

Uma “espada-de-dois-gumes”: bactérias & Covid-19

A double-edged sword: bacterias & Covid-19

DOI:10.34117/bjdv7n5-670

Recebimento dos originais: 07/04/2021

Aceitação para publicação: 31/05/2021

Joel Antonio Cordeiro de Abreu

Mestre em Ciências Genômicas e Biotecnologia

Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília

Endereço: Universidade de Brasília, Departamento de Farmácia, Asa Norte. CEP:
70910-900. Brasília – DF.

E-mail: joelabreu1993@gmail.com

Fabiana Brandão Alves Silva

Doutora em Biologia Molecular

Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília

Endereço: Universidade de Brasília, Departamento de Farmácia, Laboratório de
Análises Clínicas, Asa Norte. CEP: 70910-900. Brasília – DF.

E-mail: fabianabrandao@unb.br

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa do trato respiratório causada pelo vírus SARS-CoV-2 que infectou até o momento mais de 157 milhões de pessoas, levando à morte mais de 3,25 milhões. Diferentes medicamentos e terapias vêm sendo avaliados no tratamento e prevenção desta doença, sendo que o uso *off-label* de alguns medicamentos vem ocorrendo, inclusive de forma indiscriminada, como nos casos dos antibióticos, que estão sendo empregados de forma empírica na prevenção e tratamento de infecções secundárias. Estudos demonstram uma alta incidência de prescrição de antibióticos para pacientes com COVID-19, mesmo sem avaliação epidemiológica e microbiológica prévia e essa tomada de decisão pode levar à uma epidemia de micro-organismos resistentes à antimicrobianos em um cenário de pós-pandemia. Para o momento atual, ressalta-se que o uso indiscriminado de antibióticos pode levar a um desfecho clínico desfavorável, fato este que já vem sendo observado na COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Coinfecção, Antibioticoterapia Empírica.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease of the respiratory tract caused by the SARS-CoV-2 virus that has infected more than 157 million people to date, leading to the death of more than 3.25 million. Different drugs and therapies have been evaluated in the treatment and prevention of this disease, and the off-label use of some drugs has been occurring indiscriminately, as in the case of antibiotics, which are being used empirically in the prevention and treatment of secondary infections. Studies demonstrate a high incidence of antibiotic prescription for patients with COVID-19, even without previous epidemiological and microbiological evaluation. That decision-making can lead to an epidemic of microorganisms resistant to antimicrobials in a post-pandemic scenario. For the present moment, it deserves emphasized that the indiscriminate use of antibiotics can

lead to an unfavorable clinical outcome, a fact that has already been observed in COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coinfection, Empirical Antibiotic Therapy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 SARS-COV-2 E A COVID-19 – MARCO HISTÓRICO.

Em meados de dezembro de 2019 iniciava-se na cidade de Wuhan (Província de Hubei, na China) a descoberta de um surto de “pneumonia”, com a suspeita de se tratar de um novo agente etiológico. Algumas semanas depois, foi identificado uma nova espécie de vírus que seria o responsável pelos casos de uma Síndrome Respiratória Aguda este foi o marco inicial da maior e mais devastadora pandemia do século XXI (Zhu et al.; 2020).

Por meio de análises moleculares e bioinformáticas, foi observado que o vírus isolado em Wuhan compartilhava homologia típicas da família dos coronavírus, sendo incluído na linhagem do betacoronavírus 2B. A hipótese é que esta nova virose é de origem zoonótica, e, devido a similaridades genômica (79,5% de identidade) com outro vírus da mesma família, o SARS-CoV, este novo vírus foi nomeado **SARS-CoV-2** (Wang et al., 2020).

Além das similaridades genéticas, SARS-CoV-2 compartilha características fisiopatológicas como o SARS e o MERS, também causadores de outras síndromes respiratórias registradas nos anos de 2002, na Província de Guandong, na China (Drosten et al., 2003; Ksiazek et al., 2003; Zhong et al., 2003) e, no Oriente Médio, em 2012 (Zaki et al.; 2012), respectivamente. O processo infeccioso que resulta na doença recebeu o nome de **COVID-19** (Trindade et al., 2020)

O Ciclo de infecção ocorre entre humanos através de gotículas respiratórias e aerossóis, e essa via contágio permitiu uma assustadora velocidade de disseminação da doença mundialmente. A COVID-19 vem causando grandes impactos socioeconômicos e sanitários, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar estado de emergência de saúde pública de interesse internacional, em janeiro de 2020 (Organização Mundial da Saúde, 2020).

Segundo dados da OMS, em 10 de maio de 2021, já eram registrados quase 158 milhões de casos e mais de 3,25 milhões de mortes decorrentes de infecções por SARS-CoV-2 em todo o mundo. Deste total, 15,14 milhões de infecções foram registradas no

Brasil, que também contabilizou mais de 421,3 mil mortes (Organização Mundial da Saúde; 2021).

