



CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE ITAITUBA LTDA
FACULDADE DE ITAITUBA – FAI
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

GABRIELLE DE ASSIS ARAÚJO
JULIANA ROSE PINTO SERIQUE
MARIA BEATRIZ LOPES

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO O USO INDISCRIMINADO
DE AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19:
Uma revisão da literatura**

Itaituba – PA

2024

GABRIELLE DE ASSIS ARAÚJO
JULIANA ROSE PINTO SERIQUE
MARIA BEATRIZ LOPES

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO O USO INDISCRIMINADO
DE AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19:
Uma revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Itaituba para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ma. Ivan Alves dos Santos Júnior.

ARAÚJO, Gabrielle de Assis; SERIQUE, Juliana Rose Pinto; LOPES, Maria Beatriz.

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO AO USO INDISCRIMINADO DE AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19: Uma revisão da literatura / Gabrielle de Assis Araújo. Juliana Rose Pinto Serique. Maria Beatriz Lopes Itaituba: FAI, 2024

46 f. il.

Orientador: Prof. Ma. Ivan Alves dos Santos Júnior

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Itaituba, 2024.

1. Resistencia antimicrobiana. 2.Uso irracional de azitromicina. 3. COVID-19 I. ALVEZ, Ivan. II. Faculdade de Itaituba. Itaituba, BR – PA, 2024.

GABRIELLE DE ASSIS ARAÚJO
JULIANA ROSE PINTO SERIQUE
MARIA BEATRIZ LOPES

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO O USO INDISCRIMINADO
DE AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19:
Uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Itaituba para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Ma. Ivan Alves dos Santos Júnior

BANCA EXAMINADORA

Presidente: _____ Nota: _____
Prof. Ivan Alves dos Santos Júnior, Mestre

Avaliador: _____ Nota: _____
Prof. Nome, titulação.

Avaliador: _____ Nota: _____
Prof. Nome, titulação.

Resultado: _____ Média: _____

Data: ____ de março de 2024

*Dedicamos este trabalho
primeiramente a Deus, a nossa família e a
todos que contribuíram direta ou
indiretamente para a realização deste
Trabalho de Conclusão de curso.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado forças para continuar em meio a tantas dificuldades durante o curso.

Ao meu Pai Francisco de Assis que infelizmente não está mais aqui, mas sempre me ajudou quando precisei.

À minha mãe Marly, meus irmãos Guilherme e Gabriel, e ao meu noivo Edimar por sempre terem me apoiado.

Gabrielle de Assis Araújo

À Deus, pela minha vida, por ter me ajudado a passar por tantos obstáculos, momentos difíceis, durante o curso.

À minha eterna avó Rosa, que sempre em vida torceu pelos meus sonhos e sempre acreditou em mim sei que onde estiver está feliz por mim.

À minha filha Ana Cecília que é o combustível da minha vida, que durante esses anos entendeu a minha ausência durante o processo de formação profissional.

Juliana Rose Pinto Serique

Quero expressar meu profundo agradecimento ao meu esposo que infelizmente não está mais entre nós, mas que sempre acreditou em mim e nos meus sonhos, me apoiando de todas as formas possíveis. Ao meu amado filho que é a luz da minha vida. Vocês foram minha motivação para enfrentar os desafios e nunca desistir.

Maria Beatriz Lopes

“Dificuldades e obstáculos são fontes valiosas de saúde e força para qualquer sociedade”. (Albert Einstein)

RESUMO

Em 2019, na cidade de Wuhan, China, ocorre o surgimento e propagação da (COVID-19) uma doença provocada por um tipo de coronavírus, altamente infectante, é considerada a mais recente ameaça à saúde humana. O presente estudo tem como objetivo geral descrever como o uso inábil e indiscriminado da azitromicina no tratamento da COVID-19 pode induzir a resistência bacteriana. Apresentando como objetivos específicos: Enfatizar a gravidade da seleção de bactérias resistentes com o uso irracional da azitromicina; alertar suas possíveis consequências; destacar a importância do uso racional de antibióticos. A construção da presente monografia utilizou revisão de literatura. Trata-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa e descritiva. O levantamento bibliográfico foi realizado, através da seleção de artigos indexados nas bases de dados eletrônicas– Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Os critérios de inclusão seguiram a seguinte linha: estudos científicos completos com publicação entre os anos de 2019 a 2024, em idioma português e inglês, traçando estudos que priorizavam as palavras chaves os termos: resistência antimicrobiana, azitromicina, COVID-19, automedicação e assistência farmacêutica. A partir das pesquisas foram selecionados um total de 68 artigos, porém apenas 12 estudos abrangeram os critérios de inclusão desta revisão e 56 artigos foram excluídos, por não contemplarem os critérios de inclusão. Após a revisão da literatura, é notório a importância do farmacêutico para coordenar as suas atividades e ações de forma cooperativa para apoiar os serviços de urgência e emergência e evitar a sobrecarga e o colapso dos sistemas de saúde. Foi possível observar que entre os pacientes com COVID-19, a proporção de coinfeções bacterianas é baixa, no entanto o uso de antibióticos é elevado, pelo que não existem provas suficientes para sustentar o uso generalizado de antibióticos em pacientes hospitalizados, ocorrendo um uso excessivo de antibióticos e o risco posterior de danos associados à resistência bacteriana. O risco para a saúde pública da resistência bacteriana aumenta e os pacientes infectados por bactérias resistentes aos medicamentos (também conhecidas como "superbactérias") não terão acesso a tratamentos medicamentosos.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana. Uso irracional de azitromicina. COVID-19

ABSTRACT

In 2019, in the city of Wuhan, China, coronavirus disease (COVID-19) began and has been considered the latest health threat. The present study has the general objective of describing how the unskillful and indiscriminate use of azithromycin in the treatment of COVID-19 can induce bacterial resistance. Presenting as specific objectives: Emphasize the severity of the selection of resistant bacteria with the irrational use of azithromycin; Alert about possible consequences; Highlight the importance of rational use of antibiotics. The construction of this monograph used a literature review. This is research with a qualitative and descriptive approach. The bibliographic survey was carried out through the selection of articles indexed in the electronic databases – Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Virtual Health Library (VHL). The inclusion criteria followed the following line: complete scientific studies published between the years 2019 and 2023, in Portuguese and English, outlining studies that prioritized the key words and terms: antimicrobial resistance, azithromycin, COVID-19, self-medication and assistance pharmaceutical. A total of 68 articles were selected from the research, but only 12 studies met the inclusion criteria of this review and 56 articles were excluded, 19 after reading the title and 37 that did not meet the inclusion criteria. The importance of the pharmacist to coordinate their activities and actions in a cooperative manner to support urgent and emergency services and avoid overload and collapse of health systems was noted. It was possible to observe that among patients with COVID-19, the proportion of bacterial co-infections is low, however the use of antibiotics is high, so there is not enough evidence to support the widespread use of antibiotics in hospitalized patients, with excessive use occurring. of antibiotics and the subsequent risk of damage associated with bacterial resistance. The public health risk from bacterial resistance increases and patients infected with drug-resistant bacteria (also known as "superbugs") will not have access to drug treatments.

Keywords: Antimicrobial resistance. Irrational use of azithromycin. COVID-19

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Eritromicina.....	16
Figura 2 – Azitromicina.....	16
Figura 3 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	31
Figura 4 – Prevalência de comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxiclороquina, ivermectina e nitazoxanida no ano de 2020 de acordo com as regiões geográficas brasileira.....	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Organização dos artigos para discussão de dados com título, ano/periódico e autores.....	31
---	----

LISTA DE SIGLAS

CDC – Centros de Controle e Prevenção de Doenças

CFF – Conselho Federal de farmácia

CNS – Conselho Nacional de Saúde

MRSA – Cepas de *S. aureus* resistente à metcilina

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM – Resistência Antimicrobiana

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VRSA – Cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 ANTIBIÓTICOS	13
2.2 AZITROMICINA	15
2.3 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	18
2.4 COVID-19	22
2.5 USO IRRACIONAL DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19	24
2.6 CONTRIBUIÇÕES DO FARMACÊUTICO FRENTE AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS NA COVID-19	26
3 METODOLOGIA	29
3.1 TIPO DE PESQUISA	29
3.2 CRITÉRIOS PARA COLETA E ANÁLISE DE DADOS	30
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
4.1 USO IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS E A PANDEMIA DE COVID-19	34
4.2 OS RISCOS DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO AO USO PRECOCE DE AZITROMICINA NA PANDEMIA DE COVID-19	36
4.3 O FARMACÊUTICO NA CONSCIENTIZAÇÃO DOS RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA	40
5 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19), derivado da sigla em inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, foi identificado pela primeira vez em Wuhan, República Popular da China, no final de dezembro de 2019. As manifestações clínicas comuns são tosse, febre, mialgia, dispneia e fadiga. Em casos mais graves, a disfunção de órgãos e fadiga estão associadas à alta mortalidade e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Um sinal de alerta foi emitido para a Organização Mundial da Saúde (OMS), visto que, os sintomas relatados se somaram à alta taxa de transmissão. O agente causador foi posteriormente identificado como uma nova cepa de coronavírus, um vírus de RNA que não havia sido identificado em humanos até o momento (ZHU; ZHANG; WANG; LI, 2020).

Durante a pandemia por COVID-19 os antibióticos foram a classe medicamentosa mais prescrita, dentre estes, a azitromicina liderou o ranking, sendo a mais utilizada devido seu amplo espectro. De origem sintética ou natural, os antimicrobianos atuam inibindo a multiplicação e o crescimento de diversos microorganismos, desta forma, são relevantes no âmbito farmacológico (VIEIRA; DE FREITAS, 2021).

Todavia, à resistência bacteriana aos antibióticos é listada como uma grande ameaça à saúde mundial, o uso de forma inábil ou indiscriminada tem aumentando significativamente, provocando mutações genéticas que são transmitidas para as próximas gerações de microrganismos devido a exposição contínua. Algumas bactérias, que antes eram sensíveis a certos antibióticos tornaram-se mais resistentes a ação desses medicamentos, induzindo ao esgotamento das opções de tratamento, aumentando o risco de propagação de doenças graves ou até mesmo a morte, uma vez que, infecções antes facilmente tratáveis, agora podem levar a complicações por consequência ao uso indevido de antibióticos (TRONCOSO; ALENCAR, 2020).

Dessa forma, este estudo é justificado por averiguar como o uso indiscriminado de antibióticos em principal a azitromicina no tratamento precoce da COVID-19 e pode aumentar a possibilidade de seleção de bactérias resistentes. Para entender essa problemática serão expostos tanto aspectos relacionados à farmacologia dos antibióticos, demonstrados através da farmacodinâmica da azitromicina, bem como mecanismos através dos quais as bactérias podem se tornar resistentes à ela.

