



FACULDADE IRECÊ  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LARISSA CATARINA LIMEIRA BARRETO DE OLIVEIRA

**IMPACTOS CAUSADOS À SAÚDE PELO USO DE ANTIBACTERIANOS  
DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19.**

IRECÊ  
2022

LARISSA CATARINA LIMEIRA BARRETO DE OLIVEIRA

**IMPACTOS CAUSADOS À SAÚDE PELO USO DE ANTIBACTERIANOS  
DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19.**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Faculdade Irecê como requisito final para obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação da MSc. Morganna Thinesca Almeida Silva.

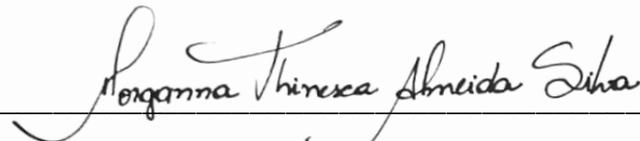
IRECÊ  
2022

LARISSA CATARINA LIMEIRA BARRETO DE OLIVEIRA

**IMPACTOS CAUSADOS À SAÚDE PELO USO DE ANTIBACTERIANOS  
DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19.**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Faculdade Irecê como requisito final para obtenção do título de Farmacêutico.

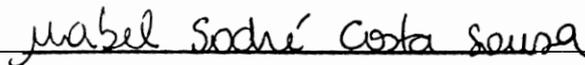
**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. MSc. Morganna Thinesca Almeida Silva

FACULDADE IRECÊ-FAI



---

Prof. Esp. Mabel Sodré Costa Souza

FACULDADE IRECÊ-FAI



---

Prof. Dr<sup>o</sup>. Samuel De Carvalho Silva

IRECÊ  
2022

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar eu agradeço a Deus, minha gratidão a ti Senhor por tudo, por me permitir chegar até aqui, me abençoando e guiando em cada um dos meus passos, me fortalecendo todos os dias, em segundo lugar agradecer a minha família (mãe, noivo, irmãos e vó), por todo apoio e incentivo, ao meu noivo Lúcio Miranda que durante todo esse período de desenvolvimento, esteve ao meu lado me proporcionando todo apoio necessário, com cuidado e paciência, a minha irmã Helena que muitas vezes foi o meu maior combustível para continuar e não desistir, a minha mãe Mônica Sarita por todas as orações e palavras de conforto, o seu apoio foi essencial em cada etapa do processo e a minha vó Vivian, dizer que tudo foi pela senhora.

A minha orientadora Morganna Thinesca, que não tenho palavras para agradecer por todos os ensinamentos ao longo do processo, obrigada por aceitar caminhar comigo nesse processo, a senhora ensina com excelência, é exemplo de profissional e de ser humano, minha gratidão por tudo.

Obrigado aos meus colegas da Faculdade Irecê – FAI, por todos os conhecimentos compartilhados e todo o incentivo, vocês tornaram o processo mais leve.

Ao professor José Marcos, minha gratidão, o senhor foi fundamental para o processo, em cada correção, em cada conselho, obrigado por compartilhar os seus conhecimentos.

Ao professor Samuel minha gratidão, que sempre se fez presente e disposto a me ajudar no que fosse necessário.

Enfim fica aqui a minha gratidão a todos, por tudo.