1.2 PROBLEMÁTICA - COVID-19 E USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS

Abordagens farmacológicas e estudos de prevenção da COVID-19 foram o “pontapé” inicial das buscas mundiais, na tentativa de controlar a crise sanitária e econômica. O uso de fármacos já existentes, conhecido como reposicionamento de fármacos é, até o momento, um ponto delicado e que gera muita discussão, tanto no meio científico, quanto no meio clínico (Beigel et al., 2020; Borba et al., 2020; Cao et al., 2020; Chaccour et al., 2021; Gautret et al., 2020; López-Medina et al., 2021; Spinner et al., 2020; Tomazini et al., 2020; Villar et al., 2020; Wang et al., 2020). Pesquisadores de diferentes áreas de saúde debatem sobre a real eficácia que alguns medicamentos, já em uso clínico para tratar doenças parasitárias ou outras viroses, realmente teriam na COVID-19 (Trindade et al., 2020)

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). O uso de antibióticos de forma empírica é particularmente acentuado nos casos que exigem ventilação mecânica, além de outras eventuais Infecções Relacionadas a Assistência (IRAs) como as do trato urinário ou na corrente sanguínea.

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).

Destarte, uma revisão de literatura crítica acerca do papel das bactérias no contexto COVID-19, tanto do ponto de vista relacionado à resistência microbiana, como do possível papel na imunomodulação, atuando como terapia complementar no tratamento de COVID-19, é um tema emergente e abrangente

1.3 COVID-19: BIOLOGIA MOLECULAR E FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, apresentando um genoma viral, de cerca de 30 Kb (relativamente grande para vírus); seu genoma é de RNA fita-simples senso positivo (Classe IV de Baltimore), e sua taxonomia está inserida na família *Coronaviridae*, linhagem dos Beta-Coronavírus (Zhu et al., 2020), que podem ser encontrados em humanos e diversos outros mamíferos, a exemplo do SARS e MERS, responsáveis por outras pandemias no início do século.

Em seu genoma, foram encontradas 11 ORFs (*Open Reading Frame*), dentre as quais, uma ORF que sintetiza a glicoproteína *spike* (S), que é capaz de se ligar aos receptores celulares da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (no inglês *Angiotensin Converting Enzyme 2 - ACE2*) (Zhang et al., 2020; Lu et al., 2020). A Serina Protease de Transmembrana do Tipo II (no inglês *type 2 Transmembrane Serine Protease - TMPRSS2*), também presente nessas células alvo, promove a captação viral através da clivagem da ACE2 e ativação da proteína S, resultando assim, na entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (Hoffmann et al., 2020). No processo de entrada há fusão de transmembrana, principalmente nos epitélios alveolares do tipo II e células epiteliais nasais do trato respiratório superior, tecidos com alta expressão de receptores ACE2 e TMPRSS2 (Sungnak et al., 2020; Zou et al., 2020), justificando-se a infecção pelo trato respiratório.

No contato com pessoas infectadas, indivíduos suscetíveis inalam as gotículas contaminadas com o vírus SARS-CoV-2, e, posteriormente, ocorre a migração do vírus do epitélio nasal para o trato respiratório superior pelas vias aéreas condutoras, iniciando novo ciclo de infecção e replicação nos pneumócitos do tipo II, presentes no tecido pulmonar. Nessa fase, classicamente a doença manifesta com febre, mal-estar e tosse seca. Durante esta fase, há maior resposta imunológica, com liberação de citocinas pró-inflamatórias. Na maioria dos indivíduos a doença não progride para além desta fase, pois a resposta imune é suficiente para conter o avanço da infecção para o trato respiratório inferior (Parasher, 2020).

Em indivíduos que apresentam progressão da doença, o vírus adentra as células alveolares, através dos receptores ACE2, começam a se replicar, produzindo cada vez mais virions que infectarão outras células (Wiersinga et al., 2020). Os pneumócitos são células pulmonares responsáveis pelas trocas gasosas, que após infectados pelo coronavírus, passam a liberar uma série de marcadores inflamatórios, esses por sua vez

recrutam células do sistema imunitário residentes que liberam: IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12, TNF- α , IFN- β , IFN- λ , CXCL10, MCP-1 e MIP-1 α , resultando no fenômeno conhecido “tempestade de citocinas”:

Os marcadores do sistema imunológico realizam quimiotaxia, recrutando neutrófilos, células TCD4 auxiliares, células TCD8 citotóxicas, que irão atuar no combate ao vírus, porém, também acabam causando danos teciduais. O resultado deste cenário é um espessamento difuso da parede alveolar com infiltrados de células mononucleares e macrófagos, promovendo um dano alveolar, que acaba prejudicando às trocas gasosas, culminando na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (Parasher, 2020).

Alguns pacientes podem vir a apresentar outras complicações como falência respiratória aguda, sepse, coagulação intravascular disseminada, injúrias agudas no fígado e rins, embolia pulmonar, rabdomiólise, síndrome inflamatória multissistêmica, aspergilose, pancreatite, anemia hemolítica autoimune e complicações neurológica (Parasher, 2020).