Para tanto levantou-se os seguintes questionamentos: de que forma pode ocorrer a resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado da Azitromicina em relação a COVID -19? Quais as possíveis consequências do uso irracional de antibióticos?

Nesse contexto, o objetivo geral deste trabalho é descrever como o uso inabil e indiscriminado da Azitromicina no tratamento da Covid -19, pode induzir a resistência bacteriana. Quanto aos objetivos específicos: enfatizar a gravidade da seleção de bactérias resistentes com o uso irracional da azitromicina; alertar suas possíveis consequências; destacar a importância do uso racional de antibióticos.

O Trabalho de Conclusão de Curso está dividido em cinco capítulos. Este inicialmente apresenta a Introdução. O segundo capítulo – Fundamentação Teórica aborda os seguintes temas: Antibióticos; Azitromicina; Resistência antimicrobiana; COVID-19; Uso irracional da azitromicina no tratamento precoce da covid-19; Contribuições do farmacêutico frente ao uso indiscriminado de antibióticos na Covid-19. O terceiro refere-se a Metodologia aplicada a pesquisa. O quarto apresenta os Resultados e Discussão da pesquisa e na sequência tem-se a Conclusão do estudo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANTIBIÓTICOS

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC Nº 17 DE 2010, p. 3) afirma que “Medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (BRASIL, 2010). Entende-se que são preparações capazes de alterar funções fisiológicas do organismo, e, em sua composição possuem os princípios ativos, além de excipientes farmacêuticos ou veículos que indispõe de ação biológica.

A fabricação e comercialização de antibióticos exige prévia comprovação científica, advinda por meio de pesquisas e desta forma, é obrigatório a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos produtos. Ademais, é necessário a diferenciação entre os termos medicamento e remédio, visto que, o remédio é qualquer método que intencione a cura e bem-estar do homem. Assim, entende-se que um medicamento é um remédio, mas que um remédio não é necessariamente considerado um medicamento (LOPES, TOLEDO, 2011).

Por outro lado, o efeito farmacológico é resultado de um ou mais compostos químicos, obtidos através de extração, purificação, síntese ou semissíntese. Sendo essas substâncias responsáveis pelas modificações do organismo humano, induzindo respostas direcionadas para benefício da saúde. Contudo, essas alterações podem propiciar outros efeitos no organismo, como a reação adversas e efeitos colaterais. Assim, demonstrando que o uso de medicamentos pode gerar benefícios e malefícios à saúde (GOMES; REIS, 2013).

Considerados instrumentos importantes de preservação da saúde, os medicamentos objetivam à cura e diminuição do sofrimento causados por sintomas decorrentes de doenças, proporcionando melhora na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com doenças crônicas. Os riscos dos fármacos podem surgir não só a partir da sua composição, dose ou posologia, mas como também das ações dos usuários quando utilizadas de forma irracional podendo ocasionar reações e efeitos adversos indesejados. Em visto disso, é indispensável que no momento da dispensação o profissional realize o aconselhamento e repasse as informações necessárias para que o mesmo faça adesão correta ao tratamento medicamentoso, com propósito de educar esse paciente para diminuir o uso irracional de

medicamentos (LAGE; FREITAS; ACURCIO, 2005).

De acordo com Costa (2016), os antibióticos são medicamentos que proporcionaram a evolução no tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias e reduziram a morbidade e a mortalidade associadas a infecções bacterianas em todo o mundo. No entanto, o uso indiscriminado dessas drogas acelera o processo natural de resistência bacteriana aos antibióticos, pois em ambientes naturais esses antibióticos são produzidos por populações microbianas como ferramentas de competição por recursos nutricionais e espaço nos micro-habitat que ocupam. Sejam de formas sintéticas ou naturais, os antimicrobianos agem impedindo a multiplicação de microrganismos ou podendo causar a sua destruição. Portanto, são de grande importância no campo da farmacologia, como por exemplo, a penicilina um antibiótico natural derivado de um fungo do gênero *Penicillium* que é eficaz contra infecção de vários tipos de bactérias (VIEIRA; DE FREITAS, 2021).

Usados terapeuticamente para tratar infecções causadas por bactérias, impedindo sua proliferação (bacteriostático) ou causando sua eliminação (bactericida), essas drogas transformaram a forma de tratar doenças bacterianas reduzindo as taxas de mortalidade causadas por infecções em todo o mundo. Os antibióticos são os fármacos mais prescritos, no entanto, indiscutivelmente até 50% dessa é prescrição inadequada (DUARTE *et al.*, 2019).

Conforme Santos (2004), as bactérias estão entre os organismos mais abundantes na terra e podem ser encontradas em quase todos os lugares, desde de processos de decomposição da matéria orgânica até o interior dos organismos que realizam processos simbióticos. No entanto, algumas espécies podem apresentar características patogênicas e são prejudiciais à saúde humana, provocando uma variedade de doenças, agravamentos das condições médicas e até a morte. A proliferação pode ocorrer em curtos intervalos de tempo, variando de minutos a horas, além disso, esses organismos podem se ajustar com facilidade a variações ambientais. Assim, a resistência bacteriana refere-se ao resultado da capacidade adaptativa das populações bacterianas.

A maioria das bactérias pode ser classificada como Gram-positiva ou Gram-negativa, dependendo da coloração adquirida quando submetidas à técnica de Gram. Esta coloração reflete diferenças fundamentais na estrutura da parede celular bacteriana e tem implicações importantes para a ação antibiótica. Os organismos

Gram-positivos têm uma estrutura de parede celular relativamente simples, com aproximadamente 15-50 nm de espessura, consistindo de aproximadamente 40-45% de polímeros ácidos (fazendo com que a parede celular seja carregada negativamente) e 5-10% de proteínas e polissacarídeos. Essa camada fortemente polarizada afeta a penetração de moléculas ionizadas e facilita a penetração de compostos carregados positivamente na célula. Bactérias gram-negativas têm uma parede celular muito mais complexa com espaço periplásmico que contém enzimas e outros compostos, camada de peptidoglicano com 2 nm de espessura, membrana externa composta por uma bicamada lipídica e Polissacarídeos complexos (RANG; DALE, 2016).

Em 1928, o microbiologista Alexander Fleming, descobriu o primeiro antibiótico, iniciou também a investigação da resistência natural dos micro-organismos aos antibióticos, descrevendo que as culturas de *Escherichia coli* não eram inibidas pela penicilina. À causa dessa resistência foi descoberta por Abraham e Chain, quando demonstraram que essas bactérias produziam uma enzima capaz de bloquear a ação da penicilina, chamada inicialmente de “penicilinase” (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Os antibióticos variam em propriedades químicas, físicas, farmacológicas, e no mecanismo de ação; o antibiótico certo deve ser aquele com alvo seletivo, espectro de ação curto, não afetando a microbiota natural, com baixa toxicidade e altos níveis de ação terapêutica, menos efeitos adversos e múltiplas vias de administração de medicamentos, sem causar resistência bacteriana, com custo-efetivos; no entanto, todas essas propriedades são difíceis de alcançar porque a relação entre antibióticos e bactérias não é simples. Todavia, esses medicamentos são extremamente importantes porque, desde que chegaram ao mercado, deram aos bebês prematuros uma perspectiva de vida melhor, a cirurgia de transplante foi bem-sucedida e o tratamento de pacientes imunossuprimidos tem grande chance de êxito (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

2.2 AZITROMICINA

A Eritromicina foi o primeiro antibacteriano descoberto da classe dos macrolídeos, empregado no tratamento de pacientes sensíveis à penicilina. A estrutura dos macrolídeos é formada por um anel de lactona (macrocíclico), ligados a

um açúcar e um ou mais amino-açúcares. Com a evolução dos estudos da classe dos antibióticos, iniciou o processo de modificação da eritromicina para criação de novos fármacos, com maior absorção e com menos reações adversas, assim surgindo a Claritromicina e a Azitromicina (FIRTH; PRATHAPAN, 2020).

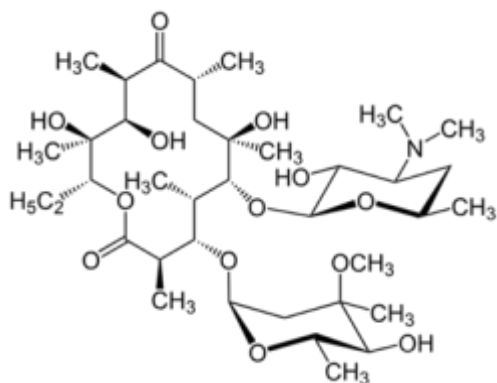


Figura 1 – Eritromicina Fonte: Chemie (2015)

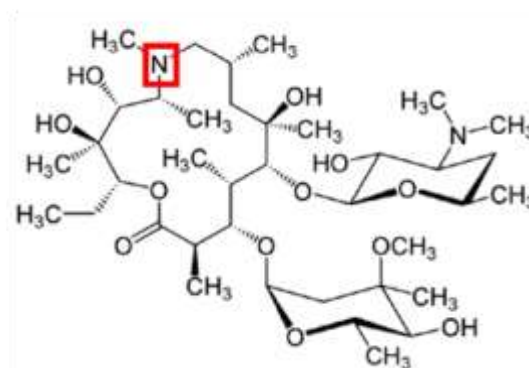


Figura 2- Azitromicina Fonte: Chemie (2015)

No ano de 1980, uma empresa farmacêutica croata (PLIVA) criou a azitromicina sendo um composto semissintético fundamentado na estrutura da eritromicina, com inserção de um átomo de nitrogênio no anel macrocíclico (**figura 2**). Sendo iniciada seu uso clínico em 1988, incluída no ano de 2000 na Lista de medicamentos essenciais da organização Mundial da Saúde. A azitromicina possui ação bacteriostática, diminuindo a síntese de proteína das bactérias, dessa forma reduzindo o crescimento bacteriano (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O potencial da Azitromicina se dar pela sua capacidade em agir em novos microrganismos, visto que seu mecanismo de ação é equivalente a outros fármacos de sua classe medicamentosa. O anexo do anel macrocíclico ajuda a molécula a ter mais eficácia em meio ácido e a diminuir suas reações adversas. Essa transição concede a molécula do medicamento atravessar com mais agilidade e facilidade a membrana externa de proteção das bactérias (FIRTH; PRATHAPAN, 2020).

Os macrolídeos podem ser administrados por via oral ou parenteral, mas a injeção intravenosa pode causar tromboflebite local. Difundem-se rapidamente na maioria dos tecidos, mas não atravessam a barreira hematoencefálica e são pouco permeáveis ao líquido sinovial. A meia-vida plasmática da eritromicina é de aproximadamente noventa minutos; três vezes a da claritromicina; e 8 a 16 vezes a da azitromicina. O macrólido entra e se concentra nos fagócitos - a concentração de

azitromicina nos lisossomos dos fagócitos é 40 vezes maior do que no sangue - e pode aumentar a eliminação de bactérias intracelulares pelos fagócitos (WHALEN; FINKEL; PANAVEL, 2016).

