

USO MASSIVO DE ANTIBIÓTICOS NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19 E RESISTÊNCIA BACTERIANA: REVISÃO DE LITERATURA

MASSIVE USE OF ANTIBIOTICS IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AND BACTERIAL RESISTANCE: LITERATURE REVIEW

ALLEF DAVID TORRES¹
ANDERSON FELIPE DA SILVA SANTOS²
ANA PAULA FERNANDES DA SILVA³

RESUMO

Covid-19 é uma doença altamente contagiosa provocada por um coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). O vírus emergiu ao final de 2019 sendo, foi caracterizada pela OMS Organização Mundial Da Saúde o estado pandêmico da doença em março de 2020. A pandemia causada pelo covid-19 trouxe mudanças sociais, econômicas, culturais e políticas de todo o mundo. Por causa desses efeitos, houve uma corrida na comunidade científica em busca de drogas eficazes contra a infecção viral. A maioria dos infectados é assintomática ou apresenta sintomas leves a moderados, semelhante a um estado gripal. Parte dos pacientes, porém, desenvolvem a síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), com comprometimento das funções pulmonares; nos casos em que há suspeita de infecção bacteriana oportunista, é preconizado o uso de antibióticos. O uso destes medicamentos, porém, cresceu de maneira alarmante durante o período pandêmico, inclusive em situações em que não são recomendados. Com isso, acelera-se o risco de resistência bacteriana, uma vez que o uso indiscriminado dessas drogas é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo.

Palavras-chave: Covid-19; Resistência bacteriana; Antibióticos.

ABSTRACT

Covid-19 is a highly contagious disease caused by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The virus emerged at the end of 2019 and the WHO World Health Organization characterized the pandemic state of the disease in March 2020. The pandemic caused by covid-19 has brought social, economic, cultural and political changes around the world. Because of these effects, there was a rush in the scientific community to find effective drugs against viral infection. Most of those infected are asymptomatic or have mild to moderate symptoms, similar to a flu-like state. Some patients, however, develop Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), with impairment of pulmonary functions; in cases where there is a suspicion of opportunistic bacterial infection, the use of antibiotics is recommended. The use of these drugs, however, grew alarmingly during the pandemic period, including in situations where they are not recommended. As a result, the risk of bacterial resistance is accelerated, since the indiscriminate use of these drugs is one of the biggest public health problems in the world.

Keywords: Covid-19; Bacterial resistance; Antibiotics.

¹Concluinte do curso de Bacharelado em Farmácia da Unifacol; E-mail: allefd.torres@unifacol.edu.br

²Biólogo. Mestre em Patologia. Professor do Instituto Federal de Pernambuco; E-mail: anderson.santos@garanhuns.ifpe.edu.br

³Docente Unifacol (Patologia, Farmacotécnica II e TCC), Farmacêutica CRF-PE 05415, Mestre em Patologia (POSPAT/UFPE), Doutora em Biologia Aplicada à Saúde (LIKA/UFPE), Grupo de Pesquisa em Processos Patológicos Gerais (GP3), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); E-mail: paulaf.silva@unifacol.edu.br

1 INTRODUÇÃO

No início de dezembro de 2019, o mundo foi surpreendido pela emergência de uma nova doença causada por um vírus, identificado pela primeira vez em Wuhan, China. Tratava-se de um novo membro da família *Coronaviridae* capaz de gerar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), semelhante a um vírus descrito também na China em 2003 (Sars-Cov), esse vírus passou, portanto, a ser chamado de Sars-Cov-2 e a doença por ele causada Covid-19, em referência ao ano em que o primeiro caso foi identificado (UZUNIAN, 2020).

O vírus de transmissão respiratória rapidamente se espalhou pelo mundo, tornando-se uma ameaça global. Em março de 2020, a OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou o estado pandêmico da doença (FREITAS *et al.*, 2020).

