

Uso racional de antibióticos – Uma revisão narrativa

Rational use of antibiotics – A narrative review

Uso racional de antibióticos – Una revisión narrativa

Recebido: 30/09/2022 | Revisado: 14/10/2022 | Aceitado: 15/10/2022 | Publicado: 20/10/2022

Getúlio Marcos Soliman Ragnini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4292-1997>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: getamsr@gmail.com

Valmir Schvinn Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6076-8407>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: schvinn@hotmail.com

Laurenço Zanotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0047-4957>

Universidade do Planalto Catarinense, Brasil

E-mail: lourenco_zanotto@hotmail.com

Resumo

Introdução: O advento dos antibióticos na década de 1940 certamente revolucionou a medicina moderna e proporcionou a sensação de segurança ao homem moderno quanto aos riscos frente uma infecção bacteriana. Essa euforia, entretanto, esteve presente por um período limitado, tendo em vista que a aparente solução para um problema antigo levantou outro ainda maior – a resistência aos antibióticos. **Objetivos:** realizar uma revisão bibliográfica apresentando uma discussão pertinente acerca da resistência antimicrobiana e trazer evidências recentes no que diz respeito ao uso racional de antibióticos. **Metodologia:** foram realizadas pesquisas nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando-se as palavras chave: Farmacorresistência Bacteriana, Uso Racional de Medicamentos e Antibióticos. **Discussão e conclusão:** O uso racional de antibióticos está pautado em uma série de conhecimentos básicos que fundamentam o raciocínio clínico e permitem ao profissional assistente empregar de maneira mais assertiva o uso desses fármacos, visando obter melhores resultados e minimizar os riscos de seu uso. Além dos efeitos adversos conhecidos, o uso desses fármacos abrange o que há décadas se configura como um problema de saúde em nível mundial, principalmente em decorrência do uso desnecessário, inapropriado ou subótimo no caso dos profissionais da saúde. Por isso, a situação vigente requer a discussão e implementação de medidas que visam a regulamentação da venda e sua fiscalização efetiva, bem como a educação da população e dos profissionais acerca do tema por meio de constante discussão e atualização no assunto.

Palavras-chave: Farmacorresistência bacteriana; Uso racional de medicamentos; Antibióticos.

Abstract

Introduction: The advent of antibiotics in the 1940s certainly revolutionized modern medicine and provided modern man with a sense of security regarding the risks facing a bacterial infection. This euphoria, however, was present for a limited period, as the apparent solution to an old problem raised an even greater one – antibiotic resistance. **Objectives:** to carry out a literature review presenting a relevant discussion about antimicrobial resistance and bring recent evidence regarding the rational use of antibiotics. **Methodology:** searches were carried out in the Scielo, PubMed and Google Scholar databases, using the keywords: Bacterial Pharmaco-resistance, Rational Use of Medicines and Antibiotics. **Discussion and conclusion:** The rational use of antibiotics is based on a series of basic knowledge that underpins clinical reasoning and allows the assistant to use these drugs more assertively, in order to obtain better results and minimize the risks of their use. In addition to the known adverse effects, the use of these drugs encompasses what has been a worldwide health problem for decades, mainly due to unnecessary, inappropriate or suboptimal use in the case of health professionals. Therefore, the current situation requires the discussion and implementation of measures aimed at regulating the sale and its effective inspection, as well as educating the population and professionals on the subject through constant discussion and updating on the subject.

Keywords: Drug resistance, bacterial; Drug utilization; Anti-bacterial agents.

Resumen

Introducción: El advenimiento de los antibióticos en la década de 1940 ciertamente revolucionó la medicina moderna y proporcionó al hombre moderno una sensación de seguridad con respecto a los riesgos que enfrenta una infección bacteriana. Sin embargo, esta euforia estuvo presente durante un período limitado, ya que la aparente solución a un antiguo problema planteó uno aún mayor: la resistencia a los antibióticos. **Objetivos:** realizar una revisión de la literatura que presente una discusión relevante sobre la resistencia a los antimicrobianos y traer evidencia reciente sobre el uso

racional de los antibióticos. Metodología: la investigación se realizó en las bases de datos Scielo, PubMed y Google Scholar, utilizando las palabras clave: Farmacorresistencia Bacteriana, Uso Racional de Medicamentos y Antibióticos. Discusión y conclusión: El uso racional de los antibióticos se basa en una serie de conocimientos básicos que sustentan el raciocinio clínico y permiten al auxiliar utilizar estos fármacos de forma más asertiva, con el fin de obtener mejores resultados y minimizar los riesgos de su uso. Además de los efectos adversos conocidos, el uso de estos fármacos engloba lo que ha sido un problema de salud a nivel mundial durante décadas, principalmente por su uso innecesario, inapropiado o subóptimo en el caso de los profesionales de la salud. Por lo tanto, la situación actual exige la discusión e implementación de medidas encaminadas a la regulación de la venta y su fiscalización efectiva, así como la educación de la población y profesionales sobre el tema a través de una constante discusión y actualización sobre el tema.

