

Fatores associados aos desfechos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19: dados de um centro de referência no Rio de Janeiro

Factors associated with clinical outcomes in patients hospitalized for COVID-19: Data from a reference center in Rio de Janeiro

Paula Zdanowsky Pimentel Figueiredo Pinto^{1*}; Jéssica Vilarinho Cardoso^{2*}; Vanessa da Costa Sousa¹; Flávia Lúcia Piffano Costa Pellegrino³, Jamila Alessandra Perini^{1,2*}

¹Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

²Laboratório de Pesquisa de Ciências Farmacêuticas (LAPESF), Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde (FCBS), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brasil.

³Laboratórios Integrados de Pesquisa em Bactérias Resistentes aos Antimicrobianos e em Desenvolvimento Galênico (LIPE), Departamento de Farmácia, FCBS, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil.

***Autor Correspondente:** Jamila Alessandra Perini (ORCID: 0000-0002-7683-0698).

E-mail: jamila.machado@uerj.br /jamilaperini@yahoo.com.br

#Ambos os autores contribuíram igualmente para realização do trabalho.

Data de Submissão: 30/09/2024; Data do Aceite: 03/02/2025.

Como citar: PINTO, P.Z.P.F.; CARDOSO, J.V.; SOUSA, V.C.; PELLEGRINO, F.L.P.C., PERINI, J.A. Fatores associados aos desfechos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19: dados de um centro de referência no Rio de Janeiro. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 7, n. 2, p. 42-58, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.2-4>

RESUMO

O mundo ainda está administrando os impactos diretos e indiretos causados pela pandemia da COVID-19, que causou mais de 6 milhões de mortes. Este estudo transversal, realizado em um hospital de campanha no Rio de Janeiro, entre maio e outubro de 2020, avaliou as variáveis demográficas, clínicas e uso de medicamentos prescritos de pacientes COVID-19 com os desfechos clínicos óbito, alta hospitalar e tempo de internação. As associações entre as variáveis foram analisadas por modelos de regressão logística, determinando a razão de chance (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%. Ao total, 784 pacientes COVID-19 positivos ficaram hospitalizados aproximadamente 8 dias (0-64), sendo 55,6% do sexo masculino, com 63 anos (20-103), 79,5% apresentando uma ou mais comorbidade, e 34,4% foram a óbito. Os medicamentos mais prescritos foram: 98% anticoagulantes, 82% antibióticos macrolídeos, 79% corticoides e 67% penicilina. A mortalidade foi associada com: ≥ 60 anos (OR=1,9; IC95%=1,3-2,8), obesidade (OR=1,5; IC95%=1,1-2,2), uso de dois ou mais antibióticos (OR=3,1; IC95%=1,6-5,7), uso de corticoide sistêmico (OR=2,7; IC95%=1,7-4,2) e dos antibióticos carbapenêmicos (OR=34,1; IC95%=17,3-67,1), cefalosporinas (OR=2,8; IC95%=2,0-4,9), glicopeptídeos (OR=33,1; IC95%=14,7-75,0) e aminoglicosídeos (OR=23,0; IC95%=6,6-79,6). Os resultados deste estudo podem compor um banco de dados para entender os fatores associados com a mortalidade em pacientes hospitalizados pela infecção do vírus SARS-CoV-2, auxiliando na implementação de estratégias terapêuticas e abordagens personalizadas para o manejo de qualquer emergência futura, especialmente em hospitais de campanha com recursos limitados.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Farmacoterapia; Tratamento; Mortalidade; Fatores de risco.

ABSTRACT

The world is still dealing with the direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic, which has caused more than 6 million deaths. This cross-sectional study, conducted in a field hospital in Rio de Janeiro between May and October 2020, evaluated the demographic and clinical variables and the use of prescribed medications of COVID-19 patients with the clinical outcomes of death, hospital discharge and length of stay. Variables associations were analyzed using logistic regression models, determining the odds ratio (OR) and their respective 95% confidence intervals (CI). A total of 784 COVID-19 positive patients were hospitalized for approximately 8 days (0-64), of whom 55.6% were male, aged 63 years (20-103), 79.5% had one or more comorbidities, and 34.4% died. The most commonly prescribed medications were 98% anticoagulants, 82% macrolide antibiotics, 79% corticosteroids, and 67% penicillin. Mortality was associated with: ≥ 60 years (OR=1.9; 95%CI=1.3-2.8), obesity (OR=1.5; 95%CI=1.1-2.2), use of two or more antibiotics (OR=3,1; 95%CI=1,6-5,7), use of systemic corticosteroids (OR=2,7; 95%CI=1,7-4,2) and carbapenem antibiotics (OR=34,1; 95%CI=17,3-67,1), cephalosporins (OR=2,8; 95%CI=2,0-4,9), glycopeptides (OR=33,1; 95%CI=14,7-75,0) and aminoglycosides (OR=23,0; 95%CI=6,6-79,6). The results of this study can build a database to understand the factors associated with mortality in patients hospitalized due to SARS-CoV-2 virus infection, and help implement therapeutic strategies and personalized approaches for the management of any future emergency, especially in field hospitals with limited resources.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pharmacotherapy; Treatment; Mortality; Risk factors.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 causou mais de 6 milhões de mortes no mundo e até hoje ainda estamos administrando os impactos diretos e indiretos da pandemia (CASCELLA et al., 2024). No Brasil, os dados epidemiológicos são consolidados e atualizados diariamente pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), no painel coronavírus do DataSus. Até setembro de 2024, foram registrados mais de 700 mil óbitos por COVID-19 (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2024).

Em resposta à crise, diversas medidas emergenciais foram adotadas no Brasil, como a criação de hospitais de campanha exclusivos para o isolamento e tratamento de pacientes com síndrome gripal e suspeita de COVID-19, oriundos de Unidades Básicas de Saúde (UBS) e Unidades de Pronto-Atendimento (UPA), que eram encaminhados para esses hospitais pelo Sistema Nacional de Regulação (SISREG), gerenciado pelo complexo regulador do Sistema Único de Saúde

(SUS). No Rio de Janeiro, um dos principais hospitais de campanha, o Riocentro, foi construído com capacidade para 500 leitos (400 enfermarias e 100 unidades de terapia intensiva) e funcionou de maio de 2020 a janeiro de 2021, quando os pacientes foram transferidos para outras unidades de saúde. No início de 2021, o Brasil chegou a ocupar o 2º lugar no número de novas mortes no mundo por COVID-19, atrás apenas dos Estados Unidos, provavelmente devido ao atraso do início da vacinação, que só iniciou no Brasil em 17 de janeiro de 2021 (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2024).