Os números oficiais das agências de checagem revelam que até o momento, o vírus já infectou mais de 462 milhões de pessoas no mundo, levando a 6.055.959 vítimas fatais (JHU, 2022). No Brasil, segundo dados públicos divulgados diariamente pelo Ministério da Saúde, foram confirmados 29,5 milhões de infecções e assustadores 660 mil mortos (BRASIL, 2022, dados atualizados em 11 mai. 2022, no endereço <https://covid.saude.gov.br/>).

As manifestações clínicas da infecção por SARS-Cov-2 englobam desde a infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior até quadros graves de pneumonia, acompanhada de insuficiência respiratória, que pode levar o paciente a óbito em poucos dias (VELLANO, 2020).

Com o avanço da doença, que se espalhou rapidamente pela alta transmissibilidade do vírus, o mundo se deparou com a inexistência de planos de contingência e protocolos de tratamentos contra a COVID-19 (GUERRA, 2020). Diversos medicamentos passaram a ser testados mundo afora, dentre os quais a hidroxicloroquina, cloroquina e ivermectina, todos com baixíssima eficácia para o tratamento da infecção (ENOCHI *et al.*, 2021). Os primeiros fármacos antivirais com ação comprovada contra o Coronavírus vieram a ser autorizados pelas principais autoridades sanitárias do mundo apenas nos últimos meses, dentre os quais o remdesivir (FREDIANSYAH *et al.*, 2021; ENOCHI *et al.*, 2021).

As recomendações sobre o uso de antibióticos em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 variam de acordo com o país. Muitos documentos de

orientação recomendam tratamento antibiótico apenas para pacientes com COVID-19 e suspeita de infecção bacteriana secundária (BRASIL, 2021). O uso inadequado de antibióticos como medida preventiva no tratamento de Covid-19 ou uso em situações em que sejam desnecessários pode ser um grande fator que gere resistência de bactérias a estes medicamentos (VELLANO, 2020).

A resistência aos antibióticos é um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. O uso impróprio de antibióticos ocorre em larga escala na saúde humana e veterinária, estando esses medicamentos no topo da lista de prescrições (LIMA *et al.*, 2017).

Quando um grupo de bactérias é exposto aos antibacterianos, há uma forte pressão seletiva, ou seja, as mais susceptíveis morrem, mas algumas sobrevivem e continuam a se reproduzir, desenvolvendo uma nova população bacteriana, agora resistente aos medicamentos. Esse mecanismo ocorre naturalmente, mas o uso abusivo de antibióticos acelera o surgimento dessas chamadas superbactérias (BATALHA, 2019).

Considerando que a antibioticoterapia faz parte do protocolo de tratamento da COVID-19 e os futuros malefícios do uso massivo desses medicamentos, o objetivo desse estudo é debruçar-se sobre o tema da resistência bacteriana a antibióticos e seus mecanismos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa. A pesquisa foi conduzida em livros, documentos oficiais do Ministério da Saúde e bases de dados eletrônicas de artigos científicos. Para seleção dos descritores a serem utilizados nesse estudo, foi realizada uma pesquisa no Decs (Descritores em Ciências da Saúde). Os descritores selecionados foram coronavírus e farmacorresistência bacteriana associados a outros termos livres como epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento. Os descritores foram pesquisados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico.

A partir dos resultados encontrados, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, ano de publicação entre

2019 e 2022 (período da pandemia de Sars-CoV-2), idioma (português e inglês) e excluídos artigos que não condizem com o tema após leitura dos títulos e resumos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sars-Cov-2 e Covid-19

A covid-19 é uma infecção respiratória causada pelo Sars-Cov-2 nome recomendado pelo comitê internacional de taxonomia viral, pertencendo à família Coronaviridae, que emergiu no final de 2019 em Wuhan, na China. Semelhante a um vírus descrito anteriormente também na China, em 2003, capaz de causar Síndrome Aguda Grave (SARS), passou a ser chamado de SARS-CoV-2 (UZUNIAN, 2020).