1.4 TRATAMENTOS FARMACOTERAPÊUTICOS E USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA COVID-19.

Baseadas em experiências anteriores, com doenças respiratórias virais causadas por coronavírus, como as recentes epidemias causadas por SARS e MERS, diversos medicamentos foram propostos para o tratamento da COVID-19 em diversas fases da doença, seja na tentativa de impedir a replicação do vírus, ou para tratamentos de sinais e sintomas decorrentes da infecção.

Com isso, alguns antivirais foram apresentados como possíveis aliados no combate à COVID-19, devido à sua capacidade de inibir a replicação viral, e assim, impedir a multiplicação do vírus no organismo e evitando que novas células sejam afetadas. Dentre esses medicamentos, diversos foram testados em ensaios clínicos, como sofosbuvir, daclastavir, lopinavir, ritonavir, favipiravir e remdesivir (Trindade et al., 2020; Cao et al., 2020; Sadeghi et al., 2020; Udwadia et al., 2020; Wang et al., 2020).

Além dos já conhecidos antivirais, outros medicamentos como cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, também apresentaram atividade antiviral contra Coronavírus em experimentos *in vitro* ou em modelo de animal (Andreani et al., 2020; Caly et al., 2020; Keyaerts et al., 2009; Vincent et al., 2005; Yao et al., 2020) e tiveram sua eficácia e segurança avaliada em ensaios clínicos para tratamento de pacientes

COVID-19 (Abd-Elsalam et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Cavalcanti et al., 2020; Liu et al., 2020; Self et al., 2020; Vallejos et al., 2020). Porém, destes, até o momento apenas o remdesivir, inicialmente desenvolvido para combate ao vírus Ebola, recebeu aprovação na FDA e ANVISA para uso hospitalar em pacientes internados com COVID-19, a fim de conter a replicação do vírus no organismo (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021; Federal Drug Administration, 2020).

Por outro lado, alguns medicamentos vêm tendo seu uso avaliado no tratamento e sintomas de casos mais graves da doença, especialmente quando os pacientes necessitam de internação hospitalar e/ou apresentam progressão da doença para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse e infecções secundárias. Nesse sentido, estudos tem demonstrado que o uso de corticosteroides, especialmente a dexametasona e metilprednisolona, tem demonstrado ser uma boa alternativa no tratamento de pacientes em internação hospitalar com SDRA (Fadel et al., 2020; Hasan et al., 2020; Lamontagne et al., 2020; Tomazini et al., 2020; Villar et al., 2020).

O antibiótico azitromicina também vem sendo empregada no tratamento da COVID-19, pois alguns estudos indicaram a capacidade dos macrolídeos em evitar uma resposta exacerbada do sistema imunológico, como observado em alguns estudos para outras doenças respiratórias, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Blasi et al., 2010; Naderi et al., 2018; O'Reilly et al., 2013; Vermeersch et al., 2019), e Asma (Piacentini et al., 2007); além de atividade antiviral *in vitro* (Gielen et al., 2010). No entanto, não foram observados desfechos satisfatórios com o uso de azitromicina associada ou não à cloroquina, em pacientes hospitalizados em estado grave com COVID-19 (Cavalcanti et al., 2020; Furtado et al., 2020) e nem de macrolídeos em MERS (Arabi et al., 2019).

Os antibióticos e antifúngicos também vêm sendo prescritos como profilaxia e no tratamento de infecções secundárias de pacientes com COVID-19, especialmente os que se encontram em estado grave, nas unidades de terapia intensiva (UTI). No entanto, a prescrição dessa classe de medicamentos vêm ocorrendo de forma indiscriminada, podendo resultar em efeitos catastróficos no futuro, ao acelerar o processo de resistência microbiana (Nori et al., 2021).