**OBRIGADA DEUS!**

## RESUMO

**Introdução:** A pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), causou sérios problemas de saúde, necessitou de tratamentos emergentes e provocou impactos sociais e econômicos muito importantes. À medida que a pandemia da COVID-19 avança, muitos medicamentos foram propostos como potenciais candidatos para tratar a doença, entretanto devido a utilização incorreta por parte da população, aumentaram preocupações de saúde pública referentes a resistência microbiana, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). **Objetivo:** Descrever os possíveis impactos individuais e coletivos causados à saúde pelo uso de azitromicina durante a pandemia da COVID-19, através de uma revisão narrativa de literatura. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de caráter qualitativo, embasada em artigos científicos pesquisados em plataformas digitais como o Pubmed/MEDLINE, em um recorte temporal (2017-2022). **Resultados e Discursões:** O uso de medicamentos como azitromicina não possui efeitos significativos para tratar a COVID-19, de tal forma que o seu uso individual ou em associação com outros medicamentos podem agravar a situação da resistência antimicrobiana o que posteriormente pode levar a uma nova pandemia por resistência antimicrobiana, ocasionando aumento da mortalidade. A utilização desses medicamentos potencializa o risco futuro para a resistência antimicrobiana, por superbactérias resistentes através da seleção de organismos multirresistentes (MDR) e Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases (KPC). **Considerações finais:** Diante disso, é possível constatar os riscos iminentes ao uso indiscriminado de antibióticos, as práticas da automedicação por parte da sociedade viabilizam possíveis erros do diagnóstico clínico, reações adversas, interações medicamentosas graves, posologia incorreta além de proporcionar ao aumento da resistência antimicrobiana, dessa forma é de suma importância a presença do profissional farmacêutico, para identificar e prevenir problemas relacionados aos medicamentos, além de orientar o mesmo quanto ao uso correto dos medicamentos, em conjunto com equipe multidisciplinar de saúde, promover o tratamento eficaz do paciente além de diminuir os riscos de resistência antimicrobianas.

**PALAVRAS-CHAVES:** Azitromicina, Covid-19, resistência antimicrobiana.

## ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 pandemic, caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), caused serious health problems, required emerging treatments and had very important social and economic impacts. As the COVID-19 pandemic progresses, many drugs have been proposed as potential candidates to treat the disease, however, due to misuse by the population, public health concerns regarding microbial resistance have increased, according to the World Health Organization (WHO). **Objective:** To describe the possible individual and collective health impacts caused by the use of azithromycin during the COVID-19 pandemic, through a narrative literature review. **Methodology:** This is a qualitative narrative literature review, based on scientific articles researched on digital platforms such as Pubmed/MEDLINE, in a time frame (2017-2022). **Results and Discussions:** The use of drugs such as azithromycin does not have significant effects to treat COVID-19, in such a way that its individual use or in association with other drugs can further aggravate the situation of antimicrobial resistance, which later can lead to a new pandemic due to antimicrobial resistance, causing an increase in the mortality. The use of these drugs potentiates the future risk for antimicrobial resistance by resistant superbugs through the selection of multidrug-resistant organisms (MDR) and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (KPC). **Final considerations:** In view of this, it is possible to verify the imminent risks to the indiscriminate use of antibiotics, the practices of self-medication by society make possible possible errors in clinical diagnosis, adverse reactions, serious drug interactions, incorrect dosage, in addition to providing an increase in antimicrobial resistance. , thus, the presence of the pharmaceutical professional is of paramount importance, to identify and prevent problems related to medicines, in addition to guiding the same regarding the correct use of medicines, together with a multidisciplinary health team, to promote the effective treatment of the patient in addition to reduce the risk of antimicrobial resistance.

**KEYWORDS:** Azithromycin, Covid-19, antimicrobial resistance.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	10
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	11
3.1 TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	11
3.1.2 DESCOBERTA DOS ANTIMICROBIANOS: CONTEXTO HISTÓRICO.....	11
3.2 OS RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO E DO USO ABUSIVO DE ANTIBACTERIANOS ...	11
3.2.1 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DOS ANTIBIÓTICOS.....	12
3.3 AZITROMICINA: UM IMPORTANTE ANTIMICROBIANO.....	13
3.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA .....	14
3.4.1 ASPECTOS DA RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	14
3.5 A PANDEMIA DA COVID-19.....	16
3.5.1 CONTEXTO HISTÓRICO.....	16
3.5.2 TERAPIAS EMERGENTES PARA O TRATAMENTO DA COVID-19 .....	18
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	19
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	19
4.2 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA .....	19
4.2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	19
4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS.....	20
4.2.4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DAS INFORMAÇÕES .....	20
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	21
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, um novo coronavírus denominando Sars-Cov-2, acelerou a disseminação de sintomas semelhantes aos da pneumonia na população, com isso no ano de 2020 o mundo foi surpreendido com a pandemia da COVID-19, que se espalhou rapidamente por muitos países (MALTA, 2020; HARRISON, 2020).

