

Aumento da resistência bacteriana de antibióticos na pandemia da COVID-19: Uma revisão narrativa

Increase in bacterial resistance to antibiotics during the COVID-19 pandemic: A narrative review

Aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos durante la pandemia de COVID-19: Una revisión narrativa

Recebido: 29/05/2024 | Revisado: 09/06/2024 | Aceitado: 10/06/2024 | Publicado: 13/06/2024

Gustavo José Vasco Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gustavovasco.usp@gmail.com

Marcelo da Rosa Taciano

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8964-1844>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: marcelo.zimba@hotmail.com

Maria Eduarda Medeiros Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8864-0099>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: mariaeduarda-azm@hotmail.com

Naiany Tomaz Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1113-233X>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: nayysouzaaa@gmail.com

Vinicius Maiato Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3131-879X>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: viniciusramos01@gmail.com

Resumo

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, intensificou o uso excessivo de antibióticos em todo o mundo. Apesar de não serem eficazes contra vírus, os antibióticos foram amplamente utilizados para prevenir ou tratar a doença e suas infecções secundárias associadas. No entanto, o uso excessivo e inadequado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana, um problema de saúde global, que torna os antibióticos ineficazes contra infecções desse tipo. O medicamento mais prescrito pelos profissionais da saúde durante o período pandêmico foi a azitromicina, um macrolídeo amplamente utilizado para infecções bacteriana, mas, em casos de COVID-19, foi indicado a fim de amenizar os sintomas da doença, resultando em um maior aparecimento de resistência bacteriana contra o fármaco. O questionamento central abordado neste trabalho é: "Como o uso de antibióticos para combater a COVID-19 influenciou no aumento da resistência bacteriana contra esses medicamentos e como isso reflete após o fim da pandemia?". A partir dessa pesquisa, visa-se contribuir para uma melhor compreensão das consequências do uso excessivo de antibióticos durante pandemias semelhantes à da COVID-19. Este trabalho tem como objetivo avaliar o aumento da resistência bacteriana contra antibióticos utilizados na pandemia, sobretudo a azitromicina. Para obter uma conclusão a respeito da pergunta principal, foi utilizado o método de pesquisa revisão bibliográfica detalhada, incluindo análises epidemiológicas e microbiológicas, além de estudos que detalham a respeito do uso da azitromicina e seus impactos em casos de resistência microbiológica.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Azitromicina; COVID-19; Saúde global.

Abstract

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, led to the excessive use of antibiotics worldwide. Despite being ineffective against viruses, antibiotics were widely used to prevent or treat the disease and its associated secondary infections. However, the excessive and inappropriate use of these medications can lead to the development of bacterial resistance, a global health problem that makes antibiotics ineffective against bacterial infections. The most prescribed drug by healthcare professionals during the pandemic was azithromycin, a macrolide widely used for bacterial infections, but in cases of COVID-19, it was indicated to alleviate the symptoms of the disease, resulting in an increase in bacterial resistance to the drug. The central question addressed in this study is: "How did the use of antibiotics to combat COVID-19 influence the increase in bacterial resistance to these medications, and how is this reflected after the end of the pandemic?" This research aims to contribute to a better understanding of the consequences of the excessive

use of antibiotics during pandemics similar to COVID-19. This study aims to evaluate the increase in bacterial resistance to antibiotics used during the pandemic, especially azithromycin. To reach a conclusion regarding the main question, a detailed literature review method was used, including epidemiological and microbiological analyses, as well as studies detailing the use of azithromycin and its impacts on cases of microbiological resistance.

Keywords: Antibiotics; Azithromycin; COVID-19; Global health.