Azitromicina é um medicamento de amplo espectro com biodisponibilidade oral de 35-42%, preferencialmente administrado uma a duas horas antes ou após uma refeição, para atingir plenamente a concentração inibitória mínima e uma meia-vida de 68 horas, garantindo atividade farmacológica de dois a três dias após o término da terapia medicamentosa. O antibiótico é principalmente aplicável em infecções do trato respiratório como bronquite crônica, pneumonia, faringite estreptocócica aguda, otite média aguda, sinusite bacteriana aguda e infecção por *Chlamydia trachomatis* (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

Segundo Rang e Dale (2016), a azitromicina têm como mecanismo de ação a inibição da síntese protéica bacteriana através de sua ligação à subunidade 50S, dessa forma impedindo a translocação dos peptídeos. A azitromicina demonstra atividade in vitro contra uma grande variedade de bactérias, incluindo:

Bactérias aeróbias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos do grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* (grupo alfa-hemolíticos) e outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. A azitromicina demonstra resistência cruzada contra cepas Gram-positivas resistentes à eritromicina, incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e a maioria das cepas de estafilococos meticilina-resistentes (MRSA).

Bactérias aeróbias Gram-negativas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* spp, *Yersinia* spp, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* spp, *Pasteurella* spp, *Vibrio cholera* e *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. A atividade contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* spp, *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella* spp é variável e testes de susceptibilidade deverão ser realizados. *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Morganella* spp e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentemente resistentes.

Bactérias anaeróbias: *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides* spp, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp e *Peptostreptococcus* spp, *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

Organismos de doenças sexualmente transmissíveis: A azitromicina é ativa contra *Chlamydia trachomatis* e também demonstra boa atividade contra *Treponema*

pallidum, Neisseria gonorrhoea e Haemophilus ducreyi.

Outros organismos: Borrelia burgdorferi (agente da doença de Lyme), Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracellulare, Campylobacter spp e Listeria monocytogenes.

• **Propriedades Farmacocinéticas:**

Absorção – Após administração oral de azitromicina em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída por todo o corpo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. Tomar azitromicina em forma de cápsula após uma grande refeição reduz a biodisponibilidade em pelo menos 50%. O tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas é de 2 a 3 horas.

Distribuição – O tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas é de duas a três horas (SANDOZ, 2018). A meia-vida plasmática terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual, que é de dois a quatro dias.

Eliminação – Aproximadamente 12% da dose administrada por via intravenosa foi excretada inalterada na urina em três dias, principalmente nas primeiras 24 horas. A droga original foi encontrada em concentrações elevadas na bile humana acompanhada por dez metabólitos. A comparação da análise microbiana e HPLC em tecidos indicou que os metabólitos não estavam envolvidos na atividade microbiana da azitromicina (SANDOZ, 2018).

2.3 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

O desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para tratar infecções bacterianas e outras infecções revolucionou a assistência médica desde a década de 1940, a morbidade e mortalidade associadas a essas doenças foram bastantes reduzidas. O desenvolvimento de antimicrobianos eficazes foi acompanhado pelo surgimento de microrganismos resistentes a medicamentos. No entanto, o "resistoma" bacteriano (nome dado ao grupo de genes que determinam a resistência a medicamentos) na verdade é anterior à invenção dos antibióticos farmacêuticos. Ele originalmente evoluiu para neutralizar compostos bactericidas que ocorrem naturalmente em habitats naturais e evoluiu para enfrentar os desafios colocados pelo uso clínico de antibióticos modernos (COX; WRIGHT, 2013).

De acordo com Rang e Dale (2016), as resistências bacterianas aos antibióticos

podem ser inatas ou adquiridas. Existem três mecanismos básicos para a propagação da resistência aos medicamentos:

1. Pelo compartilhamento de bactérias entre as pessoas;
2. Transferência dos genes da resistência entre as bactérias (geralmente os plasmídeos);
3. Transferindo genes de resistência entre elementos genéticos dentro de bactérias, via transpósons.

Compreender os mecanismos envolvidos na resistência aos antibióticos é crucial para o uso clínico inteligente dos medicamentos existentes ("gestão dos antibióticos") e o desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos. Outro insight na pesquisa de resistência bacteriana foi o desenvolvimento de técnicas de clonagem de DNA baseadas em plasmídeos, levando ao uso de bactérias para produzir proteínas recombinantes para uso terapêutico (VIEIRA; DE FREITAS, 2021).

As bactérias desenvolvem resistência quando o antimicrobiano atinge a concentração desejada e o crescimento bacteriano é inibido em concentrações maiores do que as normalmente presentes no sangue. A resistência pode ser inata ou adquirida. No entanto, é o fenômeno genético da resistência adquirida aos medicamentos o motivo de grande preocupação para as agências globais de saúde. Alguns microrganismos são inerentemente resistentes a agentes antimicrobianos, por exemplo, a maioria dos microrganismos Gram-negativos são relativamente resistentes à vancomicina. Entretanto, certas espécies microbianas que são normalmente sensíveis a agentes antimicrobianos específicos podem desenvolver cepas mais resistentes por mutação espontânea ou resistência adquirida e seleção. Algumas dessas cepas desenvolveram resistência a mais de um antimicrobiano (WHALEN; FINKEL; PANAVEL, 2016).

Os determinantes genéticos de resistência aos antibióticos:

- **Determinantes cromossômicos:**

Mutações – A frequência de mutações espontâneas nas populações bacterianas para qualquer gene em particular é muito baixa, e a probabilidade é de que aproximadamente apenas uma célula em 10 milhões dará origem na divisão a uma célula-filha contendo uma mutação naquele gene. Contudo, como pode haver mais células presentes do que durante uma infecção, a probabilidade de uma mutação levar a uma transição de sensibilidade a resistência a drogas é muito alta.

Amplificação gênica- Duplicação e replicação de genes são importantes mecanismos de resistência em alguns microrganismos. O tratamento com antibióticos pode induzir ganhos no número de cópias de genes de resistência pré-existent, como enzimas destruidoras de antibióticos e bombas de efluxo (SANDOZ, 2018).

- **Determinantes extracromossômicos:**

Plasmídeos – Plasmídeos portadores de genes de resistência o antibiótico (gene *r*) é conhecido como plasmídeo R. a resistência aos medicamentos encontrada na prática clínica é determinada por plasmídeos. Não está claro como esses genes surgem (RANG; DALE, 2016).

- **A transferência de genes de resistência entre elementos genéticos na bactéria:**

Transpósons – Os transposons podem carregar um ou mais genes de resistência e podem "pegar carona" em um plasmídeo para uma nova bactéria. Mesmo que o plasmídeo não possa se replicar no novo hospedeiro, o transposon pode se integrar no novo cromossomo do hospedeiro ou em seu plasmídeo. Isso pode explicar a ampla distribuição de certos genes de resistência entre diferentes plasmídeos R e bactérias não relacionadas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

- **A transferência dos genes de resistência entre as bactérias: Conjugação** – Envolve o contato célula a célula durante o qual o DNA cromossômico ou transferência extracromossômica de uma bactéria para outra, é o principal mecanismo pelo qual a resistência se espalha. A capacidade de conjugação é codificada em plasmídeos de conjugação, que são plasmídeos que contêm transgenes que codificam proteínas produzidas pela bactéria hospedeira em túbulos superficiais, chamados *pili sexuais*, que ligam as duas células. **Transdução** – É o processo de incorporação do DNA plasmidial em um vírus bacteriano (ou fago) e sua transferência para outra bactéria da mesma espécie. **Transformação** – Em condições naturais, algumas bactérias podem sofrer transformações, adquirindo DNA do ambiente e integrando-o ao genoma por recombinação homóloga normal (RANG; DALE, 2016).

- **Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos:**

Produção de uma enzima que inativa o fármaco – O exemplo mais importante de resistência é causado pela inativação de antibióticos β -lactâmicos. A enzima envolvida é a β -lactamase, que cliva o anel β -lactâmico das penicilinas e cefalosporinas. A resistência cruzada entre as duas classes de antibióticos não é

completa porque algumas β -lactamases têm preferência por penicilinas e outras por cefalosporinas (IRIARTE, 2020).

Alteração do local sensível ao fármaco ou do ponto de ligação do fármaco

– O local de ligação dos aminoglicosídeos na subunidade ribossômica 30S pode ser alterado por mutações cromossômicas. As alterações mediadas por plasmídeos do sítio de ligação da proteína da subunidade 50S também estão por trás da resistência à eritromicina e redução da ligação à fluoroquinolona devido a mutações pontuais na enzima A que catalisa o DNA, que também foram descritas. Alterações na polimerase de RNA dependente de DNA determinadas por mutações cromossômicas foram relatadas como subjacentes à resistência à rifampicina (TRONCOSO; ALENCAR, 2020).

Diminuição da concentração do fármaco na bactéria – Um exemplo importante de concentração reduzida do fármaco é a resistência mediada por plasmídeos às tetraciclinas em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Nesse caso, o gene de resistência no plasmídeo codifica uma proteína induzível na membrana bacteriana que facilita o efluxo dependente de energia da tetraciclina, conferindo assim resistência. Alteração das vias enzimáticas – A resistência ao trimetoprima é o resultado da síntese dirigida por plasmídeo da dihidrofolato redutase, que tem afinidade baixa ou nula pelo trimetoprim. É transferido por transdução e pode ser transmitido por transposons (WHALEN; FINKEL; PANAVEL, 2016).

Devido ao uso indiscriminado da penicilina, foram identificadas várias cepas bacterianas, incluindo *Staphylococcus aureus*, com resistência adquirida ainda na década de 1940. Em 1961, apenas dois anos após a introdução da metcilina, surgiram as cepas de *S. aureus* resistente à metcilina (MRSA) em hospitais britânicos e em 1996 foram identificadas cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) (TRONCOSO; ALENCAR, 2020).

A resistência bacteriana aos antibióticos é listada como um grandes ameaças à saúde mundial, com o número de casos aumentando significativamente a cada ano. Algumas bactérias que antes eram sensíveis a certos antibióticos agora não respondem mais a esses medicamentos, o que é uma das principais consequências do uso indevido de antibióticos. A resistência aos antibióticos, que afeta cerca de meio milhão de pessoas com infecções bacterianas, pode levar ao esgotamento das opções de tratamento, pois infecções que agora são facilmente tratáveis podem levar a complicações. A resistência aos antibióticos nas bactérias ocorre quando os

microorganismos sofrem mutações e adquirem genes de resistência, dessa forma, acabam transmitindo essas características para as gerações futuras devido à exposição repetida aos antibióticos, aumentando o risco de propagação de doenças graves ou até mesmo a morte (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

Como os antibióticos possuem diferentes mecanismos de ação, assim as bactérias desenvolveram distintos mecanismos de resistências. Geralmente, as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos devido a:

- a) alterações na permeabilidade da membrana celular, impedindo que os antibióticos entrem na célula ou fazendo com que os antibióticos sejam expulsados para fora da célula (efluxo ativo);
- b) adquirindo a capacidade de degradar ou inativar o antibiótico;
- c) o surgimento de mutações que alteram o alvo do antibiótico, deixando o novo alvo inalterado (BENJAMIM *et. al.*, 2017).