A COVID-19 é caracterizada pela síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2, um coronavírus altamente patogênico e contagioso pertencente à família *Coronaviridae*, um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo envelopado pertencente ao gênero *Betacoronavirus* (ALBERT, 2020; KARIM, 2020).

O impacto da pandemia da Covid-19, ocasionou implicações sociais e econômicas importantes, provocou o isolamento social e promoveu a necessidade de terapias emergentes, acarretando sérias preocupações para a saúde. Mediante a isso a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou emergência global de saúde pública (MAURALIDAR, 2020; SANDERES, 2020).

Com o avanço da COVID-19, muitos medicamentos passaram a ser propostos como potenciais candidatos para o tratamento da doença, porém sem eficácia e segurança comprovadas, para a doença em questão. No entanto, a falta de informações específicas, o receio de contrair o vírus, e as consequências associadas, motivaram a automedicação por medicamentos, como hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, ivermectina, nitazoxanida entre outros, que compõe o “KIT COVID” tanto por prescrição médica como por automedicação (QUINCHO-LOPEZ, 2021; MELO, 2021; SILVA, 2022).

Azitromicina (AZM) é um antibiótico macrolídeo sintético de amplo espectro de segunda geração que tem sido utilizado desde o início da década de 1980, para tratar várias infecções bacterianas respiratórias e cutâneas. Azitromicina foi proposta como uma terapia potencial para o tratamento da pneumonia por SARS-CoV-2 devido ao seu perfil de segurança bem conhecido e atividades antivirais e imunomoduladoras (ECHEVERRÍA-ESNAL, 2021; OLIVER, 2021).

Doenças infecciosas permanecem a ser, no início do século XXI, uma das maiores causas de mortalidade presentes na população. A inserção de antibióticos na prática clínica nos anos quarenta do século XX marcou uma das intervenções mais

eminentes, para o controle de infecções e aumento da expectativa de vida da população (ALOS, 2014; PARTRIDGE,2018).

Apesar dos importantes benefícios, o uso abusivo de medicamentos pela comunidade, pode causar sérios problemas de saúde pública, como a resistência antimicrobiana. Desta forma, estudar o uso irracional da Azitromicina durante a pandemia da COVID-19, é relevante para o desenvolvimento de medidas de contenção, que cooperem com intervenções estratégicas educativas quanto ao uso correto de medicamentos, sensibilizando a população dos riscos causados decorrente da automedicação, assim como, para o aperfeiçoamento contínuo dos profissionais de saúde, quanto a importância do diagnóstico, da prescrição adequada e orientação correta quanto ao uso de medicamentos, diminuindo os riscos à saúde individual e coletiva.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever os possíveis impactos individuais e coletivos causados à saúde pelo uso de azitromicina durante a pandemia da COVID-19, através de uma revisão narrativa de literatura.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Explicar os riscos associados à saúde devido ao uso indiscriminado de azitromicina e outros medicamentos durante a pandemia da COVID-19.
- Demonstrar como o farmacêutico pode prevenir, identificar e resolver problemas relacionados ao uso indevido de antibacterianos, como a azitromicina.

### **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Terapia antimicrobiana**

##### **3.1.2 Descoberta dos antimicrobianos: Contexto histórico**

São definidos como microrganismos aqueles seres que normalmente não podem ser vistos a olho nu e que possuem alguma vitalidade, sendo que os principais representantes são as bactérias, os fungos e os vírus. Esses microrganismos, sobretudo as bactérias e os fungos são potenciais fontes de produtos para a humanidade, os quais possuem atividades biológicas com grande relevância, por exemplo, para a medicina, uma vez que, a origem dos antibióticos ocorreu através do método de fermentação, no ano de 1928 por Alexander Fleming, isolando a Penicilina, o primeiro antibiótico para o tratamento de infecções (KATZ, 2016; CHRISTAKI, 2020).