Resumen

La COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, llevó a un uso excesivo de antibióticos en todo el mundo. A pesar de ser ineficaces contra los virus, los antibióticos se utilizaron ampliamente para prevenir o tratar la enfermedad y sus infecciones secundarias asociadas. Sin embargo, el uso excesivo e inadecuado de estos medicamentos puede llevar al desarrollo de resistencia bacteriana, un problema de salud global que hace que los antibióticos sean ineficaces contra las infecciones bacterianas. El medicamento más recetado por los profesionales de la salud durante el período pandémico fue la azitromicina, un macrólido ampliamente utilizado para infecciones bacterianas, pero en casos de COVID-19 se indicó para aliviar los síntomas de la enfermedad, lo que resultó en un aumento de la resistencia bacteriana contra el fármaco. La pregunta central abordada en este trabajo es: "¿Cómo influyó el uso de antibióticos para combatir la COVID-19 en el aumento de la resistencia bacteriana a estos medicamentos, y cómo se refleja esto después del fin de la pandemia?" Esta investigación pretende contribuir a una mejor comprensión de las consecuencias del uso excesivo de antibióticos durante pandemias similares a la de COVID-19. Este trabajo tiene como objetivo evaluar el aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos utilizados durante la pandemia, especialmente la azitromicina. Para obtener una conclusión respecto a la pregunta principal, se utilizó el método de revisión bibliográfica detallada, incluyendo análisis epidemiológicos y microbiológicos, además de estudios que detallan el uso de la azitromicina y sus impactos en casos de resistencia microbiológica.

Palabras Clave: Antibióticos; Azitromicina; COVID-19; Salud global.

1. Introdução

A COVID-19 (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan, na China, em 2019, espalhou-se rapidamente pelo mundo, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declará-la uma pandemia em março de 2020. Apesar das medidas protetivas adotadas pelos órgãos de saúde mundiais, a alta taxa de mortalidade do vírus foi inevitável (Freires e Rodrigues Junior, 2022).

Segundo a OMS, entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021, a estimativa do número total de mortes associadas direta ou indiretamente à pandemia de COVID-19 foi aproximadamente 14,9 milhões.

Neste contexto, muitos pacientes hospitalizados receberam antibiótico empiricamente, sem comprovação de infecção bacteriana concomitante, este uso exacerbado e indiscriminado de antimicrobianos em pacientes da COVID-19 pode ter contribuído significativamente para a resistência bacteriana. Este é um assunto extremamente preocupante, pois é notável como estamos perdendo medicamentos de extrema importância mundialmente, devido às resistências antimicrobianas ao uso incorreto dos mesmos (Rawson et al., 2020; Hsu, 2020).

A resistência antimicrobiana é determinada quando um microrganismo desenvolve mecanismos de adaptação ou memória a certa droga, podendo ter origem de forma intrínseca ou adquirida. Na resistência intrínseca, é possível antecipar suas ações com certo grau de precisão, sem afetar a terapêutica, pois conseguimos conhecer o mecanismo de ação do fármaco e o agente etiológico da infecção presente. Ela também pode não ser de forma natural, isso ocorre quando uma espécie de bactéria que anteriormente era sensível a uma certa droga desenvolve uma resistência a ela devido a alterações estruturais ou bioquímicas (Fio et al., 2000).

Para adaptar-se à ação dos antibióticos, as bactérias utilizam de mecanismos de autoproteção, sofrendo mutações e outros mecanismos para adquirir resistência. São esses mecanismos: modificação da penetrabilidade da membrana celular, impossibilitando a passagem do antibiótico na célula ou para fora dela (Efluxo Ativo); capacidade de inativar ou degradar o antibiótico; ou mutação que modifica o local de ação de um antimicrobiano, para que o sítio no qual a bactéria está localizada não seja afetado (Lima et al., 2017).

Os mecanismos de resistência adquiridos e transmissíveis são os mais importantes e consistem fundamentalmente na produção de enzimas bacterianas que inativam os antibióticos ou na ocorrência de modificações que impedem que o fármaco alcance o alvo, ou ainda na alteração do próprio alvo (Acosta e Vargas, 2018).

A resistência bacteriana a antimicrobianos é uma preocupação global que tem se intensificado com o uso massivo desses medicamentos durante a pandemia de COVID-19, vários estudos têm alertado para o risco do aumento da resistência bacteriana em decorrência do uso indiscriminado de antibióticos, tanto na prevenção quanto no tratamento da COVID-19 (Rawson et al., 2020).

Estudos anteriores demonstraram que a utilização inadequada de antibióticos está diretamente relacionada ao aumento da resistência bacteriana. Cerca de 700.000 mortes por ano são causadas por infecções resistentes a medicamentos e a OMS prevê que esse número possa chegar a 10 milhões até 2050 se nada for feito para combater esse problema (O'Neill, 2016).