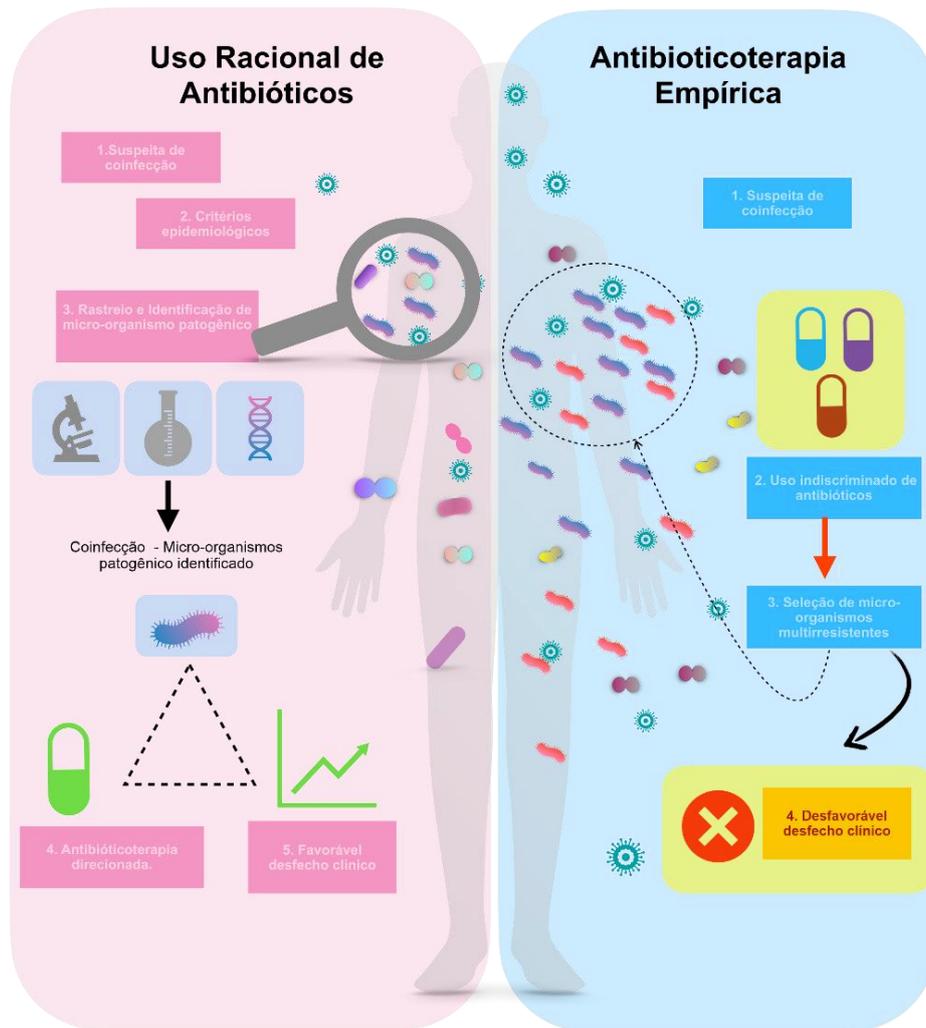
2 UMA “FACA-DE-DOIS GUMES” - ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA NA COVID-19 E OS PROVÁVEIS IMPACTOS NA RESISTÊNCIA MICROBIANA.

A prescrição excessiva e inadequada de antibióticos para tratamento de infecções do trato respiratório é um fenômeno crescente e vem sendo constantemente avaliada devido aos seu risco na geração de linhagens multirresistentes à antimicrobianos. Tal fato levou a OMS a publicar um documento, em 2017, onde destaca a urgência no desenvolvimento de novos antibióticos para uma lista de bactérias, entre as quais destacam-se *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes à carbapemênicos (World Health Organization, 2017). Diversos autores têm apontado que muitas dessas prescrições são realizadas de forma inadequada, gerando um uso excessivo e muitas vezes desnecessário de antibióticos.

Um estudo realizado com Clínicas de Atenção Primária na Holanda, indicou que a taxa de prescrições de antibióticos para indicações do trato respiratório foram de 38%, das quais, quase a metade não foram indicadas pelas diretrizes holandesas (Dekker et al., 2015). Já nos EUA, utilizando-se de dados de 2010-2011, cerca de 12,6% das visitas de atendimento ambulatorial resultaram em prescrições de antibióticos, e as condições respiratórias agudas levaram a 221 prescrições para cada 1000 habitantes, porém destas, apenas 111 foram consideradas adequadas (Fleming-Dutra et al., 2016). Tratando-se especificamente de pacientes com influenza, nos EUA, um estudo realizado entre 2005 e 2009, indicou que 21,65% dos pacientes receberam antibioticoterapia, dos quais 99% não tiveram um diagnóstico de infecção respiratória bacteriana e 79% não apresentavam infecções secundárias nem evidências de comorbidades que justificassem a prescrição de antibióticos (Misurski et al., 2011).

Além da preocupação existente com a possibilidade de geração de cepas resistentes devido ao uso excessivo e inapropriado de antimicrobianos (**Figura 1**), essa prática também resulta em maior incidência de falhas de tratamento, maiores taxas de mortalidade e tempo de internação, bem como maior custo hospitalar médio (Bassetti et al., 2020; Battle et al., 2017).

Figura 1 – O uso racional de antibióticos *versus* Antibioticoterapia empírica.



A pesquisa do agente infeccioso em processos de coinfeção em pacientes COVID-19 inicia com a observação de critérios epidemiológicos, seguindo com rastreamento 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.

Uma meta-análise indicou baixa proporção de pacientes com COVID-19 que apresentam coinfeção bacteriana não justifica o uso rotineiro e o elevado número de prescrições de antibióticos (Lansbury et al., 2020). Um estudo realizado em Wuhan, avaliou a presença de coinfeção bacteriana a partir de amostras de escarro e aspirados

endotraqueais obtidas de 99 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, e encontrou culturas de *Acinetobacter baumannii* altamente resistente à antibióticos e *Klebsiella pneumoniae* em amostras de um dos pacientes (Chen et al., 2020).