2.4 COVID-19

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada para casos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, China. No entanto, em janeiro de 2020, as características de um novo coronavírus permitiram concluir que o surto de pneumonia foi causado por uma nova doença, declarando uma emergência de saúde pública de importância internacional (BUSS; ALCÁZAR; GALVÃO, 2020).

O novo coronavírus SARS-CoV-2, derivado da sigla Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 em inglês, foi identificado pela primeira vez em Wuhan, República Popular da China, no final de dezembro de 2019. As manifestações clínicas comuns são tosse, febre, mialgia, dispneia e fadiga. A disfunção de órgãos e fadiga estão associadas à internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e alta mortalidade. Um sinal de alerta foi emitido para a Organização Mundial da Saúde (OMS), pois os sintomas relatados se somaram à alta taxa de transmissão. O agente causador foi posteriormente identificado como uma nova cepa de coronavírus, um vírus de RNA que não havia sido identificado em humanos até o momento (ZHU; ZHANG; WANG; LI, 2020).

A Covid-19 é uma doença com manifestações clínicas que variam de sintomas leves a mais graves. Os sintomas mais comuns da doença são tosse seca, cansaço e febre, e os menos comuns são dor de cabeça, diarreia, pneumonia, perda do paladar

ou do olfato, conjuntivite, dor de garganta, erupção cutânea ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Antibióticos de amplo espectro têm sido implicados no tratamento de COVID-19 devido a lesões pulmonares e o potencial de infecção secundária e co-infecção bacteriana, no entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) está preocupada com a inadequação do uso de antimicrobianos na automedicação podendo aumentar a resistência bacteriana (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A COVID-19 pode ser assintomática, mas também pode causar comprometimento cardiorrespiratório e limitação física, afetando a qualidade de vida e, em alguns casos, necessitando de internação. A doença é caracterizada por sintomas respiratórios leves a graves e é transmitida principalmente por gotículas por meio de tosse ou espirro. O período de incubação é variável de 2 a 11 dias (CIOTTI *et al.*, 2020). À alta taxa de letalidade e a natureza transmissível da doença levaram à escassez de medicamentos específicos, e, conseqüentemente, ao uso indevido e sem comprovações científicas evidenciadas contra SARS-CoV-2. (LIMA *et al.*, 2020).

Nos sintomas graves, falta de ar, dor no peito e dificuldades na fala, que incluem dificuldade para respirar, ocorrem em uma em cada cinco pessoas. À forma grave se desenvolve principalmente em pessoas com condições pré-existentes consideradas fatores de risco, como: diabetes, hipertensão, doenças cardíacas e respiratórias, câncer e obesidade. No entanto, pessoas sem condições pré-existentes também podem desenvolver a forma mais grave da doença quando infectadas (ZHU; ZHANG; WANG; LI, 2020).

Devido à doença infecciosa causada pelo vírus SARS-COV-2, relatos têm mostrado que infecções bacterianas secundárias ocorrem frequentemente, levando à ocorrência de complicações clínicas e desfechos negativos na condição dos pacientes (MANOHAR *et al.*, 2020). Essas infecções secundárias se instalam em pacientes com sistema imunológico debilitado ou em pacientes em tratamento por uma infecção primária, como o caso da COVID-19. Com isso, a fim de conter o avanço das coinfeções bacterianas, em casos suspeitos ou confirmados, utiliza-se a terapia antimicrobiana, que consiste no uso de antibióticos na tentativa de inibir o crescimento de microrganismos (RAWSON *et al.*, 2020).

2.5 USO IRRACIONAL DA AZITROMICINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19

Os antibióticos são a classe de medicamentos mais prescritos e utilizados durante a pandemia de COVID-19, sendo a azitromicina a mais utilizada devido ao seu amplo espectro. A azitromicina pertence à classe dos macrólidos e atua inibindo rapidamente a multiplicação das bactérias, impedindo o seu crescimento. O principal mecanismo de ação bacteriana dos macrolídeos é pela alteração do alvo efector dessas drogas nos ribossomos das células bacterianas. Dessa forma, a bactéria altera sua conformação, impedindo a ligação do macrólideo ao ribossomo, interrompendo a translocação da cadeia peptídica (IRIARTE, 2020).

Dentre os macrolídeos, o antibiótico azitromicina é o mais utilizado, pois também atua como modulador da resposta imune, apresentando fatores capazes de regular a liberação de citocinas, adesão e migração de leucócitos, além de aumentar a depuração mucociliar, favorecer a autolimpeza das vias aéreas e protege os pulmões de patógenos. Esse antibiótico é usado para inibir a replicação viral e atuar como um modulador imunológico, reduzindo assim a gravidade dos casos em pacientes com COVID-19 (BENJAMIM *et. al.*, 2017).

A azitromicina se destaca dos demais membros desse grupo, não pela semelhança do mecanismo de ação aos demais membros de sua classe, mas por sua capacidade de atuar sobre novos microrganismos. A inclusão de um grupo amina no macrocíclico confere à molécula maior potencial básico, permitindo melhor desempenho do fármaco em meio ácido, além de reduzir os efeitos adversos dessa classe de fármacos. Essa mudança permite que a molécula se mova de forma mais rápida e eficiente através da membrana externa da bactéria, um importante mecanismo de proteção para bactérias Gram-negativas (DAVIDSON, 2019).

O uso frequente de antibióticos de amplo espectro projetados para eliminar uma ampla gama de bactérias pode contribuir para a resistência antimicrobiana (RAM) por meio do uso excessivo. As descobertas apoiam as preocupações dos pesquisadores de que o aumento do uso de antibióticos durante a pandemia pode aumentar a ameaça a longo prazo da RAM. Os dois mecanismos mais comuns de resistência aos macrolídeos (incluindo azitromicina) são a modificação do alvo (mais comumente a metilação do rRNA 23S) e o efluxo ativo. A ocorrência desses mecanismos de resistência varia entre as espécies e, dentro de uma espécie, a frequência da

resistência varia de acordo com a localização geográfica (DAVIDSON, 2019).

Mesmo antes da pandemia de COVID-19, a resistência bacteriana era um importante problema de saúde pública. O uso indevido de medicamentos, incluindo antibióticos, mesmo sem eficácia comprovada contra o vírus SARS CoV-2, tem despertado o alarme global sobre o risco e o impacto do aumento da resistência microbiana e do surgimento de bactérias resistentes aos tratamentos disponíveis (ANVISA, 2020). As buscas por medicamentos na internet aumentaram mais de 8.000% durante a pandemia conforme dados da empresa de software Semrush.

De acordo com Rawson *et al.* (2020), as infecções secundárias ocorrem em pacientes com sistema imunológico enfraquecido ou que estão sendo tratados para uma infecção primária, como nos casos de COVID-19. A fim de prevenir e tratar possíveis infecções bacterianas, à terapia com antibióticos foi implementada no tratamento desses pacientes. No entanto, pode-se observar que muitos pacientes com COVID-19 tratados com antibióticos não apresentam infecções bacterianas conhecidas.

A COVID-19 afeta principalmente o sistema respiratório, sendo os pulmões o principal órgão afetado, causando inflamação crônica das membranas que revestem os alvéolos, em casos graves. Ao atingir as células do sistema respiratório inferior, o SARS-COV 2 inicia um processo inflamatório que desencadeia uma resposta imune exacerbada na tentativa de eliminar o patógeno e reparar os tecidos (ZHU; ZHANG; WANG; LI, 2020).

Devido à semelhança dos sintomas com os da pneumonia bacteriana, à gravidade e urgência do tratamento dos doentes, mesmo na ausência de co-infecção bacteriana, o uso de antibióticos no tratamento da COVID-19 é justificado e utilizado na medicina clínica, bem como possibilidade secundária de infecção, por se tratar de um vírus novo e não haver medicamentos com eficácia conhecida contra o vírus. No entanto, mesmo sem evidências de sua validade científica e infecções bacterianas associadas, a antibioticoterapia para o tratamento do COVID 19 está sendo adotada não apenas pela classe médica em ambientes hospitalares, mas também por populações que se automedicam, incluindo práticas estimulantes generalizadas. Fake news veiculadas pela mídia e redes sociais, e até mesmo por instruções de profissionais, tanto da área da saúde quanto de outras áreas (RAWSON *et al.*, 2020).

Segundo Bartra *et al.* (2021), existem três razões para o uso da azitromicina contra o SARS-CoV-2, o mecanismo de ação molecular, o primeiro é a capacidade de

inibir o vírus in vitro, a concentração efetiva é de 50%, o segundo é através da inibição da interleucina IL1, 6 e 8 e moléculas de adesão intracelular, o terceiro mecanismo envolve a indução da produção de interferon tipo 1 em células de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, que tem a capacidade de reduzir a carga viral das células epiteliais brônquicas, mas o tratamento com azitromicina covid-19 continua polêmico.

Devido ao aumento do consumo de azitromicina, é importante lembrar que a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), entende que quando o paciente recebe uma dose de medicamento conveniente, com custo mínimo e tempo adequado para atender às suas necessidades individuais com base em sua situação clínica, é uso racional de o medicamento. Portanto, o medicamento realmente necessário deve ser identificado, prescrito de forma correta com base em sua eficácia e segurança, demonstrando sua forma farmacêutica, dose e duração do tratamento acordante e o fármaco precisa estar disponível a um preço acessível para o paciente. As condições de dispensação também são de suma importância, com as orientações adequadas fornecidas pelo farmacêutico, seguindo assim o regime prescrito tanto quanto possível.

2.6 CONTRIBUIÇÕES DO FARMACÊUTICO FRENTE AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS NA COVID-19

A Organização Mundial da Saúde (2008), descreve que o uso inadequado de medicamentos envolve uma série de comportamentos, incluindo: uso indevido de categorias farmacológicas, uso simultâneo de múltiplos medicamentos e prescrições médicas inadequadas. Diante dessa situação preocupante, a contribuição do farmacêutico torna-se extremamente importante para o uso racional dos fármacos, evitando maiores transtornos à saúde dos pacientes. O uso adequado de produtos farmacêuticos é uma questão a ser discutida, logo que praticado de forma correta por profissionais e pacientes, resultando em benefícios para a saúde.