Dentro de um longo repertório de tentativas do enfrentamento do SARS-COV-2, um dos medicamentos mais prescritos foi a azitromicina, um antibiótico com a fórmula molecular $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, que atua bloqueando a síntese proteica das bactérias, impedindo seu crescimento. Possui uma alta biodisponibilidade e um tempo de meia-vida plasmática de aproximadamente 68 horas, sua utilização se baseia na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da Covid-19 (Freires e Rodrigues Junior, 2022; Veloso, 2021).

Podendo ser considerado um medicamento versátil, a azitromicina é utilizada em ampla variedade de casos, tanto como primeira alternativa, quanto como uma opção de tratamento. Ao auxiliar para a preservação da estrutura tecidual sem induzir efeitos colaterais consideráveis e sem comprometer a resposta do sistema imune (Leal et al., 2021).

Segundo a OMS, foi administrado azitromicina em 59% dos pacientes internados pela COVID-19, enquanto deveria ser administrado em apenas 15%, o uso inadequado nestes pacientes é um dos fatores que agrava a resistência bacteriana contra este medicamento, visto que a azitromicina não se comprovou eficaz no tratamento da COVID-19 (Silvia et al., 2022).

A pergunta principal de pesquisa é: Como o uso de antibióticos para combater a COVID-19 influenciou o aumento da resistência bacteriana contra antibióticos, e como isso reflete após o fim da pandemia? Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar o aumento da resistência bacteriana contra antibióticos utilizados na pandemia da COVID-19, sobretudo a azitromicina.

2. Metodologia

A realização desta pesquisa trata-se de uma revisão narrativa de literatura (Prodanov e Freitas, 2013; Almeida, 2021), a respeito do aumento da resistência bacteriana durante a pandemia da COVID-19. Foram utilizadas para pesquisa as bases de dados online PubMed, Scopus, Scientific Electronic Library (SciELO), Web of Science, World Health Organization (WHO) e Google Scholar, utilizando as seguintes palavras-chave: “antimicrobianos”, “azitromicina”, “COVID-19” e “saúde global”, tendo como restrição pesquisas dos últimos 24 anos, sendo necessário abordar temas que já haviam sido pesquisados anteriormente nos anos 2000, como o mecanismo de evolução bacteriana e método de ação do antibiótico estudado, os quais se mantêm os mesmos desde o referente período.

Os critérios de inclusão foram: (1) publicações que abordassem a temática de resistência bacteriana contra antibióticos na pandemia da COVID-19, o impacto da resistência a antibióticos na sociedade e casos de resistência contra o antibiótico azitromicina; (2) estudos que retratassem o mecanismo de ação antimicrobiano dos macrolídeos, os meios de desenvolvimento de resistência bacteriana, os impactos causados pela COVID-19 na saúde mundial e o uso indevido de antibióticos na pandemia; e (3) trabalhos com embasamento científico e outros dados secundários, ambos provenientes de fontes confiáveis como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e outras organizações nacionais e

internacionais relevantes. Foram excluídos artigos e pesquisas que não atendessem aos critérios de inclusão ou que contivessem informações redundantes. Após selecionar os estudos que se adequassem nos critérios, foi realizada uma análise a partir de uma leitura crítica do conteúdo abordado, tendo como objetivo selecionar as informações mais relevantes sobre o tema retratado na pesquisa (Bardin, 2011).

3. Resultados

Os resultados obtidos nesta pesquisa indicam um aumento significativo na resistência bacteriana aos antibióticos durante a pandemia da COVID-19, tendo grande relação ao uso excessivo e inadequado de antibióticos na tentativa de tratar e prevenir infecções em pacientes afetados pelo vírus (Rawson et al., 2020).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi diagnosticado em fevereiro de 2020, onde nos quatro primeiros meses foram identificados casos graves e moderados que requeriam a internação hospitalar. Na maioria dos casos, os pacientes hospitalizados apresentavam comorbidades ou estavam em tratamento prolongado com imunossupressores. Devido à resposta inflamatória acentuada apresentada após a segunda semana de internação, foi necessário a intervenção com procedimentos invasivos (Rossato et al., 2020).

Estudos realizados em unidades de terapia intensiva (UTI) afirmam que infecções causadas por organismos resistentes, os quais apresentam mecanismos de defesa aprimorados a pelo menos um tipo de antibiótico, estão associadas ao uso de sondas vesicais de demora, cateteres centrais e ventilação mecânica, situações que estão presentes em cerca de 75% dos pacientes (Rodrigues et al., 2018).

