

ANTIBIOTICOTERAPIA PARA COVID-19 SEM EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO BACTERIANA. Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Associação Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC).

Autores

- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Maicon Falavigna – Pesquisador, NATS-HMV
- Cassia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Pesquisadora, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

RESUMO

Contexto: O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19), está se espalhando rapidamente em todo o mundo. O uso de antibióticos em pacientes sem evidência de infecção bacteriana tem sido investigado para o tratamento da Covid-19. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) com buscas em 08 de abril de 2020 e atualizadas no dia 27 de abril de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados quatro relatos de casos e um protocolo clínico em andamento. Os dados disponíveis até o momento são inconsistentes e imprecisos para permitir avaliar a eficácia e a segurança da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. O risco de viés destes estudos foi considerado crítico. **Conclusão:** Considerando a limitação metodológica destes estudos e a imprecisão dos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança do uso de antibióticos pode ser assumida.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; antibióticos.

CONTEXTO

A doença de coronavírus (Covid-19) é causada pelo SARS-COV2, que representa o agente causador de uma doença grave que pode ocorrer em indivíduos saudáveis jovens, porém tem mostrado maior gravidade em grupos de risco incluindo idade avançada e comorbidades prévias¹. A compreensão da Covid-19 está evoluindo, porém ainda não há tratamento específico e eficaz para o tratamento e prevenção da Covid-19 até o momento. Milhares de pesquisadores em todo o mundo estão estudando os efeitos de medicamentos novos ou já existentes para o tratamento e prevenção da Covid-19.

O tratamento de suporte à Covid-19 inclui oxigênio, hidratação, antibióticos e alívio da febre/dor para reduzir a taxa de mortalidade^{2,3}. Embora a Covid-19 seja uma doença viral não afetada por antibióticos, dados iniciais de hospitais mostram que proporções muito altas de pacientes - mais de 90% em algumas coortes - estão sendo tratadas com esses medicamentos para curar ou proteger contra infecções secundárias durante doenças respiratórias ou hospitalização⁴. No entanto, a questão clínica que precisa ser elucidada é se os antibióticos realmente reduzem a taxa de mortalidade ou enfraquecem as respostas imunológicas dos pacientes nesse caso. Assim, o objetivo dessa revisão sistemática rápida foi avaliar a eficácia e a segurança da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

JUSTIFICATIVA

As características clínicas dos pacientes com Covid-19 podem ser confundidas com pneumonia bacteriana, e o seu tratamento empírico é uma hipótese razoável quando o diagnóstico é incerto. Contudo, há discussões sobre o uso da antibioticoterapia para o tratamento do paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Assim, a necessidade imediata de identificar um tratamento eficaz para a doença, levou à necessidade de avaliar as evidências diretas e indiretas disponíveis desta terapêutica. Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre essa terapêutica.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

Devemos utilizar antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana?

- P (população): Paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana
- I (intervenção): Antibioticoterapia
- C (comparadores): Placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos.
- O (outcomes, desfechos): mortalidade, hospitalização, complicações, qualidade de vida.
- S (studies, estudos): ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso controle, séries e relatos de caso.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moínhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2.

(b) Tipo de intervenção

Qualquer fármaco da classe de antibioticoterapia

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2).

Critérios para exclusão de estudos

Pacientes com sinais de infecção bacteriana, estudos experimentais pré-clínicos e estudos em animais.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos.

Primários

- Mortalidade
- Alta hospitalar

Secundários

- Tempo de internação hospitalar
- Eventos adversos

Terciários:

- Desfechos laboratoriais (redução de carga viral, níveis séricos de LDH e IL-6)
- Melhora clínica

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de registro de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 08 de abril de 2020 e atualizadas no dia 27 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, e todas as dúvidas foram resolvidas por consenso com um segundo pesquisador. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane ⁵;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I⁶ ou Newcastle-Ottawa ⁷;
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I ⁶;
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs ⁸;
- Relatos de caso foram classificados como tendo alto risco de viés;