Durante a pandemia, estudos apontaram um número significativo de pacientes hospitalizados que recebeu terapia antimicrobiana, antimalárico e antiretroviral de forma empírica, contribuindo potencialmente com efeitos negativos na crise global de saúde (ZHU et al., 2021; ELSHENAWY et al., 2023; LANGFORD et al., 2023; LI et al., 2024). As Diretrizes Brasileiras de Tratamento Farmacológico da COVID-19 recomendam evitar o uso de antimicrobianos de amplo espectro

ou o uso profilático de antimicrobianos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, sem a presença de coinfeção bacteriana (FALAVIGNA et al., 2020), principalmente pelo fato do alto risco de disseminação de patógenos bacterianos resistentes, refletindo no aumento das taxas de mortalidade (OMS, 2020). A automedicação e as prescrições inadequadas continuam sendo desafios documentados em diversos países do mundo (MAJUMDER et al., 2020), inclusive no Brasil (PELLEGRINO et al., 2024). Além disso, foram observadas diferenças expressivas entre países e dentro de um mesmo país, como é o caso do Brasil, em relação as medidas preventivas, de diagnóstico, ao uso de medicamentos (incluindo os *off-label*), as ações não farmacológicas, às taxas de incidência e mortalidade (ARNEDO-PENA; GUILLEN-GRIMA, 2023; LUI et al., 2023).

A análise retrospectiva de informações de pacientes e das condutas adotadas, juntamente com seus respectivos desfechos clínicos, é crucial para embasar e direcionar o avanço no gerenciamento de doenças infecciosas e pandêmicas, como a COVID-19 (LUI et al., 2023). Embora existam diretrizes nacionais e internacionais para o manejo da doença, é essencial compreender as variáveis que influenciam nos desfechos, como a taxa de mortalidade e os fatores que contribuem para a alta médica. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre variáveis demográficas, clínicas e uso de medicamentos de pacientes hospitalizados por COVID-19 com os desfechos clínicos óbito e alta hospitalar. Além disso, o trabalho se propõe a avaliar se o uso de alguns medicamentos está associado com o tempo de internação.

MÉTODOS

Aspecto ético, local e população de estudo

Foi realizado um estudo transversal de pacientes com COVID-19 internados no Hospital de Campanha do Riocentro, localizado na zona oeste da cidade do Rio

de Janeiro (Brasil), durante o período de 01 de maio a 08 de outubro de 2020. A unidade foi o maior hospital de campanha temporário da rede pública do estado do Rio de Janeiro, criado durante a pandemia de COVID-19, com 500 leitos e profissionais capacitados para atender pacientes em estado grave. Foi um centro essencial de assistência e tratamento durante o pico de infecções na cidade, desempenhando um papel crucial no enfrentamento da crise sanitária.

A condução do trabalho seguiu os princípios éticos estabelecidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, obtendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro sob o parecer nº 4.148.440 (CAAE 3634920.0.0000.5279) e as recomendações do STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*) para estudos observacionais.

Foram incluídos no estudo os dados dos prontuários dos pacientes com idade superior a 18 anos e com diagnóstico de COVID-19 positivo pelo teste molecular por RT-qPCR em tempo real ou pelo teste rápido de anticorpo (n=784). Foram excluídos os prontuários de pacientes transferidos (n=27), com diagnóstico inconclusivo para COVID-19 (n=695) e com ausência de informações completas (n=21), essenciais para as análises propostas no estudo.

Coleta de dados

Todos os dados foram coletados por três avaliadores independentes (PZPFP, JVC, VCS), que revisaram as informações em busca de precisão e consistência, garantindo a confiabilidade dos dados. As discrepâncias foram avaliadas por um quarto avaliador independente (JAP) e discutidas em conjunto com os outros três avaliados para um consenso.

Foram avaliadas neste estudo as variáveis: sexo, idade, doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a hipertensão, diabetes e obesidade; tempo de internação, desfechos clínicos (alta ou óbito) e uso dos medicamentos: I - Antibióticos (penicilinas,

carbapênicos, oxazolidinonas, cefalosporinas, macrolídeos, sulfonamidas, glicopeptídeos, licosamidas, aminoglicosídeos e quinolonas); II - Corticoides (sistêmicos e inalatórios); III - Anticoagulantes (enoxaparina); IV - Antivirais (oseltamivir); V - Trombolíticos; VI - Antimaláricos (hidroxicloroquina ou cloroquina); VII - Antiparasitários (ivermectina). Além disso, foi categorizado o uso de dois ou mais antibióticos em uma mesma categoria para posteriores análises de dados.

Análises estatísticas

Inicialmente, foi realizado o teste de normalidade para avaliar a distribuição normal das variáveis da população de estudo utilizando o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e valores mínimo e máximo, e avaliadas pelo teste Mann Whitney, além de serem categorizadas, quando necessário. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e analisadas usando o teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado, dependendo do tamanho da amostra e das premissas assumidas. A correlação entre as variáveis contínuas foi analisada usando modelos de regressão linear pelo programa R (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria, version 4.2.2).

A análise univariada foi realizada para identificar variáveis com um nível de significância de entrada menor ou igual a 0,20 ($P \leq 0,20$), avaliando a associação individual entre cada variável e os desfechos clínicos. Em seguida, foi realizada uma análise multivariada por meio de regressão logística. Este modelo permitiu avaliar a relação entre as variáveis independentes e os desfechos clínicos, controlando para possíveis fatores de confundimento, e calculando as razões de chance (*odds ratio* = OR) ajustados e seus respectivos

intervalos de confiança de 95% (IC95%). Foram incluídos no modelo as seguintes variáveis: idade, tempo de internação, desfechos clínicos, hipertensão, diabetes mellitus e obesidade, permanecendo no modelo as variáveis com $P < 0,05$. O uso de dois ou mais antibióticos (“antibióticos ≥ 2 ”) foi categorizado em um mesmo grupo para comparação entre as variáveis demográficas, clínicas e os desfechos analisados.

O nível de significância adotado foi menor que 0,05 ($P < 0,05$) e todas as análises foram realizadas pelo software IBM® *Statistical Package for Social Sciences Inc* (SPSS)®, versão 20.0 para Windows.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo, sendo formada predominantemente por indivíduos do sexo masculino (n=436, 55,6%), com mediana de idade de 63 anos (variando de 20 a 103 anos), apresentando uma ou mais DCNT (n=623, 79,5%). A maioria dos pacientes (n=489, 62,4%) permaneceu hospitalizado com uma mediana de 8 dias (variando de 0 a 64 dias), valor utilizado para categorizar o tempo de internação nas análises subsequentes. O óbito ocorreu em quase 35% (n=270) da população hospitalizada por COVID-19 no Hospital de Campanha do RioCentro, na cidade do Rio de Janeiro.

Tabela 1: Caracterização do perfil demográfico e clínico dos pacientes COVID-19 internados em hospital de campanha do Riocentro no Rio de Janeiro, n=784. Rio de Janeiro, RJ, 2020.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Sexo		
Feminino	348	44,4
Masculino	436	55,6
Idade (anos)		
20 - 39	62	7,9
40 - 59	262	33,4
60 - 79	356	45,4
>79	104	13,3
Tempo internação* (dias)		
1 - 8	489	62,4
≥ 9	295	37,6
DCNT**		
Hipertensão	523	66,7
Diabetes Mellitus	329	42,0
Obesidade	231	29,5
Números de DCNT		
0	161	20,5
1	261	33,3
2	264	33,7
3	98	12,5
Desfecho clínico		
Alta	514	65,6
Óbito	270	34,4

DCNT = Doenças crônicas não transmissíveis.