A Atenção farmacêutica é uma prática na qual o farmacêutico é responsável por planejar, orientar e monitorar os medicamentos com o objetivo de alcançar um tratamento eficaz. Nesse procedimento o farmacêutico é solidariamente responsável pelo tratamento medicamentoso, o uso racional dos medicamentos e melhoria da

qualidade de vida dos pacientes, tendo um papel mais ativo na equipe multiprofissional (MARTINS; SAMPAIO, 2008).

Conforme Arrays (2002), o farmacêutico pode ser entendido como um agente de saúde encontrado na maioria das drogarias e farmácias do Brasil. O trabalho desses profissionais pode dar uma grande contribuição para a população e melhorar muito o estado da saúde pública do país. A automedicação é um comportamento comum no Brasil e pode ser definida como uma forma de autocuidado, ou seja, aquele que acaba tomando a medicação sem prescrição profissional para tratar e aliviar os sintomas.

A automedicação é uma prática comum, que preocupa a organização mundial de saúde, devido aos riscos de efeitos colaterais graves, principalmente o uso concomitante de medicamentos sem análise de interações medicamentosas associadas a esse uso irracional. Na pandemia de COVID-19, a doença que possui um alto índice de contaminação, a grande demanda por tratamento médico especializado, induziu os esgotamentos dos profissionais de saúde, impossibilitando o acesso imediato ao serviço de saúde e contribuindo para automedicação dos pacientes (GOMES *et al.*, 2020).

O uso irracional de medicamentos é um problema de saúde pública que finalmente ganhou destaque durante a pandemia devido ao uso excessivo de medicamentos sem base científica sólida e por meio da automedicação (SILVA, 2020). Além de colocar em risco a vida dos pacientes e desperdiçar recursos que poderiam ser utilizados para outras necessidades, esse uso irracional tem sido agravado pela disseminação dos chamados “kits covid” compostos por múltiplas composições de medicamentos, mas sem evidências científicas convincentes para o uso desses kits. Dessa maneira, acabam sendo amplamente divulgados na mídia, geralmente por profissionais médicos e na página oficial do Ministério da Saúde do Brasil (SANTOS, DUARTE; OLIVEIRA JÚNIOR, 2021).

Diante da pandemia de COVID-19, muitos profissionais de saúde têm atuado, inclusive os farmacêuticos, que desempenham importante papel na pesquisa de possíveis tratamentos eficazes para patologias, a partir da disponibilidade de medicamentos e terapias racionais baseados em medicamentos com intuito de evitar possíveis complicações do quadro clínico do paciente (PEREIRA *et al.*, 2020).

A assistência medicamentosa pode ser prestada por profissionais qualificados para esta função. E é neste sentido, que os profissionais farmacêuticos têm a

responsabilidade e o papel de implementar estratégias que promovam o uso racional de medicamentos, devido às consequências nefastas do seu uso inadequado. Além disso, o trabalho do farmacêutico é um componente fundamental da qualidade da assistência farmacêutica, que por sua vez afeta diretamente a eficiência dos sistemas de saúde e o sucesso dos tratamentos medicamentosos (ROCHA, GIOTTO, 2020).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

Para construção deste TCC utilizou-se de revisão de literatura a respeito da resistência antimicrobiana e o uso indiscriminado da azitromicina no tratamento precoce da COVID-19. Trata-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa. De acordo com Teixeira (2010), a revisão da literatura, também conhecida como revisão bibliográfica, é um tipo de estudo pautado na busca por informações e na discussão de um determinado tema, baseado em produções científicas disponíveis. Ao optar por esse tipo de metodologia, o autor acaba resgatando informações acumuladas sobre o assunto e tem a oportunidade de confrontar as diferentes ideias, criando a partir de uma discussão a sua própria visão em torno de uma problemática que foi levantada.

Marconi e Lakatos (2010), explicam que a abordagem qualitativa se trata de uma pesquisa que tem como premissa, analisar e interpretar aspectos mais profundos, descrevendo a complexidade do comportamento humano e ainda fornecendo análises mais detalhadas sobre as investigações, atitudes e tendências de comportamento.

O trabalho terá abordagem descritiva, que de acordo com Vergara (2000), evidencia características de determinada população ou de determinado fenômeno e busca estabelecer correlações entre variáveis e definir sua natureza. Existem vários estudos que podem ser considerados nesta rubrica, e uma de suas características mais importantes ocorre na utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados. Quanto aos procedimentos técnicos utilizados, pode ser descrita como um tipo de pesquisa bibliográfica que visa construir um referencial teórico, com o auxílio de materiais científicos já publicados como artigos, livros, documentos, periódicos, mapas, textos, fotos e materiais disponibilizados na internet. Este estudo bibliográfico fornece suporte em todas as etapas da pesquisa, pois assessoria na seleção do tema e na definição da questão de pesquisa, na identificação de objetivos, na formulação de hipóteses, na justificativa e na elaboração do relatório final (FONTELLES *et al.*, 2009).

3.2 CRITÉRIOS PARA COLETA E ANÁLISE DE DADOS

O levantamento bibliográfico foi realizado no segundo semestre de 2023, através da seleção de artigos indexados nas bases de dados eletrônicos– Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Os critérios de inclusão seguiram a seguinte linha: estudos científicos completos com publicação entre os anos de 2019 a 2023, em idioma português e inglês, traçando estudos que priorizavam as palavras chaves os termos: resistência antimicrobiana, azitromicina, COVID-19, automedicação e assistência farmacêutica. Os artigos que não se adequavam a esses critérios foram excluídos.

Como critérios de exclusão, após a leitura dos títulos dos artigos obtidos, percebeu-se que alguns deles não atendiam aos critérios de inclusão deste estudo e alguns estavam duplicados em diferentes bases de dados. Portanto, após a seleção dos artigos, iniciou o método de análise do material, primeiramente lendo o texto completo e depois resumindo de acordo com os pontos de discussão, de modo a facilitar a análise separada dos artigos que abordam o tema.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo assegura os aspectos éticos, tendo em vista que garante a autoria dos artigos pesquisados, conforme o Art. 46, inciso III da Lei de Direito Autoral (nº 9610/98), todos os autores que fizeram parte do estudo em questão estão especificamente referenciados no corpo do texto e na lista de referências, respeitando e não alterando as normas éticas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram realizadas buscas em plataformas eletrônicas das quais foram selecionados um total de 68 artigos, porém apenas 12 estudos abrangeram os critérios de inclusão desta revisão e 56 artigos foram excluídos, sendo 19 após a leitura do título e 37 que não contemplaram os critérios de inclusão (Figura 3).

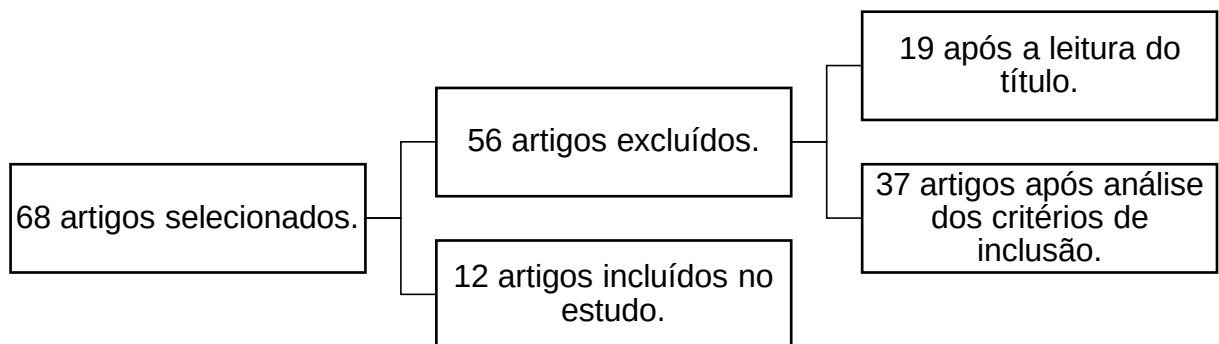


Figura 3 – Fluxograma de seleção dos estudos. Elaborado pelos autores (2023).

Os 12 (doze) artigos selecionados foram utilizados para a elaboração dos resultados, sendo comparados com outros autores para a construção da discussão. Estes foram agrupados especificando os autores, ano, título, objetivos, metodologia e base de dados, identificados pela letra “A” (artigo) e enumeradas do 01 ao 12 para uma melhor compreensão, conforme observado no Quadro 1.

Quadro 1 – Organização dos artigos para discussão de dados com título, ano/periódico e autores.

N	BASE DE DADOS	ARTIGO	OBJETIVO	MÉTODOLOGIA
A01	SCIELO	Linha do tempo do “tratamento precoce” para Covid-19 no Brasil: desinformação e comunicação do Ministério da Saúde	Apresentar uma linha temporal que sistematize as principais notícias veiculadas pelo Website do Ministério da Saúde sobre o “tratamento precoce”, as evidências científicas sobre esse tratamento e os dados das mortes e fatos relacionados à pandemia entre 1º janeiro de 2020 e 31 abril de 2021.	O método escolhido para este estudo foi a análise de conteúdo. O objeto de estudo Constituiu-se em uma pesquisa bibliográfica e documental, que utiliza de metodologia Qualitativa para analisar o tema “tratamento precoce”.
		Autores: FLOSS, Mayara., <i>et al.</i>		
		Ano: 2023		

A02	SCIELO	Automedicação na pandemia do novo coronavírus	Expor sobre a utilização inadequada de medicamentos prescritos e isentos devido ao seu fácil acesso durante o isolamento social, retratar a possibilidade de efeitos indesejáveis relacionados aos medicamentos, consequente dá automedicação, e destacar a ausência da prática clínica e de assistência nos fornecimentos farmacêuticos ao paciente.	O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, refere-se a uma pesquisa qualitativa e quantitativa, com o intuito de apontar o uso indevido de medicamentos durante o isolamento na pandemia da COVID-19.
		Autores: SILVA, Alicia de Freitas., <i>et al.</i>		
		Ano: 2021		
A03	LILACS	Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.	Entender a automedicação como problema, destacar que até o momento os principais fármacos que compõem o “tratamento precoce” não têm nenhuma comprovação científica de eficácia ou efetividade clínica, e sua segurança é ainda duvidosa para tratar ou prevenir a COVID-19.	Consulta às bases de dados de RAM no antigo sistema de notificação de RAM da Anvisa (Notivisa) no período de 2009 a 2018
		Autores: MELO, José Rabelo., <i>et al.</i>		
		Ano: 2021		
A04	SCIELO	Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos.	Ressaltar a problemática dos antibióticos e seu uso indiscriminado, apontando os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da resistência e a importância da análise laboratorial adequada a fim de confirmar diagnósticos de doenças, e avaliar o prognóstico dos quadros, evitando o desenvolvimento e a propagação de superbactérias.	Revisão de literatura, utilizando por meio de pesquisas de artigos nos seguintes bancos de dados bibliográficos.
		Autores: TEIXEIRA, Alysson Ribeiro., <i>et al.</i>		
		Ano: 2019		
A05	MEDLINE	Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a COVID-19: uma revisão integrativa.	Enfatizar o uso indiscriminado da azitromicina, além de ressaltar os fatores que contribuem para tal prática que corroboram para o aumento da resistência bacteriana. Fatores como erros nas indicações médicas, automedicação por parte da população e uma fiscalização ineficaz na venda dos antimicrobianos, em farmácias e drogarias, onde se concentram estes	Estudo de revisão integrativa, desenvolvida através de uma abordagem qualitativa com o tipo de pesquisa descritiva
		Autores: FREIRES, Marinete Sousa., <i>et al.</i>		
		Ano: 2022		