A infecção rapidamente espalhou-se pelo globo e, em março de 2020, a OMS (Organização Mundial de Saúde), declarou estado pandêmico da doença, criando uma verdadeira corrida contra o tempo na comunidade científica por formas de transmissão, prevenção e tratamento. (FREITAS *et al.*, 2020).

3.1.1 Estrutura viral

O Sars-cov-2 é um vírus da família Coronaviridae que usa RNA de fita simples como seu material genético. A fita de RNA de sentido positivo contém cerca de 30 mil nucleotídeos e é circulando por uma cápsula de lipoproteína, na qual está presente a proteína spike ou proteína S, que se liga fortemente aos receptores ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2), comumente expressos em células pulmonares humanas. (NOGUEIRA & SILVA, 2020).

3.1.2 Dados epidemiológicos

Em maio de 2022 já tinham sido registrados 491.061.626 milhões de casos e 6.152.325 milhões de mortes no mundo (John Hopkins University (JHU) Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> Consultado em: 16 mar. de 2022). No Brasil foram registrados no mesmo período, segundo dados do Ministério da Saúde, 30.594.388 milhões de casos e 664.390 mortes pela Covid-19. A região Nordeste responde a 19,28% dos óbitos, sendo o estado de Pernambuco responsável por 21.645 dos óbitos. (BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus - BRASIL. endereço https://covid.saude.gov.br/_2022, dados atualizados em 11/05/22,).

3.1.3 Manifestações da doença

A apresentação dos sintomas respiratórios está relacionada à invasão celular pelo vírus, que infecta as células do trato respiratório através do receptor ECA-2. O vírus se replica inicialmente na mucosa do trato respiratório superior, podendo avançar para o restante do sistema respiratório. A infecção por SARS-CoV-2 desencadeia dano ou morte celular, induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e leva à hipercitocinemia (UZUNIAN, 2020).

Além disso, a lesão pulmonar aguda está associada à diminuição dos receptores ECA-2, o que pode levar à desregulação do sistema renina-angiotensina, exacerbando a inflamação. Ademais, o vírus não se limita à infecção do sistema respiratório, podendo ocasionar danos em outros órgãos e sistemas (SANTOS NETO *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 incluem desde infecções assintomáticas, um quadro semelhante a uma virose, até os quadros clínicos mais graves, que exigem intubação e terapia intensiva (GUAN *et al.*, 2020).

Os sintomas mais comuns são tosse, febre e fadiga, coriza, dor de garganta, dor de cabeça e diarreia, perda de olfato e paladar. Cansaço ou dificuldade de respirar são um sinal da necessidade de procurar os serviços médicos com urgência, pois podem estar associados a comprometimento das funções pulmonares (VELLANO, 2020; MOREIRA, 2021).

3.1.4 Diagnóstico

A confirmação laboratorial da doença é necessária sempre que houver caso suspeito de COVID-19. É fundamental para mapear os casos, isolar os pacientes e traçar estratégias terapêuticas. Apesar disso, nunca tivemos políticas sérias de testagem em massa no país (MOREIRA, 2021).

O teste de transcriptase reversa da "reação em cadeia da polimerase" (RT-PCR) de amostras de swab nasal e orofaríngeo, continua sendo o principal método para diagnosticar o COVID-19, o "padrão ouro" (SANTOS NETO *et al.*, 2021). Consiste em detectar o material genético do vírus na amostra coletada do paciente, com alta sensibilidade (CHAN *et al.*, 2021).

Kits de teste imunocromatográficos (testes rápidos) para detecção de anticorpos - IgM e IgG - contra o vírus também são utilizados em larga escala, não demandando profissionais qualificados para interpretação do resultado, embora apresente baixa sensibilidade, uma vez que há um período necessário para que o sistema imune produza anticorpos (SANTOS NETO *et al.*, 2021).

Os exames de sangue também são importantes aliados no acompanhamento do paciente. Alterações no leucograma (linfocitopenia), na série plaquetária (plaquetopenia), fibrinolíticas (aumento dos níveis de dímero D, um marcador de hipercoagulação sanguínea) têm sido amplamente relatadas (ZHANG *et al.*, 2020). Marcadores hepáticos, renais e inflamatórios também devem ser monitorados (SANTOS NETO *et al.*, 2021).