Palabras clave: Farmacorresistencia bacteriana; Utilización de medicamentos; Antibacterianos.

1. Introdução

O uso de medicamentos antibióticos foi introduzido e amplamente disseminado após a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, e sua produção em massa em 1943 por Florey, Chain e colaboradores. O antibiótico em questão era ativo contra bactérias Gram-positivo, como estafilococos, estreptococos, meningococo e gonococo, com boa eficácia e baixa toxicidade contra as células animais. Começava assim a era antibiótica, que demonstrou expressiva redução no índice de letalidade de algumas infecções comuns na época (Quadro 1) (Tavares, 2014).

Quadro 1: Efeitos dos antibióticos no índice de infecções comuns.

Letalidade (%)		
Doença	Era pré-antibiótica	Era pós-antibiótica
Pneumonia pneumocócica	20-85	5
Endocardite bacteriana subaguda	99	5
Meningite por <i>H. influenzae</i>	100	2-3
Meningite pneumocócica	100	8-10
Meningite meningocócica	20-90	1-5
Febre tifoide	8-10	1-2

Fonte: Adaptado de Tavares (2014).

O desenvolvimento da indústria farmacêutica quimioterápica e de novos fármacos antibióticos com maior espectro de ação, menor toxicidade, menor custo, maior facilidade de uso, aliado à dificuldade de se estabelecer um diagnóstico etiológico das infecções, possibilitou o aparecimento de microrganismos resistentes ao tratamento, como assim foi previsto ainda em 1945 por Fleming, que já alertava para o possível surgimento de resistência aos antibióticos (World Health Organization, 2014).

A resistência antibiótica na comunidade vem crescendo nas últimas décadas. A prescrição inapropriada, a indisponibilidade de antibióticos adequados e a automedicação, bem como recomendações obsoletas e pressão da indústria farmacêutica, são fatores bem documentados que indicam a falta de compreensão da sociedade acerca da indução à resistência antibiótica, que vem a ser reconhecida como um problema mundial (Roca et al., 2015).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), em 2015, listou e classificou 18 patógenos que possuem importante farmacorresistência, categorizando em ameaças urgentes, sérias ou preocupantes. Dentre os patógenos, pode ser mencionado o *Clostridium difficile*, responsável sozinho por 15 mil óbitos por ano nos Estados Unidos, as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, que possui extrema resistência antibiótica e beira 50% de mortalidade, e o *Neisseria gonorrhoeae* (Dodds, 2017). Já o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) calcula que a resistência antibiótica causa o óbito de 25 mil pessoas por ano na Europa, e causa um custo de 1,5 bilhão de euros por ano (Alfayate Miguélez & Garcia-Marcos, 2020).

Tal situação também é reconhecida como um problema de escala global pela World Health Organization (WHO), que, em 2014, publicou um relatório sobre a resistência antimicrobiana com o objetivo de maximizar o uso apropriado para ótimos desfechos clínicos, reduzir efeitos adversos, evitar a indução da resistência antimicrobiana e diminuir custos em saúde.

O documento publicado pela WHO em 2014 lista os principais patógenos resistentes que podem oferecer uma preocupante ameaça mundial, e inclui *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas, *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Streptococcus pneumoniae* não suscetível à penicilina, *Salmonella* não tifóide resistente às fluoroquinolonas, espécies de *Shigella* resistentes às fluoroquinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* com suscetibilidade reduzida às cefalosporinas de terceira geração. Estima-se que, em 2050, essa será a causa de óbito de cerca de 10 milhões de pessoas por ano (Alfayate Miguélez & Garcia-Marcos, 2020).

Dessa forma, a resistência bacteriana é considerada pela WHO e outras entidades importantes de saúde como um problema mundial e requer esforços de educação sanitária voltados aos profissionais de saúde e à população, com o objetivo de racionalizar o uso e minimizar o problema.