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

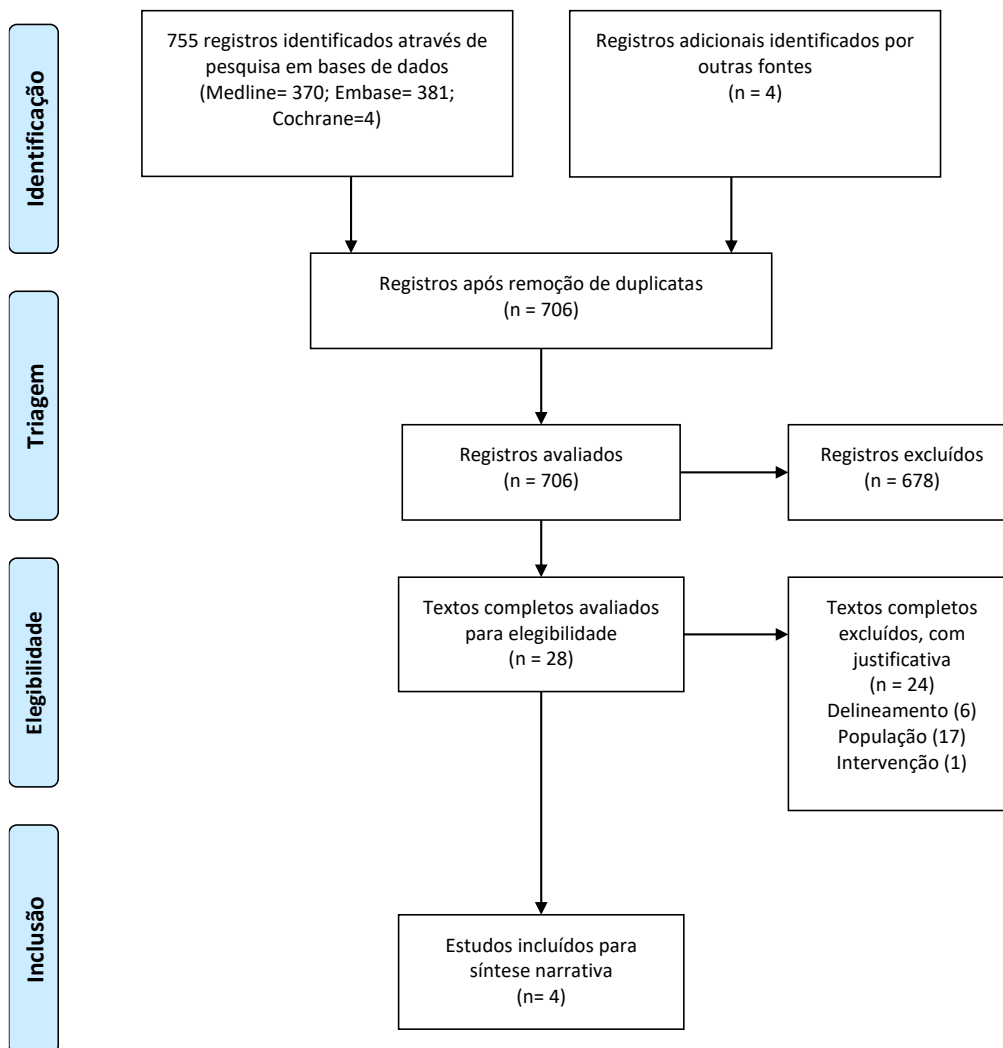
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE ⁹ e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 759 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 53 referências duplicadas (referências idênticas) e 678 referências que não estavam de acordo com o PICOS, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 28 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de quatro ¹⁰⁻¹³, e excluiu 24 referências ¹⁴⁻³⁶ (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentadas no **Apêndice 2**. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos dos estudos incluídos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Quadro 1. Aspectos metodológicos dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho de estudo	Descrição do estudo	População/Condição de interesse	Intervenção	Financiamento
Aghdam et al., 2020	Relato de caso	Relato de caso de um recém-nascido sem indicação de infecção bacteriana.	Paciente com Covid-19	Os cuidados de suporte e terapêutico foram iniciados com fluidoterapia adequada, oxigenoterapia, antibioticoterapia por vancomicina (10 mg/kg/8h) e amicacina (10 mg/kg/8h) e oseltamivir (3 mg/kg/12h).	NI
Browne et al., 2020	Relato de caso	Relato de caso de paciente com 23 semanas de gestação	Paciente com Covid-19	Azitromicina e prednisona por suspeita de bronquite	NI
Huang et al., 2020	Relato de caso	Relato de caso de um homem de 58 anos de idade com 12 anos de história de transplante de rim foi internado por 4 dias de febre e tosse.	Paciente com Covid-19	Paciente recebeu quatro dias de tratamento com oseltamivir e moxifloxacina, mas os sintomas não melhoraram. Este paciente continuou relatando falta de ar. Metilprednisolona e terapia de inalação de oxigênio de umidificação de alto fluxo foram iniciadas no 4º dia.	NI
Rigui et al., 2020	Relato de caso	Relato de caso de um homem de 56 anos de idade tetraplégico.	Paciente com Covid-19	Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg)	NI