Dentre os produtos de origem microbiana os compostos com ação antibacteriana são os mais utilizados na clínica. Muitos dos produtos naturais produzidos por microrganismos e seus derivados semissintéticos de segunda e terceira geração permaneceram sendo utilizados no tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas ou Gram-negativas em humanos e animais (KATZ, 2016; GRAU, 2018).

A inclusão de antibióticos na prática clínica foi uma das intervenções mais importantes para o controle de doenças infecciosas. Antibióticos são medicamentos com capacidade de inibir o crescimento ou destruir bactérias patogênicas, seu uso salvaram milhões de vidas e desencadearam uma revolução na medicina, mas o uso excessivo de antibióticos, seja área clínica ou na agricultura, proporcionou o desenvolvimento também da resistência microbiana a estes compostos (VÁZQUEZ-LASLOP, 2018; WILSON, 2014).

#### **3.2 Os riscos da automedicação e do uso abusivo de antibacterianos**

Os medicamentos são produtos farmacêuticos tecnicamente projetado para fins preventivos ou terapêuticos, cujo uso é motivado pelo aumento da expectativa de vida, a frequência de doenças ou sintomas autoidentificados, em que a identificação própria direciona os indivíduos a se automedicarem (ARRAIS, 2016; BRMAR, 2014).

Os riscos da prática da automedicação, abrange possíveis diagnósticos incorretos, reações adversas indesejáveis, interações medicamentosas graves, posologia desapropriada, resistências antimicrobianas além de mascarar doenças,

que necessitam de diagnóstico clínico e tratamento correto. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a automedicação como a seleção e uso de medicamentos por pessoas, para tratar doenças autodiagnosticadas (MELO, 2021; GRAS, 2021).

A automedicação é amplamente discutida na área clínica e tem despertado a atenção mundial, sendo descrita como um fenômeno potencialmente prejudicial à saúde individual e coletiva, pois nenhuma droga é inofensiva ao organismo. O abuso de substâncias sem a orientação de um profissional de saúde pode ter sérias consequências para a saúde individual e coletiva (MELO, 2021; FERNANDES, 2015).

### **3.2.1 Aspectos farmacológicos dos antibióticos**

Os aspectos farmacológicos dos antimicrobianos e seu acompanhamento na prescrição são complexos. Escolher um antibiótico para tratar a infecção corretamente pode minimizar os efeitos adversos e o desenvolvimento de resistência. Esses são passos importantes, porém, também requer análise das alterações farmacocinéticas individuais dos pacientes e da eficácia do medicamento para avaliar seus riscos/benefícios (ELYER, 2019; MINO-LEON, 2019).

Antibióticos são classificados de acordo com a classe e o espectro de microrganismos, ou por processos bioquímicos que são destruídos por meios desses fatores, além da estrutura química do seu farmacóforo, com isso os antibióticos são definidos em classes de antibacterianos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários (RANG, 2016; HILAL, 2015).

Os principais alvos farmacológicos dos principais antibióticos estão descritos no quadro 1.