*Tempo de internação foi categorizado pela mediana (8 dias).

**Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma DCNT.

A Figura 1A mostra a administração de antibióticos, corticoides, anticoagulantes, antiretrovirais, trombolíticos e antimaláricos na população estudada. Os antibióticos mais prescritos foram os macrolídeos (81,6%) e penicilina (66,5%). Foram utilizados o anticoagulante enoxaparina em 98% da população e corticoides sistêmicos em cerca de 79%. Pacientes com idade ≥ 63 anos utilizaram mais antimicrobianos carbapenemas (20,1% *versus* 12,5%) e macrolídeos (85% *versus* 77,9%), além de medicamentos trombolíticos (13,2 *versus* 8,2), quando comparados aos pacientes abaixo dos 63 anos de idade (Figura 1B). Com exceção

do uso de penicilina, sulfonamidas, lincosamidas, hidroxicloroquina e ivermectina, o maior tempo de internação (≥ 9 dias) foi significativamente associado ao maior uso de todos os medicamentos analisados, incluindo o uso de dois ou mais antibióticos (Figura 1C). O óbito também foi significativamente associado ao maior uso dos antimicrobianos cefalosporinas, carbapenemas glicopeptídeos, aminoglicosídeos e lincosamidas (uso único ou combinação de duas ou mais medicamentos) e de corticoides sistêmicos (Figura 1D).

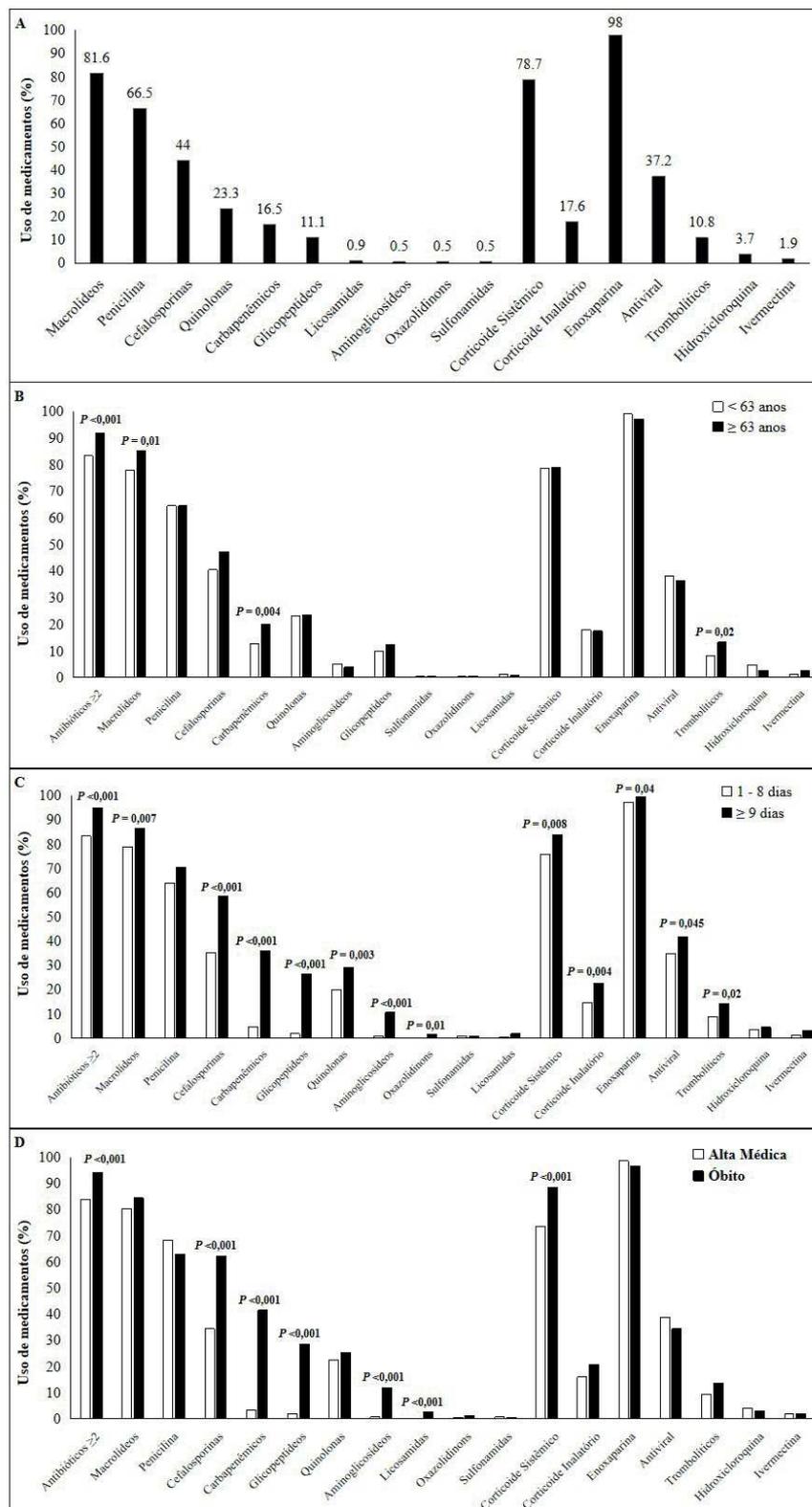


Figura 1: Distribuição de frequência referente ao uso de medicamentos na população estudada (A) e de acordo com a idade < 63 anos e ≥ 63 anos (B), tempo de internação < 1-8 dias e ≥ 9 dias (C) e desfechos clínicos (D) (n=784).
Legenda: As barras “Antibióticos ≥ 2” representam o grupo de pacientes que utilizou dois ou mais antibióticos comparado ao grupo que utilizou um ou nenhum antibiótico durante o tempo de hospitalização.

Os pacientes com idade ≥ 63 anos apresentaram uma maior chance ao uso do antibiótico macrolídeo (OR = 1,50; IC 95% = 1,03 - 2,19) e à administração de dois ou mais antibióticos durante o período de hospitalização (OR = 1,62; IC 95% = 1,61 - 2,58), quando comparados aos pacientes com idade inferior a 63 anos, após ajuste pelo tempo de internação e desfecho clínico. O uso dos medicamentos associados com maior tempo de internação (≥ 9 dias) está descrito na Tabela 2. Os pacientes que evoluíram para óbito,

em comparação aos que receberam alta médica, utilizaram dois ou mais antibióticos, e tiveram maior uso dos antibióticos da classe dos carbapenemas, cefalosporinas, glicopeptídeos e aminoglicosídeos, além de corticoides sistêmicos, após ajuste pela idade e tempo de internação (Tabela 3). O óbito dos pacientes hospitalizados por COVID-19 também foi associado com a idade acima dos 60 anos, com o maior tempo de internação (≥ 9 dias) e com a presença de obesidade (Tabela 4).