Dos estudos incluídos, dois relatos de casos ^{10,12} reportaram melhora no quadro clínico com o uso de antibioticoterapia e outras medicações associadas, sem a evolução do quadro para infecção bacteriana. Entretanto, outros dois relatos de casos incluídos ^{11,13} não obtiveram melhora do seu quadro clínico com o início precoce de antibioticoterapia.

Foi localizado um estudo no ClinicalTrials.gov que têm como objetivo avaliar uso de uma dose única de azitromicina na prevenção da progressão do Covid-19 em pacientes com um teste positivo recente da SARS-CoV-2 que não está atualmente hospitalizado (NCT04332107). O estudo ainda não iniciou o processo de recrutamento.

A descrição e o resultado de cada estudo podem ser vistos com maior detalhe no Quadro 2. Os estudos em andamento podem ser vistos no **Apêndice 3**.

Quadro 2. Sumário dos estudos incluídos.

Estudo	Descrição
Aghdam et al., 2020	Trata-se de um relato de caso procedente do Irã. Um recém-nascido de 15 dias foi internado com febre, letargia, manchas cutâneas e dificuldade respiratória sem tosse. No exame, ele estava completamente alerta, taquicárdico (frequência cardíaca de 170 min), taquipneico (frequência respiratória de 66), retração subcostal leve, e com saturação de O ₂ foi de 93% (sem oxigênio). Ele foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal devido à dificuldade respiratória. Os cuidados de suporte e terapêutico foram iniciados com fluidoterapia adequada, oxigenoterapia, antibioticoterapia por vancomicina (10 mg/kg/8h) e ampicilina (10 mg/kg/8h) e oseltamivir (3 mg/kg/12h). Exames de sangue e raio-x de tórax foram realizados, e amostras de swab da faringe foram coletadas para avaliação do COVID19 e influenza. Os exames realizados foram considerados normais (exames laboratoriais e raio-x de tórax), porém o teste para COVID19 foi positivo e para influenza negativo. A recuperação começou gradualmente após o segundo dia de internação. Desconforto respiratório e manchas foram resolvidas. A alimentação oral começou e foi tolerada. Finalmente, no sexto dia, ele recebeu alta do hospital em boas condições gerais.
Browne et al., 2020	Trata-se de um relato de caso procedente dos Estados Unidos. Uma mulher de 33 anos de desenvolver sintomas clínicos de Covid-19 na 23ª de gestação. Ela foi testada para Influenza e Covid-19. O hemograma completo apresentava leucocitose (16.400 / mL). A testagem rápida de influenza foi negativa. Por protocolo, a paciente foi liberada para ir para casa em quarentena por 14 dias, enquanto aguardava os resultados do teste de Covid-19. Foi prescrita azitromicina e prednisona por suspeita de bronquite. Ela foi aconselhada a tomar acetaminofeno para febre e a continuar com seus medicamentos atuais. A paciente retornou 9 dias depois, queixando-se de contrações e aumento do corrimento vaginal. Ela ainda estava em quarentena. Seus sintomas respiratórios superiores estavam melhorando e estava afebril. Seu teste de triagem Covid-19 ainda estava pendente. A paciente foi internada no hospital para tocolise, terapia com esteróides ante parto e profilaxia com estreptococos do grupo B. No terceiro dia de internação, recebeu a confirmação do teste positivo para Covid-19. Após tratamento para evitar parto prematuro, a paciente recebeu alta para terminar quarentena em casa. O teste para Covid-19 foi repetido 21 e 22 dias após os primeiros sintomas e negativou.