**Quadro 1.** Principais alvos farmacológicos dos antibióticos.

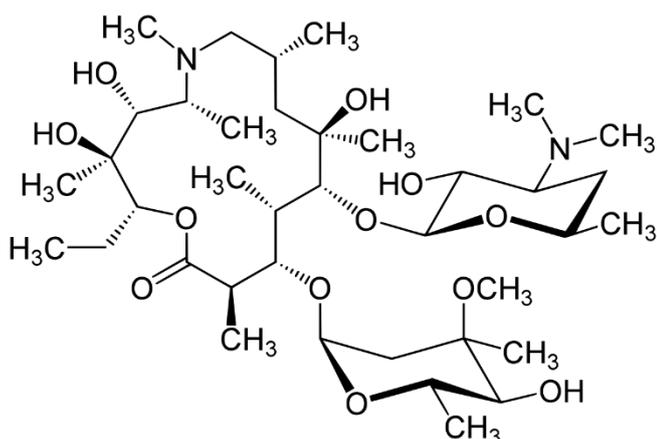
CLASSE FARMACOLÓGICA	ALVO FARMACOLÓGICO	PRINCIPAIS FÁRMACOS	MECANISMO DE AÇÃO
β- lactâmicos	Enzima transpeptidase	Amoxicilina Penicilina	Inibição da síntese do peptidoglicano
Sulfonamidas	Inibição da síntese de folato	Sulfametoxazol Trimetoprima	Síntese ou ação do ácido fólico
Quinolonas	Inibição da enzima girase bacteriana e topoisomerase IV – Síntese do DNA	Ciprofloxacino, levofloxacino	Inibem a topoisomerase II
Macrolídeos	Subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibem a síntese proteica.	Azitromicina, claritromicina, eritromicina	Inibem a síntese das proteínas bacterianas através do efeito na translocação ribossômica

Fonte: Rang & Dale, 2016.

### 3.3 Azitromicina: Um importante antimicrobiano

A azitromicina (Figura 1) é um antibiótico azalídeo, da subclasse dos antibióticos macrolídeos, oriundo da eritromicina, porém são quimicamente diferentes, a azitromicina contém um átomo de nitrogênio substituído por metil incorporado ao anel de lactona, a azitromicina impede que as bactérias multipliquem-se, inibindo na sua síntese proteica, de modo que liga-se ao 23S RNAr da subunidade 50S do ribossomo bacteriano e dessa forma, bloqueia a tradução do mRNA (BAKHEIT, 2014; FIRTH, 2020).

**Figura 1.** Estrutura molecular da azitromicina



Fonte: Wikiwand.com, 2022.

O antibacteriano azitromicina, possui indicações terapêuticas para infecções do trato respiratório, infecções geniturinárias, e infecções entéricas, atua como modulador das respostas imunes, pois não só possui atividade contra patógenos intracelulares, mas também possui fatores capazes de regular a liberação de citocinas, adesão e migração de leucócitos, além de aumentar o clearance mucociliar, o que beneficia as vias aéreas e proteção dos pulmões de patógenos (FIRTH, 2020; SILVA 2022).

Os macrolídeos constituem em uma grande família de inibidores da síntese proteica de grande interesse clínico em razão da aplicabilidade na medicina humana. O primeiro antibiótico macrolídeo foi isolado de uma cepa de *Streptomyces* em 1950 denominado como pikromicina em consequência ao seu sabor amargo. A característica química predominante da pikromicina presente em todos os macrolídeos isolados posteriormente é a existência de um anel de lactona macrocíclico cujo originou a denominação de macrolídeo (DINOS,2017; DOAN, 2020; VÁZQUEZ-LASLOP, 2018).

### **3.4 Resistência Bacteriana**

#### **3.4.1 Aspectos da resistência bacteriana**

Define-se como resistência antimicrobiana a capacidade que a bactéria possui de sobreviver em concentrações determinadas de antibiótico que em doses habituais inibem bactérias da mesma espécie. Esse fator pode estar relacionado com as grandes causas de infecções presente na população (ALOS, 2014; PLANTINGA, 2015).

Quanto aos tipos, a resistência bacteriana pode ser de origem natural ou adquirida por fatores estressores à bactéria. No que diz respeito a origem natural, tem-se como principal foco a escala evolutiva de surgimento de microrganismos naturalmente resistentes a determinados grupos de substâncias, os quais possuem ou adquiriram pela interação com outros seres, por exemplo, os fungos. Essa aquisição está embasada na alteração do material genético bacteriano, que é conservado e transmitido para as demais cepas, principalmente através do plasmídeo bacteriano (WILSON, 2014, PANG et al., 2019).

