

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**KAUE MARCELO RIBEIRO SONDA**

**Análise sobre o uso de antimicrobianos em pacientes  
internados por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão  
da literatura**

Florianópolis - SC

2022

KAUE MARCELO RIBEIRO SONDA

**Análise sobre o uso de antimicrobianos em pacientes  
internados por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão  
da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II e para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Filipe Carvalho Matheus

Florianópolis

2022

## AGRADECIMENTOS

Minha gratidão vai para todos aqueles que estiveram presentes na minha jornada não só durante o período da construção desse trabalho de conclusão de curso, mas como de toda a trajetória nos anos da graduação. Por diversas vezes duvidei da minha capacidade e do meu merecimento de estar em uma faculdade. Obrigado por terem me dado forças para concluir essa importante etapa na minha vida.

Agradeço principalmente aos meus pais, que sempre me apoiaram e aconselharam incontáveis vezes em tudo o que eu precisava, sem eu sequer expressar o que exatamente precisava. Às minhas irmãs que, através da forma delas, mostravam interesse e confiavam nos meus conhecimentos obtidos na graduação. Às minhas sobrinhas que durante meus primeiros anos de faculdade me perguntavam sobre como era o ambiente, como eu me sentia, mostravam uma certa forma de admiração, já que as duas estavam próximas de terminar o ensino médio e ir em busca das suas próprias graduações. E hoje aos meus sobrinhos mais novos, que pude ver o crescimento deles de perto por conta da pandemia, e que todo dia me inspiram e motivam a ser uma pessoa melhor.

Ao meu orientador Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Filipe Carvalho Matheus eu agradeço por todo o apoio e atenção durante a primeira parte e a final do TCC, com palavras que me inspiraram e me fizeram ver que sou capaz de realizar este trabalho. Obrigado pela paciência, disposição, pela ajuda, ferramentas e conteúdos disponibilizados que auxiliaram na construção deste TCC. O admiro muito pelo seu trabalho e conhecimentos da área. Sempre serei grato por tudo.

E por fim agradeço imensamente aos meus amigos, principalmente aos que cultivei durante a graduação. Graças a todos vocês pude vivenciar muito mais do que jamais poderia imaginar, entre dificuldades e aprendizados que vou levar para minha vida toda, pessoal e profissional. Em momentos tão difíceis da graduação, principalmente no EAD, minhas amizades foram essenciais para eu chegar aonde cheguei.

## RESUMO

No final de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi identificada a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo novo coronavírus do tipo II (SARS-CoV-2) causador da doença COVID-19. Os pacientes apresentavam sintomas respiratórios graves, com necessidade de internação e elevada taxa de mortalidade. Um vírus com alta capacidade de transmissão e evolução que se espalhou rapidamente pelo mundo, atingindo em poucos meses cerca de 1,5 milhão de pessoas em diversos países e regiões dos cinco continentes. Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciava um surto, que em março evoluiu para uma pandemia. Por se tratar de uma doença nova, agressiva e até então sem tratamento específico, o número de pessoas contaminadas que precisavam ser hospitalizadas aumentava constantemente de forma descontrolada. A antibioticoterapia foi um dos métodos adotados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) dos hospitais para auxiliar os pacientes mais afetados pela COVID-19, além de prevenir possíveis coinfeções. Porém, o uso indevido de antibióticos está sujeito ao processo de resistência bacteriana, um dos maiores problemas de saúde atuais e do futuro da população. Através do uso de indicadores clínicos pode-se analisar as estratégias utilizadas no âmbito hospitalar, como a terapia com antibióticos em pacientes infectados de forma grave pelo novo coronavírus. Realizando uma revisão narrativa da literatura, esta pesquisa tem o objetivo de analisar a farmacoterapia, o consumo de antimicrobianos pelos pacientes e prescrição de uso restrito, assim como avaliar os desfechos clínicos dos hospitalizados que fizeram uso desta classe de medicamentos. A taxa de uso empírico de antimicrobianos, que alcançou valores de até 90% em alguns países, foi muito maior comparada às taxas de coinfeção e/ou infecção bacteriana secundária (3,5%-15%), com base na revisão dos artigos selecionados neste estudo. A presença de bactérias multirresistentes foi determinada em diversos hospitais, tendo uma possível relação com as prescrições inapropriadas de antibióticos nas unidades de terapia intensiva. É necessário reforçar os programas de administração e controle da antibioticoterapia na saúde. O olhar clínico do profissional farmacêutico nas UTIs, visando o uso racional, eficaz e seguro dos antimicrobianos utilizados, é importante a fim de controlar e resistência antimicrobiana nos hospitais, principalmente por conta da incerteza do impacto causado pelo uso excessivo desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Unidade de terapia intensiva. COVID-19. Antimicrobiano. Antibiótico. Antibioticoterapia. SARS-CoV-2. Coronavírus. Revisão narrativa.

## ABSTRACT

In late 2019, in the city of Wuhan, China, severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by the novel coronavirus type II (SARS-CoV-2) that causes the disease COVID-19 was identified. Patients had severe respiratory symptoms, requiring hospitalization and a high mortality rate. A virus with a high transmission capacity and evolution that spread rapidly around the world, reaching in a few months about 1.5 million people in several countries and regions of the five continents. In 2020, the World Health Organization (WHO) announced an outbreak, which in March evolved into a pandemic. Because it was a new, aggressive disease and until then without specific treatment, the number of infected people who needed to be hospitalized constantly increased in an uncontrolled way. Antibiotic therapy was one of the methods adopted in the Intensive Care Units (ICU) of hospitals to help patients most affected by COVID-19, in addition to preventing possible co-infections. However, the misuse of antibiotics is subject to the bacterial resistance process, one of the biggest current and future health problems of the population. Through the use of clinical indicators, it is possible to analyze the strategies used in the hospital environment, such as antibiotic therapy in patients severely infected by the new coronavirus. Conducting a narrative review of the literature, this research aims to analyze pharmacotherapy, the consumption of antimicrobials by patients and prescription of restricted use, as well as to evaluate the clinical outcomes of hospitalized patients who used this class of drugs. The rate of empirical use of antimicrobials, which reached values of up to 90% in some countries, was much higher compared to the rates of coinfection and/or secondary bacterial infection (3.5%-15%), based on the review of selected articles in this study. The presence of multidrug-resistant bacteria was determined in several hospitals, having a possible relationship with inappropriate antibiotic prescriptions in intensive care units. It is necessary to reinforce the administration and control programs of antibiotic therapy in healthcare. The clinical perspective of the pharmaceutical professional in the ICUs, aiming at the rational, effective and safe use of the antimicrobials used, is important in order to control antimicrobial resistance in hospitals, mainly due to the uncertainty of the impact caused by the excessive use of these drugs.

**Keywords:** Intensive care unit. COVID-19. Antimicrobial. Antibiotic. Antibiotic therapy. SARS-CoV-2. Coronavirus. Narrative review.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Resultados do levantamento de dados .....	17
Tabela 2 – Dados de interesse definidos com a estratégia PICO .....	18

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos artigos encontrados e selecionados por meio da pesquisa na base de dados.....	19
Figura 2 - Estrutura do SARS-CoV-2 .....	26
Figura 3 - Impactos do potencial aumento da resistência antimicrobiana em UTIs devido à pandemia de COVID-19.....	35
Figura 4 - Uso de antibióticos (de acordo com a classificação AWaRe) .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASP – Programas de gerenciamento antimicrobiano

BRASA - Brasil *Stewardship* de antimicrobiano

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CRE - Enterococos resistentes à carbapenêmicos

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

ESPII – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

IBSP - Instituto Brasileiro de Segurança do Paciente

IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MDR - Microrganismo multirresistente

MeSH - Medical Subject Headings

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM - Resistência antimicrobiana

RNA – Ácido ribonucleico

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

UTI – Unidade de terapia intensiva

VM – Ventilação mecânica

VRE - Enterococos resistentes à vancomicina

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
3.1	OBJETIVOS GERAIS .....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
4.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROJETO .....	16
4.2	LEVANTAMENTO DE DADOS .....	16
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	17
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
6.1	O SARS-CoV-2 .....	26
6.2	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA COVID-19 .....	27
6.2.1	<i>Mundo</i> .....	27
6.2.2	<i>Brasil</i> .....	28
6.3	TERAPÊUTICA .....	28
6.4	A COVID-19 NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA .....	29
6.5	COINFEÇÕES E INFECÇÕES SECUNDÁRIAS.....	30
6.6	USOS E CONSEQUÊNCIAS DE ANTIMICROBIANOS NA UTI .....	31
6.7	A ANTIBIOTICOTERAPIA EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19.....	32
6.8	CLASSES DE ANTIMICROBIANOS MAIS UTILIZADOS.....	36
6.9	PROGRAMAS DE GERENCIAMENTO ANTIMICROBIANO / ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS (ASPs).....	40
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2, da sigla em inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), foi caracterizado pela primeira vez no final de dezembro de 2019, em Wuhan, cidade da República Popular da China. Com manifestação clínica comum de febre, tosse, mialgia, fadiga e dispneia, disfunção de órgãos, sendo associada à admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e alta mortalidade (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020). Por conta dos sintomas relatados somados à uma elevada taxa de transmissibilidade, foi emitido um sinal de alerta à Organização Mundial da Saúde (OMS). O patógeno foi então identificado como uma nova cepa do coronavírus, um vírus de RNA, que até o momento não havia sido identificado em seres humanos (ZHU; ZHANG; WANG; LI *et al.*, 2020).

Em janeiro de 2020, a OMS declarou o surto uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII) (OPAS, 2021). O número de reprodução viral ( $R_0$ ) desse microrganismo é significativamente maior do que o de outros vírus respiratórios conhecidos, como o da influenza, tornando a doença pelo novo coronavírus (COVID-19) consideravelmente mais contagiosa, por isso seu surgimento representa uma grande ameaça aos sistemas de saúde (HUESPE; MARCO; PRADO; BISSO *et al.*, 2021). Por conta da facilidade e velocidade com que o vírus se transmite, no mês de março de 2020, a COVID-19 rapidamente evoluiu para uma pandemia, conceituada como a disseminação mundial de uma nova doença (OPAS, 2021). Os números aumentaram exponencialmente de forma que em 7 de abril de 2020, já se relatava 1.429.437 casos totais em 184 países e regiões dos cinco continentes, com um número de 82.074 mortes em todo o mundo (TEICH; KLAJNER; ALMEIDA; DANTAS *et al.*, 2020).

O período pandêmico tem sido considerado um dos maiores perigos à prosperidade e ao bem-estar da população mundial, aumentando mortalidade, morbidade, prejudicando condições de saúde mental e causando perdas econômicas diretas, tornando-se um dos maiores desafios sanitários a nível global (REZENDE, 2021). A elevada taxa de disseminação do coronavírus causador da doença e o crescente número de casos reforçam a importância do conhecimento sobre a situação epidemiológica, em um país ou região, para que sejam planejadas as respostas mais adequadas (PILECCO; COELHO; FERNANDES; SILVEIRA *et al.*, 2021). Com o aumento constante de casos, seu agravamento e demanda excessiva de assistência, é necessário verificar quais os procedimentos adotados nos hospitais para o suporte de pacientes graves, melhores estratégias, recursos utilizados e adversidades encontradas nos atendimentos dentro do sistema de saúde.

As principais queixas após uma infecção por coronavírus relatadas são o cansaço e a diminuição da saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) na realização de ações diárias, como pegar objetos no chão, subir escadas e realizar atividades físicas. Para melhorar as condições citadas, muitas pessoas têm buscado realização de exercícios fisioterápicos, principalmente voltados às condições respiratórias e associados a condicionamentos físicos (MAINARDI; LIMA; PEREIRA; VIVEIROS; SILVA; BRAGA, 2021). Apesar de grande parte dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não careça de hospitalização, ainda se estima que 5% deles demandam admissão à unidade de terapia intensiva dos hospitais, e 2,3% venham a requerer a utilização de ventilação mecânica (VM) (HUESPE; MARCO; PRADO; BISSO *et al.*, 2021). Dados de sobreviventes da COVID-19 na forma grave ou crítica sugerem que provavelmente esses indivíduos terão complicações significativas a longo prazo, como distúrbios respiratórios, cardíacos e de saúde mental (CUTLER; SUMMERS, 2020). E por conta disso, as UTIs também são desafiadas em termos de recursos limitados, controle da infecção, proteção dos profissionais de saúde e adaptação para um cenário de rápida progressão da pandemia (HUESPE; MARCO; PRADO; BISSO *et al.*, 2021).