			medicamentos, colaboram para a multirresistência bacteriana.	
A06	SCIELO	Antibioticoterapia na pandemia por covid-19 e o impacto no Aumento na resistência bacteriana. Autores: VIEIRA, Ana Luiza Lima., <i>et al.</i> Ano: 2022	Analisar o impacto da antibioticoterapia durante a pandemia por Covid-19 no aumento da resistência bacteriana.	Revisão de literatura integrativa a partir da análise de periódicos provenientes das bases de dados.
A07	SCIELO	Resistência bacteriana aos antibióticos Pós-covid-19. Autores: LIMA, D'avyla Safyra Santos., <i>et al.</i> Ano: 2022	Suscitar um olhar analítico sobre o tema resistência bacteriana aos antibióticos por meio de uma revisão da literatura com o propósito de detalhar a antibioticoterapia, a resistência bacteriana e o uso inconsequente de antibióticos na pandemia do covid-19	Revisão bibliográfica, com busca qualitativa e método de pesquisa exploratório.
A08	BVS	Azitromicina: o papel do farmacêutico no uso racional de medicamentos durante a pandemia Autores: BRAMBILLA, Gisele Bonato., <i>et al.</i> Ano: 2021	Analisar o papel do profissional farmacêutico no Uso Racional de Medicamentos (URM), principalmente quanto à utilização da azitromicina, durante a pandemia de COVID-19.	Revisão de literatura narrativa.
A09	SCIELO	COVID-19 e o impacto das fake news no uso racional de medicamentos no brasil e no mundo. Autores: MEDEIROS, Karen Keli Campos de Oliveira., <i>et al.</i> Ano: 2022	Compreensão profunda da complexidade, utilização e função da Fake News em contextos sociais mais amplos e sobretudo na saúde, incluindo as políticas públicas na pandemia.	Revisão integrativa utilizando artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, referentes às revisões e dados da literatura teórica e empírica.
A10	SCIELO	O papel do farmacêutico na pandemia de COVID-19: Revisão integrativa. Autores: PASSOS, Márcia Maria Barros dos., <i>et al.</i> Ano: 2021.	Sintetizar informações a partir da literatura recente a respeito da função do farmacêutico na linha de frente ao combate a COVID-19 e seu papel no controle e prevenção da pandemia.	Revisão integrativa de literatura de natureza qualitativa.
A11	LILACS	Papel do farmacêutico durante a pandemia da COVID-19. Autores: PINTO, Fabiana dos Santos., <i>et al.</i> Ano: 2021.	Apresentar o papel do farmacêutico perante a pandemia da Covid-19, demonstrando a sua importância diante da descoberta de tratamentos eficazes para a patologia em questão e da atenção farmacêutica perante os mais diversos problemas relacionados a medicamentos e as	Pesquisa qualitativa com abordagens explicativas.

			possíveis prevenções.	
A12	SCIELO	Papel do farmacêutico frente à pandemia de COVID-19.	Apresentar quais papéis do farmacêutico diante do cenário atual de pandemia de Covid-19, e como objetivos específicos, apresentar os principais medicamentos utilizados para a covid-19 de acordo com os protocolos e apresentar normativas publicados pelas legislações vigentes e conselho de classe. Referenciados, no formato de método, em revisão integrativa.	Estudo de caráter bibliográfico, com foco na revisão integrativa.
		Autores: MIRANDA, Jackeline dos Santos., <i>et al.</i>		
		Ano: 2022.		

Fonte: Elaborado pelos autores (2023)

4.1 USO IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS E A PANDEMIA DE COVID-19

A automedicação é o ato do indivíduo de tomar um ou mais medicamentos por conta própria, sem orientação de profissional, tornou-se um hábito comum durante à pandemia do coronavírus, com o aglomerado de informações disponíveis na internet. No período de pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), as pessoas têm se automedicado com o objetivo de tratar ou aliviar sintomas de: dores musculares, coriza, febre, tosse, dor de garganta e dor de cabeça, semelhantes aos da doença COVID-19 (SILVA *et al.*, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), a automedicação é a escolha e utilização de medicamentos (incluindo chás e produtos tradicionais) pela população para tratar doenças ou sintomas autodiagnosticados. A automedicação é uma ocorrência amplamente discutida na cultura médica e não se limita ao Brasil, mas é uma preocupação global por afetar muitos países. O ato de se automedicar pode ser considerado um elemento de autocuidado, podendo ser inadequado com o abuso de substâncias (poli farmácia) e uso de medicamentos off-label, pode resultar em uso irracional de medicamentos, podendo ter consequências de reações adversas, doenças iatrogênicas e mascarar a evolução da doença, além de aumentar os custos para os pacientes e para o sistema de saúde (MELO *et al.*, 2021).

Em situações de isolamento social, existe a possibilidade de alterações no comportamento das pessoas que podem envolver a autoadministração (decisão individual do indivíduo de estabelecer a dose a administrar e alterná-la ao longo de

um período de tempo, com possibilidade de excesso ou falta de dosagem), além da automedicação, que se constitui em auto administrar medicamentos sem orientação profissional, o que conseqüentemente, aumenta a chance de efeitos tóxicos (CIOTTI *et al.*, 2020).

Ademais, outras ações como desconhecer as evidências clínicas e a disseminação de informações divergentes sobre saúde por diversas plataformas midiáticas, contribuem para esse cenário, prova disto, isso se deve à falta de consulta clínica, e a Internet se tornando o centro de informações em saúde, houve o aumento das vendas em grande escala de medicamentos em drogarias sem orientação medicamentosa, sobre suas reações adversas, inviabilizando a prática clínica de atendimento médico. Além disso, a Comissão Nacional de Saúde afirma que o uso indiscriminado de medicamentos é um problema constante, sendo 27% das intoxicações causadas por esta prática, segundo o Ministério da Saúde (SILVA *et al.*, 2021).

Dessa maneira, devido às práticas de automedicação e autoadministração, houve um aumento no consumo de antibióticos, principalmente azitromicina para tratar os possíveis sintomas da COVID-19 (GAUTRET, 2020). A prescrição e o uso desses medicamentos off-label para tratar ou prevenir a COVID-19 recebeu grande repercussão, quando o “tratamento precoce” e o “kit-covid” foram divulgados e o seu uso incentivado nas mídias sociais (WhatsApp, Facebook e Instagram) (MELO *et al.*, 2021).

Sendo importante destacar que o medicamento precisa ser identificado, prescrito de forma correta com base em sua eficácia e segurança, demonstrando sua forma farmacêutica, dose e duração do tratamento acordante e o fármaco precisa estar disponível a um preço acessível para o paciente. As condições de dispensação também são de suma importância, com as orientações adequadas fornecidas pelo farmacêutico, seguindo assim o regime prescrito tanto quanto possível (ADAM *et al.*, 2021).

Além disso, é importante lembrar que a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), entende que quando o paciente recebe uma dose de medicamento conveniente, com custo mínimo e tempo adequado para atender às suas necessidades individuais com base em sua situação clínica, é uso racional de medicamento.

4.2 OS RISCOS DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DEVIDO AO USO PRECOCE DE AZITROMICINA NA PANDEMIA DE COVID-19

O “tratamento precoce” consiste em uma combinação de azitromicina, cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina e outros medicamentos, com ingredientes que variam de local para local (GAUTRET, 2020).

O Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ) (2020), destaca que esses fármacos que compõem o “tratamento precoce” não possuem nenhuma comprovação científica de eficácia ou efetividade clínica, e sua segurança é ainda duvidosa para tratar ou prevenir a COVID-19.

Em 19 de fevereiro de 2021, em uma atualização sobre possíveis tratamentos para a COVID-19, baseada em uma rápida revisão sistemática publicada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), mostra que não há evidências de que a azitromicina, a hidroxicloroquina e a cloroquina reduzam a mortalidade, a ventilação mecânica, ou tempo de resolução dos sintomas. Na verdade, os autores sugerem que os dois últimos medicamentos podem estar associados a um aumento de efeitos adversos graves e podem estar associados a um aumento da mortalidade em pacientes tratados. Segundo o documento, ivermectina, nitazoxanida, vitaminas C, D e zinco compõem o “kit COVID-19”, mas também há muita incerteza sobre seus benefícios e potenciais malefícios, por isso novas pesquisas sobre o tema são cruciais (SCARAMUZZO, 2021).

As recomendações de “tratamento precoce” para a COVID-19, mostram que seu uso não é seguro e não altera resultado (melhora de pacientes ou redução de mortes), e a análise final é baseada no uso de medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde. Só no início de 2021 é que o Ministério da Saúde atualizou a sua política de gestão da pandemia de COVID-19 com base nas melhores evidências científicas, tornando-se um veículo de difusão de desinfodemia (FLOSS *et al.*, 2023).

Neste contexto, é claramente um erro considerar a automedicação como um problema atribuível exclusivamente aos consumidores destes medicamentos. A prática de promoção da automedicação, incentivada pelos meios de comunicação social e pelas autoridades, envolve uma variedade de condições e muitos outros intervenientes. Independentemente disso, o resultado no Brasil é uma enxurrada de informações, medo e incerteza, levando a uma corrida sem precedentes aos balcões

das farmácias. As vendas aumentaram significativamente (BRAZ *et al.*, 2020).

Conforme Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) as vendas de azitromicina aumentaram significativamente, obtendo uma elevação de 30,8% durante a pandemia, passando de pouco mais de 12 milhões de caixas em 2019 para mais de 16 milhões de caixas em 2020, segundo levantamento do sindicato da indústria farmacêutica (SINDUSFARMA) representaram quase 500 milhões de reais em fluxo de caixa para as indústrias farmacêuticas nacionais no ano de 2020.