De modo semelhante, os fatores estressores (como fármacos) podem gerar modificações estruturais no material genético bacteriano, as quais respondem ao longo do tempo a capacidade de produzir mecanismos de defesa capazes de

neutralizar a ação do agente químico estressor, os quais podem também ser transmitidos para as outras linhagens e outras bactérias (MC CHARLIE; BOUCHER; BRAGG, 2020; RUSSEL, 2020).

Dentre esses principais mecanismos de defesa encontra-se as bombas de efluxo, a produção de enzimas catalíticas que clivam os grupamentos farmacofóricos ou auxofóricos dos agentes antibacterianos, os quais inviabilizam a ação do fármaco, gerando a necessidade de desenvolvimento de outros agentes (ANDERSONS, 2016, EPAND, 2015).

As infecções por microrganismos resistentes têm aumentado mundialmente a taxa de morbidade e mortalidade, acarretando em um problema crescente de saúde pública mundial. Estudos relatam que falha em medidas de contenção, podem ocasionar cerca de 10 milhões de mortes por ano até 2050. A resistência tem sido associada a ineficácia no tratamento e aumento dos custos na recuperação da saúde (ALOS, 2014; PARTRIDGE, 2018; CHRISTAKI, 2020).

A descoberta dos antimicrobianos representou um grande avanço para a clínica médica, no ano de 1928 Alexander Fleming descobriu a Penicilina, o primeiro antibiótico que demonstrou eficácia para o controle de infecções, entretanto no ano de 1940 surgiram-se bactérias gram-positivas demonstrando resistência a penicilina, com a necessidade de introduzir a meticilina em 1959 sucedendo em 1960 a uma nova resistência a meticilina havendo a necessidades de inovação dos medicamentos para o controle da resistência antimicrobiana (CHRISTAKI, 2020; GRAU, 2018).

Á prática de automedicação por parte da população é compreendida como o uso de medicamentos para manutenção da saúde, prevenção de enfermidades, tratamento de doenças e sintomas percebidos e tratados, sem a prescrição, orientação ou o acompanhamento profissional. Dessa forma o uso indiscriminado de medicamentos, principalmente de antibióticos contribuem para a resistência antimicrobiana, pois muitas vezes ocorre sem a orientação de um profissional de saúde, utilizando-se medicamentos de forma incorreta (LESCURE, 2018; PRADO, 2016).

A utilização de forma excessiva e inadequada dos antimicrobianos intensifica o desenvolvimento da resistência bacteriana, proporcionando a evolução de patógenos altamente resistentes em ambientes hospitalares e comunitários, aumentando o número de casos das doenças infecciosas por microrganismos resistentes,

acarretando em uma necessidade instantânea de desenvolver novos antibióticos (ALOS, 2014; ZAHNG 2019).

Após a década de 1980, a escassez das inovações nas classes dos antimicrobianos, contribuiu para o aumento da resistência, promovendo infecções bacterianas decorrente de patógenos multirresistentes, tornando-se um grande desafio para a prática clínica em todo o mundo (DE LUNA *et al*, 2020; GRAU, 2018).

A medicina clínica encontra incertezas no diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas em consequência à ausência do conhecimento do perfil de bactérias, que anteriormente eram facilmente eliminadas com a utilização de antibióticos (DIAS, 2019; DE LUNA *et al*, 2020).

O aumento das resistências bacterianas e, conseqüentemente, maiores dificuldades para o tratamento, também causou crescimentos na ocorrências das doenças infecciosas com maiores complexidades para serem tratadas, com grandes preocupações por ser uma das maiores ameaças aos sistemas de saúde, uma vez que são necessários uma elevação nos custos da assistência médica, incluindo um tempo maior de hospitalização (MALAGÓN-ROJAS, 2020; DE LUNA *et al*, 2020).