As Unidades de Terapia Intensiva são capazes de fornecer diversos tipos de atendimentos adequados, sendo a UTI o setor de referência para usuários com enfermidades graves (CASTRO; BARBOSA; ALVES; NAJBERG, 2016). Essas unidades têm como finalidade atender aos pacientes críticos com elevado potencial de recuperação, através de assistência multiprofissional acentuada, constante e especializada, utilizando tecnologia diferenciada com equipamentos de alto recurso e específicos, monitorando os pacientes de forma ininterrupta durante o período de internação, com suporte e tratamento intenso com o intuito de auxiliar o diagnóstico e o tratamento (SILVA; PINHEIRO; CARVALHO; OLIVEIRA; LIMA; CAVALCANTE; POSSO; BONFÁ; SOUZA, 2020).

Praticamente metade das infecções hospitalares, uma média de 35 a 45%, são adquiridas no setor da UTI, sendo a causa mais comum as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), levando a um prolongamento nas internações, conseqüentemente resultando em altos custos para a instituição (GONÇALVES MENEGUETI; AUXILIADORA-MARTINS; MARIN DA SILVA CANINI; BASILE-FILHO *et al.*, 2012). Com a introdução de tecnologias avançadas, junto do aumento de número de idosos e a gravidade dos casos internados, se tornaram cada vez mais caros os cuidados intensivos, tornando a efetividade clínica e o custo-eficiência das UTIs aspectos de suma importância no cuidado a pacientes extremamente doentes. Com base nisso, as taxas de readmissão na UTI e as mortes inesperadas após a alta,

durante a mesma internação hospitalar, têm sido utilizadas como indicadores de qualidade da assistência à saúde (ARAÚJO; RIEDER; KUTCHAK; FRANCO FILHO, 2013).

Os antimicrobianos têm apresentado papel importante na gestão da pandemia, principalmente nas UTIs, por conta da possibilidade de pacientes hospitalizados com COVID-19 adquirirem infecções bacterianas secundárias. A quantidade de prescrições e do uso empírico de antibióticos em pacientes internados, que necessitam de ventilação mecânica ou com suspeita de IRAS, tem crescido com o intuito de evitar/tratar prováveis coinfeções ao novo coronavírus (ABELENDA-ALONSO; PADULLÉS; ROMBAUTS; GUDIOL *et al.*, 2020). Estudos realizados em diversos países constataram aumento do consumo destes medicamentos em UTIs durante a pandemia (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021). A prescrição inadequada ou desnecessária de antimicrobianos em hospitais chega de 25% a 50% dos casos e acaba resultando em um aumento do tempo de internação do paciente e morbidade, gera custos com saúde indevidos e pode auxiliar no processo de resistência bacteriano (DA SILVA; DE MENDONÇA; LEÃO; DOS SANTOS *et al.*, 2021).

A antibioticoterapia em pacientes com COVID-19 parece ter como justificativa a experiência com superinfecção bacteriana na influenza, onde a maioria dos estudos relata coinfeção inicial ou pneumonia bacteriana secundária (11-35% dos casos) em pacientes hospitalizados causados principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (KLEIN; MONTEFORTE; GUPTA; JIANG *et al.*). Dentro das classificações dos antibióticos, os mais relatados em uso por pacientes contaminados pelo novo coronavírus são fluoroquinolonas, seguidas por cefalosporinas e macrolídeos, que incluem principalmente a azitromicina (CHEDID; WAKED; HADDAD; CHETATA *et al.*, 2021). Pesquisadores observaram potenciais benefícios da antibioticoterapia com macrolídeos em infecções por COVID-19 devido aos seus efeitos imunomoduladores e atividades antivirais (PAULA; SANTIAGO; ARAÚJO; PEDROSO *et al.*, 2022). É de se pensar que essas classes de antibióticos sejam as mais utilizadas por sua capacidade de cobertura pulmonar para infecções pneumocócicas, gram-negativas e bacterianas atípicas, sua ação de amplo espectro. No entanto, a prescrição dessa classe de medicamentos de forma indiscriminada pode resultar em efeitos catastróficos no futuro, ao acelerar o processo de resistência microbiana, problema global já existente (NORI; COWMAN; CHEN; BARTASH *et al.*).

São esperadas taxas elevadas do uso de antibióticos nas UTIs por conta da gravidade das doenças tratadas e as múltiplas intervenções aos pacientes. A ansiedade e a incerteza em

torno da ausência de tratamentos antivirais com eficácia comprovada provavelmente são fatores que contribuem para a prescrição generalizada e excessiva de antibióticos (VELLANO; PAIVA, 2020). Apesar de hoje a maior parte da população já estar devidamente vacinada, não existem tratamentos específicos para a doença. Portanto, o diagnóstico precoce, o isolamento após confirmação da infecção e o tratamento de suporte para os pacientes afetados seguem sendo intervenções importantes à população contaminada (WAN; XIANG; FANG; ZHENG *et al.*, 2020). Até o presente momento, se mantém difícil prever como a pandemia pode afetar a antibioticoterapia a longo prazo, pois os dados nacionais e regionais ainda são insuficientes. Por isso é fundamental aumentar o conhecimento desse consumo, principalmente por sua relevância para a resistência antimicrobiana (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

De acordo com Abreu e Silva (2021), a partir de um estudo realizado em Madrid, percebeu-se que os índices de infecção secundária de pacientes acometidos pelo novo coronavírus estão de acordo com as baixas taxas que vêm sendo relatadas na literatura (8,4%). Os autores justificam que essa baixa taxa de coinfeção pode estar atrelada à quantidade elevada de azitromicina prescrita para tratamento de suporte da COVID-19, mas sem comprovações. Porém, para os pacientes hospitalizados nas UTIs, observou-se uma incidência maior de coinfeções, principalmente entre os que fizeram uso de ventilação mecânica por pelo menos 5 dias. Alguns estudos sugerem que coinfeções durante esse período pandêmico podem ter contribuído para a elevada taxa de mortalidade (COSTA; LAMAS; SIMVOULIDIS; ESPANHA *et al.*, 2022). Outros autores como Chen *et al.* (2020) relataram que da atual pandemia, cerca de 50% dos pacientes contaminados que morreram tinham infecções bacterianas secundárias. Há uma certa diferença entre os relatos de alguns estudos e autores, reforçando a necessidade de uma revisão completa referente ao uso de antimicrobianos nos pacientes em estado crítico internados por COVID-19. Realizada recentemente, uma revisão de 19 pesquisas mostrou que uma minoria dos pacientes com coronavírus tratados com antimicrobianos, cerca de 17,6%, apresentaram coinfeção secundária/bacteriana, indicando um uso empírico importante de antibióticos (PAULA; SANTIAGO; ARAÚJO; PEDROSO *et al.*, 2022). Destaca-se, então, a importância do monitoramento do paciente justamente para que seja feita a prescrição da antibioticoterapia mais apropriada o mais rápido possível, a fim de proporcionar mais segurança no tratamento e evitar usos indevidos de tais medicações (ABREU; SILVA, 2021).

Um recurso que vem sendo utilizado para avaliar a qualidade das práticas assistenciais é a construção e acompanhamento de indicadores clínicos, conceituados como medidas quantitativas de variáveis, características ou atributos de um dado processo ou sistema (OLIVEIRA; CAETANO; SILVA; ALMEIDA *et al.*, 2015). O uso de indicadores no âmbito hospitalar é uma forma quantitativa, periódica, que através dos dados coletados revelam se os processos obtiveram resultados desejáveis ou indesejáveis, possibilitado examinar a qualidade dos serviços de saúde, sendo capaz do indicador mostrar a capacidade do serviço prestado ou algum comprometimento, que possa diretamente afetar à assistência (GHIRALDELLI; NASCIMENTO; VENÂNCIO; CALIL; ZANATTA; CASTRO; GOMES, 2021).

Resultados de um estudo obtidos através de indicadores clínicos realizado em um hospital privado de São Paulo, mostraram que pacientes com quadro grave da COVID-19 admitidos naquela UTI apresentaram considerável mortalidade e morbidade, com alta demanda de terapia de suporte e internação prolongada em UTI e unidade hospitalar (CORRÊA; MIDEGA; TIMENETSKY; CORDIOLI *et al.* 2021). Outro ponto preocupante observado nos hospitais é o aumento da resistência antimicrobiana, principalmente no atual período pandêmico. Os microrganismos evoluem quando submetidos a pressão seletiva, como uma pandemia, e é justamente esse fator que pode ser o causador da resistência a múltiplos antimicrobianos (PAULA, 2020). Em razão disso, na atual condição pandêmica, é essencial que se faça uma análise e monitoramento de antimicrobianos como indicadores para identificar e caracterizar sinais de uso indevido ou excessivo dos mesmos.

O debate sobre o uso ou não da antibioticoterapia tem ocorrido desde o início da pandemia, de forma que, temia-se que, como para influenza, o COVID-19 poderia estar associado a coinfeções ou infecções secundárias, legitimando o uso de antibióticos (MORETTO; SIXT; DEVILLIERS; ABDALLAHOUI *et al.*). Embora existam muitos relatos de coinfeções bacterianas em pessoas acometidas pelo SARS-CoV-2, é provável que o uso excessivo e sem necessidade de antibióticos seja alto em pacientes com COVID-19. No entanto, alguns autores argumentam que ainda existem boas razões para tratar a infecção com antimicrobianos, mesmo na ausência de uma coinfeção bacteriana, para evitar complicações graves de infecções virais (SUN; SHEN; FAN; GU *et al.*, 2020).

## 2 JUSTIFICATIVA

A atuação do profissional farmacêutico nas unidades de terapia intensiva é voltada ao uso eficaz e seguro de medicamentos, prestando assistência farmacêutica em áreas distintas nas equipes multiprofissionais de saúde, de forma individual e coletiva, visando sempre o cuidado ao paciente. Evidências comprovam que o trabalho de colaboração entre o farmacêutico e os demais profissionais atuantes melhora a atenção direcionada ao paciente, e que o trabalho em equipe é fundamental para a segurança e a eficácia do cuidado prestado (VIANA; ARANTES; RIBEIRO, 2017). Estão envolvidos neste quesito a adequação do processo de prescrição, dispensação e administração, disponibilizando informações e colaborando com a equipe multidisciplinar presente nesses setores de cuidados críticos, contribuindo para maior e melhor atenção à saúde, resultando em benefícios, sobretudo quando direcionados aos pacientes que estão hospitalizados. A concentração de esforços das equipes multiprofissionais de saúde foi positivamente observada em resultados que demonstraram benefícios das intervenções farmacêuticas na melhoria de resultados clínicos dos pacientes (DA COSTA, 2014).

Com o início da pandemia em 2019, a falta de protocolo de tratamento para a COVID-19 e o crescente número de casos graves que necessitam de tratamentos intensivos, aumentaram o uso de medicamentos para possíveis coinfeções e evitar o agravamento desses pacientes já acometidos. Os antimicrobianos estão incluídos nesses tratamentos que começaram a ser utilizados constantemente. A utilização de indicadores clínicos voltados a medicamentos nas UTIs possibilita o monitoramento de reações adversas e da efetividade das prescrições, assim como revisar as atitudes tomadas dentro do setor de forma a fazer alterações ou novas recomendações, também de racionalizar a terapia medicamentosa com o objetivo de maximizar a segurança e os resultados (PILAU, 2012). Analisando o uso de antibióticos em pacientes internados com COVID-19 pode-se avaliar a forma como esta classe de medicamentos foi prescrita, se houveram benefícios ou não, quais foram as medidas observadas antes e após o início da antibioticoterapia, além de adquirir dados e conhecimentos relacionado ao tema e fornecer as informações obtidas com o intuito de ampliar a rede de dados referentes ao uso de antimicrobianos nos pacientes internados por conta do novo coronavírus.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos gerais**

Realizar uma revisão narrativa da literatura para analisar a farmacoterapia com antimicrobianos em pacientes internados por COVID-19 em unidades de terapia intensiva.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Analisar as taxas de coinfeção e/ou infecção bacteriana secundária em pacientes submetidos ao tratamento com antimicrobianos como desfecho principal;
- Observar as prescrições feitas aos pacientes, se foram de forma empírica ou não;

### **4 METODOLOGIA**

#### **4.1 Contextualização do projeto**

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura. Essa metodologia é adequada para trabalhos de conclusão de curso já que se fundamenta em estratégias de busca menos exaustivas, além de não precisar esgotar as fontes de informação para a pesquisa (UNESP, 2015).