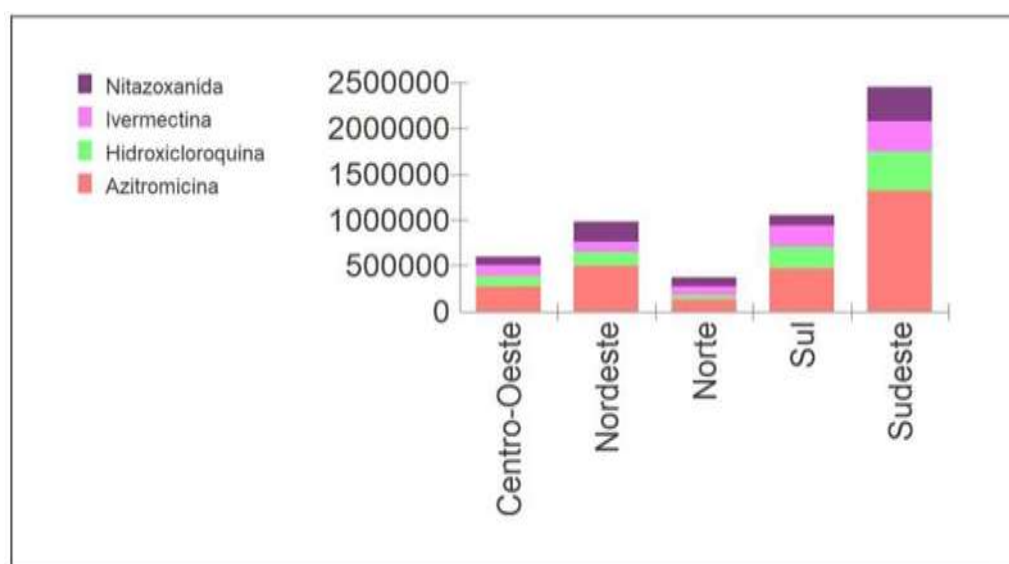


Figura 4 – Prevalência de comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no ano de 2020 de acordo com as regiões geográficas brasileiras.
Fonte: Research, Society and Development (2022).

Brambilla *et al.* (2021), descrevem que o número total de medicamentos vendidos durante esta epidemia aumentou, entre os quais a azitromicina é o medicamento com maiores vendas. Em 2020, a azitromicina vendeu 2.712.199 caixas, tornando-se o medicamento mais vendido nas cinco regiões do Brasil (Figura 4), com números maiores nas regiões Nordeste e Sudeste, mas a diferença no aumento da comercialização desse medicamento entre 2019 e 2020 se deu em todas as regiões brasileiras.

Estudos que identificam aumento nas vendas desses medicamentos mostram o potencial de consumo do Brasil durante o período mais crítico da pandemia. Supondo que pelo menos parte desse consumo excessivo se deva à automedicação, pois 79% das pessoas com mais de 16 anos no Brasil assumem tomar medicamentos sem prescrição médica. Portanto, em teoria, a automedicação responsável possa ser

benéfica ao dar aos pacientes responsabilidade e confiança para gerir a sua própria saúde em situações como uma pandemia, tais práticas inadequadas baseadas em fontes de informação não fiáveis podem ter consequências graves à saúde desses indivíduos (MELO *et al.*, 2021).

À medida que as vendas desses medicamentos crescem, percebe-se que o consumo aumenta, assim elevando as consequências resultantes do uso irregular desses fármacos como a automedicação, resistência bacteriana e efeitos adversos (MELO *et al.*, 2021).

À resistência bacteriana aos medicamentos pode causar infecções graves e difíceis de tratar, portanto, os antibióticos devem ser usados racionalmente de acordo com a causa da doença, uma vez que o uso irracional e indevido levará ao crescimento da resistência aos medicamentos e dificultará o tratamento. O uso excessivo de antibióticos promove a seleção de bactérias, que se tornam cada vez mais fortes, com o consequente surgimento de novas culturas em que os medicamentos não consigam erradicar (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

As bactérias desenvolveram uma variedade de mecanismos de defesa e algumas cepas são extremamente resistentes aos antibióticos. Essa resistência pode ocorrer devido a: exposição a medicamentos, através de mutações genéticas; plasmídeos são pequenos fragmentos de DNA que passam resistência de uma bactéria para outra; através de conjugação, transformação, transdução ou transdução realizam recombinação genética. Mecanismos de defesa como porinas e bombas de efluxo também existem nas células bacterianas (GAUTRET, 2020).

O uso frequente de antibióticos de amplo espectro contra a COVID-19, projetados para eliminar uma ampla gama de bactérias, pode levar à resistência antimicrobiana (RAM) por uso excessivo. Estas descobertas apoiam as preocupações dos investigadores de que o aumento do uso de antibióticos durante a pandemia pode aumentar a ameaça a longo prazo da resistência antimicrobiana (HSU, 2020).

Durante a pandemia, o potencial de aumento da resistência microbiana tornou-se uma preocupação para as agências de saúde devido ao aumento do uso indevido de medicamentos, incluindo antibióticos, que não foram comprovadamente eficazes contra o vírus SARS-COV19 (VIEIRA *et al.*, 2022).

Estudos apoiados por dados de Wuhan mostram que o número de pacientes tratados com antibióticos varia de 71% a 95%, e o problema das bactérias altamente resistentes aos medicamentos é complexo de lidar (ZHO *et al.*, 2020). É evidente que

a coinfeção com bactérias resistentes a antibióticos (superbactérias) resultará numa mortalidade mais elevada entre os casos de COVID-19 (FREIRES *et al.*, 2022).

Griffith (2019), destacou que mecanismos de resistência bacteriana aos macrolídeos, incluindo a azitromicina, podem atuar diretamente na síntese proteica, inativando a molécula ou bloqueando o acesso do antibiótico ao local de efeito. Dessa forma, o principal efeito das bactérias contra os macrolídeos é mudar o alvo de tais ações no ribossomo. As bactérias usam o gene *erm* (erythromycin resistance methylase tradução metilase de resistência à eritromicina) para eliminar o grupo metilo (-CH₃) do nucleotídeo de adenina da subunidade 23S, modificar sua conformação 12, impossibilitando que os macrolídeos se liguem aos ribossomos e bloquear a translocação da cadeia peptídica. Outras alterações que aumentam a resistência aos macrólidos incluem bombas de efluxo, alterações na permeabilidade da membrana e inativação enzimática (que não afetam o mecanismo da azitromicina) (FIRTH; PRATHAPAN, 2020).

As proteínas produzidas por *Staphylococcus* e *Streptococcus* são responsáveis pelo efluxo de macrolídeos do citoplasma, diminuindo a concentração intracelular efetiva do antibiótico e impedindo assim sua ação efetiva. As bactérias gram-negativas podem ter diferentes proteínas nas suas membranas celulares que impedem a entrada da azitromicina no espaço citoplasmático, um mecanismo pouco comum, podem incluir plasmídeos, sendo moléculas de DNA extra cromossômicas independentes do cromossomo bacteriano que não levam informação genética necessária para a homeostase bacteriana, mas podem permitir uma vantagem evolutiva (FREIRES *et al.*, 2022).

É evidente que o tratamento impróprio da COVID-19 e das infecções secundárias e a utilização de antibióticos como meio de prevenção podem ser os principais motivos da resistência antimicrobiana (RAM). Como descreveu o ex-diretor dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA (2022): “À medida que o número de pneumonia causada pelo coronavírus aumenta e o número de unidades de terapia intensiva aumenta, o desafio da resistência aos antibióticos pode se tornar um desafio para todo o sistema de saúde do país”. O aumento da resistência aos medicamentos antimicrobianos é considerado um dos efeitos colaterais da pandemia de COVID-19.

É possível observar que entre os pacientes com COVID-19, a proporção de coinfeções bacterianas é baixa, no entanto o uso de antibióticos é elevado, pelo que

não existem provas suficientes para sustentar o uso generalizado de antibióticos em pacientes hospitalizados com COVID-19, ocorrendo um uso excessivo de antibióticos e o risco posterior de danos associados à resistência bacteriana. O risco para a saúde pública global resultante do uso inadequado destes medicamentos é significativo, à medida que à resistência bacteriana aumenta e os pacientes infectados por bactérias resistentes aos medicamentos (também conhecidas como “superbactérias”) não terão acesso a tratamentos medicamentosos (VIEIRA *et al.*, 2022).

Em estudo realizado por Recovery em 2022, com objetivo de qualificar a eficácia da azitromicina em pacientes com COVID-19 e permaneciam internados em hospitais do Reino Unido. Reunindo 176 hospitais, em que 7.763 pacientes puderam ser estudados, dividindo-os em 2 grupos, no qual 2.852 pacientes foram medicados com azitromicina 500mg por dia e 5.181 não tomaram o medicamento. Sendo avaliado a taxa de mortalidade e o tempo de internação, como resultado não teve uma diferença significativa quanto a mortalidade e o período de internação entre os 2 grupos estudados. A pesquisa demonstrou que o uso de azitromicina em pacientes internados com COVID-19 não reduziu os óbitos e o tempo de internação, dessa forma a utilização desse fármaco deve ficar limitada a pneumonias bactérias secundárias do qual os microrganismos são sensíveis a esse antibiótico (LIMA *et al.*, 2022).

4.3 O FARMACÊUTICO NA CONSCIENTIZAÇÃO DOS RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO COM ANTIBIÓTICOS NA PANDEMIA

O uso de antibióticos é recomendado após análise do teste do antibiograma, só assim, são fornecidas as indicações para o uso correto do medicamento. Entretanto, não identificar o patógeno pode provocar imprecisão no diagnóstico, e riscos de toxicidade e seleção de microrganismos resistentes aos medicamentos. Contudo, por vezes não é possível a identificação do patógeno, assim a escolha do fármaco deve levar em consideração, além do local de ação, a microbiota bacteriana natural e o possível patógeno (MIRANDA *et al.*, 2022).

Dessa maneira, é necessário medidas que enfatizem o controle da propagação, por meio de estratégias para conscientizar os profissionais de saúde, na prescrição de antibióticos com base nos resultados da cultura e no espectro antimicrobiano do material biológico. A abordagem ideal seria aumentar a conscientização entre médicos e pacientes e desenvolver políticas públicas

destinadas a controlar o número de prescrições e doses de antimicrobianos utilizadas em pacientes específicos (TEIXERA *et al.*, 2019).

À assistência medicamentosa durante a pandemia de COVID-19, foi de grande importância, pois os farmacêuticos desempenham um papel fundamental no controle da propagação da doença e no atendimento às necessidades da população para promover o uso racional de medicamentos durante a pandemia (CFF, 2020).

Porém, a assistência farmacêutica somente pode ser prestada por meio de profissionais habilitados para o cargo. Principalmente, devido as consequências do uso inadequado de medicamentos, portanto, é neste sentido, que os profissionais farmacêuticos têm um papel de responsabilidade e liderança na implementação de estratégias que promovam o uso racional de medicamentos. Além disso, o trabalho dos farmacêuticos é uma componente fundamental da qualidade da assistência medicamentosa, o que por sua vez tem impacto direto na eficiência do sistema de saúde e no sucesso da terapêutica medicamentosa (PINTO *et al.*, 2021).