Tabela 2: Análise de associação entre o tempo de internação e o uso de medicamentos em pacientes COVID-19 hospitalizados, n=784. Rio de Janeiro, RJ, 2020.

MEDICAMENTOS	TEMPO DE INTERNAÇÃO		P-VALOR	ORA (95% IC)
	1-8 DIAS N = 489 (%)	≥ 9 DIAS N = 295 (%)		
Antibióticos				
Penicilina				
Não	176 (36,0)	87 (29,5)		Referência
Sim	313 (64,0)	208 (70,5)	0,03	1,44 (1,05 - 1,98)
Carbapenêmicos				
Não	466 (95,3)	189 (64,1)		Referência
Sim	23 (4,7)	106 (35,9)	<0,001	10,8 (6,33 - 18,5)
Cefalosporinas				
Não	317 (64,8)	122 (41,4)		Referência
Sim	172 (35,2)	173 (58,6)	<0,001	2,24 (1,65 - 3,05)
Macrolídeos				
Não	104 (21,3)	40 (13,6)		Referência
Sim	385 (78,7)	255 (86,4)	0,01	1,66 (1,11 - 2,49)
Glicopeptídeos				
Não	480 (98,2)	217 (73,6)		Referência
Sim	9 (1,8)	78 (26,4)	<0,001	15,6 (7,47 - 32,6)
Aminoglicosídeos				
Não	485 (99,2)	264 (89,5)		Referência
Sim	4 (0,8)	31 (10,5)	<0,001	9,06 (3,09 - 26,5)
Quinolonas				
Não	392 (80,2)	209 (70,8)		Referência
Sim	97 (19,8)	86 (29,2)	0,006	1,62 (1,15 - 2,29)
≥ 2 Antibióticos*				
Não	82 (16,8)	15 (5,1)		Referência
Sim	407 (83,2)	280 (94,9)	<0,001	3,13 (1,75 - 5,60)

Corticoide Inalatório				
Não	418 (85,5)	228 (77,3)		Referência
Sim	71 (14,5)	67 (22,7)	0,008	1,67 (1,14 - 2,45)
Enoxaparina				
Não	14 (2,9)	2 (0,7)		Referência
Sim	475 (97,1)	293 (99,3)	0,03	5,50 (1,23 - 24,7)
Antiviral				
Não	320 (65,4)	172 (58,3)		Referência
Sim	169 (34,6)	123 (41,7)	0,02	1,45 (1,07 - 1,98)

P-valor = Teste Qui-quadrado de *Pearson*.
 ORa = *odds ratio* ajustado pela idade e desfecho clínico.
 IC 95% = intervalo de confiança de 95%.
 *Pacientes que utilizavam dois ou mais antibióticos.

Tabela 3: Análise de associação entre o desfecho clínico e o uso de medicamentos em pacientes COVID-19 hospitalizados, n=784. Rio de Janeiro, RJ, 2020.

MEDICAMENTOS	ALTA MÉDICA N = 514 (%)	ÓBITO N = 270 (%)	P-VALOR	ORA (95% IC)
Classes dos Antibióticos				
Carbapenêmicos				
Não	497 (96,7)	158 (58,5)		Referência
Sim	17 (3,3)	112 (41,5)	<0,001	34,1 (17,3-67,1)
Cefalosporinas				
Não	337 (65,6)	102 (37,8)		Referência
Sim	177 (34,4)	168 (62,2)	<0,001	2,83 (2,04-4,92)
Glicopeptídeos				
Não	504 (98,1)	193 (71,5)		Referência
Sim	10 (1,9)	77 (28,5)	<0,001	33,1 (14,7-75,0)
Aminoglicosídeos				
Não	511 (99,4)	238 (88,1)		Referência
Sim	3 (0,6)	32 (11,9)	<0,001	23,0 (6,64-79,6)
≥ 2 Antibióticos*				
Não	84 (16,3)	13 (4,8)		Referência
Sim	430 (83,7)	257 (95,2)	<0,001	3,08 (1,65-5,75)
Corticoide sistêmico				
Não	136 (26,5)	31 (11,5)		Referência
Sim	378 (73,5)	239 (88,5)	<0,001	2,69 (1,73-4,19)

P-valor = Teste Qui-quadrado de *Pearson*.
 ORa = *odds ratio* ajustado pela idade e tempo de internação.
 IC 95% = intervalo de confiança de 95%.
 *Pacientes que utilizavam dois ou mais antibióticos.

Tabela 4: Análise de associação entre as variáveis demográficas e clínicas com os desfechos clínicos, n=784. Rio de Janeiro, RJ, 2020.

VARIÁVEIS	ALTA MÉDICA N = 514 (%)	ÓBITO N = 270 (%)	P-VALOR	OR _A (IC 95 %)
Sexo				
Feminino	223 (43,4)	125 (46,3)		Referência
Masculino	291 (56,6)	145 (53,7)	0,73	1,06 (0,77-1,46)
Idade (anos)				
20 - 39	53 (10,3)	9 (3,3)		Referência
40 - 59	205 (39,9)	57 (21,1)	0,19	1,75 (0,76-4,02)
60 - 79	208 (40,5)	148 (54,8)	0,001	1,91 (1,30-2,82)
>79	48 (9,3)	56 (20,7)	<0,001	1,87 (1,49-2,51)
Tempo de internação (dias)				
1 - 8	358 (69,9)	131 (48,5)		Referência
≥ 9	156 (30,4)	139 (51,5)	<0,001	2,24 (1,63-3,07)
Hipertensão				
Não	189 (36,8)	72 (26,7)		Referência
Sim	325 (63,2)	198 (73,3)	0,80	1,05 (0,74-1,50)
Diabetes Mellitus				
Não	310 (60,3)	145 (53,7)		Referência
Sim	204 (39,7)	125 (46,3)	0,63	1,08 (0,79-1,49)
Obesidade				
Não	365 (71,0)	188 (69,6)		Referência
Sim	149 (29)	82 (30,4)	0,02	1,54 (1,08-2,20)
DCNT				
0	115 (22,4)	46 (17,0)		Referência
1	176 (34,2)	85 (31,5)	0,71	0,92 (0,58-1,46)
2	167 (32,5)	97 (35,9)	0,97	0,99 (0,79-1,25)
3	56 (10,9)	42 (15,6)	0,13	1,16 (0,96-1,40)

DCNT = Doenças crônicas não transmissíveis.
P-valor = Teste Qui-quadrado de *Pearson*.
OR_A = *odds ratio* ajustado pela idade e tempo de internação.
IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

Foi observada uma correlação positiva entre a idade e o tempo de internação ($P = 0.01$), sendo que, quanto maior a idade, maior foi o tempo de internação (Figura 2A). Além disso, considerando apenas os pacientes que evoluíram em óbito foi observada uma correlação negativa, sendo que quanto maior a idade, menor foi o tempo de internação ($P = 0.002$) (Figura 2B).