#### **4.2 Levantamento de dados**

Para a realização deste trabalho, foram utilizadas as plataformas de bases de dados Scopus, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A busca foi realizada com os termos “intensive care units”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “antibiotic” na Scopus e SciELO, sendo adicionados os equivalentes em português - “unidade de terapia intensiva” e “antibiótico” na SciELO. Para auxiliar a pesquisa na LILACS foi utilizado o vocabulário online DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para traduzir os termos “Unidades de Terapia Intensiva” e “antibacterianos” adequadamente para inglês e espanhol, pesquisando juntamente com “COVID-19” e “SARS-CoV-2”. Os termos MeSH (Medical Subject Headings) “Intensive Care Units”, “COVID-19”, “Sars-CoV-2”, “Anti-Bacterial Agents” e “Antibiotic Prophylaxis” foram escolhidos para a base PubMed. Em todas as pesquisas os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

### 4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios para inclusão foram artigos completos disponíveis nas bases de dados, publicados até 15 de junho de 2022, em português, inglês ou espanhol, sobre UTIs que tiveram internações de pacientes adultos com COVID-19 e que foram tratados com antibióticos. Foram descartadas as publicações que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

## 5 RESULTADOS

Com relação às bases de dados utilizadas, constatou-se que 1260 publicações foram extraídas da Scopus, 139 da LILACS, 79 da PubMed e 73 da SciELO, conforme apresenta a Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados do levantamento de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Referências
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( "intensive care units" AND COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND antibiotic )	1260
LILACS (português, espanhol e inglês)	(unidades de terapia intensiva) OR (Unidades de Cuidados Intensivos) OR (intensive care units) AND (COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND (Antibacterianos) OR (antibiotic)	139
Pubmed	((("Intensive Care Units"[Mesh]) AND ( "COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] )) AND ( "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Antibiotic Prophylaxis"[Mesh] )	79
SciELO (português e inglês)	(*unidade de terapia intensiva) OR (intensive care unit) AND (covid-19) OR (sars-cov-2) AND (antibiotico) OR (antibiotic)	73

Fonte: o autor, 2022.

Para melhorar a etapa de seleção de artigos, foi construída a Tabela 2 baseada na estratégia PICO (um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” ou Desfecho) que auxilia e orienta a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica, localizando de modo acurado e rápido, a melhor informação científica disponível.

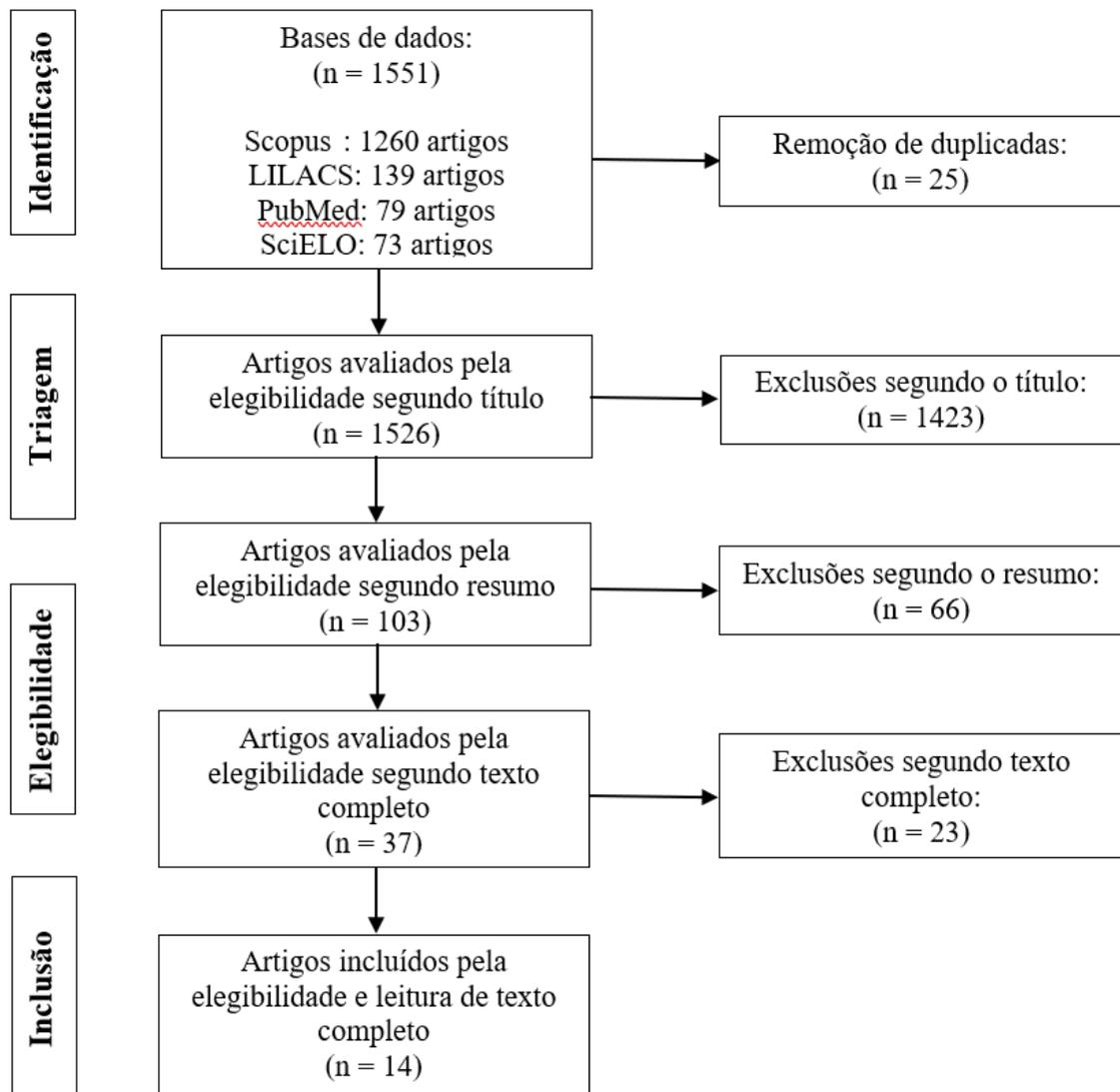
Tabela 2 – Dados de interesse definidos com a estratégia PICO

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes homens e mulheres adultos, positivados com COVID-19 que foram internados em uma UTI
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Antimicrobianos
<b>C</b>	<b>Comparação/Controle</b>	Sem antimicrobianos
<b>O</b>	<b>Desfecho (<i>Outcome</i>)</b>	Consumo e prescrições de antimicrobianos, taxas de coinfeção ou infecção secundária bacteriana
<b>S</b>	<b>Tipos de estudos</b>	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais, estudos de coorte, revisões de literatura, série de casos e relato de casos.

Fonte: o autor, 2022.

Utilizando o gerenciador de referências EndNote, foram identificadas e retiradas 25 duplicatas. Após a coleta dos artigos, realizou-se a seleção dos estudos, de acordo com a intenção do trabalho e dos critérios de inclusão previamente definidos. Posteriormente para identificação e seleção do material, foi utilizada a ferramenta online *Rayyan* para filtrar os títulos das publicações de acordo com os interesses do estudo, que resultou na exclusão de 1423 artigos. Então foi feita uma leitura do resumo dos mesmos de modo a conhecer o conjunto das informações que continham, excluindo desta vez 66 artigos. Em seguida, foi realizada uma leitura exploratória do texto completo verificando se as publicações condiziam com os objetivos do trabalho, obtendo-se a amostra final, constituída por 14 artigos. O processo de seleção dos artigos é apresentado na Figura 01.

Figura 1 - Fluxograma dos artigos encontrados e selecionados por meio da pesquisa na base de dados.



Fonte: o autor, 2022.

A leitura na íntegra dos 14 artigos incluídos no final da revisão resultou na obtenção informação e características condizentes com o objetivo do estudo. A construção da Tabela 3 foi realizada com os principais dados de interesse de cada uma das publicações, como ano e local de publicação, de qual tipo de estudo se tratava, o tamanho da população e os objetivos e desfechos da pesquisa em questão.

Tabela 3 – Resumo das características descritivas dos artigos incluídos (n=14).

<b>Autores</b>	<b>Ano/ País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tamanho</b>	<b>Gênero</b>	<b>Média de idade</b>	<b>Desfecho</b>
Lubna I. Abu-Rub, Hana A. Abdelrahman, Al-Reem A. Johar, <i>et. al.</i>	2021/ Qatar	Revisão sistemática	38 estudos incluídos sobre uso de antimicrobianos, a maioria de países muito afetados pela COVID-19 (EUA, China. França, Arábia Saudita, Itália, Irã, Espanha, Brasil, outros)	2715 pessoas	Proporção de 1.7 homens:1 mulheres	51.8 anos	Cefalosporina 3ª geração: 36,8%. Azitromicina: 34,2%. Infecção bacteriana: 30,8%. Mais prescrições que a taxa de coinfeção bacteriana confirmada.
Abdulrahman S. Bazaid, Heba Barnawi, Husam Qanash, <i>et. al.</i>	2022/ Arábia Saudita	Coorte retrospectivo	Pesquisa com objetivo de investigar a prevalência de coinfeções bacterianas e perfis de resistência a antibióticos associados em pacientes internados em UTI por COVID-19	108	60 H / 48 M	56	<i>Acinetobacter baumannii</i> : 56%. <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 56%. Prevalência alarmante de bactérias MDR em UTI.

Fonte: o autor, 2022.

Tabela 3 – Continuação

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO				POPULAÇÃO		USO DE ANTIMICROBIANOS	
Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho	Gênero	Média de idade	Desfecho
Bojana Beovic, May Dousak, Joao Ferreira-Coimbra, <i>et. al.</i>	2020/ Reino Unido	Pesquisa internacional online através de questionário	Investigar sobre o padrão de prescrição de antimicrobianos em pacientes com COVID-19. Participação de profissionais prescritores de 23 países, totalizando 82 hospitais	166	Não especificado	Não especificado	Diretrizes locais para uso de antibióticos em pacientes com COVID-19: 61,8%. Não diferiram das diretrizes locais de pneumonia: 82,9%. Em UTI: piperacilina/tazobactam.
Rafael Cantón, Desiré Gijóna and Patricia Ruiz-Garbajosa	2020/ Espanha	Artigo de revisão	Descrever o conteúdo referente aos principais patógenos hospitalares responsáveis pelas coinfeções em internados por COVID-19 em UTI, com foco na resistência das bactérias gram-negativas "ESKAPE"	N/A	N/A	N/A	80 a 100% pacientes: uso prévio de antibióticos. 7% pacientes: coinfeção bacteriana; aumento para 14% apenas em UTI.

Tabela 3 – Continuação

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO				POPULAÇÃO		USO DE ANTIMICROBIANOS	
Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho	Gênero	Média de idade	Desfecho
Cesar Copaja-Corzo, Miguel Hueda-Zavaleta, Vicente A. Benites-Zapata, <i>et. al.</i>	2021/ Peru	Coorte retrospectivo	Prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em internados por COVID-19 em UTIs	124	102 H / 22 M	54.47	50 pacientes (40,32%): infectado por IRAS. 118 (95,16%): receberam antimicrobianos.
Rafael Lessa da Costa, Cristiane da Cruz Lamas, Luiz Fernando Nogueira Simvoulidis, <i>et. al.</i>	2021/ Brasil	Coorte retrospectivo	Identificar a frequência e etiologia das infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 em UTI avaliando resultados de permanência na UTI, tempo de VM e mortalidade	191	116 H / 75 M	70.5	57 pacientes: 97 infecções secundárias, 17,3% de pacientes com COVID-19 na UTI. Na Itália: 9,3% de 731 pacientes com infecção secundária. <i>Acinetobacter baumannii</i> (28,9%). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (22,7%). <i>Klebsiella pneumoniae</i> (14,4%). MDR 96% de <i>A. baumannii</i> . MDR 57% de <i>K. pneumoniae</i> .