Embora baixos índices de coinfeção tenham sido encontrados, diferentes autores têm relatado alta incidência de infecção hospitalar entre pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Um estudo realizado em Madrid, mostrou que os índices de coinfeção estão de acordo com as baixas taxas que vêm sendo relatadas na literatura (8,4%), no entanto, há grande incidência de infecção hospitalar entre esses pacientes hospitalizados em UTI (51,2%), chegando a 93,3% entre os que fizeram uso de ventilação mecânica por pelo menos 5 dias. Neste caso, eles justificam que essa baixa taxa de coinfeção pode estar subestimada devido com a alta incidência na prescrição de azitromicina para tratamento de COVID-19. Além disso, eles ressaltaram que a taxa de mortalidade entre os pacientes que apresentaram coinfeção era superior à de pacientes que não tinha coinfeção bacteriana no momento da admissão hospitalar, destacando a importância do monitoramento do paciente a fim de prescrever uma antibioticoterapia apropriada o mais rápido possível (Soriano et al., 2021) (**Figura 1**). Influenza associada à coinfeções bacterianas ou virais também são responsáveis por altos níveis de mortalidade (Joseph et al., 2013).

Um estudo conduzido em um hospital francês, em UTI, avaliou por meio de um painel de PCR multiplex, a presença de bactérias, vírus e genes de resistência antimicrobiana em amostras do trato respiratório inferior de 32 pacientes com COVID-19, que se encontravam internados há um dia, em média, na UTI. Esse painel indicou que 40,6% dos pacientes apresentavam coinfeções bacterianas, sendo detectadas *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Sreptococcus agalactiae* e *Staphylococcus aureus*. Em amostras de dois pacientes foram detectado a presença do gene *mecA/C*, que confere **resistência à meticilina** para *S. aureus* (Verroken et al., 2020). Como mencionado pelos autores, uma das vantagens do emprego dessa metodologia de detecção de micro-organismos, é o rápido conhecimento dos resultados, permitindo ao médico a prescrição adequada de antibióticos, evitando assim o seu uso empírico.

Já um trabalho realizado na China, avaliou a presença de coinfeção viral e bacteriana, por meio da técnica de PCR em tempo real, a partir de amostras de ácidos nucleicos obtidas a partir de esfregaço de garganta de 89 pacientes com COVID-19 em

estado leve, moderado, grave e crítico, entre os quais, 9 encontravam-se em estado grave ou crítico. Os resultados mostraram que 18 pacientes apresentavam coinfeção bacteriana para *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Streptococcus* do grupo A. Destes pacientes, 6 apresentavam coinfeção para mais de uma bactéria. Já entre os pacientes em estado grave/crítico, *M. catarrhalis* foi detectada em amostras de dois destes pacientes, enquanto *A. baumannii* em um desses pacientes (Song et al., 2021). Importante destacar que foram encontradas coinfeções bacterianas em pacientes com casos leves e/ou moderados de COVID-19, e portanto, presume-se que os mesmos devem receber antibioticoterapia apropriada, pois casos de coinfeção bacteriana estão associados à maior taxa de mortalidade (Soriano et al., 2021). O uso de meropenem e penicilina por pacientes com COVID-19 que não apresentavam evidências de coinfeção bacteriana, no momento de entrada em unidade hospitalar de Wuhan, estava associado ao aumento da mortalidade entre esses pacientes que não apresentavam evidências de coinfeção (Liu et al. (2021).

Importante ressaltar que entre pacientes com pneumonia associada à ventilação (PAV), é alta a prevalência de infecção por *A. baumannii*, inclusive de cepas resistentes à **carbapemênicos**, onde muitos desses pacientes já estavam recebendo antibióticos de forma empírica, com isso, o uso de prévio de antibióticos de forma empírica foi associado ao desenvolvimento de PAV por *A. baumannii* (Chaari et al., 2013; Nhu et al., 2014). Também foi relatada a presença de *A. baumannii* resistente à imipenem, em pacientes com PAV, e a mesma também está associada ao uso prévio de antibióticos e à exposição à imipenem e fluoroquinolonas (Garnacho-Montero et al., 2005). A PAV causada por *A. baumannii* também foi associada à maior mortalidade (Chaari et al., 2013).

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., 2020; Yang, et al., 2020), 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.

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. A **procalcitonina** pode ser empregada como um marcador bioquímico inflamatório, pois, em pacientes com COVID-19, apresenta maior especificidade para infecções bacterianas do que a proteína C reativa (PCR), podendo ser uma ferramenta para identificar possíveis coinfeções bacterianas, orientando o uso de antibióticos por esses pacientes submetidos à cuidados intensivos (Heesom et al., 2020; Williams et al., 2021).

