemia: Caminhos para aprendizagem	Sintetizar informações quanto ao surgimento das bactérias multirresistentes através das análises de estudos relevantes.	Compreende-se que, não é recomendado o uso profilático com antibióticos, em pacientes de coronavírus. Entende-se que, o antibiótico não combate o agente patogênico desta doença e, sim, a infecção bacteriana.
RÊGO <i>et al.</i> (2021)	Implications of antibiotic use during the covid-19 pandemic	Avaliar a utilização de antibióticos em pacientes com covid-19, com o intuito de apresentar o que pode levar um futuro aumento da resistência das bactérias dificultando o tratamento.	Há uma necessidade de maior criação de padronização de protocolos para redução de casos de contaminação e os desenvolvimentos de estudos proporcionando uma maior atualização, já que não há medicamento específico para a doença.
SILVA; NOGUEIRA (2021)	Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós covid-19.	Apresentar a necessidade da resolução do controle de prescrições e dispensação de antibióticos no tratamento da covid-19.	A elucidação da problemática do consumo inadequado de antibióticos ainda não é tão definida, entretanto há a necessidade de contorno da situação exposta para que esse risco eminente a saúde pública mundial seja amenizado.
SOUSA;MARTINS (2022)	Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a	Realizar revisões acerca da resistência a azitromicina pelo uso indiscriminado de antibióticos	Considerando a plausibilidade dos processos que envolvem o surgimento de novos

	covis-19: umarevisãointegrativa.	durante a pandemia da covid-19.	mecanismos de resistência bacteriana aos microrganismos, confere-se que a administração irracional de antibióticos eleva a prevalência de resistências.
CORDEIRO; BRANDÃO (2021)	Uma “espada-de-dois- gumes”: bactérias& covid-19.	Revisão acerca do papel das bactérias na covid-19 quanto à resistência e possível papel na imunomodulação, atuando na terapia complementar.	É notória a prescrição de antibióticos para pacientes com covis- 19, mesmo sem avaliação epidemiológica e microbiológica prévia. O desenvolvimento de estratégias de manejo do uso de antibióticos em pacientes com covid-19, reduzindo o uso empírico e aumentando a detecção de patógenos, é indubitavelmente a estratégia mais racional.
OLIVEIRA; MARTINS (2020)	O uso de antimicrobianos na covid-19 e as infecções: o que sabemos.	Propor o desenvolvimento de uma política antimicrobiana específica para paciente acometido pela covid-19.	A necessidade de administração de antibióticos em pacientes acometidos pela covid-19 em casos graves de coinfecção bacteriana é necessária, contudo, a ausência de políticas de tratamento antimicrobiano nos pacientes promove a utilização exacerbada e errônea. Necessariamente deve

			<p>analisar a condição clínica do paciente para que através da descoberta do agente causal da coinfeção seja determinada a terapia.</p>
<p>CUNHA et al. (2021)</p>	<p>Potenciais interações medicamentosas no tratamento da covid-19: um estudo dos fármacos mais usados no combate a doença.</p>	<p>Levantamento bibliográfico das potenciais interações medicamentosas dos fármacos utilizados no tratamento da covid-19.</p>	<p>Dentre as principais interações medicamentosas de relevância clínica até o momento, estão: AZT + HQC, AZT + CQ, e AZT + LPV/r. Contudo, considerando que as alterações fisiológicas causadas pela doença ainda não estão totalmente elucidadas, é primordial que exista a assistência do profissional médico e farmacêutico na avaliação dos potenciais interações dos medicamentos em coadministração.</p>
<p>BRAZ et al. (2020)</p>	<p>Terapias medicamentosas empregadas no tratamento da Covid-19 no Brasil: revisão bibliográfica narrativa.</p>	<p>Apresentar um panorama sobre a fisiopatologia da Covid-19 e tratamentos medicamentosos utilizados no Brasil.</p>	<p>O trabalho conclui que, com todo remanejamento dos medicamentos através do árduo trabalho da comunidade científica, não há terapia efetiva e ressalta a necessidade de estudos acerca do desenvolvimento de novas possíveis</p>