Tabela 3 – Continuação

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO				POPULAÇÃO		USO DE ANTIMICROBIANOS	
Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho	Gênero	Média de idade	Desfecho
Vincenzo De Santis, Alberto Corona, Domenico Vitale, <i>et. al.</i>	2021/ Itália	Observacional prospectivo multicêntrico	Investigar a prevalência, incidência e características de infecções bacterianas e seu impacto no resultado em pacientes graves com COVID-19 em 8 UTIs	248	Não especificado	Não especificado	90 (36,3%): infecção secundária. 161 (64,9%): tratamento antimicrobiano.  3,5%: infecção bacteriana. 15,5%: infecção secundária 74,5%: tratamento antimicrobiano amplo.
Gilberto Gambero Gaspar, Lécio Rodrigues Ferreira, Cinara Silva, <i>et. al.</i> Feliciano	2021/ Brasil	Descritivo, observacional e retrospectivo	Avaliação de dados pré e pós COVID-19 da evolução da susceptibilidade à IRAS	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Prescrição de antimicrobianos: 94-100%. Incidência coinfeções: 10-15% RAM: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , com aumento da taxa de 5% a 50% para Polimixina B.

Tabela 3 – Continuação

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO				POPULAÇÃO		USO DE ANTIMICROBIANOS	
Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho	Gênero	Média de idade	Desfecho
Kibum Jeon, Seri Jeong, Nuri Lee, <i>et. al.</i>	2022/ Coréia do Sul	Artigo	Investigação das diferenças no consumo de antibióticos, da resistência e a prevalência de Bactérias MDR durante a pandemia de COVID-19, em 4 hospitais, em comparação com período pré-pandêmico	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Taxas de infecções com cultura positiva observadas: 35%. Penicilina com inibidores de $\beta$ -lactamase: 5,8% Carbapenêmicos: 12,1% VRE (26,7%) e CRE (36,4%) isolados em amostras clínicas da UTI aumentou.
Lea Papst, Roberto Luzzati, Biljana Carevi, <i>et. al.</i>	2022/ Croácia, Itália, Sérvia e Eslovênia	Pesquisa multicêntrica de prevalência pontual	Uso de antimicrobianos em UTIs e unidades médicas em sete hospitais universitários terciários de quatro países	988	Não especificado	69	Taxa geral de infecções bacterianas: 7-8%. infecções secundárias: 4,7-14,3%. 743 antibióticos prescritos: 79,4% uso empírico. 521 estavam recebendo antibióticos e/ou antifúngicos.
Megan M. Petteys, Leigh Ann Medaris, Julie E. Williamson, <i>et. al.</i>	2021/ Estados Unidos	Coorte retrospectivo, multicêntrico	Resultados do uso de antibióticos em pacientes internados em UTI por COVID-19	65	Não especificado	66.1	3/4 pacientes com COVID-19 em UTI receberam antibióticos. Taxa de coinfeções bacterianas: 8% a 22%.

Tabela 3 – Continuação

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO				POPULAÇÃO		USO DE ANTIMICROBIANOS	
Autores	Ano/ País	Tipo de estudo	Objetivos	Tamanho	Gênero	Média de idade	Desfecho
Samaneh Pourajam, Elham Kalantari, Hamid Talebzadeh, <i>et. al.</i>	2022/ Irã	Coorte retrospectivo	Determinar a frequência de infecção bacteriana secundária, uso de antibióticos e características clínicas internados na UTI com pneumonia grave por SARS-CoV-2	553	352 H / 201 M	69.4	Infecção bacteriana secundária: 65 (11,9%) pacientes, 100% desses receberam antibióticos empiricamente antes da primeira cultura positiva. Nova Iorque: uso empírico de antimicrobianos entre 79% dos pacientes China: mais de 90% receberam tratamento empírico
Mohamed J. Saadh, Abeer M. Kharshid, Heba K. Aladailah, <i>et. al.</i>	2021/ Jordânia	Artigo	Administração de antibióticos na UTI durante a COVID-19	N/A	N/A	N/A	3,5% de todos os pacientes com COVID-19 analisados têm coinfeção. 14% apresentam infecções secundárias.
Alice Ramos Oliveira Silva, Diamantino Ribeiro Salgado, Luis Phillipe Nagem Lopes, <i>et. al.</i>	2021/ Brasil	Retrospectivo observacional	Avaliação do aumento do uso de antibióticos na UTI durante a pandemia da COVID-19 em um hospital brasileiro, comparando com dados pré-pandemicos	7953	4038 H / 3915 M	68	O consumo geral de antimicrobianos na UTI aumentou na pandemia. Os picos de uso não se relacionam com os agentes etiológicos que pretendiam tratar.

Fonte: o autor, 2022

## 6 DISCUSSÃO

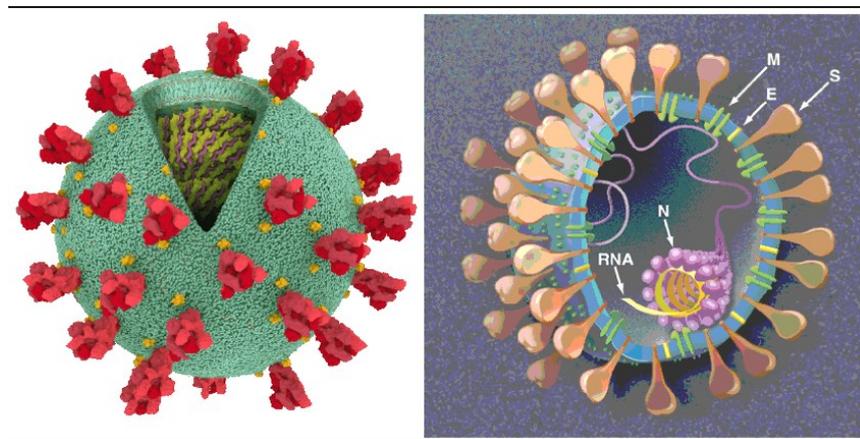
### 6.1 O SARS-CoV-2

O coronavírus é reconhecido desde a década de 60, quando foi identificado em animais pela primeira vez e apresentava 6 gêneros capazes de contaminar pessoas, sendo seu gênero atual classificado como a 7ª descoberta, a variante SARS-Cov-2 (SILVA; ARAÚJO, 2020). É um vírus pertencente à família *Coronaviridae* denominado assim porque possui elevada homologia com o vírus responsável pelo surto de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em 2003, o SARS-CoV, que através da contaminação de morcego para pangolim, resultou na infecção de humanos, se espalhando rapidamente pela Ásia. Porém, sua disseminação foi controlada no mesmo ano (UZUNIAN, 2020).

O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, foi identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019 e atualmente circula globalmente. A pandemia por conta da COVID-19 foi decretada em março de 2020 (ABU-RUB; ABDELRAHMAN; JOHAR; ALHUSSAIN *et al.*, 2021). Desde então, o patógeno se espalhou pelo mundo. Trata-se de um desafio inédito para o sistema de saúde, principalmente pelo grande número de pacientes que precisam ser internados em unidades de terapia intensiva.

Figura 2 - Estrutura do SARS-CoV-2

M: membrana lipídica; S: espícula de contato do vírus com receptores celulares; E: envoltório glicoproteico; RNA+: material genético viral; N: capsídeo proteico.



Fonte: (adaptado de UZUNIAN, 2020)

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma única molécula de RNA positivo (UZUNIAN, 2020). Ele é facilmente transmitido por gotículas de saliva de pessoas infectadas, sejam elas assintomáticas ou não. As manifestações clínicas são febre alta, fadiga, tosse seca ou produtiva, mialgia, fraqueza, dificuldade para respirar, problemas gastrointestinais e possíveis sintomas como perda de paladar e olfato (HUANG; WANG; LI; REN *et al.*, 2020). As complicações mais graves foram hipotensão, baixa saturação do ar ambiente (95%), sinais de desconforto respiratório, piora do quadro clínico e insuficiência respiratória em humanos (OLIVEIRA, 2021).

O cenário pandêmico trouxe muitas mudanças nos protocolos de prevenção de doenças, incluindo uso de máscara, lavagem das mãos e distanciamento social. Também afetou as diretrizes dos hospitais, incluindo testes de triagem para COVID-19 e isolamento na admissão, uso de equipamentos de proteção reforçados e expansão de enfermarias de pressão negativa (LAI; YU, 2020). As mudanças no estilo de vida da população em geral e o manejo rigoroso do COVID-19 nos hospitais de certa forma reduziram a propagação de várias doenças infecciosas respiratórias (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022).

## **6.2 Características epidemiológicas da COVID-19**

### **6.2.1 Mundo**

Em 31 de julho de 2021, mais de 197,5 milhões de casos de COVID-19 foram diagnosticados e 4,21 milhões de mortes foram registradas (COPAJA-CORZO; HUEDA-ZAVALETA; BENITES-ZAPATA; RODRIGUEZ-MORALES, 2021). Esta é a maior pandemia da nossa geração, que dura mais de dois anos e matou 6.170.283 pessoas em todo o mundo até 11 de abril de 2022, tendo um enorme impacto nas sociedades e nos sistemas de saúde (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022).

Atualmente, cerca de dois anos após os primeiros casos confirmados, os números continuam a aumentar, alcançando 551.226.298 casos de COVID-19 notificados mundialmente e 6.345.595 mortes, relatados à OMS até dia 8 de julho de 2022. Na Europa estão 231.506.184 casos confirmados, nas Américas 164.535.057, no Pacífico Ocidental 65.177.647, no Sudeste Asiático 58.742.623, no Mediterrâneo Oriental 22.120.374 e na África 9.143.649. (WHO 2022).

### 6.2.2 Brasil

O primeiro caso de COVID-19 no país foi notificado em fevereiro de 2020, no estado de São Paulo. Um homem de 61 anos deu entrada no Hospital Israelita Albert Einstein, com histórico de viagem internacional para a Itália. No mesmo ano, o Brasil atingiu o número de 7.675.973 casos e 194.949 mortes (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

Durante os primeiros quatro meses, foram notificados casos moderados e graves que necessitaram de internação. Os pacientes geralmente apresentavam comorbidades ou estavam em terapia imunossupressora prolongada. O desenvolvimento mais comum foi a necessidade de procedimentos invasivos (por exemplo, ventilação mecânica e acesso central) por conta da resposta inflamatória exacerbada principalmente após a segunda semana do início dos sintomas (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021).

Atualmente, são 32.830.844 casos acumulados confirmados no Brasil, com incidência de 15622,8 (incidência/100mil habitantes), tendo registrados 673.339 óbitos com taxa de mortalidade de 320,4 (mortalidade/100 mil habitantes) e 2,1% de letalidade até o dia 08 de julho de 2022. Esses dados estão de acordo com site do Ministério da Saúde, Painel Coronavírus, que é atualizado diariamente através das informações oficiais repassadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde das 27 Unidades Federativas brasileiras (Ministério da Saúde, 2022).

### 6.3 Terapêutica

De acordo com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, não há estimativas confiáveis da incidência ou prevalência de coinfeções em pacientes com COVID-19 grave ou crítica a ponto de iniciar terapia antimicrobiana empírica com antibiótico de amplo espectro (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou em 2021 o relatório intitulado de “As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” em coordenação com o Ministério da Saúde referente ao uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados por COVID-19. O documento recomenda a não utilização de antibióticos nesses pacientes sem que os mesmos apresentem suspeita de infecção bacteriana, uma vez que não há base para o uso.