Com o intuito de contornar esse problema, a utilização de testes rápidos de elevada acurácia podem ser uma alternativa empregada para uma rápida e correta identificação do agente etiológico da infecção e assim, realizar a prescrição do antimicrobiano correto para a ocasião assim como foi demonstrado em um estudo com testes rápidos de *Streptococcus A* (Hendi et al., 2021). Além do emprego de testes rápidos e moleculares, campanhas para redução do uso de antibióticos também podem ser efetivas na redução de prescrições e uso inadequado de antibióticos, a exemplo do que ocorreu na França, a partir de 2002, que experimentou uma redução de cerca de 22% entre os anos de 2001 e 2004, seguidas por taxas de prescrições estáveis até 2009, justificadas por redução de cerca de 33% nas prescrições de antibióticos para infecções do trato respiratório, no período de 2001-2009 (Chahwakilian et al., 2011).

Por fim, e não menos importante, a vacinação para COVID-19 pode ser uma aliada na redução do uso de antibióticos, a exemplo do que ocorreu nos Estados Unidos coma a vacinação para Influenza, onde após uma análise retrospectiva, os autores observaram que um aumento de 10 pontos percentuais na cobertura vacinal para Influenza está associado à uma redução de 6,5% nas taxas de prescrição de antibióticos, comparando entre os anos de 2010 e 2017 (Klein et al., 2020).

Nesse sentido, os farmacêuticos tem um papel importante no uso racional de medicamentos, especialmente de antimicrobianos, atuando na equipe multidisciplinar hospitalar, podendo atuar nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar e Farmácia

e Terapêutica, além de ser uma peça chave na auditoria e *feedback* de prescrições ambulatoriais de antibióticos para UTIs (Choi et al., 2021), na farmacovigilância do uso antimicrobianos e, no desenvolvimento e implantação de intervenções para combater a resistência antimicrobiana no contexto da pandemia de COVID-19 (Goff et al., 2020)

3 CONCLUSÃO

Deferentes medicamentos e terapias vêm sendo avaliados no tratamento e prevenção desta doença, sendo que o uso *off-label* de alguns medicamentos vem ocorrendo, inclusive de forma indiscriminada, como nos casos dos antibióticos, que estão sendo empregados de forma empírica na prevenção e tratamento de infecções secundárias.

É notória o aumento na incidência de prescrição de antibióticos para pacientes com COVID-19, mesmo sem avaliação epidemiológica e microbiológica prévia. O uso empírico de antibióticos poderá resultar, em futuro muito próximo, em uma epidemia de micro-organismos multirresistentes, sendo este cenário de gravidade alarmante.

O desenvolvimento de estratégias de manejo do uso de antibióticos em pacientes com COVID-19, reduzindo seu uso empírico e estimulando metodologias para detecção e identificação de patógenos, aliadas à dados epidemiológicos locais, a fim de permitir uma antibioticoterapia adequada, é indubitavelmente a estratégia mais racional. Já o uso de antimicrobianos de forma **não-racional** no tratamento da COVID-19 é um ponto crítico, que poderá resultar em desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

- 1 - ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.
- 2 - WANG, MEI YUE; ZHAO, R.; GAO, L. J.; et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 1–17, 2020.
- 3 - DROSTEN, C.; GÜNTHER, S.; PREISER, W.; et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1967–1976, 2003.
- 4 - KSIAZEK, T. G.; ERDMAN, D.; GOLDSMITH, C. S.; et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 2003.
- 5 - ZHONG, N. S.; ZHENG, B. J.; LI, Y. M.; et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. **Lancet**, v. 362, p. 1353–1358, 2003.
- 6 - TRINDADE, A. G.; CAXITO, S. M. C.; XAVIER, A. R. E. O.; XAVIER, M. A. S.; BRANDÃO, F. COVID-19: Therapeutic approaches description and discussion. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 2, p. 1–15, 2020
- 7 - ZAKI, A. M.; VAN BOHEEMEN, S.; BESTEBROER, T. M.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; FOUCHIER, R. A. M. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012.
- 8 – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Director-General’s statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Disponível em: <[https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em: 23/03/2021.
- 9 - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/table>>. Acesso em: 10/03/2021.
- 10 - BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.
- 11 - BORBA, M. G. S.; VAL, F. F. A.; SAMPAIO, V. S.; et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 4, p. e208857, 2020.
- 12 - CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19,

p. 1787–1799, 2020.

13 - CHACCOUR, C.; CASELLAS, A.; BLANCO-DI MATTEO, A.; et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, v. 32, 2021

14 - GAUTRET, P.; LAGIER, J.; PAROLA, P.; HOANG, V. T.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, 2020.

15 - LÓPEZ-MEDINA, E.; LÓPEZ, P.; HURTADO, I. C.; et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1426–1435, 2021.

16 - SPINNER, C. D.; GOTTLIEB, R. L.; CRINER, G. J.; et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 324, n. 11, p. 1048–1057, 2020.

17 - TOMAZINI, B. M.; MAIA, I. S.; CAVALCANTI, A. B.; et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1307–1316, 2020.

18 - VILLAR, J.; AÑÓN, J. M.; FERRANDO, C.; et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: Study protocol for a randomized controlled superiority trial. **Trials**, v. 21, n. 717, 2020.