			farmacoterapias contra a doença.
PAUMGARTTEM; OLIVEIRA (2020)	Uso off label, compassivo e irracional de medicamentos na pandemia da covid-19, consequência para a saúde e questões éticas.	Discutir a complexidade da administração de medicamentos não aprovados para terapêutica da covid-19 através da utilização “off-label”.	A utilização generalizada e irracional dos medicamentos é de extrema preocupação, compreendendo-se que a utilização de antibióticos macrolídeos e antimaláricos em casos de infecção leve possuem riscos de eventos adversos maiores que os benefícios clínicos hipotéticos.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Segundo Silva *et al.* (2021), compreende-se que, não é recomendado o uso profilático com antibióticos, em pacientes de coronavírus. Entende-se que, o antibiótico não combate o agente patogênico desta doença e, sim, a infecção bacteriana. Portanto, o uso indiscriminado de antibióticos já era um problema de saúde pública no mundo, agora com a pandemia, acentue-se um alerta para médicos e pesquisadores, que terão mais uma complexidade de saúde alarmante, em razão da utilização indiscriminada desses fármacos, resultando a resistência de bactérias e com seu número crescente, os médicos poderão ficar sem alternativas terapêuticas, para paciente com infecções bacterianas graves.

Considera Silva *et al.* (2021) que, 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 (SILVA; NOGUEIRA, 2021). Finaliza com a percepção de que todo uso indiscriminado resultará na instalação de colapso na rede de saúde privada ou pública, promovido pelos números

de leitos ocupados e conseqüentemente mortes relacionadas à ausência de tratamento farmacológico eficaz.

Rêgo *et al.* (2021), também constata que essa pouca informação ou produções de informações falsas durante a pandemia está levando a um aumento na automedicação ou terapias enganosas para o COVID-19, principalmente na Ásia, onde acima de 70% dos pacientes utilizam antibióticos mesmo apenas 10% realmente apresentando infecções bacterianas ou fúngicas. Conclui mediante os resultados da pesquisa que perante as análises realizadas na construção do estudo se identifica a necessidade de desenvolvimento de padronização de protocolos para que ocorra a redução dos casos de contaminação bacteriana por coinfeção e conseqüentemente o manuseio de terapias antibióticas.

Um estudo em Michigan, nos Estados Unidos que englobou 38 hospitais, com 1.750 pacientes hospitalizados com COVID-19, 56,6% receberam empiricamente antibióticos como terapia, sem que houvesse identificação de qualquer bactéria ou fungo, causando infecção. Apenas 3,5% desses pacientes evoluíram para uma coinfeção bacteriana confirmada por exames laboratoriais. Em Wuhan (cidade chinesa onde começou a pandemia) um outro estudo, com dados de 99 pacientes internados no hospital *Jinyintan* de Wuhan, apresentou que receberam antibióticos 71% dos pacientes com COVID-19, mas 1% teve coinfeção por bactérias confirmada por exames laboratoriais e 4% por fungos. Outra pesquisa em 23 países, com 166 médicos apenas 29% dos profissionais optaram por não receitarem antibióticos para seus pacientes com COVID-19 hospitalizados em leitos, situação menos preocupantes do que aqueles na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (DUARTE *et al.*, 2021).

A utilização inadequada da azitromicina pode causar um aumento significativo na taxa de resistência bacteriana, atingindo grandes dimensões no contexto da pandemia (OLIVEIRA, 2016). Segundo Júnior (2019) os antibióticos reduzem a taxa de mortalidade por infecções bacterianas em escala global, mas que com o passar do tempo, o aumento de casos de resistência bacteriana aos antimicrobianos tem se elevado, tornando necessárias elaborações de medidas preventivas, visando à melhoria e minimização dos efeitos da resistência bacteriana, assim como evitar novas cepas multirresistentes (DUARTE *et al.*, 2021).

Segundo Opale Pop-Vicas(2015),os mecanismos de resistência bacterianos contra os macrolídeos, incluindo a Azitromicina, podem atuar diretamente na ação direta contra síntese proteica, na inativação da molécula ou ao dificultar o acesso do antibiótico ao sítio efetor (FREIRES; JUNIOR, 2022). A principal ação das bactérias contra os macrolídeos é a alteração do alvo desse tipo de efeito no ribossomo. As bactérias usam o gene erm para desmetilar o nucleotídeo de adenina da subunidade 23S, alterar sua conformação 12, impedir que o macrolídeo se ligue ao ribossomo e interromper a translocação da cadeia peptídica (FREIRES; JUNIOR, 2022).