Porém, pacientes que na admissão hospitalar apresentarem possíveis achados laboratoriais ou clínicos de infecção bacteriana, podem receber tratamento empírico com antimicrobianos. Nesses casos, indica iniciar a investigação da presença/confirmação do patógeno antes mesmo do uso de antimicrobianos. A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos, e quando aplicado o tratamento, deve-se reavaliar diariamente sua eficácia para diminuição da dose ou suspensão. Por fim, também reforça sobre manter-se alerta para casos de infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter (CONITEC, 2021).

#### **6.4 A COVID-19 nas Unidades de Terapia Intensiva**

As admissões nas Unidades de Terapia Intensiva estão atreladas à forma invasiva da COVID-19, que costuma causar complicações críticas nos pacientes, como lesão renal aguda, sepse e choque séptico (BAZAID; BARNAWI; QANASH; ALSAIF *et al.*, 2022). É documentado que pelo menos 5% dos pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 precisem de internação em UTI e que até 50% desses podem ter tido infecções bacterianas secundárias, mais comumente bacteremia e infecções do trato urinário (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020). Entre as principais medidas invasivas requeridas nas UTI estão a ventilação mecânica, os cateteres venosos centrais e cateteres de Foley, que são conhecidos fatores de risco para as IRAS (BAZAID; BARNAWI; QANASH; ALSAIF *et al.*, 2022).

A prevalências dessas infecções é maior em pacientes terminais, e são causadas por microrganismos multirresistentes. As infecções causadas por bactérias MDR estão fortemente relacionadas com a mortalidade intra-hospitalar, principalmente nos pacientes em estado crítico. (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022). Alguns fatores de risco para infecções foram determinados nos pacientes hospitalizados, como o próprio uso de antibióticos prévios, que foi observado em 80 a 100% dos pacientes, a presença de doença pulmonar crônica prévia (18%), ventilação mecânica (21%) e tempo de internação prolongado (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020).

A transmissão de infecções bacterianas dentro de hospitais ocorre por contato direto ou indireto entre os hospitalizados, profissionais de saúde e equipamentos hospitalares utilizados. Na pandemia, a pneumonia por COVID-19 foi a que apresentou maiores taxas de internação em UTI e mortalidade nos hospitais. (POURAJAM; KALANTARI; TALEBZADEH;

MELLALI *et al.*, 2022). No entanto, o impacto dessas infecções na mortalidade desses pacientes com COVID-19 e sua associação com o uso de antibióticos, principalmente na América Latina, ainda são incertos (COPAJA-CORZO; HUEDA-ZAVALA; BENITES-ZAPATA; RODRIGUEZ-MORALES, 2021).

### 6.5 Coinfecções e infecções secundárias

As principais bactérias ligadas às infecções hospitalares são as espécies de *Acinetobacter*, de *Enterobacter*, de *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* e de *Staphylococcus* (BAZAID; BARNAWI; QANASH; ALSAIF *et al.*, 2022). Já nos pacientes com COVID-19, as bactérias *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus spp.*, foram os patógenos causadores mais frequentemente detectados (POURAJAM; KALANTARI; TALEBZADEH; MELLALI *et al.*, 2022).

Um estudo de meta-análise recente determinou que 3,5% de todos os pacientes com COVID-19 analisados têm coinfeção, e 14% apresentam infecções secundárias mais tarde (SAADH; KHARSHID; ALADAILAH; ABUNAWAS *et al.*, 2021). Outra revisão percebeu uma incidência de infecção bacteriana maior em pacientes terminais infectados com COVID-19 (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022). Ambos os estudos perceberam maior risco de infecção secundária nos hospitalizados que receberam ventilação mecânica invasiva e dispositivos intravasculares com maior taxa de mortalidade, além de aumento do tempo de internação na UTI, que, conseqüentemente, eleva o risco de infecções hospitalares.

Uma revisão sistemática e meta-análise pacientes com COVID-19 hospitalizados concluiu que apenas 7% desses apresentavam coinfeção bacteriana, porém o número aumentava para 14% nas pesquisas que incluíram apenas pacientes de unidades de terapia intensiva. Dentre os principais patógenos estavam *Mycoplasma pneumoniae* (42%), seguido por *P. aeruginosa* (12%), *Haemophilus influenzae* (12%) e *K. pneumoniae* (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020). Uma pesquisa em um hospital da Itália mostrou que 9,3% de 731 pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentaram infecção secundária (DA COSTA; LAMAS; SIMVOULIDIS; ESPANHA *et al.*, 2022).

Compreender a proporção de pacientes com COVID-19 e coinfeção bacteriana é fundamental para tratá-los da maneira mais segura e eficaz possível, garantindo o uso responsável de antibióticos e reduzindo as taxas de bactérias resistentes a esses medicamentos.

Devemos entender a epidemiologia local desses microrganismos através de sua variação fenotípica e genotípica e as relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas dos agentes antimicrobianos (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021). Os dados sobre a prevalência de coinfeções bacterianas e infecções secundárias entre adultos com COVID-19 internados em UTIs ainda permanecem escassos (POURAJAM; KALANTARI; TALEBZADEH; MELLALI *et al.*, 2022).

## 6.6 Usos e consequências de antimicrobianos na UTI

A resistência aos antibióticos é um importante problema de saúde pública e um dos maiores desafios do nosso tempo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a resistência antimicrobiana como uma pandemia invisível, e que se a situação não mudar, pode culminar em 10 milhões de mortes a cada ano associados a infecções bacterianas resistentes a várias classes de antibióticos até 2050 (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021). Além disso, a capacidade dos microrganismos de se tornarem resistentes a medicamentos previamente suscetíveis ainda continua superior à capacidade da indústria farmacêutica de pesquisar e produzir novos antimicrobianos no mercado.

Um fator que contribui para a resistência aos antibióticos é o uso indevido de antibióticos em hospitais, onde estima-se que 25-50% dos antimicrobianos prescritos em hospitais são desnecessários ou inadequados, impactando diretamente na RAM (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021). Autores apontam que apesar da terapia empírica e a administração imediata de antibióticos serem fundamentais para o tratamento de sepse hospitalar, na maioria dos casos os pacientes não apresentam infecção bacteriana estabelecida (SAADH; KHARSHID; ALADAILAH; ABUNAWAS *et al.*, 2021). Os antimicrobianos são utilizados internacionalmente em UTIs e embora a transmissão de microrganismos multirresistentes seja mais notificada em UTIs, todos os serviços de saúde são afetados pela seleção e disseminação de MDR.

Desde o início da pandemia há grandes discussões sobre a prescrição empírica de antimicrobianos em pacientes com COVID-19. Apesar da coinfeção bacteriana na pneumonia viral ser comum, uma revisão sistemática que incluiu estudos da China, Cingapura, Espanha e os Estados Unidos concluiu que a coinfeção bacteriana em pacientes infectados com coronavírus foi menos frequente quando comparada àquelas cometidas por Influenza (SILVA;

SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021). Estudos de pacientes positivados com a doença e admitidos em UTI observaram o uso empírico de antibióticos em grande parte dos casos, o que pode elevar a prevalência de bactérias multirresistentes (POURAJAM; KALANTARI; TALEBZADEH; MELLALI *et al.*, 2022).

O uso excessivo de antibióticos de amplo espectro na pandemia de COVID-19 não pode ser ignorado, já que pode impactar profundamente a prevalência de bactérias MDR (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022). Temos que estar cientes das consequências colaterais e de longo prazo do aumento do dessa classe de antibióticos.

### **6.7 A antibioticoterapia em pacientes críticos com COVID-19**

Um estudo apontou que cerca de três quartos dos pacientes com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva foram tratados com antibióticos, embora a prevalência de coinfeções bacterianas seja baixa, variando entre 8% a 22% (PETTEYS; MEDARIS; WILLIAMSON; SOMAN *et al.*, 2022). Outra pesquisa determinou que pacientes graves podem apresentar sim infecções secundárias bacterianas durante a internação, no entanto, a taxa de prescrição de antimicrobianos (94-100%) foi relativamente maior do que a incidência dessas infecções (10-15%) (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021).

Na América Latina, especificamente no Peru, foi percebido um aumento injustificado no uso de antibióticos em pacientes com COVID-19, onde foi relatado que 129 estavam em estado crítico e precisaram de ventilação mecânica invasiva, sendo admitidos na UTI, e desses, 118 (95,16%) receberam antimicrobianos (COPAJA-CORZO; HUEDA-ZAVALETA; BENITES-ZAPATA; RODRIGUEZ-MORALES, 2021).

Em uma pesquisa recente com 203 médicos americanos, os resultados obtidos mostraram que os antibióticos de amplo espectro são prescritos com bastante frequência para pacientes com COVID-19. A decisão deles sobre o uso foi baseada quase que exclusivamente na apresentação clínica, sendo pouco evidenciada em marcadores laboratoriais ou radiológicos (BEOVIC; DOUSAK; FERREIRA-COIMBRA; NADRAH *et al.*, 2020).

O resultado de um estudo de coorte observacional retrospectivo que avaliou 191 pacientes, determinou elevada prevalência de infecções adquiridas na UTI e predomínio de bactérias gram-negativas, especialmente *A. baumannii* e *K. pneumoniae* multirresistentes.

Entretanto, foi encontrada baixa incidência de coinfeções bacterianas, mas ainda assim mais de 70% dos pacientes receberam tratamento com antimicrobianos (DA COSTA; LAMAS; SIMVOULIDIS; ESPANHA *et al.*, 2022).

Em outra pesquisa realizada, dos pacientes infectados com COVID-19 na admissão hospitalar, cerca de 3,5% apresentou infecção bacteriana e 15,5% desenvolveu infecção secundária e o tratamento realizado foi com antibióticos de amplo espectro, administrados a 74,5% dos pacientes (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022).

Apesar de uma baixa taxa geral de infecções bacterianas em outro estudo, todos os 65 pacientes infectados receberam pelo menos dois antibióticos empíricos, a maioria de amplo espectro, na admissão na UTI antes da primeira cultura positiva. Na mesma pesquisa os autores relatam que Nova York confirmou o uso empírico de antimicrobianos entre 79% dos pacientes internados com COVID-19, e vários estudos realizados durante o início da pandemia na China demonstram que mais de 90% receberam tratamento empírico também (POURAJAM; KALANTARI; TALEBZADEH; MELLALI *et al.*, 2022).

Um estudo encontrou resultados que mostraram que os pacientes de UTI com COVID-19 foram frequentemente tratados com antibióticos de amplo espectro empíricos, apesar das taxas de infecções com cultura positiva observadas (35%). Através da análise de diversos resultados clínicos, os autores não identificaram benefício no tratamento com antimicrobianos por mais de 72 horas nos pacientes com culturas negativas. Em vez disso, houve sugestão de dano com mais eventos adversos ao continuarem com o tratamento (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022).