Huang et al., 2020	Trata-se de um relato de caso procedente da China. Um homem de 58 anos de idade com 12 anos de história de transplante de rim foi internado por 4 dias de febre e tosse em 30 de janeiro de 2020. Este paciente foi submetido a transplante de rim por insuficiência renal em estágio terminal em 2008. A tomografia computadorizada estava normal no primeiro dia da doença. Ele recebeu quatro dias de tratamento com oseltamivir e moxifloxacina, mas os sintomas não melhoraram. Este paciente continuou relatando falta de ar. A tomografia computadorizada foi repetida e revelou sinais típicos de pneumonia por Covid-19. Metilprednisolona e terapia de inalação de oxigênio de umidificação de alto fluxo foram iniciadas no dia 4, no entanto, a hipoxemia continuou a piorar. A infecção por Covid-19 foi confirmada em 3 de fevereiro (dia 7 da doença) com PCR. Ventilação não invasiva foi iniciada em 5 de fevereiro (dia 9) e ventilação mecânica em 16 de fevereiro (dia 20) e, posteriormente, oxigenação extracorpórea em 19 de fevereiro (dia 23). Os resultados da detecção por citometria de fluxo revelaram baixa contagem contínua de células T durante a hospitalização. Embora a detecção do RNA do coronavírus tenha se tornado negativa após 25 de fevereiro (dia 29), esse paciente ainda desenvolveu falência de vários órgãos (pulmão, rim e coração) e acabou morrendo no dia 40.
Rigui et al., 2020	Trata-se de um relato de caso procedente da Itália. Homem de 56 anos com tetraplegia apresentou febre durante a noite, sem nenhum antecedente. Seu médico suspeitou de uma infecção do trato urinário e receitou antibioticoterapia. Após 2 dias de antibioticoterapia (Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg), a febre ainda persistia, então o indivíduo foi internado no hospital local e tratado com antibióticos de amplo espectro. Após 2 dias, ele foi transferido para a unidade espinhal. Considerando o agravamento da radiografia de tórax e febre, apesar de 48 horas de antibioticoterapia de amplo espectro, os médicos suspeitaram fortemente de pneumonia viral. O SARS-CoV-2 foi detectado e a terapia antiviral com Lopinavir / Ritonavir, associada à hidroxicloroquina, foi prontamente iniciada. A febre cessou após 2 dias de terapia.

Os relatos de casos descritos acima foram considerados com apresentando risco de viés alto.

Utilizamos a abordagem GRADE para avaliar a certeza no conjunto final de evidências obtidas pelos estudos de casos incluídos nesta revisão (**Apêndice 4**) e foi construída uma tabela-resumo com os resultados (**Apêndice 5**). Para o desfecho considerado por esta revisão, a evidência tem certeza muito baixa. A certeza foi rebaixada em dois níveis devido à imprecisão relacionada às estimativas dos resultados e em um nível devido ao alto risco de viés atribuído ao estudo incluído. Isso significa que não temos certeza sobre qualquer efeito da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

DISCUSSÃO

Não foi identificado nenhum estudo clínico avaliando a antibioticoterapia para pacientes com Covid-19 sem evidências de infecção bacteriana. Esta revisão sistemática identificou quatro relatos de casos com dados disponíveis e um protocolo que não iniciou o recrutamento [NCT04332107]. Os quatro estudos apresentaram resultados inconsistentes quanto aos benefícios do uso precoce de antibioticoterapia na melhora clínica de pacientes com Covid-19. Esta inconsistência pode ser devida a erros aleatórios (devido ao tamanho amostral, por exemplo).

O papel potencial dos antibióticos como estratégia terapêutica para prevenção da Covid-19 tem sido ressaltado devido ao seu crescente uso. Vários estudos recentes da China sugerem que quase todos os casos graves de Covid-19 são tratados com antibióticos e, curiosamente, muitos médicos dos EUA e da Europa dizem o mesmo ³⁷. Porém, segundo a Organização Mundial da Saúde, os antibióticos não funcionam contra vírus e não devem ser usados como um meio de prevenção ou tratamento de Covid-19. Eles devem ser usados apenas como indicado por um médico para tratar uma infecção bacteriana ³⁸. Dessa maneira, até o presente momento, as evidências apresentadas por meio dessa revisão sistemática rápida, não demonstram benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

Os achados dos estudos encontrados apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. Assim, o risco de viés global dos quatro estudos foi considerado alto, o que significa que eles são metodologicamente muito problemáticos para fornecer qualquer evidência confiável sobre os efeitos da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, pre-print e busca manual. Desse modo, a presente revisão sistemática rápida não identificou estudos com resultados disponíveis que possam corroborar ou refutar a hipótese dos efeitos da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou quatro relatos de casos e um protocolo em andamento (com dados indisponíveis) que se propõem a avaliar os efeitos da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.

REFERÊNCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
2. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when Covid-19 is suspected. 2020. Accessed 03/05, 2020.
3. Organization. WH. Covid-19 v4: operational support and logistics: disease commodity packages. 2020. Accessed 03/05, 2020.
4. Herbest M. Covid-19 May Worsen the Antibiotic Resistance Crisis. 2020. Accessed 04/05, 2020.
5. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. 2019. Accessed 04/05, 2020.
6. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
7. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2000; .
8. Institute. TJB. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017. Accessed 04/05, 2020.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
10. Browne PC, Linfert JB, Perez-Jorge E. Successful Treatment of Preterm Labor in Association with Acute Covid-19 Infection. *Am J Perinatol*. 2020.

11. Huang J, Lin H, Wu Y, et al. Covid-19 in posttransplant patients-report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020.
12. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):427-429.
13. Righi G, Del Popolo G. Covid-19 tsunami: the first case of a spinal cord injury patient in Italy. *Spinal Cord Ser Cases*. 2020;6(1):22.
14. An P, Song P, Lian K, Wang Y. CT Manifestations of Novel Coronavirus Pneumonia: A Case Report. *Balkan medical journal*. 2020.
15. Bastola A, Sah R, Rodriguez-Morales AJ, et al. The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(3):279-280.
16. Cheng SC, Chang YC, Fan Chiang YL, et al. First case of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(3):747-751.
17. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with Covid-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-838.
18. Easom N, Moss P, Barlow G, et al. Eculizumab treatment in patients with Covid-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience.
19. Edrada EM, Lopez EB, Villarama JB, et al. First Covid-19 infections in the Philippines: A case report. *Tropical Medicine and Health*. 2020;48(1).
20. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105949.
21. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):929-936.
22. Li RL, Chu SG, Luo Y, Huang ZH, Hao Y, Fan CH. Atypical presentation of SARS-CoV-2 infection: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(7):1265-1270.
23. Lillie PJ, Samson A, Li A, et al. Novel coronavirus disease (Covid-19): The first two patients in the UK with person to person transmission. *Journal of Infection*. 2020;80(5):578-606.
24. Liu YC, Liao CH, Chang CF, Chou CC, Lin YR. A locally transmitted case of SARS-CoV-2 infection in Taiwan. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(11).
25. Maillard JY, Bloomfield SF, Courvalin P, et al. Case Report: The First Case of Novel Coronavirus Disease (Covid-19) in Bhutan.
26. Ohe M, Shida H, Jodo S, et al. Macrolide treatment for Covid-19: Will this be the way forward? *Bioscience trends*. 2020.
27. Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020;295(1):20.
28. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020;4(4):258-259.
29. Wei J, Xu H, Xiong J, et al. 2019 novel coronavirus (Covid-19) pneumonia: Serial computed tomography findings. *Korean Journal of Radiology*. 2020;21(4):494-497.
30. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *The BMJ*. 2020;368.
31. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420-422.
32. Zhan WQ, Li MD, Xu M, Lu YB. Successful treatment of Covid-19 using extracorporeal membrane oxygenation, a case report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(6):3385-3389.

33. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(3):e11-e12.
34. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. Covid-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):510.
35. Van Cuong L, Giang HTN, Linh LK, et al. The first Vietnamese case of Covid-19 acquired from China. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):408-409.
36. Wang JT, Y; Ma Y; et al.,. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with Covid-19: A Rapid Review. 2020. Accessed 01/05, 2020.
37. Reardon S. Antibiotic treatment for Covid-19 complications could fuel resistant bacteria. 2020. Accessed 04/05, 2020.
38. Organization WH. Q&A on coronaviruses (Covid-19). 2020. Accessed 04/05, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "novel coronavirus" OR "covid 19" OR "sarscov 2" OR "Betacoronavirus*"</p> <p>#2 "Anti-Bacterial Agents" [mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin" [mesh] OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultreon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion" OR "Vancomycin" [mesh] OR "Vancomycin" OR "Ceftriaxone" [mesh] OR "Ceftriaxone" OR "Cefepime" [mesh] OR "Cefepime" OR "Levofloxacin" [mesh] OR "Levofloxacin" OR "Fluoroquinolones" [mesh] OR "Fluoroquinolones" OR "Amoxicillin" [mesh] OR "Amoxicillin" OR "Ciprofloxacin" [mesh] OR "Ciprofloxacin" OR "Cephalexin" [mesh] OR "Cephalexin" OR "Tetracycline" [mesh] OR "Tetracycline"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	370
Embase	<p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 'tetracycline'/exp OR 'cefalexin'/exp OR 'ciprofloxacin'/exp OR 'amoxicillin'/exp OR 'quinolone derivative'/exp OR 'levofloxacin'/exp OR 'cefepime'/exp OR 'ceftriaxone'/exp OR 'vancomycin'/exp OR 'antibiotic agent'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'Antibiotics' OR 'Antibiotic'</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	381