Diante do panorama apresentado, o objetivo desta revisão consiste em apresentar uma discussão acerca dos objetivos do uso racional de antibióticos, com embasamento científico.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura narrativa baseada na síntese de resultados diversos de variadas pesquisas do tema, buscando expor as evidências científicas atuais.

A confecção deste trabalho seguiu etapas recomendadas para a realização de uma revisão narrativa (Mota de Sousa et al., 2018): (1) escolha do tema; (2) pesquisa nas principais fontes; (3) leitura e análise crítica; (4) redação da revisão em si; (5) referências bibliográficas (Mota de Sousa et al., 2018).

Foi realizado um mapeamento científico com análise literária através da busca das palavras-chave Farmacorresistência Bacteriana, Uso Racional de Medicamentos e Antibióticos e seus equivalentes em língua inglesa nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, que, após análise de títulos e resumos, resultou em um total de 17 itens, incluindo resumos e artigos completos. Foi também realizado a revisão de literatura em livros sobre o tema, sendo um selecionado dentre três analisados.

Foram incluídos no estudo artigos originais e de revisão publicados em língua portuguesa e em língua inglesa, cujos temas abordavam antibióticos e farmacoresistência bacteriana, com datas entre 2008 e 2020.

O Quadro 2 apresenta um resumo breve dos estudos escolhidos para a presente discussão, em ordem crescente de ano de publicação.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente, para que seja possível a qualquer profissional de saúde praticar o uso racional de antibióticos, é preciso compreender alguns conceitos básicos que servem de alicerce nessa questão. O raciocínio de entender quando utilizar um fármaco antimicrobiano é tão importante quanto avaliar quando ele não deve ser utilizado, ou quando esse uso se faz de forma inadequada.

Quadro 2: Quadro-síntese dos estudos escolhidos (n = 17).

Título	Autor(es)	Ano
Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo	Nicolini et al.	2008
Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting: A Review	Grigoryan et al.	2014
Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America	Stevens et al.	2014
Antibióticos e quimioterápicos para o clínico	Tavares	2014
Antimicrobial resistance: global report on surveillance	World Health Organization	2014
Improving Outpatient Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: Results of New Algorithms Used in European Trials	Gaynes & Levy	2015
Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis	Rosenfeld et al.	2015
Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial	de la Poza Abad et al.	2016
Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention	Harris et al.	2016
Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections	McKay et al.	2016
Mechanisms of Antibiotic Resistance	Munita & Arias	2016
Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box	Spivak et al.	2016
Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura	Da Costa & Silva Junior	2017
How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel	Piltcher et al.	2018
Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments	Lerminiaux & Cameron	2019
Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial	Furtado et al.	2020
Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis	Langford et al.	2020

Fonte: Autores (2022).

O primeiro conceito é o de uso inapropriado, que inclui o uso de antibiótico (ATB) em um cenário já de resistência ao fármaco, ou o uso de ATB não recomendado em *guidelines* de tratamento. Como exemplo, pode ser citado o uso de piperacilina associada a tazobactam frente a uma pneumonia adquirida na comunidade não complicada (Spivak et al., 2016).

O uso desnecessário, por outro lado, inclui o uso de ATB em síndromes ou infecções não bacterianas, que pode incluir, por exemplo, infecções virais. Ademais, a duração prolongada das terapias além do tempo considerado adequado, a continuação do tratamento empírico após resultado de cultura e uso de terapia antibiótica redundante configuram-se também como uso desnecessário dessas drogas. Um bom exemplo do uso desnecessário é o tratamento antibiótico na bacteriúria assintomática quando não há indicação específica (Spivak et al., 2016).

Por fim, o uso subótimo está relacionado à inadequada escolha do fármaco, à via de administração inadequada a depender da droga em questão ou condição clínica do paciente e à dose incorreta da droga. O emprego de fluoroquinolona endovenosa quando não há contraindicação à terapia oral está relacionada a esse conceito (Spivak et al., 2016).

Outro aspecto importante a ser avaliado é o conhecimento dos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos,

tendo em vista que alguns patógenos são sabidamente resistentes a certos fármacos devido a características inerentes à sua constituição ou adquiridas ao longo dos anos por meio de pressão seletiva. Assim, inicialmente, é possível conceituar a resistência natural que é aquela na qual o patógeno, por sua condição natural, não é sensível a um determinado antibiótico por não possuir receptores para o fármaco ou ser um patógeno de localização intracelular frente a um ATB que age em parede celular bacteriana. Como exemplo, pode ser citado o uso de um ATB β -lactâmico em uma infecção por *Mycoplasma* (Tavares, 2014).