19 - WANG, YEMING; ZHANG, D.; DU, G.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. **The Lancet**, v. 395, p. 1569–1578, 2020.

20 - ABELENDA-ALONSO, G.; PADULLÉS, A.; ROMBAUTS, A.; et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 11, p. 1371–1372, 2020.

21 - CLANCY, C. J.; NGUYEN, M. H. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 17, p. 2736–2743, 2020.

22 - MALCOLM, W.; SEATON, R. A.; HADDOCK, G.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic prescribing in Scotland. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 4, 2020.

23 - HSU, J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. **BMJ**, v. 369, 2020.

24 - RAWSON, T. M.; MING, D.; AHMAD, R.; MOORE, L. S. P.; HOLMES, A. H. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409–410, 2020.

- 25 - RAWSON, T. M.; MOORE, L. S. P.; ZHU, N.; et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, 2020.
- 26 - ZHANG, H.; PENNINGER, J. M.; LI, Y.; ZHONG, N.; SLUTSKY, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586–590, 2020.
- 27 - LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.
- 28 - HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.
- 29 - SUNGNAK, W.; HUANG, N.; BÉCAVIN, C.; et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, v. 26, p. 681–687, 2020.
- 30 - ZOU, X.; CHEN, K.; ZOU, J.; HAN, P.; HAO, J. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers in Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, 2020.
- 31 - PARASHER, A. COVID-19 : Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **BMJ**, p. 312–320, 2020.
- 32 - WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.
- 33 - SADEGHI, A.; ASGARI, A. A.; NOROUZI, A.; et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): A randomized controlled trial. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3379–3385, 2020.
- 34 - UDWADIA, Z. F.; SINGH, P.; BARKATE, H.; PATIL, S. Efficacy and safety of favipiravir , an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19 : A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 62–71, 2020.
- 35 - WANG, YEMING; ZHOU, F.; ZHANG, D.; et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19 : study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Trials**, v. 21, n. 1422, 2020.
- 36 - ANDREANI, J.; LE, M.; DU, I.; JARDOT, P.; et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS- CoV-2 shows synergistic effect. **Microbial Pathogenesis**, v. 145, 2020.

37 - CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, v. 178, 2020.

38 - KEYAERTS, E.; LI, S.; VIJGEN, L.; et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 8, p. 3416–3421, 2009.

39 - VINCENT, M. J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v. 2, n. 69, 2005.

40 - YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 732–739, 2020.

41 - ABD-ELSALAM, S.; ESMAIL, E. S.; KHALAF, M.; et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 1635–1639, 2020.

42 - AHMED, S.; KARIM, M. M.; ROSS, A. G.; et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 214–216, 2021.

43 - CAVALCANTI, A. B.; ZAMPIERI, F. G.; ROSA, R. G.; et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041–2052, 2020

44 - LIU, X.; CHEN, H.; SHANG, Y.; et al. Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. **Trials**, v. 21, n. 622, 2020.

45 - SELF, W. H.; SEMLER, M. W.; LEITHER, L. M.; et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 324, n. 21, p. 2165–2176, 2020.

46 - VALLEJOS, J.; ZONI, R.; BANGHER, M.; et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 965, 2020.

47 - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus — Português (Brasil). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contr-o-coronavirus>>. Acesso em 23/03/2021

48 - FEDERAL DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research - Application Number 214787Orig1s000. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Appov.pdf>. Acesso em: 23/03/2021.

- 49 - FADEL, R.; MORRISON, A. R.; VAHIA, A.; et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 16, p. 2114-2120, 2020.
- 50 - HASAN, S. S.; CAPSTICK, T.; AHMED, R.; et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v.14, n. 11, p. 1149–1163, 2020.
- 51 - LAMONTAGNE, F.; AGORITSAS, T.; MACDONALD, H.; et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ**, 2020
- 52 - BLASI, F.; BONARDI, D.; ALIBERTI, S.; et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 200–207, 2010.
- 53 - NADERI, N.; ASSAYAG, D.; MOSTAFAVI-POUR-MANSHADI, S. M. Y.; et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 138, p. 129–136, 2018.
- 54 - O'REILLY, P. J.; JACKSON, P. L.; WELLS, J. M.; et al. Sputum PGP is reduced by azithromycin treatment in patients with COPD and correlates with exacerbations. **BMJ Open**, v. 3, n. 12, 2013.
- 55 - VERMEERSCH, K.; GABROVSKA, M.; AUMANN, J.; et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE) a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 7, p. 857–868, 2019.
- 56 - PIACENTINI, G. L.; PERONI, D. G.; BODINI, A.; et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: A preliminary report. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 28, n. 2, p. 194–198, 2007.
- 57 - GIELEN, V.; JOHNSTON, S. L.; EDWARDS, M. R. Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells. **European Respiratory Journal**, v. 36, n. 3, p. 646–654, 2010.
- 58 - FURTADO, R. H. M.; BERWANGER, O.; FONSECA, H. A.; 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. **The Lancet**, v. 396, p. 959–967, 2020.
- 59 - ARABI, Y. M.; DEEB, A. M.; AL-HAMEED, F.; et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 81, p. 184–190, 2019
- 60 - NORI, P.; COWMAN, K.; CHEN, V.; et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84–88, 2021.