Face à pandemia de COVID-19, os farmacêuticos devem coordenar as suas atividades e ações de forma cooperativa para apoiar os serviços de urgência e emergência e evitar a sobrecarga e o colapso dos sistemas de saúde. As drogarias são muitas vezes o primeiro ponto de acesso aos cuidados e à saúde e, durante este período, além de manter um foco farmacêutico ativo no controle e monitorização dos registos manuais, isto pode ajudar a reduzir o risco de contaminação dos pacientes que procuram serviços ou orientação (CFF, 2020).

A assistência farmacêutica sempre foi extremamente relevante para as pessoas, mas nesta era de pandemias e doenças virais, em que os cientistas não têm informações suficientes e claras porque são doenças desconhecidas e novas, e provocam medo, insegurança, ansiedade e muitos outros transtornos. Os farmacêuticos são impulsionadores de saúde e orientam os pacientes no uso racional de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. As notícias mostram que as pessoas estão usando muitos medicamentos sem receita médica e, em muitos casos, já ocorreu intoxicação por medicamentos (MIRANDA *et al.*, 2022).

5 CONCLUSÃO

A automedicação pode ter efeitos adversos à saúde, mas é uma adversidade global que já era praticada há anos antes da pandemia. Durante a quarentena, grande parte da sociedade tem se aproveitado do conhecimento popular via internet, utilizando informações tendenciosas para favorecer o autocuidado sem se preocupar com o conhecimento em saúde ou com a ajuda de profissionais capacitados.

Essa condição reduz à procura por atendimento hospitalar porque o fácil acesso aos medicamentos potencializa decisões sobre auto tratamento e autogestão. Os farmacêuticos devem trabalhar com equipes multidisciplinares para educar os pacientes sobre o uso racional de medicamentos e substâncias potencialmente tóxicas e demonstrar o potencial de efeitos nocivos se essas substâncias forem utilizadas de forma inadequada.

Portanto, recomenda-se medidas para evitar à resistência bacteriana e campanhas para enfrentar o problema e aumentar a conscientização sobre o abuso de drogas, como o uso racional de antibióticos, a prevenção de infecções bacterianas e o controle e prevenção da propagação de microrganismos resistentes aos medicamentos.

Diante disso, vale ressaltar a importância do uso racional de medicamentos no planejamento da saúde pública, bem como o papel do farmacêutico na atenção primária. Esses aspectos refletem maior segurança na saúde física dos indivíduos da comunidade. Esses fatos confirmam a necessidade de pesquisas sobre o tema proposto pela sua relevância social e pela contribuição que uma análise do artigo pode gerar.

Dessa forma, apesar da relevância dos dados levantados há a necessidade de se ter mais pesquisas voltadas para esse público afim de minimizar os danos por conta do uso irracional de antibióticos, podendo assim o farmacêutico com seu conhecimento em fármacos realizar o seu trabalho de intervenção com orientações. demonstrar a importância das contribuições do farmacêutico

REFERÊNCIAS

ADAM, A. M. A., Saad, H. A., Alsuhaibani, A. M., Refat, M. S., & Hegab, M. S. Química de transferência de carga da azitromicina, o antibiótico usado mundialmente para tratar a doença do coronavírus (Covid-19). Parte III: Um protocolo verde para síntese fácil de complexos com aceitadores TCNQ, DDQ e TFQ., **Jornal de moléculas líquidas, Elsevier**.355(1), 1-12. 2021.

ANVISA. **Pandemia pode aumentar o risco de resistência microbiana**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/pandemiapodeaumentaro-risco-de-resistencia-microbiana>>. Acesso em: 10 mai. 2023.

ARRAYS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. Cad. **Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 1478-1479, set./out. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/fLrr98zz8p7DLpmKT7Vq3vy/?lang=pt>. Acesso em: 15 maio 2023.

ARGENTINA. **Ministério da Saúde. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Actualizaciones Basadas en Evidencia Covid-19: azitromicina para el tratamiento de pacientes com Covid-19**. Buenos Aires: Ministério da Saúde, 2021.

BARTRA, M. S. et al. Interacciones farmacocinéticas de la azitromicina e implicación clínica. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 50, n. 3, 2021.

BRASIL. **Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010** disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 11 abr. 2023.

BRAZ., H., et al. **Estudo in silico da azitromicina, cloroquina e hidroxiclороquina e seus potenciais mecanismos de ação contra a infecção por SARSCoV-2**.7(6), 56547-56556. 10.34117/bjdv7n6-18. 2020.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. São Paulo: AMGH, 2012.

BUSS, Paulo M.; ALCÁZAR, Santiago; GALVÃO, Luiz Augusto. **Pandemia pela Covid-19 e multilateralismo: reflexões a meio do caminho. Estudos Avançados**, [S.L.], v. 34, n. 99, p. 45-64, ago. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.3499.004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/8vDqhLKszp35HJMtj5WnRNK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 26 mai. 2023.

CIOTTI, Marco; CICCOCCHI, Massimo; TERRINONI, Alessandro; JIANG, Wen-Can; WANG, Cheng-Bin; BERNARDINI, Sergio. The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 365-388, 9 jul. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>. Acesso em: 06 mai. 2023

COSTA., Anderson Luiz., Silva Junior., Antonio Carlos Souza. (2016) **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura.** Estação Científica (UNIFAP), Macapá. 7(2),45-57. 2016.

COX, G., WRIGHT, G. D. **Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions.** Int. J. Med. Microbiol. 2013; 303:287–292.

DE OLIVEIRA, R. X.; SILVA, C. H.; CUPERTINO, M. C.; DA SILVA, E. F.; DA SILVA, M. C.; MIGUEL, P. S. B.; MOREIRA, T. R. M. O uso de antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3048-3056, 2021c.

DAVIDSON, R.J. **In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections.** Infect Drug Resist. 12:585. 2019.

FIRTH, Anton; PRATHAPAN, Praveen. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. European Journal Of Medicinal Chemistry, [S.L.], v. 207, p. 1-7, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112739> Acesso em: 18 abr. 2023

FONTELLES, M.J; SIMÕES, M.G; FARIAS, S.H; FONTELLES, R.G.S. **Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa.** 2009. Disponível em:< https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/150/o/Anexo_C8_NONAME.pdf>. Acesso em: 19 out. 2023.

FLOSS M, Tolotti G, Rossetto AS, Camargo TS, Saldiva PHN. **Linha do tempo do “tratamento precoce” para Covid-19 no Brasil:** desinformação e comunicação do Ministério da Saúde. Interface (Botucatu). 27: e210693 2023.

GAUTRET, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Ed.1, P.105 949. 2020.

GOMES, Alan Hílame Diniz et al. **Riscos da Automedicação na Pandemia por Covid-19:** O Dilema Entre Informações Midiáticas E Científicas. Ampla. Projeto Gráfico e Editoração: Higor Costa de Brito, p. 40, 2020. Disponível em <https://amplaeditora.com.br/wp-content/uploads/2020/08/eBookCiencias-da-Saude.pdf#page=40> Acesso em: 10 jun. 2023.

Instituto de Ciência, **Tecnologia e Qualidade.** Pesquisa – Automedicação no Brasil (2020). <https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2020> Acesso em: 06 dez. 2023;

IRIARTE, D. F. **Resistência bacteriana aos macrolídeos:** um olhar sobre a azitromicina. monografia, São Carlos: Universidade Federal de São Carlos. 7(8), 19- 84. doi.org/10.51891/rease.v7i8.1984. 2020.

LAGE, E. A., FREITAS, M. I. F., ACURCIO, F. A. Informação sobre medicamentos na imprensa: uma contribuição para o uso racional? **Ciência & Saúde Coletiva**. 10(Supl.):133-139. 2005.

LIMA, W. G. et al. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-Cov-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020.

LOPES, L.C.; TOLEDO, M.I. Princípios básicos de farmacologia clínica relevantes ao estudo da farmacoepidemiologia. In: CASTRO, L.L.C. (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. Campo Grande: Grupo de Pesquisa em Uso Racional de Medicamentos - GRUPURAM. p. 19–36. 2001.

MARTINS, R.I.C.; SAMPAIO, C.A. **Perfil da medicação sem prescrição praticada por pais**. Dissertação (Mestrado), Unimontes Científica, 30p., 2008.

MELO, José Romério Rabelo; DUARTE, Elisabeth Carmen; MORAES, Marcelo Vogler de; FLECK, Karen; ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado. **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19**. 37(4):e00053221. Cad. Saúde Pública 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos**. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004.

RANG, H. P; DALE, M.M. Editora Elsevier, 8 ed. **Farmacologia Clínica**. Fuchs, F.D., 2016.

RAWSON, M. T. et al. **Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19**. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, p. 9-11, 2020.

RECOVERY Collaborative Group Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): **a randomised controlled open-label, platform trial**. **Lancet** v. 397, n 10274, p 605-612, Fev 2021. Doi 10. 1016/S0140-6736(21)00149-5. 2021.

ROCHA, A. S.; GIOTTO, A. C. A Importância da Assistência Farmacêutica em Home Care. **Revista de Iniciação Científica e Extensão: Revisão de Literatura**, v.3, n.1, p.390-400, 2020.

SANDOZ, do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. **Azitromicina bulario**. Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira. Disponível em: <http://araujo.vteximg.com.br/arquivos/ids/2658482/Bula-0000000036710.pdf>. Acesso em: 08 de Maio de 2023. SANTOS NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar, v.13, Universidade Federal De Santa Catarina, Santa Catarina, 2004, pp 65-66. 2018.

SCARAMUZZ, M. **Venda de remédios do 'kit covid' movimenta R\$ 500 mi em 2020**. Valor Econômico 2021; 5 fev. Disponível em:

<https://valor.globo.com/empresas/noticia/2021/02/05/venda-de-remedios-do-kit-covid-movimenta-r-500-miem-2020.ghtml>. Acesso em: 10 jun. 2023.

TEIXEIRA, Alysson Ribeiro; FIGUEIREDO, Ana Flávia Costa; FRANÇA, Rafaela Ferreira. resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado De antibióticos. **Revista Saúde em Foco**. Edição nº 11 – Ano: 2019.

TRONCOSO, A. T.; ALENCAR, G. A. B. C. **Atualidades em resistência bacteriana: uma revisão bibliográfica**. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis, v. 4, n. 1, p. 22-31, 2020.

VIEIRA, P. J. L.; DE FREITAS, L. T. **Atuação do farmacêutico na dispensação de antimicrobianos com foco na resistência bacteriana**. BrazilianJournalofDevelopment, v. 7, n. 5, p. 48234-48244, 2021.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; Panavel, Thomas A. **Farmacologia ilustrada** (recurso eletrônico] / il; tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. - 6. ed. - Porto Alegre:Artmed, 2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model List of Essential Medicines 17th List. Geneva, 2011. http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf. Acesso em: 18 abril 2023.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N **Engl J Med**, 382, n. 8, p. 727-733, Feb 20 2020.