Um estudo retrospectivo observacional no Brasil relatou um aumento significativo no consumo de azitromicina durante a pandemia da COVID-19. Porém, não conseguiu concluir se essa elevação ocorreu devido à intenção médica de tratar a pneumonia promovida por bactérias atípicas ou pela crença de que o medicamento teria ação contra o SARS-COV-2. Os autores ressaltam que a OMS não recomenda o uso de azitromicina para tratar os pacientes com COVID-19. Além disso, o uso desse antibiótico pode trazer efeitos adversos críticos, principalmente no sistema cardiovascular (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

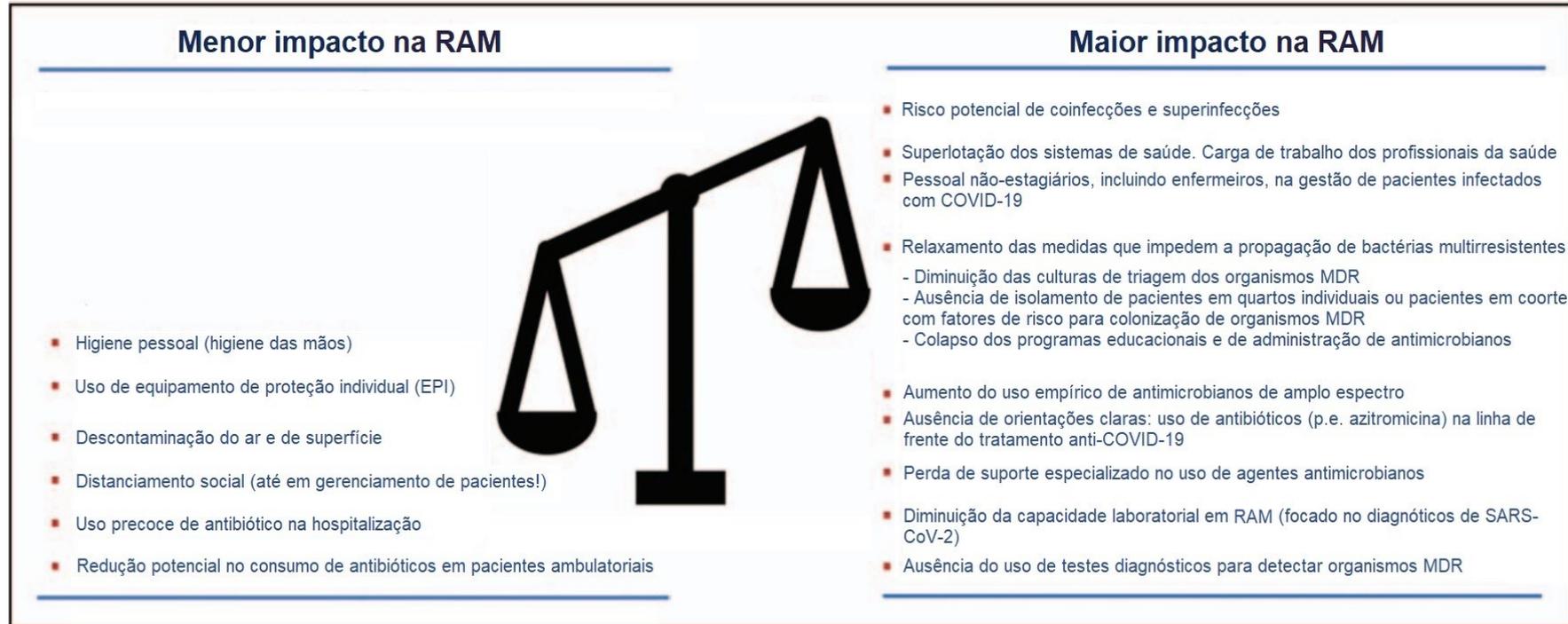
Um estudo multicêntrico envolvendo sete hospitais universitários na Croácia, Itália, Sérvia e Eslovênia, confirmou que a alta porcentagem de prescrição de antimicrobianos contrasta fortemente com a baixa incidência de coinfeções e infecções secundárias em pacientes com COVID-19. A taxa geral de infecções bacterianas ficou entre 7 e 8%. As coinfeções bacterianas precoces foram relatadas em apenas 3% dos pacientes com COVID-19 e as infecções secundárias que aconteceram durante hospitalização somaram de 4,7 a 14,3%. A antibioticoterapia de amplo espectro foi geralmente utilizada tanto nas enfermarias quanto nas UTIs. Um total de 743 antibióticos foi prescrito, sendo sua maioria de uso empírico (79,4% das prescrições) (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022).

Em um estudo realizado em hospitais escoceses, 38,3% dos pacientes com COVID-19 foram identificados como recebendo antibioticoterapia; em um estudo da China 58% foram identificados; em outros estudos catalogados desde o início da pandemia, a porcentagem de pacientes que receberam antibióticos chegou ao valor de 90%. Um ponto importante que os autores relatam, é que o estudo foi realizado na segunda onda da pandemia, quando já se discutia mais firmemente sobre a restrição dos antibióticos no tratamento. Na primeira onda, a incerteza e a prática comum eram a favor da prescrição de antibióticos (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022).

Revisões que examinam o uso de antimicrobianos em pacientes com COVID-19 em UTI relataram maior uso geral de antimicrobianos (74,6% dos pacientes). Porém, as prescrições parecem variar entre diferentes hospitais e países pelo mundo (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022). Um estudo concluiu que o uso da maioria dos antibióticos de amplo espectro é provavelmente injustificado e sem necessidade, principalmente no início da internação, já que a incidência de coinfeção é bem baixa (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022)

A Figura 3 elaborada em um estudo mostra as principais causas do grande impacto da infecção por SARS-CoV-2 no aumento da resistência antimicrobiana. As práticas de controle de infecção desempenharam um papel importante no controle das infecções em UTIs durante a pandemia de COVID-19, mas o uso excessivo de antibióticos também pode selecionar bactérias multirresistentes (DA COSTA; LAMAS; SIMVOULIDIS; ESPANHA *et al.*, 2022). A prescrição precoce de antimicrobianos foi indicada como um efeito protetor dos pacientes com COVID-19, mas isso também pode ter desempenhado um papel na tendência positiva da resistência antimicrobiana (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020).

Figura 3 - Impactos do potencial aumento da resistência antimicrobiana em UTIs devido à pandemia de COVID-19.



Fonte: adaptado de (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020)

Foram muitos os desafios vivenciados em uma UTI dedicada ao atendimento de pacientes com COVID-19, onde os profissionais precisaram se adaptar com o cenário de pandemia local para manter os pacientes vivos diante de uma nova doença altamente contagiosa e grave, sem tratamento específico, além dos fluxos e protocolos já estabelecidos para o controle de infecções hospitalares (DA COSTA; LAMAS; SIMVOULIDIS; ESPANHA *et al.*, 2022). A competência dos profissionais da saúde no período de pandemia foi concentrada na COVID-19, causando uma precarização no manejo de bactérias MDR, o que pode afetar ainda mais a prevalência dessas.

Dados mais detalhados sobre infecções bacterianas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva por conta da COVID-19 são urgentemente necessários, tanto para epidemiologia quanto para avaliar seu possível impacto e desfechos. A caracterização dessas coinfeções ou infecções secundárias é essencial para melhorar o tratamento dos hospitalizados críticos, melhorando e simplificando o gerenciamento antimicrobiano (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022). Métodos estratificados para diferenças nos padrões de uso de antibióticos na UTI e enfermarias gerais e a prevalência de bactérias MDR entre amostras clínicas e de vigilância raramente são relatados (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022). No entanto, existem algumas diferenças entre os hospitais. A diferença parece depender do porte de cada hospital e das características dos pacientes internados.

O cenário mundial continua voltado para o uso empírico de antibióticos em pacientes com COVID-19. Alguns estudos mostraram que cerca de 90% dos infectados com coronavírus usaram antibióticos de forma empírica (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

## **6.8 Classes de antimicrobianos mais utilizados**

Em 2017, a classificação AWaRe de antibióticos foi desenvolvida e publicada pelo Comitê de Especialistas da Organização Mundial da Saúde sobre Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais como uma ferramenta para auxiliar no desenvolvimento da administração de antibióticos nos níveis local, nacional e global. A AWaRe classifica os antibióticos em três grupos: acesso, vigilância e reserva (a sigla é composta por *Access*, *Watch* e *Reserve*) especificando quais antimicrobianos usar para infecções de nível mais comuns à

graves, os que precisam ter acesso controlado ou os usados apenas como último recurso, assim como quais devem estar disponíveis em todos os momentos no sistema de saúde (OMS, 2021).

Os antibióticos do grupo de “Acesso” incluem 49 antibióticos que têm atividade contra uma ampla gama de patógenos suscetíveis comumente encontrados e um potencial de resistência menor do que os antibióticos nos outros grupos. Os antibióticos do grupo de “Vigilância” incluem 110 antibióticos que têm maior potencial de resistência. Finalmente, 22 antibióticos do grupo de “Reserva” devem ser considerados antibióticos de último recurso, que devem ser adaptados para pacientes e ambientes altamente específicos, quando todas as alternativas falharam ou não são adequadas (NGUYEN; DO; NGUYEN; TRAN *et al.*, 2020).

Em 2019, a OMS iniciou uma campanha global com o intuito de aumentar o consumo global de antibióticos do grupo Acesso para pelo menos 60% e reduzir o uso dos grupos Vigilância e Reserva, já que apresentam risco de desenvolver e disseminar resistência antimicrobiana. Elevar o uso de antimicrobianos do grupo Acesso reduz o risco de resistência porque eles são de “espectro estreito” (que têm como alvo um microrganismo específico em vez de vários), além de seu custo ser menor já que estão disponíveis em formulações genéricas (OPAS, 2019).

O uso de antibióticos na UTI aumentou ao longo do tempo durante uma análise em um hospital brasileiro. Os autores observaram uma tendência crescente de antibióticos em todas as categorias do grupo AWaRe, onde o grupo “Reserva” se destacou. Porém, o perfil microbiológico não correspondeu ao consumo em questão de frequência. Isso sugere prescrição empírica de antibioticoterapia sem evidências microbiológicas de infecção (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021).

Os carbapenêmicos foram os mais utilizados na UTI, e seu consumo aumentou significativamente (12,1%). O uso de penicilina com inibidores de  $\beta$ -lactamase aumentou também (5,8%). Esses medicamentos pertencem ao grupo de “Vigilância” e “Acesso”, respectivamente (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022).

Já os resultados de outra pesquisa apontaram que 11 dos 65 pacientes (18%) receberam terapia antimicrobiana dentro de 24 horas da admissão na UTI: em 25 pacientes a terapia foi iniciada no pronto-socorro e em 11 pacientes foi iniciada na UTI. Desses, 100% (n = 65) receberam pelo menos dois tipos, sendo o esquema antimicrobiano mais usado o meropenem, seguido de levofloxacina, colistina, linezolida e vancomicina (POURAJAM; KALANTARI;

TALEBZADEH; MELLALI *et al.*, 2022). Sendo o meropenem, a levofloxacina e a vancomicina de “Vigilância”, e a colistina e linezolida da classe “Reserva”.

Uma pesquisa realizada em um hospital terciário no Brasil determinou que a polimixina B (“Reserva”), meropenem e piperacilina + tazobactam (“Vigilância”) foram os antimicrobianos mais utilizados durante a pandemia. As cefalosporinas de segunda geração (“Vigilância”) tiveram um aumento significativo de maio de 2020 a dezembro de 2020. O consumo de azitromicina, do grupo “Vigilância”, aumentou rapidamente. Os autores também encontraram um aumento no consumo de cefalosporinas de primeira geração, fluoroquinolonas e carbapenêmicos (SILVA; SALGADO; LOPES; CASTANHEIRA *et al.*, 2021). Esses já são os antibióticos mais usados no Brasil, segundo estudo que incluiu dados de UTIs, clínicas cirúrgicas e pediatria de um hospital universitário do Sergipe, no Brasil, realizado em 2018 (DA SILVA; DE MENDONÇA; LEÃO; DOS SANTOS *et al.*, 2021).