Vale destacar também que os métodos de imagem têm sido amplamente utilizados na investigação de pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19, com foco em radiografia de tórax e tomografia computadorizada, que têm desempenhado um papel importante na detecção e manejo da doença (BEZERRA *et al.*, 2020).

3.1.5 Tratamento

Baseando nas evidências atualmente disponíveis, nos concentraremos nos medicamentos candidatos mais promissores que estão sendo avaliados em humanos infectados com SARS-CoV-2 visando reduzir a mortalidade e progressão da doença com objetivo mundialmente desde a descoberta do SARS-CoV-2, é conter o surto, correndo contra o tempo investindo esforços para impedir o surto, medicamentos antivirais estão sendo testados para combater o vírus. (SPINNER *et al.*, 2020).

O Remdesivir é "um pró-fármaco seu metabólito ativo inibe os nucleotídeos da RNA polimerase viral dependente de RNA virais, requer administração intravenosa, uma enzima estruturalmente conservada com um papel fundamental na replicação de vários vírus, foi um medicamento desenvolvido para tratar o Ebola, mas não demonstrou eficácia, e seus testes foram interrompidos por apresentar uma taxa de mortalidade maior que o tratamento utilizado (MALEKZADEH, R., *et al.*, 2020).

Sabendo que é um inibidor da transcriptase reversa, análogo nucleosídeo da adenosina, sendo administrado ocorrendo uma inclusão no material genético do vírus que está sendo produzido, desta forma foi considerado um fármaco de potencial alto para o tratamento do SARS-Cov-2, com isso foi permitido a autorização para o uso emergencial pela FDA (WANG *et al.*; 2020).

O Ritonavir segundo Katzung (2017), é inibidor da enzima CYP3A que, por sua vez metaboliza o ritonavir/lopinavir, essa inibição permite uma maior exposição, garantindo uma melhor atuação no organismo.

Podendo usar combinações de fármacos a fim de trazer uma resposta melhor ao tratamento farmacológico, sendo capaz de levar a diminuição de efeitos colaterais, sendo uma abordagem ideal (BRUNTON, 2012).

Durante o ciclo de vida do vírus de RNA, o RNAm é traduzido em duas poliproteínas bioquimicamente inertes, convertedoras poliproteínas em proteínas estruturais funcionando pela clivagem nas posições apropriadas, sabendo que as proteases virais se trata de um bom alvo terapêutico, presentes nas células do hospedeiro (RANG *et al.*, 2016).

3.2 Resistência bacteriana

3.2.1 Conceito

As bactérias são organismos unicelulares que não possuem núcleo definido nem organelas membranosas. Foram visualizadas pela primeira vez em 1674 pelo pesquisador Van Leeuwenhoek, conhecido pelas suas contribuições para melhoria do microscópio, após a invenção do primeiro microscópio. (LIMA *et al*, 2017). Robert Koch em seus experimentos identificou a hipótese de microorganismos causadores de doenças responsáveis pela tuberculose, febre tifóide e cólera. (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

A descoberta dos antibióticos, medicamentos com ação anti-bacteriana, deu-se ao acaso. No ano de 1928, o pesquisador Alexander Fleming isolou a penicilina, que contribuiu para o controle de infecção bacteriana, curando milhares de pessoas. O pesquisador estava estudando bactérias do gênero *Staphylococcus aureus* e, com o passar do tempo, percebeu que sua amostra tinha sido contaminada por algum tipo de fungo que impedia o crescimento das bactérias ao seu redor. Após analisar sua descoberta, descobriu que se tratava de um fungo do gênero *Penicillium*, surgindo nesse momento o mais famoso antibiótico da história. (PEREIRA & PITA, 2005).