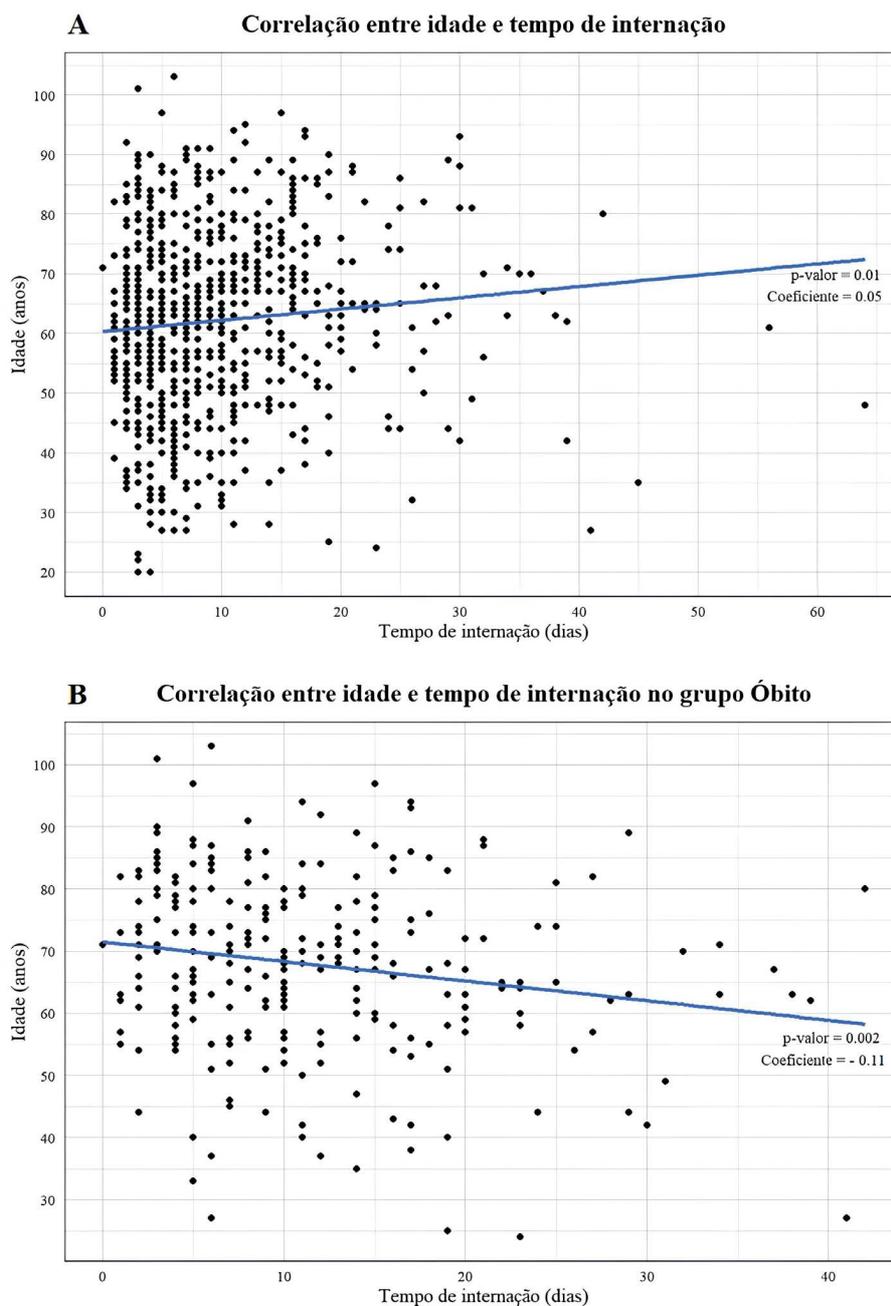


Figura 2: Correlação entre a idade e tempo de internação (A), de acordo com o desfecho clínico óbito (B).

DISCUSSÃO

Durante a pandemia de COVID-19, a adaptação dos sistemas de saúde para o enfrentamento dos desafios quanto a dificuldade de diagnóstico, à ausência de vacinas e tratamentos específicos resultaram em uma frequente abordagem de terapias empíricas para o manejo das consequências causadas pela infecção do vírus SARS-CoV-2, incluindo o uso indiscriminado de antibióticos (SANDERS et al., 2020, MACHADO et al., 2022; SILVA et al., 2022). O uso de medicamentos diversos durante a pandemia ressaltou a necessidade de se estabelecer diretrizes claras e de educação contínua de profissionais de saúde, afim de evitar o uso excessivo ou inadequado de medicamentos, garantindo e priorizando tratamentos comprovadamente eficazes para alcançar desfechos clínicos de sucesso, minimizando os riscos do uso indiscriminado de antibióticos (MARIK et al., 2021; BEIGEL et al., 2020; MAJUMDER et al., 2020; FALAVIGNA et al., 2020; OMS, 2020; PELLEGRINO et al., 2024). Assim, avaliar retrospectivamente o cenário das diferentes fases do período da pandemia pode trazer informações relevantes que auxiliem nas medidas de prevenção e controle de surtos de infecção em situações similares futuras.

Este trabalho teve como foco analisar a prescrição de medicamentos em pacientes hospitalizados em um centro de referência brasileiro, no período inicial da pandemia de COVID-19, buscando informações sobre os fatores associados com o óbito, ocorrido em 34,4% dos pacientes internados. A idade acima dos 60 anos e a presença de obesidade foram as características individuais associados com maior chance (~2 vezes) de óbito. Os pacientes que foram a óbito tiveram a maior chance (~3 vezes) de usar 2 ou mais antibióticos, corticoides sistêmicos e o antibiótico cefalosporina, além de uma chance entre 23-34 vezes do uso dos antibióticos aminoglicosídeos, glicopeptídeos e carbapenemas. Corroborando com nossos achados, um estudo realizado no Hospital Universitário Getúlio

Vargas, em Manaus, entre março de 2020 a julho de 2021, observou maior frequência do uso dos medicamentos anticoagulantes (94,2%), corticoides (88,5%) e antimicrobianos (86,8%) nos pacientes que foram a óbito. Além disso, houve um risco aumentado de óbito entre pacientes com a idade ≥ 60 anos, com a presença de mais de duas comorbidades e que necessitavam de ventilação mecânica (BADIN et al., 2023).

Os antibióticos carbapenemas e cefalosporinas foram administrados em 41,5% e 62,2%, respectivamente, dos pacientes que foram a óbito, e 35,9% e 58,6%, respectivamente, dos pacientes que ficaram ≥ 9 dias hospitalizados. Estudos sugerem que o uso inadequado desses antibióticos em pacientes com COVID-19 pode aumentar a mortalidade devido aos efeitos adversos dos medicamentos, além de gerar impacto na resistência bacteriana, promovendo um agravamento da situação clínica e contribuindo para a disbiose intestinal (MĘDRZYCKA-DĄBROWSKA et al., 2021; MELO et al., 2021; SILVA et al., 2021; SILVA et al., 2022). Os antibióticos glicopeptídeos, administrados no presente estudo em aproximadamente 30% dos pacientes que foram a óbito e/ou que ficaram ≥ 9 dias hospitalizados, também já foram associados com déficit da função renal em pacientes críticos com COVID-19 (LANGFORD et al., 2023; NLANDU et al., 2023). Os aminoglicosídeos, antibióticos conhecidos por seus efeitos nefrotóxicos e ototóxicos, elevaram o risco de complicações e mortalidade quando usados inadequadamente em pacientes com COVID-19 (YACOUBA et al., 2021). Aqui, cerca de 11% dos pacientes que foram a óbito e/ou que ficaram ≥ 9 dias hospitalizados também utilizaram aminoglicosídeos.