Cochrane	<p># 1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#3 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Ceftriaxone] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Fluoroquinolones] explode all trees</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Amoxicillin] explode all trees</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Ciprofloxacin] explode all trees</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Cephalexin] explode all trees</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Tetracyclines] explode all trees</p> <p>#16 MeSH descriptor: [Doxycycline] explode all trees</p> <p>#17 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</p> <p>#18 #4 AND #17</p>	4
Medrxiv	(SARS CoV OR SARS CoV 2 OR Covid-19) AND ("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics)	4
Opengrey	(covid19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus) AND antibiotics	0
ClinicalTrials.gov	COVID 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 /	73

APENDICE 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
An et al., 2020	População
Bastola et al., 2020	População
Cheng et al., 2020	População
Cheng et al., 2020	Delineamento
Cuong et al., 2020	População
Easom et al., 2020	Intervenção

Edrada et al., 2020	População
Gautret, 2020	População
Holshue et al., 2020	População
Li et al., 2020	População
Lillie et al., 2020	Delineamento
Liu et al., 2020	População
Maillard et al., 2020	População
Mohan et al., 2020	População
Ohe et al., 2020	Delineamento
Shi et al., 2020	População
Wang et al., 2020	Delineamento
Wang et al., 2020	Delineamento
Wei et al., 2020	População
Xu et al., 2020	População
Xu et al., 2020	População
Zhan et al., 2020	População
Zhang et al., 2020	Delineamento
Zhou et al., 2020	População

APÊNDICE 3. Características e detalhes metodológicos do estudo em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04332107	Ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 30/08/2021	ECR fase III	Pacientes com teste positivo recente de SARS-CoV-2	Azitromicina (1g)	Placebo	Hospitalização; Carga viral; Eventos adversos.	University of California, San Francisco

Legenda: Covid-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; SARS-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

APÊNDICE 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências (GRADE)

Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Melhora clínica							
4 relatos de caso (4 pacientes)	grave ^a	não grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	<p>Aghdam et al., 2020: um recém-nascido de 15 dias foi internado com suspeita de COVID19. Os cuidados de suporte e terapêutico foram iniciados com fluidoterapia adequada, oxigenoterapia e antibioticoterapia. Os exames realizados foram considerados normais (exames laboratoriais e raio-x de tórax). A recuperação começou gradualmente após o segundo dia de internação e, no sexto dia, ele recebeu alta do hospital em boas condições gerais.</p> <p>Huang et al., 2020: indivíduo do sexo masculino de 58 anos de idade, com 12 anos de história de transplante de rim foi internado com suspeita de COVID19. A tomografia computadorizada estava normal no primeiro dia de internação. Ele recebeu quatro dias de tratamento com oseltamivir e moxifloxacina, mas os sintomas não melhoraram. A tomografia computadorizada foi repetida e revelou sinais típicos de pneumonia por Covid-19. A infecção por Covid-19 foi confirmada em 3 de fevereiro (dia 7 da doença) com PCR. Ventilação não invasiva foi iniciada em 5 de fevereiro (dia 9) e ventilação mecânica em 16 de fevereiro (dia 20) e, posteriormente, oxigenação extracorpórea em 19 de fevereiro (dia 23). Embora a detecção do RNA do coronavírus tenha se tornado negativa após 25 de fevereiro (dia 29), esse paciente ainda desenvolveu falência de vários órgãos (pulmão, rim e coração) e acabou morrendo no dia 40.</p>