No caso da resistência adquirida, em geral o que ocorre é uma pressão seletiva que permite a multiplicação de cepas que já possuíam resistência ao fármaco usado. Nessa ocasião, a resistência pode ser obtida através de indução pelo próprio fármaco, ou ainda transferida por outras bactérias através de alguns mecanismos conhecidos. Dentre os vários mecanismos bioquímicos de resistência transferível, como transformação, transdução, transposição e conjugação, apenas este último adquire caráter de maior importância clínica, visto que é um mecanismo de transferência que permite que bactérias de diferentes espécies e até mesmo entre uma bactéria Gram-positivo e outra Gram-negativo compartilhem genes plasmidiais de resistência (Lerminiaux & Cameron, 2019).

Na resistência induzida, é válido fazer menção ao mecanismo que está relacionado com o fenômeno de desrepressão, no qual o próprio ATB promove a inativação de um gene supressor de um mecanismo enzimático degradador dele mesmo. Nessa lógica, com o uso da droga, a bactéria passa a produzir a enzima que o degrada. Um exemplo desse mecanismo é a resistência induzida por carbapenêmicos, que são os principais fármacos indutores de resistência por desreprimir β -lactamases (Munita & Arias, 2016)

Os mecanismos bioquímicos de resistência antibiótica que são amplamente disseminados na literatura sobre o tema incluem os seguintes:

- Inativação enzimática do antibiótico: relacionada ao mecanismo de desrepressão, esse processo ocorre a partir da produção bacteriana de enzimas hidrolíticas ou oxirredutoras que inativam o fármaco. O exemplo clássico é a produção de β -lactamase que hidrolisa o anel β -lactâmico das penicilinas e cefalosporinas (Da Costa & Silva Junior, 2017). Essa enzima pode ser classificada em quatro classes (de A a D), com cada classe tendo um espectro de inativação ampliado em relação ao outro. A inativação enzimática está presente em grande escala em bactérias Gram-positivo, e pode ser transferida através de plasmídeos (Tavares, 2014).

- Modificação do alvo do antibiótico: os antibióticos em sua grande maioria se ligam especificamente aos seus receptores com alta afinidade para poder desempenhar seu papel. Mudanças morfológicas do alvo previnem que a ligação com o antibiótico seja efetiva. Esse mecanismo é clinicamente importante, pois é observado em *Staphylococcus aureus* portadores do elemento genético móvel que possui o gene *mecA*, que confere resistência a meticilina através da mudança da conformação das proteínas ligadoras da penicilina (Da Costa & Silva Junior, 2017). Bactérias que possuem resistência por este mecanismo são resistentes a praticamente todos os β -lactâmicos, sendo necessário o uso de um antibiótico de outra classe.

- Bombas de efluxo: algumas bactérias podem exibir proteínas transmembranas que exportam os antibióticos para o meio extracelular, a fim de manter as concentrações intracelulares em níveis baixos. Este mecanismo afeta praticamente todas as classes de antibióticos, e está presente tanto em Gram-positivo quanto em Gram-negativo (Munita & Arias, 2016).

- Diminuição da permeabilidade da parede celular ao antibiótico: nas bactérias Gram-positivo, o peptidoglicano se encontra bem próximo da membrana celular, e pequenos antibióticos β -lactâmicos conseguem facilmente penetrar sua parede externa. Já em bactérias Gram-negativo, como há uma membrana complexa e seletiva recoberto a camada de peptidoglicano e a bicamada fosfolipídica bacteriana, pode haver diminuição da permeabilidade da bactéria ao antibiótico. Isso se dá através da diminuição da densidade de canais porinas externos que viabilizam o transporte do antibiótico; porém, alguns antibióticos hidrofílicos ainda conseguem se difundir através das porinas (Tavares, 2014). Esse mecanismo altera a eficácia dos fármacos β -lactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol e fluoroquinolonas em bactérias Gram-negativo (Da Costa & Silva Junior, 2017).