As infecções virais respiratórias, como aquelas causadas pelo vírus SARS-CoV-2, estão associadas com infecções bacterianas secundárias, impactando na taxa de mortalidade (ZHANG et al., 2020; LI et al., 2024; ZHOU et al., 2023). A incerteza diagnóstica inicial em pacientes com sintomas respiratórios da

doença e a preocupação com infecções bacterianas em pacientes com COVID-19 confirmada, justificam este uso (LANGFORD et al., 2020). De qualquer forma, o uso excessivo de antimicrobianos constitui uma forte ameaça à saúde humana por contribuir diretamente para o aumento nas taxas de resistência bacteriana aos antimicrobianos a longo prazo (PAULA et al., 2021). Aqui, a maioria dos pacientes COVID-19, hospitalizados no hospital de campanha, receberam combinações de dois ou mais antibióticos, sendo que 95,2% deles foram a óbito e 94,9% ficaram ≥ 9 dias hospitalizados. Esse padrão de uso pode contribuir para a resistência antimicrobiana, podendo ser uma consequência indireta da pandemia, representando um desafio crescente para os sistemas de saúde (RIGHI et al., 2022). Estudos realizados em diversos países do mundo mostram relação entre o tratamento da COVID-19 com a resistência antimicrobiana, com o aumento de infecções hospitalares por bactérias resistentes (BAKER et al., 2022; POLLY et al., 2022), impactados pela falta de medidas aprimoradas de prevenção e controle durante a pandemia (LANGFORD et al., 2023). É fundamental estabelecer uma vigilância contínua dos medicamentos em uso e um sistema de controle de infecções mais robusto, que inclua diagnósticos mais precisos para diferenciar infecções virais de bacterianas, além do desenvolvimento de novas diretrizes para a gestão de medicamentos em crises de saúde pública. Adicionalmente, é crucial a promoção de educação sobre o uso de antibióticos e de outros medicamentos entre profissionais de saúde e pacientes para preservar a eficácia dessas terapias essenciais.

O uso de corticoides se tornou uma abordagem efetiva para o tratamento de pacientes com COVID-19 que agravaram, apesar da controvérsia inicial sobre sua eficácia (FIGUEIREDO et al., 2021). Esse medicamento atua na modulação de citocinas, macrófagos, mastócitos, linfócitos e prostaglandinas, fenômeno exacerbado em pacientes com COVID-19.

No entanto, o seu uso precoce ou em casos leves pode ser prejudicial, devido a supressão na resposta imunológica necessária para combater o vírus (HORBY et al., 2020, MOREIRA et al., 2023). Portanto, é essencial que os corticoides sejam administrados somente sob rigorosa supervisão médica e em situações específicas para maximizar benefícios e minimizar riscos (NIH, 2021). O uso de corticoides na síndrome do desconforto respiratório agudo grave em pacientes com COVID-19 foi associado a um aumento de duas vezes no risco de morte e no maior tempo de hospitalização (LIU et al., 2020). Corroborando com o presente estudo, 89% dos pacientes que foram a óbito receberam terapia com corticoide sistêmico e 23% dos pacientes que receberam terapia com corticoide inalatório ficaram hospitalizados ≥ 9 dias. O uso do corticoide hidrocortisona também foi associado à piora da sobrevida em um estudo realizado em uma UTI de um hospital terciário em Uberlândia-MG, no sudeste brasileiro com pacientes COVID-19 (NETO et al., 2024).

Aproximadamente 37% dos pacientes hospitalizados no hospital de campanha Riocentro receberam tratamento com antiretroviral, sendo que 42% deles ficaram ≥ 9 dias hospitalizados. Um longo período de internação hospitalar eleva o risco de desfechos adversos graves, como infecções associadas à assistência à saúde, além de um aumento do uso de medicamentos e consequente mortalidade (REES et al., 2020; MUSUUZA et al., 2021; PACKEISER et al., 2024), corroborando com nossos achados. Um estudo retrospectivo observou que 60,4% dos pacientes com COVID-19 receberam antivirais como oseltamivir e lopinavir/ritonavir, mas a eficácia desses tratamentos não foi claramente estabelecida, e a falta de adesão a terapias de suporte pode ter influenciado desfechos clínicos negativos (FAN et al., 2020). A administração de favipiravir em pacientes com COVID-19 não influenciou no desfecho clínico dos pacientes, além disso, foi associado com efeitos adversos, afetando a função

hepática (CHEN et al., 2021). A taxa de mortalidade foi de 22% em pacientes COVID-19 tratados com lopinavir/ritonavir (DU et al., 2020). A eficácia das terapias antivirais na replicação viral pode ser prejudicada pela administração tardia após a infecção, o que torna a rápida administração um desafio no manejo da COVID-19 e de outras infecções virais (GONCALVES et al., 2020; MADAN et al., 2021). Embora os antivirais tenham sido amplamente utilizados para o tratamento da COVID-19, sua eficácia ainda é incerta, necessitando de mais pesquisas.

A enoxaparina foi amplamente utilizada para prevenir complicações tromboembólicas em pacientes hospitalizados com COVID-19 (CARVALHO et al., 2021). Em nosso estudo, esse anticoagulante fez parte do protocolo do hospital de campanha para a maioria dos internados (98%), ajudando a gerenciar riscos e possivelmente reduzir complicações graves. Estudos globais apoiam seu uso como profilaxia em pacientes de alto risco (FALAVIGNA et al., 2022).

O estudo apresenta limitações associadas ao método de coleta de dados, que foi realizado a partir de prontuários eletrônicos de pacientes. Essa abordagem depende fortemente da precisão e da integralidade das informações registradas pelos profissionais de saúde, o que pode introduzir vieses de informações. Adicionalmente, uma limitação inerente ao desenho transversal do estudo, é que os dados foram coletados em um único momento e não houve acompanhamento dos pacientes, não sendo possível estabelecer relações de causalidade entre as variáveis estudadas ou observar mudanças ao longo do tempo. Além disso, devido ao estudo se concentrar em uma única unidade hospitalar da cidade do Rio de Janeiro, focado no atendimento de casos graves da COVID-19 durante um período específico de enfrentamento da pandemia, os resultados podem ser limitados para extrapolar para outros contextos hospitalares, regiões ou países. Entretanto, os achados sobre a farmacoterapia utilizada no início do surto

pandêmico em um hospital público de referência em uma das principais capitais do país podem contribuir para criação de banco de dados, que permitem unir informações de diferentes centros, buscando o refinamento dos protocolos clínicos com desfechos favoráveis, com redução da mortalidade, além de reforçar a importância de campanhas educativas sobre o uso racional de medicamentos para intervenções personalizadas e aprimoramento das políticas de saúde pública. O contínuo aperfeiçoamento das práticas de prevenção e tratamento da COVID-19 contribuem significativamente para diminuir a pressão sobre os serviços de saúde e auxiliam nas intervenções terapêuticas de crises emergenciais futuras.