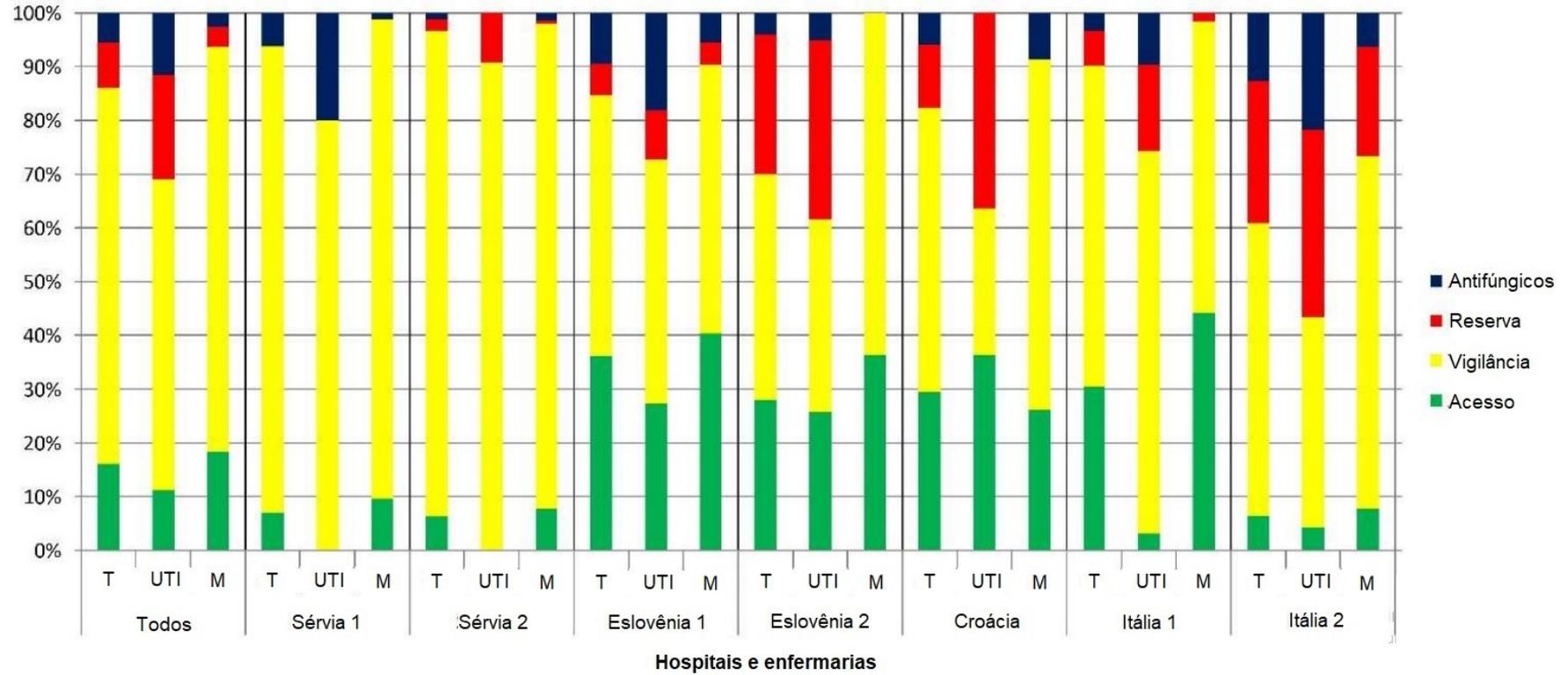
Na China foi realizado um grande estudo multicêntrico onde 58% dos pacientes internados no hospital por COVID-19 receberam antimicrobianos por via intravenosa. Já dois estudos realizados nas cidades chinesas Jiangsu e Wuhan concluíram que antibióticos foram prescritos para quase todos os pacientes. Onde em Wuhan foi relatada antibioticoterapia para 71% de seus pacientes. E em Jiangsu o medicamento moxifloxacino foi mencionado como a escolha mais comum (BEOVIC; DOUSAK; FERREIRA-COIMBRA; NADRAH *et al.*, 2020).

Em um estudo conclui-se que a pneumonia associada à ventilação mecânica foi a principal infecção durante o período pandêmico da COVID-19. Perceberam também um aumento significativo de culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* resistente à polimixina B em comparação à antes da pandemia. Esses isolados foram resistentes à maioria dos antimicrobianos testados, exceto alguns aminoglicosídeos que apresentaram perfil suscetível. Todos eram suscetíveis a ceftazidima + avibactam (GASPAR; FERREIRA; FELICIANO; CAMPOS JÚNIOR *et al.*, 2021).

Os resultados de um estudo que envolveu quatro países europeus e avaliou os antimicrobianos mais utilizados nas UTIs, determinou que os antibióticos do grupo “Reserva” foram prescritos com frequência de 11,6% a 19,3% das prescrições de antimicrobianos nessas unidades. A Figura 4, que foi adaptada do mesmo estudo, foi construída com os demais resultados em forma de gráfico para melhorar o entendimento (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022).

Figura 4 - Uso de antibióticos (de acordo com a classificação AWaRe)

T: todas as unidades; UTI: unidades de terapia intensiva; M: unidades médicas



Fonte: adaptado de (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022)

## 6.9 Programas de gerenciamento antimicrobiano / Antibiotic stewardship programs (ASPs)

Estudar alterações no consumo e resistência de antibióticos em países durante a pandemia da COVID-19 é importante para ampliar as bases de conhecimento e analisar o impacto causado. A vigilância da resistência antimicrobiana é apontada como uma ferramenta importante nos níveis global, nacional e local a fim de desenvolver melhores diretrizes para a terapia antimicrobiana empírica e prevenir a propagação da resistência antimicrobiana (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020). Especialistas da área da saúde propõe que o cenário pandêmico vivido é uma oportunidade para acelerar a efetivação da abordagem Saúde Única (One Health), de modo a auxiliar no enfrentamento da crise de RAM em escala mundial (JEON; JEONG; LEE; PARK *et al.*, 2022).

A implementação de princípios de administração antimicrobiana em pacientes com COVID-19 é urgentemente necessária para mitigar os danos. As iniciativas de gerenciamento antimicrobiano ou programas de gerenciamento antimicrobiano (ASP), são vitais e devem crescer cada vez mais em importância. Esses programas foram inicialmente utilizados em sistemas de saúde como uma forma de otimizar o uso de antibióticos, e o termo "gerenciamento antimicrobiano" foi estabelecido para descrevê-lo (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022). Os programas de administração de antimicrobianos buscam melhorar os resultados dos pacientes, reduzir os custos hospitalares e evitar a resistência aos antibióticos, otimizando os padrões de prescrição desses medicamentos. O gerenciamento de antibióticos é o processo de rastrear e melhorar como os médicos prescrevem antibióticos e como os pacientes os utilizam, além de ser um método importante para reduzir microrganismos resistentes a antibióticos e multirresistentes (BEOVIC; DOUSAK; FERREIRA-COIMBRA; NADRAH *et al.*, 2020).

Para evitar a prescrição excessiva e inadequada de antimicrobianos durante a pandemia, é fundamental seguir sempre que possível as diretrizes locais, nacionais e internacionais. A execução de técnicas diagnósticas adicionais para detectar sepse bacteriana nos pacientes hospitalizados também são imprescindíveis para otimizar uso de antibióticos na UTI (SAADH; KHARSHID; ALADAILAH; ABUNAWAS *et al.*, 2021). Dada a maior incidência de infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 internados em UTI e seu potencial impacto na

mortalidade, deve haver vigilância microbiológica regular e medidas rigorosas de controle de infecção nesses setores (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022).

Alguns autores explicam que entre as ferramentas de gestão mais importantes estão a aplicação de normas nacionais, a construção de uma lista específica de antibióticos, visitas sistemáticas de gestão e treinamentos para profissionais relacionados. A otimização da terapia pode ser alcançada através da avaliação adequada da indicação do antibiótico, da verificação da dose do mesmo e da seleção da duração aceitável do tratamento (SAADH; KHARSHID; ALADAILAH; ABUNAWAS *et al.*, 2021).

No Brasil, O Instituto Brasileiro de Segurança do Paciente (IBSP) é o responsável pelo Brasil *Stewardship* de antimicrobiano, denominado de BRASA. Partindo do princípio que os cuidados de saúde setor público e privado apresentam diferentes estruturas, realidades e desafios, o BRASA tem como o propósito identificar lideranças prestando assistência e cuidados de saúde segundo critérios de segurança do paciente e riscos de adoecimentos, em particular, por infecções e de integrar e gerenciar o uso racional de antimicrobianos nos serviços de saúde a nível nacional (BRASA, 2021),

As equipes de administração antimicrobiana responsáveis por aplicar diretrizes locais devem incentivar os profissionais da saúde prescritores a serem mais rigorosos quanto ao uso de antimicrobianos. Antibióticos não devem ser prescritos rotineiramente a pacientes na admissão sem comprovação ou suspeita de coinfeção bacteriana. Entende-se para pacientes em estado crítico pode ser difícil distinguir entre COVID-19 grave e coinfeção bacteriana, então nesses casos, a amostragem microbiológica deve ser incentivada para orientar ou descontinuar o tratamento antimicrobiano, com base em seus resultados (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022).

A resistência antimicrobiana causa prejuízos de valor elevado, já que as infecções causadas por esses patógenos têm piores desfechos clínicos, aumento do tempo de internação prolongadas e altas taxas de mortalidade (CANTÓ; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020). Esse problema é uma consequência inevitável do uso de antimicrobianos, tornando a administração antimicrobiana uma ferramenta insubstituível na luta contra o aumento da resistência (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022). É essencial manter as práticas de gerenciamento de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19, focando nos princípios estabelecidos de

administração de antibióticos nos setores hospitalares, principalmente nas UTI (SAADH; KHARSHID; ALADAILAH; ABUNAWAS *et al.*, 2021).

Para uma boa administração, a seleção de antibióticos deve ser baseada na epidemiologia local, fatores do paciente e preocupação clínica. A descontinuação precoce deve ser considerada se nenhuma evidência de infecção bacteriana se tornar aparente em termos de sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais e de imagem (DE SANTIS; CORONA; VITALE; NENCINI *et al.*, 2022). Para orientar melhor a prescrição de antimicrobianos e ajustar os programas de AMS, são necessárias mais informações sobre o uso de antimicrobianos em pacientes com COVID-19 de diferentes partes do mundo (PAPST; LUZZATI; CAREVIĆ; TASCINI *et al.*, 2022).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os dados revisados nesse estudo mostram que o uso empírico precoce de antibióticos de amplo espectro é comum em pacientes com COVID-19 e que o padrão de uso de antimicrobianos varia de hospital para hospital. O cenário pandêmico do coronavírus trouxe diversas dificuldades e incertezas para a saúde a nível mundial. Uma nova doença com taxas elevadas de mortalidade, sem tratamento específico, fácil de ser transmitida e que se espalhou pelo mundo rapidamente. A atuação dos profissionais hospitalares foi colocada em prova. Diversas vidas corriam risco todos os dias, desde a dos hospitalizados aos trabalhadores e cuidadores.

Diante dessa situação de pandemia, uma das medidas adotadas foi a busca por informação e registros de outras doenças que chegaram a níveis pandêmicos, como a pandemia do vírus Influenza. Através de dados epidemiológicos locais e mundiais, tentava-se aprender e entender um pouco como o novo coronavírus poderia agir clinicamente. O conhecimento sobre as IRAS e possibilidade do agravamento dos pacientes críticos internados nas UTIs, levou à tomada de certas decisões com intenção de melhorar a saúde dos hospitalizados.

A administração empírica de antimicrobianos para tratamento de coinfeções ou infecções secundárias bacterianas foi utilizada com a intenção de cura dos pacientes. Iniciar a antibioticoterapia apenas com suspeita clínica ou seguir as recomendações e regras de dispensação eram umas das principais questões. O uso generalizado de antibióticos de última

linha foi identificado em alguns ambientes. É necessário que o farmacêutico passe a ser mais criterioso para evitar o aumento da RAM, frente às taxas de coinfeção e infecção secundária baixas observadas nessa revisão.

A prescrição de antibióticos como forma empírica, preventiva, sem confirmação do patógeno em uma grande parte da população, com certeza causou impactos em um dos maiores problemas dos próximos anos, que é a resistência antimicrobiana, como concluiu a revisão de literatura realizada neste trabalho. As taxas de prescrição de antibióticos ultrapassam as taxas de coinfeções e infecções bacterianas comprovadas através de testes laboratoriais. A quantidade de antibioticoterapia empírica foi observada em diversos países no mundo todo, chegando a valores próximos de 90% de tratamento empírico, sendo que por diversas vezes não havia necessidade e só trazia malefícios.

Observou-se um aumento significativo de presença de bactérias multirresistentes, que parece ter relação com a quantidade prescrita de antimicrobianos nos setores críticos. Porém, ainda há necessidade de mais estudos em cada país que reúnam informações sobre a utilização de antibióticos nas UTIs. As diretrizes globais, nacionais e locais sobre o uso de antimicrobianos precisam ser postas mais em evidência e crescer cada vez mais em importância, para que possa ser amenizado o processo de resistência antimicrobiana e otimizado o uso da antibioticoterapia.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELENDA-ALONSO, G. A.-O.; PADULLÉS, A.; ROMBAUTS, A.; GUDIOL, C. *et al.* Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020 Nov; 41(11):1371–2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.381>

ABREU, Joel Antônio Cordeiro de; SILVA, Fabiana Brandão Alves. UMA “ESPADA-DEDOIS-GUMES”: BACTÉRIAS & COVID-19 / A DOUBLE-EDGED SWORD: BACTERIAS & COVID-19. **Brazilian Journal Of Development**, Curitiba, v. 7, p. 53750-53769, maio 2021.