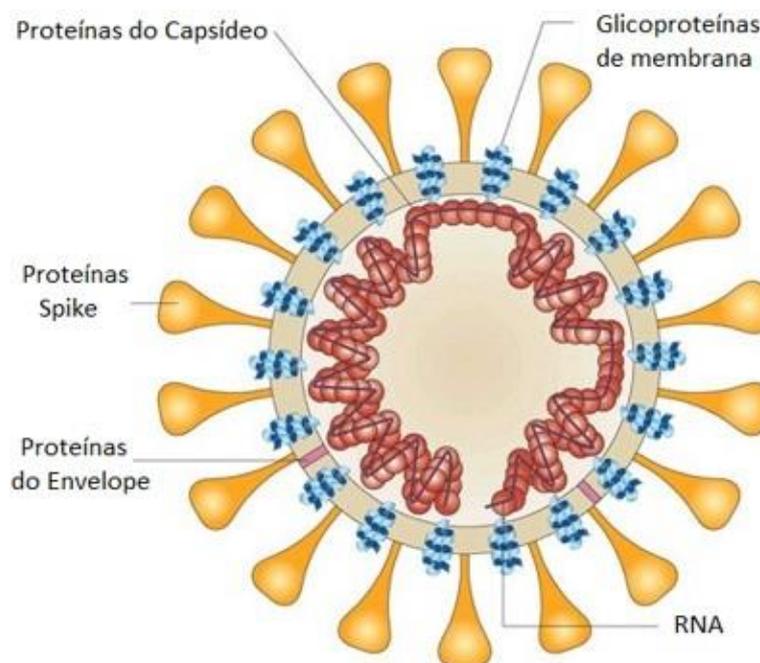
### **3.5 A PANDEMIA DA COVID-19**

#### **3.5.1 Contexto histórico**

Os coronavírus (Figura 2) são definidos como um grupo diversificado de vírus que apresentam a capacidade de infectar animais e provocar graves infecções respiratórias em humanos, esse grupo de vírus nas últimas duas décadas ocasionaram três surtos em larga escala: Síndrome respiratória aguda grave (SARS), Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e no final do ano de 2019, na cidade de Wuhan na China um novo Coronavírus denominado de Sars-Cov-2 (HU, 2021; GUAN, 2020).

Possibilitou um surto acelerado de transmissão incomum de sintomas semelhantes aos da pneumonia na população, e espalhou-se rapidamente por vários outros países, dando origem a pandemia da COVID-19 (HU, 2021; HARRISON, 2020).

**Figura 2.** Representação esquemática da morfologia do coronavírus



**Fonte:** Brasil, 2022

A doença respiratória aguda ocasionada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2), disseminou rapidamente pelo mundo, trazendo sérias preocupações para a saúde, mediante a isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou emergência global de saúde pública. A doença é transmitida por inalação ou contato direto com uma pessoa infectada pelo vírus, o período de incubação varia de 1 a 14 dias (MAURALIDAR, 2020; DĚRMAKU-SOPJANI, 2021).

Os coronavírus são membros pertencentes a família *Coronaviridae*, caracterizados por RNA polimórficos que apresentam coronavírus, o SARS-Cov-2 possui 80% das características filogenéticas com o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave e 50% das semelhanças da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) responsável pelo surto em 2002-2003 e 2011. A alta transmissão de Sars-Cov-2 de humano para humano afeta principalmente o trato respiratório superior, com lesões no trato respiratório inferior ocasionando altas taxas de mortalidade considerado um vírus pandêmico (ROTHAN,2020; MAURALIDAR, 2020).

### **3.5.2 Terapias emergentes para o tratamento da COVID-19**

À medida que a pandemia de COVID-19 avança, vários medicamentos têm sido propostos como potenciais candidatos para o tratamento da doença, mas a maioria deles tem pouco ou nenhum benefício para os pacientes, no entanto, a falta de informações específicas devido ao medo de contrair o vírus levou algumas pessoas se automedicarem (QUINCHO-LOPEZ, 2021; SANDERES, 2020).