Paumgartten e Oliveira (2020), mostraram que de particular preocupação são o uso de antibióticos macrolídeos para uma infecção viral e o uso de medicamentos antimaláricos CQ e HCQ para profilaxia e tratamento de Covid-19 leve. Já existem evidências suficientes de estudos observacionais e clínicos para mostrar que os riscos de eventos adversos graves claramente superam os benefícios clínicos hipotéticos (ainda não demonstrados) quando esses antimaláricos são usados para intervenções preventivas e tratamento de Covid-19 leve a moderado. Portanto, a prescrição de CQ/ HCQ para pessoas não infectadas ou pacientes com doença assintomática ou leve, seja *offlabel* ou em ensaios clínicos, é considerada antiética até prova em contrário. (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Ressaltam que, também deve-se ter em mente que os riscos de eventos adversos a medicamentos que podem ser considerados toleráveis para pacientes críticos podem não ser aceitáveis para aqueles que apresentam apenas sintomas leves e provavelmente evoluirão para cura espontânea. Com base no exposto, medicamentos que impliquem riscos de eventos adversos importantes e com margens de segurança estreitas (MOS) não devem ser prescritos e usados *offlabel* para profilaxia e tratamento de Covid-19 leve (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Vale ressaltar que dentre as principais IMs de relevância clínica até o momento, estão: AZT + HQC, AZT + CQ, e AZT + LPV/r, onde é improvável que ocorra uma interação farmacocinética, em razão do metabolismo e da depuração característica de cada fármaco. No entanto, deve-se ter cuidado, pois ambos os medicamentos têm riscos conhecidos de prolongamento do intervalo QT e/ou TdP(UNIVERSITY OF LIVERPOOL, 2021 apud CUNHA *et al.*, 2021).

Dada a plausibilidade bioquímica, farmacológica e evolutiva dos processos que envolvem a criação de novos mecanismos de resistência ou então da sua concentração e seleção apresentadas neste texto, é possível afirmar que o uso irracional de antibióticos, seja por espectro além do necessário ou por indicações indevidas, eleva a prevalência de microrganismos resistentes aos medicamentos (FREIRES; JUNIOR, 2022).

A fim de driblar o uso excessivo e inapropriado da antibioticoterapia, medidas podem ser tomadas, sem descuidar da saúde do paciente. Embora os exames de cultura sejam o padrão ouro na identificação de agentes microbianos, muitas vezes a demora nos seus resultados, têm levado às prescrições precoces e desnecessárias de antibióticos, pois como temos observado, poucos pacientes com COVID-19 apresentam coinfeção bacteriana ou fúngica (ABREU; SILVA, 2021).

Ainda no contexto do uso racional de antibióticos, é importante ressaltar que um número considerável de pacientes em UTI com COVID-19, fazem uso da corticoterapia, que tem sido empregada especialmente entre pacientes que apresentam Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), graças a suas propriedades anti-inflamatórias. Entretanto, estudos têm demonstrado uma associação dessa terapia em pacientes com infecções virais do trato respiratório, inclusive por SARS-CoV-2, com maior incidência de casos de coinfeção bacteriana (MARTIN-LOECHES *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2020a; YANG *et al.*, 2020b), e maior incidência de uso de antibióticos (VAN PAASSEN *et al.*, 2020), o que pode justificar uma maior incidência de coinfeção bacteriana entre os pacientes em estado grave e crítico (ABREU; SILVA, 2021).

Em seu estudo, Lansbury *et al.* (2020), o patógeno bacteriano mais frequentemente detectado em pacientes com COVID-19 foi o *Mycoplasma pneumoniae* e (42% das 27 bactérias confirmadas detecção de patógenos), seguida por *Pseudomonas aeruginosa* (12% incluindo um paciente com bacteremia) e *Haemophilus influenzae* (12%). *Klebsiella pneumoniae* foi isolada de quatro pacientes, incluindo um isolado resistente a carbapenem de um paciente com pneumonia adquirida no hospital e bacteremia, e um isolado positivo para beta lactamase de espectro estendido de outro paciente com pneumonia adquirida no hospital (VELLANO; PAIVA, 2020). Outras bactérias foram detectadas espécies de *Enterobacter* (três pacientes), *Acinetobacter baumannii* e espécies de *Chlamydia* e *Enterococcus faecium*, resistente a *meticilina* *Staphylococcus aureus* (MRSA), e *marcescens Serratia* (VELLANO; PAIVA, 2020).