CONCLUSÃO

Dos 784 pacientes COVID-19 hospitalizados em um centro de referência no período inicial da pandemia em uma das principais capitais do Brasil: a maioria era do sexo masculino, acima dos 60 anos e apresentando pelo menos uma DCNT. A mortalidade ocorreu em um terço dos pacientes, estando associada com a idade (≥ 60 anos) e presença de obesidade. O uso de dois ou mais antibióticos foi associado com a idade (≥ 63 anos), tempo de internação (≥ 9 dias) e óbito. O óbito foi associado com o uso de corticoide sistêmico e com a administração dos antibióticos carbapenêmicos, cefalosporinas, glicopeptídeos e aminoglicosídeos. Os pacientes que foram a óbito tiveram uma correlação negativa entre idade e tempo de internação. O uso de múltiplos antibióticos, de anticoagulante, antivirais e corticoide inalatório foi positivamente associado a um maior tempo de internação entre os pacientes positivos para COVID-19.

Embora existam protocolos que apresentem consenso sobre o manejo da doença, ainda é necessário buscar estratégias terapêuticas eficazes e personalizadas, incluindo o manejo de complicações, reduzindo os custos, tempo de internação e a taxa de mortalidade, contribuindo para um sistema de saúde eficiente,

frente as atuais demandas e futuras emergências sanitárias. Assim, os potenciais impactos dos resultados deste trabalho para a prática clínica referem-se à necessidade de um monitoramento minucioso quanto a prescrição de medicamentos durante estágios iniciais de pandemia, como ocorreu com a COVID-19, especialmente em pacientes com idade acima dos 63 anos e com DCNT, com o intuito de diminuir o tempo de internação, evitar complicações graves, incluindo óbito, além de reduzir os custos diretos e indiretos ao sistema de saúde. A contribuição social do trabalho refere-se ao levantamento de dados e informações do sistema brasileiro, que podem auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas nacionais, especialmente em hospitais de campanha, durante períodos pandêmicos.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

INSTITUCIONAL:

Os autores agradecem a todos os membros da equipe de recrutamento do hospital por colaborar e possibilitar a realização deste estudo. Agradecemos também a Equipe do Laboratório de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas (LAPESF), pela assistência técnica na conferência de dados. A pesquisadora Jamila Alessandra Perini é apoiada pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) [Números dos financiamentos: E-26/010.002214/2019 e E-26/211.209/2021], pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [Número do financiamento: 309065/2021-6] e pelo Programa Prociência da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). As estudantes de doutorado do Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da ENSP/Fiocruz, Paula Pinto e Vanessa Sousa também receberam apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), código de financiamento 001.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- ARNEDO-PENA, A; GUILLEN-GRIMA, F. Incidence and risk factors of the COVID-19 pandemic: an epidemiological approach. **Epidemiologia**, v. 4, p. 134-136, 2023. DOI: 10.3390/epidemiologia4020014.
- BADIN, R.C.; AMORIM, R.L.O.; AGUILA, A.; MANAÇAS, L.R.A. Clinical and pharmacological factors associated with mortality in patients with COVID-19 in a high complexity hospital in Manaus: A retrospective study. **Plos One**, v. 18, n. 2, p. e0280891, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0280891.
- BAKER, M.A.; SANDS, K.E.; HUANG, S.S.; KLEINMAN, K.; SEPTIMUS, E.J.; VARMA, N. et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 10, p. 1748-1754, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciab688.
- BEIGEL, J.H.; TOMASHEK, K.M.; DODD, L.E.; MEHTA, A.K.; ZINGMAN, B.S.; KALIL, A.C. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 — Final report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- CARVALHO, C.R.R.; FALAVIGNA, M. **Orientações sobre o tratamento farmacológico do paciente adulto hospitalizado com COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
- CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S.C.; DI NAPOLI, R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- CHEN, C.; ZHANG, Y.; HUANG, J.; YIN, P.; CHENG, Z.; WU, J. et al. Favipiravir versus Arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 1 set. 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296.
- DU, Y.; TU, L.; ZHU, P.; MU, M.; WANG, R.; YANG, P. et

al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 11, p. 1372-1379, 1 jun. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.

ELSHENAWY, R.A.; UMARU, N.; ALHARBI, A.B.; ASLANPOUR, Z. Antimicrobial stewardship implementation before and during the COVID-19 pandemic in the acute care settings: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 23, p. 309, 2023. DOI: 10.1186/s12889-023-15072-5.

FALAVIGNA, M.; CAMPO, A.A.; ALMEIDA, L.D.; FERRAZ, J.C.; VALADARES, E.C.; OLIVEIRA, S.M. et al. Diretrizes Brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19: Diretriz conjunta da Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, n. 1, p. 1-12, 2022.

FALAVIGNA, M.; COLPANI, V.; STEIN, C.; AZEVEDO, L.C.P.; BAGATTINI, A.M.; BRITO, G.V.T. et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p. 166-196, 2020. DOI: 10.5935/0103-507X.20200039.

FAN, H.; ZHANG, L.; HUANG, B.; ZHU, M.; ZHOU, Y.; ZHANG, H. et al. Retrospective analysis of clinical features in 101 death cases with COVID-19. **medRxiv**, 17 mar. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.09.20033068.

FIGUEIREDO, B.Q.; ALCANTARA, G.M.S.; MOREIRA, H.S.; SOUSA, M.M.; SILVA, P.C.A.; SILVANO, R.C.N.D.; et al. Corticosteroides como terapêutica para COVID-19: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16355, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n4-154.

GONÇALVES, A.; BERTRAND, J.; KE, R.; COMETS, E.; LAMBALLERIE, X.; MALVY, D. et al. Timing of antiviral

treatment initiation is critical to reduce SARS-CoV-2 viral load. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 9, n. 9, p. 509-514, 2020. DOI: 10.1002/psp4.12480.

LANGFORD, B.J.; SO, M.; RAYBARDHAN, S.; LEUNG, V.; WESTWOOD, D.; MACFADDEN, D. R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1622-1629, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.

LI, W.; YANG, X.; LIU, C.; LIU, X.; SHI, L.; ZENG, Y. et al. Multiple impacts of the COVID-19 pandemic and antimicrobial stewardship on antimicrobial resistance in nosocomial infections: an interrupted time series analysis. **Frontiers in Public Health**, v. 12, 2024. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1419344.

LIU, J.; ZHANG, S.; DONG, X.; LI, Z.; XU, Q.; FENG, H. et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 12, p. 6417-6428, 1 dez. 2020. DOI: 10.1172/JCI140617.