Os antibióticos apresentam baixo peso molecular e, por não serem protéicos, não são suscetíveis à clivagem por proteases, apresentando boa resistência às enzimas do trato gastrointestinal e boa seletividade a alvos bacterianos, distintos de estruturas análogas nas células eucarióticas (BARBOSA *et al*, 2018).

Os antibióticos são essenciais para a medicina, tornando possíveis procedimentos invasivos como cirurgias, transplantes, partos prematuros e terapias citotóxicas para o câncer, e aumentando a expectativa de vida humana ao combater as mais importantes doenças infecciosas que antes assolavam as populações (COSTA & JUNIOR, 2017).

3.2.2 Mecanismos de ação dos antibióticos

Os primeiros antibióticos são substâncias produzidas por diferentes tipos de microrganismos que inibem o desenvolvimento de outros microrganismos, para que sejam eficazes, sua concentração no local da infecção deve ser precisa, demonstrando inibição do crescimento bacteriano. Além de impedir a multiplicação das bactérias, outros antibióticos podem causar a morte celular (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

a) Inibição da síntese da parede celular

A parede celular das bactérias é formada por peptidoglicanos, que é mobilizado por uma enzima chamada transpeptidase. Os antibióticos inibem a formação do peptidoglicano, enfraquecendo a parede celular e causando a lise celular bacteriana.

Os beta-lactâmicos inibem a transpeptidação e previnem a produção de peptidoglicanos, que impede a atividade de várias enzimas que contribuem para a síntese, por sua eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Atualmente é a classe mais prescrita. Penicilinas e cefalosporinas inibem as principais enzimas e formações do peptidoglicanos (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

Os carbapenems possuem amplo espectro e as monobactâmicos atuam em bactérias gram negativas. A bacitracina bloqueia a transição do pirofosfato-bactoprenol em fosfoctoprenol em bactérias Gram-positivas, e os glicopeptídeos obstruem a sinapse da membrana celular em uma ligação entre as extremidades, impedindo o alongamento dos peptídeoglicanos (COSTA & JUNIOR, 2017).

b) Ataque à integridade da membrana citoplasmática bacteriana

Apesar de a membrana celular bacteriana também ser formada por uma bicamada de fosfolípídeos e proteínas, sua composição é diferente das membranas

eucarióticas e, portanto, constitui-se um alvo para ação de medicamentos (BARBOSA *et al.*, 2018).

Drogas que podem ser usadas como exemplos são as polimixinas que são moléculas tensoativas podendo interagir com moléculas de polissacarídeos, na membrana externa, retirando cálcio e magnésio necessário para equilibrar a membrana, alterando sua permeabilidade, causando vazamento e perda de conteúdo intracelular. (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

c) **Inibição da síntese proteica nos ribossomos**

A síntese proteica acontece em todas as células eucarióticas e procarióticas, porém os ribossomos 70S são exclusivos das células procarióticas (BARBOSA *et al.*, 2018). Os antibióticos inibidores fazem uma ligação seletiva a uma das subunidades destes ribossomos, impedindo a síntese proteica, evitando a proliferação bacteriana, por impedir inúmeras vias metabólicas. Pertencem a essa classe o clorafenicol, a eritromicina, a estreptomicina e as tetraciclinas (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

d) **Alteração na síntese dos ácidos nucleicos**

Antibióticos que possuem esse mecanismo de ação são quinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina. Inibem as enzimas girase e topoisomerase IV, que desempenham um papel na replicação do DNA, interrompendo o crescimento bacteriano, e podendo também impedindo a síntese de mRNA e consequentemente a de proteínas. (COSTA & JUNIOR, 2017).

3.2.3 Resistência bacteriana

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que no ano de 2050, caso não se tomem ações efetivas de controle, 10 milhões de pessoas irão morrer por ano por infecções por microrganismos resistentes, superando o número de mortes causadas por câncer (atuais 8 milhões/ano). O número de mortes anuais atualmente gira em torno de 700 mil (BATALHA, 2019).