Uma maneira científica de apoiar a prescrição antimicrobiana no COVID-19 é o uso de biomarcadores bacterianos específicos, como a procalcitonina. Foi comprovado que a procalcitonina apoia a diferenciação entre infecção bacteriana e viral e apoia a suspensão precoce de antibióticos na infecção bacteriana confirmada, sem efeito na mortalidade dos pacientes (MEIER *et al.*, 2019 apud VELLANO; PAIVA, 2020).

A leitura aprofundada dos textos permitiu a descrição da fisiopatologia da infecção causada pelo SARS-CoV-2 e o reposicionamento de fármacos para seu possível tratamento. Embora tenha havido um grande esforço por parte da comunidade científica na tentativa de reposicionar fármacos com o objetivo de tratar ou frear as ações do vírus no organismo humano, ainda não existem evidências científicas que comprovem efetividade de um tratamento medicamentoso específico para infecção causada pelo Sars-CoV-2, evidenciando a necessidade de mais estudos nesse contexto (BRAZ *et al.*, 2021).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante a análise realizada, conclui-se que a utilização de terapia antibiótica em pacientes acometidos por COVID-19, em seu estágio leve ou grave, não possui eficácia. A antibioticoterapia torna-se eficaz nos casos em que se confirma a coinfeção bacteriana e qual tipo de bactéria está causando.

A administração de medicamentos antibióticos realizada de forma indevida, principalmente nos pacientes graves, acarreta riscos que podem ir de interações medicamentosas graves a super-resistência bacteriana, complicando consideravelmente o quadro e reduzindo as perspectivas de terapias medicamentosas efetivas em caso de real necessidade. Não somente os pacientes em estado grave, mas também os assintomáticos e leves, estão vulneráveis aos riscos dessas terapias.

A superresistência bacteriana é considerada uma preocupação global, na qual compreende-se que, o aumento do surgimento de novas patologias e o uso desenfreado de antibióticos proporcionarão a celeridade desse processo. É fato que se faz necessário o desenvolvimento de campanhas de conscientização para classes profissionais e leigas, aumento de fiscalização nos protocolos hospitalares de terapias antibióticas, na prescrição e dispensação em drogarias, contribuindo para a preservação da saúde mundial.

REFERÊNCIAS

ABELENDA-ALONSO, Gabriela et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: a biphasic pattern. **InfectionControl& Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 11, p. 1371-1372, 2020.

ABREU, Joel Antônio Cordeiro de; SILVA, Fabiana Brandão Alves. Uma “espada-de-dois-gumes”: bactérias & Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 53750-53769, 2021.

ALMEIDA, Juliana de. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Revista Virtual de Química. ISSN**, v. 6835, p. 1464-1497, 2020.
Disponível em: <<http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>>.
Acesso em: 23 nov. 2021.

BAPTISTA, Maria Galvão de Figueiredo. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 51f. 2013. Dissertação de Mestrado - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 2013.

BRAZ, Paulo Rodrigo Lima et al. Terapias medicamentosas empregadas no tratamento da Covid-19 no Brasil: revisão bibliográfica. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 13, pág. e213101321068-e213101321068, 2021.

BLAIR, Jessica et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.

CHEN, Zhaowei et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. **medrxiv**, 2020.

CLANCY, Cornelius J.; NGUYEN, M. Hong. Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect?. **ClinicalInfectiousDiseases**, v. 71, n. 10, p. 2736-2743, 2020.

COSTA, Anderson Luiz Pena da; JUNIOR, Antonio Carlos Souza Silva. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

CUNHA, Neusa Rafaella Campos et al. Potenciais interações medicamentosas no tratamento da COVID-19: um estudo dos fármacos mais usados no combate à doença
Potential medicine interactions in the treatment of COVID-19: a
Study of the drugs most often used to combat the disease. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 15583-15596, 2021.