LUI, G.; GUARALDI, G. Drug treatment of COVID-19 infection. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 29, n. 3, p. 174-183, 1 maio 2023. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000953.

MACHADO, C.V.; PEREIRA, A.M.M.; FREITAS, C.M. Desafios dos sistemas de saúde diante da pandemia: apresentação. In: MACHADO, C. V.; PEREIRA, A. M. M.; FREITAS, C. M. (eds.). **Políticas e sistemas de saúde em tempos de pandemia: nove países, muitas lições** [online]. Rio de Janeiro, RJ: Observatório Covid-19 Fiocruz; Editora Fiocruz, pp. 9-20, 2022. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/t67zr/pdf/machado-9786557081594-01.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2024.

MADAN, M.; KAPOOR, A.; GHUMAN, M.; KHAN, M.; SHARMA, M. Timing of anti-viral therapy in COVID-19: Key to success. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 89, n. 2, p. 237-239, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0020>.

MAJUMDER, M.D.A.A.; KHAN, M.R.; DASTAGIR, U.; IQUBAL, M.; BASHIR, A. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 4713-4738, 2020. DOI: 10.2147/IDR.S290835.

MARIK, P.E.; CULBRETH, J.S.; HALL, W.J.; CLEVELAND, K.C.; CARR, M. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 19, n. 2, p. 129-135, 2021. DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462.

MĘDRZYCKA-DĄBROWSKA, W.; LANGE, S.; ZORENA, K.; DĄBROWSKI, S.; OZGA, D.; TOMASZEK, L. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in ICU COVID-19 patients - A scoping review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 10, p. 2067, 2021. DOI: 10.3390/jcm10102067.

MELO, J.R.R.; DUARTE, E.C.; MORAES, M.V.; FLECK, K.; SILVA, A.M.N.; ARRAIS, P.S.D. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. e00245820, 2021. DOI: 10.1590/0102-311X00245820.

MOREIRA, I.S.; MACEDO, N.A.; FERES, D.D.S. O uso da terapia com corticosteróide no tratamento da COVID-19: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e20212642194, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i6.42194.

MUSUUZA, J.S.; WATSON, L.; PARMASAD, V.; PUTMAN-BUEHLER, N.; CHRISTENSEN, L.; SAFDAR, N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0251170.

NETO, A.L.; MENDES-RODRIGUES, C.; PEDROSO, R.D.S.; RÖDER, D.V.D.B. Revisiting the COVID-19 pandemic: Mortality and predictors of death in adult patients in the intensive care unit. **Life**, v. 14, n. 8, p. 1027, 2024. DOI: 10.3390/life14081027.

NIH. Corticosteroids. **COVID-19 Treatment**

Guidelines. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Acesso em: 15 nov. 2024.

NLANDU, Y.; OLADEJO, B.; MUYEMBE, T.; NDLOVU, N.; et al. Factors associated with acute kidney injury (AKI) and mortality in COVID-19 patients in a Sub-Saharan African intensive care unit: a single-center prospective study. **Renal Failure**, v. 45, n. 2, p. 2263583, 2023. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2263583.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Corticosteroids for COVID-19: living guidance.** 2020. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 15 nov. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Relatório sobre a resposta global à COVID-19 e os desafios enfrentados por sistemas de saúde.** Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/score>. Acesso em: 15 nov. 2024.

PACKEISER, P.B.; PEREIRA, L.R.L. Pharmacotherapeutic profile of patients admitted with COVID-19 at a university hospital. **Saúde e Pesquisa**, v. 17, n. 1, p. e-12184, 2024. DOI: <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2024v17n1.e12184>.

PAULA, H.S.C.; SANTIAGO, S.B.; ARAÚJO, L.A.; PEDROSO, C.F.; MARINHO, T.A.; GONÇALVES, I.A.J. 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**, v. 55, p. e11631, 2021. DOI: 10.1590/1414-431X2021e11631.

PELLEGRINO, F.L.P.C.; AGUIAR-ALVES, F.; ASSUMPÇÃO, D.V.; ALVES, M.S.; DIAS, R.C.S. Antibiotic prescription and consumption in Brazil: Impact in the global health. **Annals of Clinical and Medical Case Reports**, v. 12, n. 15, p. 1-4, 2024. ISSN 2639-8109.

POLLY, M.; DE ALMEIDA, B.L.; LENNON, R.P.; CORTÊS, M.F.; COSTA, S.F.; GUIMARÃES, T. Impact of the

COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 50, n. 1, p. 32-38, 2022. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.09.018.

RECOVERY Collaborative Group; HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R.; MAFHAM, M.; BELL, J. L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 693-704, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

REES, E.M.; NIGHTINGALE, E.S.; JAFARI, Y.; WATERLOW, N.R.; CLIFFORD, S.B.; PEARSON, C.A. et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. **BMC Medicine**, v. 18, p. 1-22, 2020. DOI: 10.1186/s12916-020-01726-3.

RIGHI, E.; LAMBERTENGHI, L.; GORSKA, A.; SCIAMMARELLA, C.; IVALDI, F.; MIRANDOLA, M. et al. Impact of COVID-19 and antibiotic treatments on gut microbiome: a role for Enterococcus spp. **Biomedicines**, v. 10, n. 11, p. 2786, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10112786.

SANDERS, J.M.; MONOGUE, M.L.; JODLOWSKI, T.Z.; CUTRELL, J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Painel Coronavírus: Dados epidemiológicos atualizados**. Ministério da Saúde, Brasília, 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

SILVA, D.L.; LIMA, C.M.; MAGALHÃES, V.C.R.; BALTAZAR, L.M.; PERES, N.T.A.; CALIGIORNE, R.B. et al. Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. **Journal of Hospital Infection**, v. 113, p. 145-154, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.04.001.

SILVA, L.O.P.; ALVES, E.A.; NOGUEIRA, J.M.R. Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10381-10397, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n2-128.

SOUSA, V.C.; SILVA, M. C.; MELLO, M.P.; GUIMARÃES, J.A M.; PERINI, J.A. Factors associated with mortality, length of hospital stay, and diagnosis of COVID-19: data from a field hospital. **Journal of Infection and Public Health**, v. 15, n. 7, p. 800-805, 2022. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.06.010.

YACOUBA, A.; OLOWO-OKERE, A.; YUNUSA, I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 20, n. 1, p. 37, 2021. DOI: 10.1186/s12941-021-00444-9.

ZHANG, H.; ZHANG, Y.; WU, J.; LI, Y.; ZHOU, X.; LI, X. et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1958-1964, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1812437.

ZHOU, C.; JIANG, Y.; SUN, L.; LI, H.; LIU, X.; HUANG, L. Secondary pulmonary infection and co-infection in elderly COVID-19 patients during the pandemics in a tertiary general hospital in Beijing, China. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 8562, 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1280026.

ZHU, Y.; LI, J.; PANG, Z. Recent insights for the emerging COVID-19: drug discovery, therapeutic options and vaccine development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 1, p. 4-23, jan. 2021. DOI: 10.1016/j.ajps.2020.06.001.