Apesar de a resistência microbiana ocorrer de maneira normal, o uso inadequado de fármacos tem agravado o problema (BATALHA *et al*, 2019). Os antibióticos estão no topo da lista de medicamentos mais prescritos em matéria de saúde humana e veterinária, sendo este um dos maiores problemas de saúde pública no mundo (LIMA *et al*, 2017). A administração de qualquer medicamento exige o adequado julgamento sobre seus riscos e benefícios, o chamado índice terapêutico (TORTORA, 2017).

Diversos fatores que contribuem para o aumento do uso de antimicrobianos são altos números de farmácias e drogarias, venda de antibióticos sem receitas médicas, dúvidas nas dosagens, tempo de tratamento e diagnósticos inadequados (LIMA *et al*, 2017). Em países menos desenvolvidos o problema é mais grave, devido à baixa qualificação de profissionais, ao uso sem prescrição, ao uso para outras finalidades (como dores de cabeça), além do uso de medicamentos vencidos ou adulterados (TORTORA, 2017).

Hoje, no entanto, a produção de antibióticos encontra-se bastante reduzida em relação à velocidade com que as bactérias multirresistentes têm emergido (BATALHA, 2019).

A resistência dos microrganismos ocorre por duas formas: natural e adquirida. A primeira, também conhecida como resistência natural, é uma característica específica que algumas espécies possuem antes mesmo de serem expostas aos antibióticos. A segunda situação ocorre quando uma mutação produz uma cepa resistente ou pela transmissão de material genético de outras bactérias que se tornaram resistentes (TRAVASSOS & MIRANDA, 2010).

A resistência adquirida pode ser derivada de quatro mecanismos: bombas de fluxo (que eliminam a droga do microrganismo), inativação por enzimas, alteração química do alvo do fármaco ou vias metabólicas alternativas (BARBOSA *et al*, 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente a pandemia em que vivemos causada pelo novo coronavírus, mudou a vida de todos, trazendo impactos sociais, econômicos, culturais e políticos em todo o mundo. Causando mudanças no convívio social, fez-nos aprender a viver no “novo normal”. Também nos trouxe evidências da necessidade de investimento governamental na ciência e saúde pública, incluindo o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes.

A propagação intensa de informações incorretas nos alerta para importância de comunicação em saúde. É necessário que as pessoas sejam instruídas a distinguir as fontes de conteúdo seguros, especialmente quando essas informações sobre tratamentos medicamentosos põem em risco não somente o indivíduo que se automedica, mas toda a sociedade. Faz-se necessário também um controle mais rigoroso das informações que circulam nas redes sociais, pois estas provaram ser capazes de levar as pessoas à morte.

O uso inadequado de antibióticos é um grave problema de saúde pública. Ao seguir a indicação de pessoas não capacitadas, ou confiando em si mesmo em busca de aliviar seus sintomas, sem a orientação do profissional de saúde, há o risco de sofrer reações adversas e interações medicamentosas, bem como acelerar o processo natural de resistência bacteriana a estes medicamentos. Os profissionais prescritores e de estabelecimentos de dispensação de drogas antibióticas precisam ser sensibilizados para a questão da resistência bacteriana, bem como os órgãos de fiscalização aumentar o controle na venda destes medicamentos.

A pandemia permanece desafiando os profissionais de saúde, sendo necessário ampliar os serviços de saúde oferecidos à população, bem como assegurar medidas eficientes de prevenção de contágio, uma vez que o vírus já se mostrou ser bem mutável e as atuais vacinas podem não proteger contra eventuais cepas que venham a surgir. O profissional farmacêutico precisa estar atento quanto à extensão dos prazos das receitas médicas, para se ter um controle maior sobre a prescrição e venda de antibióticos, bem como orientar adequadamente os pacientes sobre o correto seguimento do esquema terapêutico estabelecido. Atitudes assim poderão proteger a humanidade nas e das próximas pandemias.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, H.R.; GOMEZ, J.G.C; TORRES, B.B. **Microbiologia básica: Bacteriologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

BATALHA, E. Antibióticos sob ameaça. **Radis**, Rio Janeiro, n. 203, p.26-29, 2019.