Segundo Langford et al. (2021), foi observado que pacientes hospitalizados com COVID-19 receberam frequentemente antibióticos como parte do tratamento padrão, mesmo na ausência de uma infecção bacteriana secundária confirmada. Desta forma, internações de longa duração em UTIs demonstram altas probabilidades de adquirir e/ou transmitir bactérias resistentes aos antimicrobianos, o que representa um risco à saúde pública (Van Duin et al., 2020).

A azitromicina foi inicialmente considerada como um possível tratamento para a COVID-19, mas um estudo em 19 hospitais no Reino Unido concluiu que a inclusão de azitromicina ao tratamento padrão contra a COVID-19 não reduziu o risco de internação hospitalar subsequente ou morte em pacientes com gravidade leve a moderada. Além disso, outro estudo também mostrou que o uso irregular de azitromicina não reduziu o tempo de recuperação ou o risco de hospitalização de pessoas com suspeita da doença (Getahun et al., 2020; Silva et al., 2021).

Ademais, um estudo de corte no Hospital Barnes-Jewish no Missouri, EUA (2012-2016), já demonstrava que a azitromicina era um antibiótico com alta resistência bacteriana, estando presente em 184 (51,4%) dos 358 pacientes que possuíam alguma resistência bacteriana (Micek et al., 2020).

De acordo com o Laboratório de Pesquisa em Infecção Hospitalar do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), em 2019, foram recebidas aproximadamente mil amostras para análise aprofundada de bactérias resistentes vindas de diversos laboratórios de saúde pública do Brasil. Já no primeiro ano de pandemia (2020), o número de amostras positivas passou de 2 mil, e, em 2021, apenas no período de janeiro a outubro, esse índice ultrapassou 3,7 mil casos positivos, mais que o triplo de confirmações em relação ao período pré-pandêmico.

Mais de 68 milhões de unidades de antibióticos foram vendidas no Brasil durante a pandemia (2020-2023), ao comparar estes números com o triênio anterior à pandemia (2017-2019), observa-se que houve um crescimento de 2% (1,375 milhões de unidades) na comercialização de antibióticos, o que demonstra uma maior busca por antimicrobianos nos últimos anos. A Figura 1 representa a quantidade de antibióticos vendidas no Brasil no período pré e pós-pandêmico.

Figura 1 - Unidades de antibióticos vendidas no Brasil de acordo com os períodos estudados: pré-pandêmicos (2017 – 2019) e pandêmico (2020 – 2022).



Fonte: Adaptado de Silva (2023).

Dada a semelhança dos protocolos implementados como prevenção ou tratamento contra a COVID-19, dentre os principais antimicrobianos comercializados durante a pandemia esteve em destaque a azitromicina (Silva et al., 2024).

A azitromicina teve suas vendas aquecidas, podendo notar um aumento significativo nas comercializações do fármaco. Segundo a base de dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), o fármaco apresentou um aumento de 30,8% nas vendas no período pandêmico, passando de um pouco mais de 12 milhões de caixas do fármaco comercializadas em 2019 para mais de 16 milhões de caixas comercializadas em 2020.

Segundo o levantamento do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma), esses fármacos utilizados na pandemia corresponderam a uma movimentação dos caixas das empresas farmacêuticas nacionais próxima a R\$ 500 milhões em 2020 (Melo et al., 2021). O Gráfico 1 representa a quantidade de comprimidos de azitromicina comercializados durante os anos de 2018 até 2021, servindo como indicador do respectivo aumento da comercialização do antibiótico durante o período pandêmico.

Gráfico 1 – Número de vendas por comprimidos de azitromicina no Brasil nos períodos estudados.



Fonte: ANVISA (2024).

No ano 2021, foi suspenso temporariamente o registro de venda de medicamentos sujeitos a controle especial no SNGPC, e, no seguinte ano, tornou-se voluntaria a transmissão destes dados para os estabelecimentos, fazendo com que não seja possível pesquisar as informações disponibilizadas, aumentando a subnotificação.