							<p>Browne et al., 2020: Trata-se de um relato de caso procedente dos Estados Unidos. Uma mulher de 33 anos de desenvolver sintomas clínicos de Covid-19 na 23ª de gestação. Ela foi testada para Influenza e Covid-19. O hemograma completo apresentava leucocitose (16.400 / mL). A testagem rápida de influenza foi negativa. Por protocolo, a paciente foi liberada para ir para casa em quarentena por 14 dias, enquanto aguardava os resultados do teste de Covid-19. Foi prescrita azitromicina e prednisona por suspeita de bronquite. Ela foi aconselhada a tomar acetaminofeno para febre e a continuar com seus medicamentos atuais. A paciente retornou 9 dias depois, queixando-se de contrações e aumento do corrimento vaginal. Ela ainda estava em quarentena. Seus sintomas respiratórios superiores estavam melhorando e estava afebril. Seu teste de triagem Covid-19 ainda estava pendente. A paciente foi internada no hospital para tocólise, terapia com esteróides ante parto e profilaxia com estreptococos do grupo B. No terceiro dia de internação, recebeu a confirmação do teste positivo para Covid-19. Após tratamento para evitar parto prematuro, a paciente recebeu alta para terminar quarentena em casa. O teste para Covid-19 foi repetido 21 e 22 dias após os primeiros sintomas e negativou.</p> <p>Rigui et al., 2020: Trata-se de um relato de caso procedente da Itália. Homem de 56 anos com tetraplegia apresentou febre durante a noite, sem nenhum antecedente. Seu médico suspeitou de uma infecção do trato urinário e receitou antibioticoterapia. Após 2 dias de antibioticoterapia (Trimetoprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg), a febre ainda persistia, então o indivíduo foi internado no hospital local e tratado com antibióticos de amplo espectro. Após 2 dias, ele foi transferido para a unidade espinhal. Considerando o agravamento da radiografia de tórax e febre, apesar de 48 horas de antibioticoterapia de amplo espectro, os médicos suspeitaram fortemente de pneumonia viral. O SARS-CoV-2 foi detectado e a terapia antiviral com Lopinavir / Ritonavir, associada à hidroxicloroquina, foi prontamente iniciada. A febre cessou após 2 dias de terapia.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

- a. relatos de caso
- b. resultados inconsistentes que acreditamos ser pelo n pequeno (imprecisão). Assim, penalizamos o domínio imprecisão.
- c. n pequeno

Apêndice 5. Tabela da Evidência à Decisão do webapp GRADEpro.

PERGUNTA

Deve-se usar antibioticoterapia vs. não utilizar em paciente com Covid-19 sem evidencia de infecção bacteriana?

POPULAÇÃO: Covid-19 SEM EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO BACTERIANA

INTERVENÇÃO: Antibioticoterapia

COMPARAÇÃO: Sem antibioticoterapia não utilizar

PRINCIPAIS
DESFECHOS: Melhora clínica

AVALIAÇÃO

Efeitos desejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- **Nenhum ECR foi encontrado** avaliando a efetividade da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 **sem evidência de infecção bacteriana**.

- Foram encontrados somente **quatro relatos de caso** que utilizaram a antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Dessa maneira, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- **Nenhum ECR foi encontrado** avaliando a efetividade da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 **sem evidência de infecção bacteriana**.

- Foram encontrados somente **dois relatos de caso** que utilizaram a antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Dessa maneira, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem benefícios ou riscos na utilização da antibioticoterapia no paciente com Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana.

Certeza da evidência

Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Certeza da evidência muito baixa devido risco de viés e imprecisão.

Recursos necessários

Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Levofloxacino 500mg VO 7 dias - **Preço: R\$ 4,12** (R\$ 0,59 preço unitário - Banco de Preços em Saúde 2019)

- Cefalosporina de 3a geração IV (ceftriaxona 1g) + Azitromicina 500 mg VO - 7 dias. Preço: **R\$ 52,15** (Azitromicina 500 mg: R\$ 0,49 preço unitário; Ceftriaxona 1g: R\$ 6,96 preço unitário- Banco de Preços em Saúde 2019)

Viabilidade

A intervenção é viável para implementar?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- Uso aceitável e parece ser melhor tolerado.
- Medicamentos disponíveis e de fácil manejo.
Alguns antibióticos como quinolonas (levofloxacino) e macrolídeos (azitromicina) podem promover arritmias.