Estando a par desses conceitos e tendo em mente que a resistência aos antibióticos é um problema de saúde mundial que gera gastos públicos e custo para o próprio paciente (World Health Organization, 2014), é possível, a partir de alguns pontos de checagem norteadores, começar a pensar no uso racional de antibióticos. Esses pontos de checagem envolvem avaliar, em primeira instância, se realmente há a necessidade de se lançar mão de um ATB. Para isso, um diagnóstico sintomático e anatômico do processo infeccioso é mandatório, pois essa abordagem aliada ao conhecimento dos principais patógenos relacionados ao sítio anatômico localizado permite um diagnóstico etiológico presuntivo e norteia a escolha do agente antimicrobiano empírico mais adequado (Harris et al., 2016). Além disso, nesse momento é muito importante que o paciente compreenda a doença que o acomete, bem como a posologia do medicamento, pois é muito comum que o paciente, especialmente acima de 50 anos, não possua conhecimento da razão da utilização de um ATB ou como ele deve ser utilizado (Nicolini et al., 2008). Essa situação impacta diretamente na forma de uso do medicamento e consequentemente na eficácia terapêutica, bem como no aumento de resistência aos antibióticos.

Outro motivo de aumento da resistência antimicrobiana inclui prescrições inapropriadas ou desnecessárias no que diz respeito às infecções de vias aéreas superiores (Harris et al., 2016), sendo, portanto, uma situação na qual o clínico deve estar atento. Esse cenário ocorre devido a própria expectativa do paciente em receber uma prescrição de ATB, o que por si só é um importante fator que eleva o número de prescrições (McKay et al., 2016). Além disso, deve-se atentar para o fato de que a maioria das infecções de vias aéreas superiores (IVAS) estão relacionadas a agentes virais, e os critérios para uso de ATBs são bem específicos nos casos de otite média aguda (OMA), rinossinusite aguda (RSA) e faringotonsilite aguda (Piltcher et al., 2018). Uma forma de se contornar a expectativa do paciente em receber o ATB e a preocupação do médico em perder o paciente e a prática no caso de IVAS, especialmente nos casos de RSA, é o *delayed prescription* (de la Poza Abad et al., 2016), que consiste em prescrever o ATB, mas explicar ao paciente que seu uso deve ser adiado de forma a introduzir o fármaco somente se não houver uma melhora em 5 a 10 dias ou caso haja uma piora dos sintomas conforme tolerância, a fim de evitar as consequências do uso do fármaco em uma infecção supostamente autolimitada. Ademais, o uso de antibióticos que não são ditos de primeira linha nesse tipo de infecção, como a azitromicina ao invés da amoxicilina associada ou não ao ácido clavulânico (Rosenfeld et al., 2015), também se apresenta como grande responsável por prescrições inapropriadas e aumento da resistência bacteriana a esse fármaco em específico.

No âmbito de IVAS de etiologia viral, o uso de antibiótico empírico em pacientes com, por exemplo, COVID-19, especificamente azitromicina, tem sido empregado em uma tentativa de tratar coinfeções ou infecções secundárias bacterianas. Em uma metanálise, foi estimado que apenas 3,5% dos pacientes identificados com diagnóstico laboratorial de COVID-19 tiveram coinfeção bacteriana documentada, o que justificaria o emprego do fármaco (Langford et al., 2020). Além disso, um estudo brasileiro com 447 voluntários com forte suspeita diagnóstica ou diagnóstico firmado de COVID-19 identificou que o uso de azitromicina, mesmo com seu parcial efeito antiviral, não melhorou desfechos clínicos em comparação ao grupo placebo (Furtado et al., 2020).

Por mais que os estudos apontem que as condições mais relacionadas à prescrição de antibióticos no contexto de outpatient setting são respiratórias (41%), infecções de outros sítios também representam uma grande parcela das prescrições, como infecções de pele e partes moles (18%) e infecções do trato urinário (9%) (Gaynes & Levy, 2015). Nesses casos, os guidelines mais recentes possuem indicações bastante específicas que auxiliam na decisão do clínico na escolha do melhor antibiótico (Grigoryan et al., 2014; Stevens et al., 2014).

4. Considerações Finais

As perspectivas futuras acerca do tema permanecem nebulosas. De um lado, a indústria farmacêutica não está interessada em desenvolver novos antibióticos por vários fatores, que incluem a dificuldade em saber o potencial risco e benefício

que uma nova descoberta possa vir a oferecer, gargalos científicos e baixa expectativa de retorno financeiro (Dodds, 2017); do outro, a resistência antimicrobiana cresce constantemente sem expectativa de melhora de cenário (Lerminiaux & Cameron, 2019). Resta, assim, agir na única frente possível que a sociedade moderna dispõe até o momento para frear o avanço da farmacoresistência bacteriana: o uso racional, criterioso e embasado de fármacos antibióticos.