A identificação do aumento das vendas do medicamento revela o potencial do consumo durante a fase crítica do período pandêmico no Brasil, identificação essa feita por pesquisas. Existindo a suposição de que, pelo menos parte desse excesso de consumo tenha ocorrido por automedicação, considerando que, no Brasil, 79% das pessoas com mais de 16 anos admitem tomar medicamentos sem prescrição médica. A prática de automedicação efetuada de forma inadequada e baseada em fontes de informações pouco confiáveis apresenta riscos à saúde (Melo et al., 2021).

4. Discussão

Com base nos resultados levantados, pode-se observar que, por conta do uso irracional dos antibióticos, o aumento de desenvolvimento de cepas bacterianas cada vez mais resistentes vem ocorrendo com maior frequência, gerando uma necessidade de fabricação contínua de novos antibióticos, com novos mecanismos de ação (Soares e Garcia, 2024).

Contudo, vale ressaltar que a diminuição do lançamento de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica reforça ainda mais a importância da conscientização de toda a equipe multidisciplinar no processo de prevenção de resistência antimicrobiana (Miranda et al., 2022).

Durante o período pandêmico da COVID-19, diversas ações que favoreceram a disseminação do coronavírus foram colocadas em prática no país, não só pelas autoridades públicas, mas também pelos médicos. Essas ações incluíam o uso de medicamentos com ações não comprovadas contra a COVID-19. Num ambiente onde a população encontrava-se assustada, os afetados pela doença se viam sem opções de tratamento e manutenção da própria saúde. Posto isso, foi elaborado o KIT COVID, no intuito de ser um tratamento precoce da COVID-19, que visava facilitar o acesso dos pacientes através do Sistema Único de Saúde (SUS), em que nesses kits estavam inclusos alguns medicamentos, entre eles estava a azitromicina e hidroxicloroquina (Furlan e Caramelli, 2021).

Esse movimento influenciou grande parte da população, dados do estudo “DETECToV-19” mostrou que dentre as pessoas que testaram positivo para a COVID, 56% fizeram o uso do KIT COVID, dentre elas 77% fizeram o uso da Azitromicina e 19% da hidroxicloroquina, mesmo sem ter nenhuma base científica sólida. O uso concomitante dessas duas drogas pode resultar em problemas cardíacos graves (Furlan e Caramelli, 2021).

Atualmente, vem sendo discutido em publicações recentes sobre medicamentos antimicrobianos, que esses fármacos não afetam apenas quem os utiliza, mas também todo o meio ambiente, com consequências significativas em relação a alta taxa de mortalidade causada por patógenos resistentes, que aumentam também os custos da assistência à saúde (Miranda et al., 2022).

5. Conclusão

De acordo com os resultados adquiridos e a discussão levantada, pode-se concluir que durante o período pandêmico causado pelo SARS-CoV-2 (2020 – 2023) houve um aumento significativo de casos de resistência bacteriana, principalmente contra as patologias tratadas com o antimicrobiano Azitromicina.

A partir disto, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novas formas de combater as bactérias multirresistentes, como por exemplo novos fármacos inovadores e com grande potencial de anulação dos mecanismos de defesa dos microrganismos, além de um maior controle a respeito da prescrição e comercialização dos medicamentos que estão se tornando inviáveis contra determinados tipos de doenças.

Políticas públicas que certifiquem a esterilização correta dos maiores pontos de contaminação de superbactérias devem ser criadas, hospitais e suas UTIs, maior ponto de transmissão, necessitam de um isolamento melhor e uma esterilização mais adequada para que o número de casos seja reduzido e as chances do desenvolvimento de patologias multirresistentes sejam diminuídas.