BEZERRA. V. L. *et al.* SARS-CoV-2 como agente causador da COVID-19: Epidemiologia, características genéticas, manifestações clínicas, diagnóstico e possíveis tratamentos. **Brazilian Journal of health Review**, v. 3, n. 4, p. 8452-8467 jul./ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus Brasil**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/> Acessado em 16 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O Tratamento Farmacológico do Paciente Adulto Hospitalizado com Covid-19**. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes/tecnicas/recomendacoes/tto_farmacologico_pacienteadultohospitalizado_covid19_18052021.pdf Acesso em: 16 mar. 2022.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CHAN, J. F. W. *et al.* Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19 - RdRp/Hel real-time reverse transcription - PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n.5, p. 1-10, 2020.

COSTA. P. L. A.; JUNIOR. S. C. A. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

ENOCHI, Yuki *et al.* Remdesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 81-82, 2021.

FREDIANSYAH, Andri *et al.* Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 9, p. 123-127, 2021.

FREITAS, A. R. R. *et al.* **Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n.2, p.1-5, 2020.

GUAN, Wei-jie *et al.* **Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.** *New England journal of medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUERRA, F. M. **Do in vitro ao in vivo: a eficácia da cloroquina no tratamento da COVID-19.** *Journal of Evidence-Based Healthcare*, v. 2, n. 1, p. 106-111, 2020.

JOHN HOPKINS UNIVERSITY (JHU). **Covid-19 Dashboard by Center for System Sciences and Egnineering (CCSE) at John Hopkins University (JHU).** Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> Consultado em: 16 mar. 2022.

KATZUNG (2017) KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 13ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2017.

LIMA, C. C. *et al.* **Mecanismo de Resistência Bacteriana Frente aos Fármacos: uma revisão.** *CuidArte Enfermagem*, v. 11, n.1, p. 105-113, 2017.

MALEKZADEH, R. *et al.* **Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: a prospective open-label uncontrolled multicenter trial.** *International Immunopharmacology*, [S.L.], v. 89, p. 1-10, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107102>.

MOREIRA, R.S. **Análises de classes latentes dos sintomas relacionados à COVID-19 no Brasil: resultados da PNAD-COVID19.** *Cad. Saúde Pública*, v. 37, n. 1, p. 1-14, 2021.

NOGUEIRA. D. V. J.; SILVA. M. C. **Conhecendo a Origem do Sars-cov-2 (covid 19).** *Revista Saúde e Meio Ambiente – Resma, Três Lagoas*, v. 11, n. 2, p. 115-124, 2020.

PEREIRA. A. L.; PITA. R. J. **ALEXANDER FLEMING (1881-1955) Da descoberta da penicilina (1928) ao Prêmio Nobel (1945).** *Revista da Faculdade de Letras Histórias*, v. 6, p. 129-15, 2005.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 1493.

SANTOS NETO, A.G. *et al.* **COVID-19: Metodologias de diagnóstico.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, p. 1-15, 2021.

SPINNER, C. D. *et al.* **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at Days in Patients With Moderate COVID-19.** *Jama*, [S.L.], v. 324, n. 11, p. 1048, 15 set. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.16349>.

TEIXEIRA, R. A. *et al.* RESISTÊNCIA BACTERIANA RELACIONADA AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS. **Revista Saúde em Foco**, n. 11, p.853-875, 2019.

TORTORA, G. J. **Microbiologia**. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRAVASSOS. O. I.; MIRANDA V. C. K. RESISTÊNCIA BACTERIANA COMO CONSEQUÊNCIA DO USO INADEQUADO DE ANTIBIÓTICOS. **Infarma**, v.22, n. 5/6, p.54-59, 2010.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J BrasPatolMedLab**,v. 56, p. 1-4, 2020.

VELLANO, P. O.; PAIVA, M. J. M. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. 1-18, 2020.

WANG, Y., *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31022-9)

ZHANG, G. et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Respiratory Research**, v. 21, p. 1–10, 2020.