ABU-RUB, L. I.; ABDELRAHMAN, H. A.; JOHAR, A. R. A.; ALHUSSAIN, H. A. *et al.* Antibiotics prescribing in intensive care settings during the covid-19 era: A systematic review. **Antibiotics**, 10, n. 8, 2021.

ARAÚJO, T. G. D.; RIEDER, M. D. M.; KUTCHAK, F. M.; FRANCO FILHO, J. W. Readmissões e óbitos após a alta da UTI: um desafio da terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 25, n. 1, p. 32-38, 2013-03 2013.

BAZAID, A. S.; BARNAWI, H.; QANASH, H.; ALSAIF, G. *et al.* Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance Profiles among Hospitalised COVID-19 Patients. **Microorganisms**, 10, n. 3, 2022.

BEOVIC, B.; DOUSAK, M.; FERREIRA-COIMBRA, J.; NADRAH, K. *et al.* Antibiotic use in patients with COVID-19: A 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 75, n. 11, p. 3386-3390, 2020.

CANTÓ, N., R.; GIJÓN, D.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Antimicrobial resistance in ICUs: An update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current Opinion in Critical Care**, 26, n. 5, p. 433-441, 2020.

CASTRO, R. R. D.; BARBOSA, N. B.; ALVES, T.; NAJBERG, E. Perfil das Internações em Unidades de Terapia Intensiva Adulto na Cidade de Anápolis – Goiás – 2012. **2016**, 5, n. 2, p. 10, 2016-12-01 2016. Saúde Pública; Morbidade; Mortalidade; Terapia intensiva.

CHEDID, M.; WAKED, R.; HADDAD, E.; CHETATA, N. *et al.* Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. **Journal of Infection and Public Health**, 14, n. 5, p. 570-576, 2021/05/01/ 2021.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.** Brasília, 2021. Disponível em:

<[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio\\_DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalar\\_PacienteCovid\\_Capitulo2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalar_PacienteCovid_Capitulo2.pdf)>

COPAJA-CORZO, C.; HUEDA-ZAVALETA, M.; BENITES-ZAPATA, V. A.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Antibiotic use and fatal outcomes among critically ill patients with covid-19 in Tacna, Peru. **Antibiotics**, 10, n. 8, 2021.

CORRÊA, T. A.-O.; MIDEGA, T. A.-O.; TIMENETSKY, K. A.-O.; CORDIOLI, R. A.-O. X. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. n. 2317-6385 (Electronic), 2021.

COSTA, R. L. D.; LAMAS, C. D. C.; SIMVOULIDIS, L. F. N.; ESPANHA, C. A. *et al.* Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 64, 2022 2022.

CUTLER, D. M.; SUMMERS, L. H. The COVID-19 Pandemic and the \$16 Trillion Virus. **JAMA**, 324, n. 15, p. 1495-1496, 2020.

DA COSTA, R. L.; LAMAS, C. D. C.; SIMVOULIDIS, L. F. N.; ESPANHA, C. A. *et al.* Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, 64, 2022.

DA SILVA, Lucélia Maria Carneiro; ARAÚJO, Jeorgio Leão. Atuação do Farmacêutico clínico e comunitário frente a pandemia da COVID-19. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e684974856-e684974856, 2020.

DA SILVA, R. M. R.; DE MENDONÇA, S. C. B.; LEÃO, I. N.; DOS SANTOS, Q. N. *et al.* Use of monitoring indicators in hospital management of antimicrobials. **BMC Infectious Diseases**, 21, n. 1, p. 827, 2021/08/17 2021.

DE SANTIS, V.; CORONA, A.; VITALE, D.; NENCINI, C. *et al.* Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. **Infection**, 50, n. 1, p. 139-148, 2022.

GASPAR, G. G.; FERREIRA, L. R.; FELICIANO, C. S.; CAMPOS JÚNIOR, C. P. *et al.* Pre- and post-covid-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 54, 2021.

GHIRALDELLI, Daniel; NASCIMENTO, Gabriela Moretto do; VENÂNCIO, Felipe Neri Nunes; CALIL, Sarah Russo; ZANATTA, Aline Bedin; CASTRO, Cristiane Pereira de; GOMES, Luis Eduardo Miani. O uso de indicadores de infecção em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 6924, 22 abr. 2021. Revista Eletronica Acervo Saude. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e6924.2021>.

GONÇALVES MENEGUETI, M.; AUXILIADORA-MARTINS, M.; MARIN DA SILVA CANINI, S. R.; BASILE-FILHO, A. *et al.* INFECÇÃO URINÁRIA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UM INDICADOR DE PROCESSO PARA PREVENÇÃO. **Rev Rene**, 13, n. 3, p. 632-638, 2012.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUESPE, I. A.; MARCO, A.; PRADO, E.; BISSO, I. C. *et al.* Modificações no manejo e desfechos clínicos de pacientes críticos sem COVID-19 durante a pandemia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 33, n. 1, p. 68-74, 2021-01 2021.

JEON, K.; JEONG, S.; LEE, N.; PARK, M. J. *et al.* Impact of COVID-19 on Antimicrobial Consumption and Spread of Multidrug-Resistance in Bacterial Infections. **Antibiotics**, 11, n. 4, 2022.

KLEIN, E. Y.; MONTEFORTE, B.; GUPTA, A.; JIANG, W. *et al.* The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. n. 1750-2659 (Electronic).

LAI, C.-C.; YU, W.-L. The COVID-19 pandemic and tuberculosis in Taiwan. **Journal of Infection**, 81, n. 2, p. e159-e161, 2020.

MAINARDI, Emily Macedo; LIMA, Ana Caroline Carneiro; PEREIRA, Carolina Veiga; VIVEIROS, Máira Chaves de; SILVA, Paola Katherine Esteves da; BRAGA, Sidney de Assis da Serra. Protocolo de reabilitação cardiorrespiratória no paciente pós-covid: relato de experiência / protocol of cardiorespiratory rehabilitation in the post-covid patient. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1049-1052, 2021. **Brazilian Journal of Health Review**. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n1-092>.

Ministério da Saúde. BRASA - BRASIL STEWARDSHIP DE ANTIMICROBIANOS. 2021. Disponível em: <https://segurancadopaciente.com.br/brasa/o-programa/>

Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. 2022.

MORETTO, F.; SIXT, T.; DEVILLIERS, H.; ABDALLAHOU, M. *et al.* Is there a need to widely prescribe antibiotics in patients hospitalized with COVID-19? n. 1878-3511 (Electronic).

NGUYEN, N. V.; DO, N. T. T.; NGUYEN, C. T. K.; TRAN, T. K. *et al.* Community-level consumption of antibiotics according to the AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification in rural Vietnam. **JAC-Antimicrobial Resistance**, 2, n. 3, p. dlaa048, 2020.

NORI, P. A.-O.; COWMAN, K.; CHEN, V.; BARTASH, R. *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. n. 1559-6834 (Electronic).

OMS - Organização Mundial da Saúde. **2021 AWaRe classification**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

OMS - Organização Mundial da Saúde. **No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant Infections**. Report to the secretary-general of the United Nations. Abril 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>

OLIVEIRA, Alessa Neves de. AUTOMEDICAÇÃO NA PANDEMIA: Uma revisão da literatura. 2021. 38 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Centro Universitário Ages, Paripiranga, 2021.

OLIVEIRA, F. J. G. D.; CAETANO, J. A.; SILVA, V. M. D.; ALMEIDA, P. C. D. *et al.* USE OF CLINICAL INDICATORS IN THE EVALUATION OF PREVENTION AND CONTROL PRACTICES FOR BLOODSTREAM INFECTION. **Texto & Contexto - Enfermagem**, 24, n. 4, p. 1018-1026, 2015-12 2015.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Histórico da pandemia de COVID-19: histórico da pandemia de covid-19**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 01 fev. 2022.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **OMS oferece ferramenta e estabelece meta para acelerar ações contra resistência antimicrobiana**. 2019. Disponível em: <https://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/46475#:~:text=A%20AWaRe%20classifica%20os%20antibióticos,e%20usadas%20apenas%20como%20último>

PAPST, L.; LUZZATI, R.; CAREVIĆ, B.; TASCINI, C. *et al.* Antimicrobial Use in Hospitalised Patients with COVID-19: An International Multicentre Point-Prevalence Study. **Antibiotics**, 11, n. 2, 2022.

PAULA, H. S. C.; SANTIAGO, S. B.; ARAÚJO, L. A.; PEDROSO, C. F. *et al.* An overview on the current available treatment for COVID-19 and the impact of antibiotic administration during the pandemic. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 55, 2022 2022.

PAULA, Karen Barea de. **Prescrição de antimicrobianos em um Município do Sul do Brasil : um estudo retrospectivo em um corte temporal**. 2020. 84 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

PETTEYS, M. M.; MEDARIS, L. A.; WILLIAMSON, J. E.; SOMAN, R. S. *et al.* Outcomes and antibiotic use in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) admitted to an intensive care unit. **Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology**, 2, n. 1, 2022.

PILAU, Raquel. **Atuação do Farmacêutico Clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto**. 2012. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [Porto Alegre], 2012.

PILECCO, F. B.; COELHO, C. G.; FERNANDES, Q. H. R. F.; SILVEIRA, I. H. *et al.* O efeito da testagem laboratorial nos indicadores de acompanhamento da COVID-19: uma análise dos 50 países com maior número de casos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 30, 2021.

POURAJAM, S.; KALANTARI, E.; TALEBZADEH, H.; MELLALI, H. *et al.* Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic Hospital in Iran During the First Wave of the Pandemic. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 12, 2022.

REZENDE, Vanessa Pereira. ATENDIMENTO AO COVID-19 NO HOSPITAL E PRONTO SOCORRO, EM MANAUS-AM. **Revista Gets**, v. 4, p. 123-140, jul. 2021.

SAADH, M. J.; KHARSHID, A. M.; ALADAILAH, H. K.; ABUNAWAS, S. *et al.* Antibiotic stewardship in ICU during covid-19. **Pharmacologyonline**, 3, p. 2032-2039, 2021.

SILVA, A. R. O.; SALGADO, D. R.; LOPES, L. P. N.; CASTANHEIRA, D. *et al.* Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. **Frontiers in Pharmacology**, 12, 2021-December-10 2021. Original Research.

SILVA, Rittiela Rocha da; PINHEIRO, Fernando Augusto; CARVALHO, Ariane Cristina de Melo; OLIVEIRA, Caio Alves Barbosa de; LIMA, Emilly Karine Ventura de; CAVALCANTE, Aline Brito Lira; POSSO, Priscila Nayara Vasconcelos; BONFÁ, Andreska Lara Silva; SOUZA, Jéssica dos Santos. Prevalência de readmissões após alta em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital do interior de Rondônia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [S.L.], n. 42, p. 2871, 5 mar. 2020. **Revista Eletronica Acervo Saude**. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e2871.2020>.

SUN, L.; SHEN, L.; FAN, J.; GU, F. *et al.* Clinical features of patients with coronavirus disease 2019 from a designated hospital in Beijing, China. **Journal of Medical Virology**, 92, n. 10, p. 2055-2066, 2020.

TEICH, V. D.; KLAJNER, S.; ALMEIDA, F. A. S. D.; DANTAS, A. C. B. *et al.* Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. **Einstein (São Paulo)**, 18, 2020 2020.

UNESP (ed.). **TIPOS DE REVISÃO DE LITERATURA**. Botucatu: Faculdade de Ciências Agrônômicas, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 1 jan. 2021.

UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 56, 2020 2020.

VELLANO, P. O.; PAIVA, M. J. M. D. The use of antimicrobial agents in COVID-19 and infections: what we know. **Research, Society and Development**, 9, n. 9, p. e841997245, 09/09 2020.

VIANA, Stéphanie de Souza Costa; ARANTES, Tiago; RIBEIRO, Sabrina Corrêa da Costa. Interventions of the clinical pharmacist in an Intermediate Care Unit for elderly patients. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 283-288, set. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082017ao3894>.

WAN, S.; XIANG, Y.; FANG, W.; ZHENG, Y. *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. **Journal of Medical Virology**, 92, n. 7, p. 797-806, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, 382, n. 8, p. 727-733, Feb 20 2020.