Referências

- Acosta, R. G. & Vargas, C. M. (2018). Mecanismos de resistência bacteriana. *Diagnóstico*, 57(2), 82-86.
- Almeida, I. D. (2021). *Metodologia do trabalho científico*. Ed. UFPE.
- Anvisa (2024). *Vendas de medicamentos industrializados e manipulados*.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJoiZjg0ZmFkYjltZmNmOC00M2M1LWY2YjQtMzU0OGMzNjA2NzcwIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjMjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>.
- Bardin, L. (2011). *Análise de conteúdo*. Edições 70.
- Fio, F. S.; Mattos Filho, T. R.. & Groppo, F. C. (2000). Resistência bacteriana. *Revista Brasileira de Medicina*, 57 (10), 1129-1140.
- Freires, M. S. & Rodrigues Junior, O. M. (2022). Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society And Development*, 11 (1), 1-10.
- Furlan, L. & Caramelli, B. (2021). The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas*, 4 (100089), 1-3.
- Getahun, H.; Smith, I.; Trivedi, K.; Paulin, S. & Balkhy, H. H. (2020). Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin Of The World Health Organization*, 98 (7), 442-442.
- Hsu, J. (2020). How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *Bmj*, 369 (1983), 2-2.
- Langford, B. J.; So, M.; Raybardhan, S.; Leung, V.; Soucy, J. P. R.; Westwood, D.; Daneman, N. & Macfadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology And Infection*, 27 (4), 520-531.
- Leal, W. S.; Melo, D. N. A.; Silva, F. C. S.; Nazaré, K. A.; Rodrigues, B. T. F.; Fernandes, E. L.; Araújo, M. E. S.; Martins, J. L. & Freitas, L. M. A. (2021). Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: um olhar sobre a azitromicina. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(8), 580-592.
- Lima, C. C.; Benjamin, S. C. C & Santos, R. F. S. (2017). Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *Cuidarte Enferm*, 11(1), 105-113.

- Melo, J. R. R.; Duarte, E. C.; Moraes, M. V.; Fleck, K. & Arrais, P. S. D. (2021). Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(4), 1-5.
- Micek, S. T.; Simmons, J.; Hampton, N.; Kollef, M. H. (2020). Characteristics and outcomes among a hospitalized patient cohort with Streptococcus pneumoniae infection. *Medicine*, 99(18)..
- Miranda, I. C. S.; Vieira, R. M. S. & Souza, T.F. M. P. (2022). Consequências do uso inadequado de antibióticos: uma revisão de literatura. *Research, Society And Development*, 11(7), 1-7.
- O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations*; The review on antimicrobial resistance chaired.
- Prodanov, C. C. & Freitas, E. C. (2013). *Metodologia do trabalho científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico*. Feevale.
- Rawson, T. M.; Moore, L. S. P.; Zhu, N.; Ranganathan, N.; Sklimowska, K.; Gilchrist, M.; Satta, G.; Cooke, G. & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459-2468.
- Rodrigues, T. S.; Santos, A. M. R.; Lima, P. C.; Moura, M. E. B.; Goiano, P. D. O. L. & Fontinele, D. R. S. (2018). Resistência bacteriana à antibióticos na unidade de terapia intensiva: revisão integrativa. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*, 4 (7350), 1-17.
- Rossato, L.; Negrão, F. J. & Simionatto, S. (2020). Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *American Journal Of Infection Control*, 48 (9), 1129-1130.
- Silva, C. C.; Carvalho, C. M. O.; Lima, D. C.; Costa, E. S.; Andrade, V. M. B.; Tenorio, B. M.; Britto, D. B. L. A. & Tenorio, F. C. A. M. (2021) Covid-19: aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(3), 1-8.
- Silva, L. O. P.; Abrantes, J. A. & Nogueira, J. M. R. (2024). O uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 como possível fator influenciador da resistência bacteriana em efluentes hospitalares no Brasil. *Contribuciones A Las Ciencias Sociales*, 17(3), 1-16.
- Silva, L. O. P.; Alves, E. A. & Nogueira, J. M. R. (2022). Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19 / Consequences of indiscriminate use of antimicrobials during the COVID-19 pandemic. *Brazilian Journal Of Development*, 8 (2), 10381-10397.
- Silva, L. O. P. (2023). *Aspectos gerais da covid-19 e as possíveis consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia no Brasil*. [Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz].
- Soares, I. C. & Garcia, P. C. (2018). Resistência Bacteriana: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias. *Faculdade de Atenas*, 6(1), 1-19.
- Van Duin, D; Arias, C. A.; Komarow, L.; Chen, L.; Hanson, B. M.; Weston, G.; Cober, E.; Garner, O. B.; Jacob, J. T.; Satlin, M. J.; Fries, B. C.; Garcia-Diaz, J.; Doi, Y.; Dhar, S.; Kaye, K.S. ; Earley, M.; Hujer, A. M.; Hujer, K. M.; Domitrovic, T. N. . . & Bonomo, R. A. (2020). Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20 (6), 731-74.
- Velosos, W. B. (2021). *Determinação de antibióticos macrolídeos sobre eletrodo impresso de carbono modificado com carbon black super P em sistema BIA-AMP*. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Maranhão].