Salienta-se a necessidade constante de novos trabalhos sobre o assunto, a fim de praticar uma educação contínua aos profissionais prescritores. Trabalhos que discorram sobre novos padrões de resistência antimicrobiana devem ser visados para que as indicações de tratamento de afecções bacterianas estejam cada vez mais claros e disponíveis para profissionais.

Referências

- Alfayate Miguélez, S., & Garcia-Marcos, L. (2020). Rational use of antimicrobials in the treatment of upper airway infections. *Jornal de Pediatria*, 96, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.11.001>
- Da Costa, A. L. P., & Silva Junior, A. C. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: Uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>
- de la Poza Abad, M., Mas Dalmau, G., Moreno Bakedano, M., González González, A. I., Canellas Criado, Y., Hernández Anadón, S., Rotaache del Campo, R., Torán Monserrat, P., Negrete Palma, A., Muñoz Ortiz, L., Borrell Thió, E., Llor, C., Little, P., Alonso-Coello, P., & for the Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Group. (2016). Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 21. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7088>
- Dodds, D. R. (2017). Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochemical Pharmacology*, 134, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>
- Furtado, R. H. M., Berwanger, O., Fonseca, H. A., Corrêa, T. D., Ferraz, L. R., Lapa, M. G., Zampieri, F. G., Veiga, V. C., Azevedo, L. C. P., Rosa, R. G., Lopes, R. D., Avezum, A., Manoel, A. L. O., Piza, F. M. T., Martins, P. A., Lisboa, T. C., Pereira, A. J., Olivato, G. B., Dantas, V. C. S., ... Cavalcanti, A. B. (2020). Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): A randomised clinical trial. *The Lancet*, 396(10256), 959–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
- Gaynes, R., & Levy, S. (2015). Improving Outpatient Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: Results of New Algorithms Used in European Trials. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36(6), 725–729. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.49>
- Grigoryan, L., Trautner, B. W., & Gupta, K. (2014). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting: A Review. *JAMA*, 312(16), 1677. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12842>
- Harris, A. M., Hicks, L. A., Qaseem, A., & for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. (2016). Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine*, 164(6), 425. <https://doi.org/10.7326/M15-1840>
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J.-P. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, S1198743X20304237. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65(1), 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- McKay, R., Mah, A., Law, M. R., McGrail, K., & Patrick, D. M. (2016). Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), 4106–4118. <https://doi.org/10.1128/AAC.00209-16>
- Mota de Sousa, L. M., Furtado Firmino, C., Alves Marques-Vieira, C. M., Silva Pedro Severino, S., & Castelão Figueira Carlos Pestana, H. (2018). Revisões da literatura científica: Tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, 1(1), 45–55. <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Nicolini, P., Nascimento, J. W. L., Greco, K. V., & Menezes, F. G. de. (2008). Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(suppl), 689–696. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000700018>
- Piltcher, O. B., Kosugi, E. M., Sakano, E., Mion, O., Testa, J. R. G., Romano, F. R., Santos, M. C. J., Di Francesco, R. C., Mitre, E. I., Bezerra, T. F. P., Roithmann, R., Padua, F. G., Valera, F. C. P., Lubianca Neto, J. F., Sá, L. C. B., Pignatari, S. S. N., Avelino, M. A. G., Caixeta, J. A. de S., Anselmo-Lima, W. T., & Tamashiro, E. (2018). How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(3), 265–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.02.001>
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavalieri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heure, O. E., Kahlmeter, G., Kruse, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J.-M., ... Vila, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. *New Microbes and New Infections*, 6, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>

Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Ashok Kumar, K., Kramper, M., Orlandi, R. R., Palmer, J. N., Patel, Z. M., Peters, A., Walsh, S. A., & Corrigan, M. D. (2015). Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 152(2_suppl), S1–S39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>

Spivak, E. S., Cosgrove, S. E., & Srinivasan, A. (2016). Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clinical Infectious Diseases*, 63(12), 1–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw658>

Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., & Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

Tavares, W. (2014). *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. Atheneu.

World Health Organization (Org.). (2014). Antimicrobial resistance: *Global report on surveillance*. World Health Organization.