DUARTE, Ana Estela Brandão et al. **Pandemia: caminhos para aprendizagem**. São Carlos: Pedro & João Editores, 224p, 2021.

FREIRES, Marinete Sousa; JUNIOR, Omero Martins Rodrigues. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e31611125035-e31611125035, 2022.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, p. 667-679, 2010.

HSU, Jeremy. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **Bmj**, v. 369, 2020.

JÚNIOR, A. M. Multirresistência a antibióticos em hospitais. **ScireSalutis**, v. 9, n. 2, p. 1-8, 2019.

KHALIL, Omar Arafat Kdudsi; KHALIL, Sara da Silva. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.

LANSBURY, Louise et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266-275, 2020.

LIMA, William Gustavo et al. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020. Disponível em: <<https://www.bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/102>> Acesso em: 24 nov. 2021.

LIU, Jia et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

MALCOLM, William et al. Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic prescribing in Scotland. **JAC-antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 4, p. dlaa105, 2020.

MARTIN-LOECHES, Ignacio et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1) v influenza A infection. **Intensive care medicine**, v. 37, n. 2, p. 272-283, 2011.

MEIER, Marc A. et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 3, p. 388-396, 2019.

MEIRELES, Maom. **Uso de antimicrobianos e resistência bacteriana: aspectos socioeconômicos e comportamentais e seu impacto clínico e ecológico**. 2008. 47f. Monografia (especialista em Microbiologia) -Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

NETTO, Raimundo Gonçalves Ferreira; CORRÊA, José Wilson do Nascimento. Epidemiologia do surto de doença por coronavírus (COVID-19). **Desafios-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 18-25, 2020. Disponível em: <<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/8710>>. Acesso em: 25 nov. 2021.

OLIVEIRA, Rita; AIRES, Teresa. Resistência aos Antibacterianos: ResistancetoAntibacterials. **Gazetamédica**, 2016.

OPAL, Steven; POP-VICAS, Aurora. **Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria**. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious

diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier. 234-251, 2015.

PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; OLIVEIRA, Ana Cecilia Amado Xavier de. Uso off label, compassivo e irracional de medicamentos na pandemia de Covid-19, consequências para a saúde e questões éticas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3413-3419, 2020.

PEREIRA, Adriana Soares et al. **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria: UAB/NTE/UFSM, 1ed., 2018.

RAWSON, Timothy et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409–410, 2020.

SOARES, Flaviana Rampazzo; DADALTO, Luciana. Responsabilidade médica e prescrição off-label de medicamentos no tratamento da COVID-19. **Revista Ibero**, v. 3, n. 2, p. 1-22, 2020 Disponível em: <<https://revistaibercoemnuvens.com.br/iberco/article/view/112/84>>. Acesso em: 26 nov. 2021.

SILVA, Lílian; NOGUEIRA, Joseli. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **RBAC**, v. 53, p. 2, 2021.

SILVA, Kelly Maria Rêgo da et al. Implicações do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e20210715684-e20210715684, 2021.

TRITANY, Rafael Fernandes; TRITANY, Érika Fernandes. Uso Racional de Medicamentos para COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. **Saúde em Redes**, v. 6, n. 2 Suplem, 2020. Disponível em: <<http://revista.redeunida.org.br/ojs/index.php/rede-unida/article/view/3205>>. Acesso em: 26 nov. 2021.

UNIVERSITY OF LIVERPOOL. **COVID-19 Interações Medicamentosas**. Site: www.covid19-druginteractions.org/Checker. 2021.

VALÉCIO, Marcelo de. Uso de antimicrobianos para Covid-19 aumentou resistência a esses medicamentos. **Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade**, 2021. Disponível em: <<https://ictq.com.br/farmacia-clinica/3161-uso-de-antimicrobianos-para-covid-19-aumentou-resistencia-a-esses-medicamentos>>. Acesso em: 25 nov. 2021.

VAN PAASSEN, Judith et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-22, 2020.

VELLANO, Patrícia Oliveira; PAIVA, Maykon Jhuly Martins de. 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.

YANG, Jae Won et al. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 9, p. 1171-1177, 2020a.

YANG, Zhenwei et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. **JournalofInfection**, v. 81, n. 1, p. e13-e20, 2020b.