- 61 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. **World Health Organization**, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf>. .
- 62 - DEKKER, A. R. J.; VERHEIJ, T. J. M.; VAN DER VELDEN, A. W. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: Most prominent in adult patients. **Family Practice**, v. 32, n. 4, p. 401–407, 2015.
- 63 - FLEMING-DUTRA, K. E.; HERSH, A. L.; SHAPIRO, D. J.; et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. **JAMA**, v. 315, n. 17, p. 1864–1873, 2016.
- 64 - MISURSKI, D. A.; LIPSON, D. A.; CHANGOLKAR, A. K. Inappropriate antibiotic prescribing in managed care subjects with influenza. **American Journal of Managed Care**, v. 17, n. 9, p. 601–608, 2011.
- 65 - BASSETTI, M.; RELLO, J.; BLASI, F.; et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 6, 2020.
- 66 - BATTLE, S. E.; BRANDON BOOKSTAVER, P.; JUSTO, J. A.; et al. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and hospital length of stay in Gram-negative bloodstream infections: Stratification by prognosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 1, p. 299–304, 2017.
- 67- LANSBURY, L.; LIM, B.; BASKARAN, V.; LIM, W. S. Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n.2, p. 266–275, 2020.
- 68 - CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.
- 69 - SONG, W.; JIA, X.; ZHANG, X.; LING, Y.; YI, Z. Co-infection in COVID-19, a cohort study. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 440–442, 2021.
- 70 - SORIANO, C. V. M. C.; ORTIZ-FERNÁNDEZ, A.; CABALLERO, A. B.-O. A.; PABLO, R. DE. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 82, n. 2, p. e20–e21, 2021.
- 71 - JOSEPH, C.; TOGAWA, Y.; SHINDO, N. Bacterial and viral infections associated with influenza. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 7, p. 105–113, 2013.
- 72 - VERROKEN, A.; SCOHY, A.; GÉRARD, L.; et al. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: A prospective cohort analysis. **Critical Care**, v. 24, n. 410, 2020.

73 - LIU, C.; WEN, Y.; WAN, W.; LEI, J.; JIANG, X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. **International Immunopharmacology**, v. 90, 2021.

74 - CHAARI, A.; MNIF, B.; BAHLOUL, M.; et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e1225–e1228, 2013.

75 - NHU, N. T. K.; LAN, N. P. H.; CAMPBELL, J. I.; et al. Emergence of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii is the major cause of ventilator associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, p. 1386–1394, 2014.

76 - GARNACHO-MONTERO, J.; ORTIZ-LEYBA, C.; FERNÁNDEZ-HINOJOSA, E.; et al. Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 649–655, 2005

77 - MARTIN-LOECHES, I.; LISBOA, T.; RHODES, A.; 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.

78 - YANG, J.; YANG, L.; LUO, R.; XU, J. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, p. 1171–1177, 2020

79 - YANG, Z.; LIU, JIALONG; ZHOU, Y.; et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, p. e13–e20, 2020.

80 - VAN PAASSEN, J.; VOS, J. S.; HOEKSTRA, E. M.; 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.

81 - HEESOM, L.; REHNBERG, L.; NASIM-MOHI, M.; et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 782–784, 2020.

82 - WILLIAMS, P.; MCWILLIAMS, C.; SOOMRO, K.; et al. The dynamics of procalcitonin in COVID-19 patients admitted to Intensive care unit - a multi-centre cohort study in the South West of England, UK. **Journal of Infection**, 2021.

83 - HENDI, S. BIN; MALIK, Z. A.; KHAMIS, A. H.; AL-NAJJAR, F. Y. A. High diagnostic accuracy of automated rapid Strep A test reduces antibiotic prescriptions for children in the United Arab Emirates. **BMC Pediatrics**, v. 21, n. 52, 2021.

84 - CHAHWAKILIAN, P.; HUTTNER, B.; SCHLEMMER, B.; HARBARTH, S. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 12, p. 2872–2879, 2011.

85 - KLEIN, E. Y.; SCHUELLER, E.; TSENG, K. K.; et al. The impact of influenza

vaccination on antibiotic use in the United States, 2010-2017. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 7, 2020.

86 - CHOI, P. W.; BENZER, J. A.; COON, J.; EGWUATU, N. E.; DUMKOW, L. E. Impact of pharmacist-led selective audit and feedback on outpatient antibiotic prescribing for UTIs and SSTIs. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 2021.

87 - GOFF, D. A.; ASHIRU-OREDOPE, D.; CAIRNS, K. A.; et al. Global contributions of pharmacists during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American College of Clinical Pharmacy**, 2020.