Os sintomas presentes em pacientes com Covid-19 normalmente são febre, congestão das vias aéreas superiores, produção de escarro, falta de ar e tosse seca são mais comuns, e alguns pacientes relataram cefaleia hemoptise e diarreia, perda de olfato e perda auditiva (JIN, 2020; TSANG, 2021).

No período da pandemia da COVID-19, estudos relatam o aumento do uso de medicamentos, em que as aplicabilidades não estão estabelecidas na bula, com o crescimento da pandemia e a ausência de informações sobre a doença surgiu a “Infodemia”, termo associado aos compartilhamentos de informações sem semelhanças precisas, ampliados pelos diversos meios de divulgação e pelo medo de contrair a COVID-19 (MELO, 2021; SILVA, 2022).

Os antibióticos são amplamente utilizados para prevenir e tratar infecções virais, embora os antibióticos não possam tratar ou prevenir COVID-19, ocorreu um aumento global nas vendas e uso de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19, com isso surgem novas alertas para a saúde pública, pois no futuro poderemos ter outra pandemia causada por “superbactérias” para a qual não haverá tratamentos seguros e eficazes (MIRANDA et al, 2020; SILVA, 2022).

Com a grande infodemia as pessoas passaram a realizar tratamentos precoce através de antimicrobianos de forma inconsistente através do “Kit Covid” qual possui medicamentos sem eficácia comprovadas para o tratamento eficaz e seguro, os medicamentos com maiores utilizações foram: Hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, ivermectina, nitazoxanida entre outros antimicrobianos seja por prescrição médica ou por automedicação (FURLAN, 2021; DEJONG, 2020).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, modalidade de pesquisa que tem como objetivo descrever as principais bases teóricas acerca de um assunto, visando embasá-lo de modo que outros pesquisadores possam ter acesso àquelas informações. Esse tipo de revisão é descritiva e é conduzida através da análise de livros, artigos e outros documentos pertinentes à área (ROTHER, 2007).

### **4.2 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA**

#### **4.2.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

Inicialmente, foram realizados um levantamento e busca de artigos pertinentes ao tema. Foram utilizados artigos nos idiomas inglês e português encontrados nas bases de dados como o PubMed, e os livros impressos e virtuais, foram utilizados para complementar a elaboração apenas do referencial teórico.

A busca pelo material foi pautada na perspectiva temática dos possíveis impactos individuais e coletivos causados à saúde pelo uso indiscriminado da azitromicina durante a pandemia da COVID-19.

Dessa forma, para a seleção dos artigos a pesquisa foi conduzida mediante a aplicação dos Descritores em Ciências da Saúde – (DECs), nas bases de dados. Para tanto foram utilizados os termos em inglês como: COVID-19, SARS-COV-2, resistência bacteriana (*Drug Resistance, bacterial*) Azitromicina (*azithomycin*), em combinação entre si, utilizou-se a base de dado PubMed, busca avançada, adicionou termos à caixa de consulta (*title/abstract*) e os operadores booleanos (*MesH Terms*), com o intuito de restringir a pesquisa no banco de dado.

Os artigos selecionados em linguagem inglês e português inicialmente foram selecionados pelo título e resumo (*title/abstract*), e em seguida realizou a leitura na íntegra para a seleção daqueles que estavam em conformidade com critérios de inclusão e exclusão.

#### **4.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS**

Os artigos selecionados na revisão estavam contidos em periódicos indexados que possuíam fator de impacto relevante para as ciências da saúde. Foram incluídos àqueles que discorreram sobre os impactos causados pelo uso indiscriminado da azitromicina durante a pandemia da COVID-19, sendo principalmente elencados estudos com metodologia consistente e cientificamente embasada em artigos publicados nos últimos 5 anos (2018 a 2022). Em contrapartida, foram excluídos os artigos que descreviam do tema de um modo impertinente, que não apresentaram o tema de modo concreto e conciso, considerando-se pertinentes para a elaboração, artigos publicados nos últimos 10 anos (2012 a 2022).

#### **4.2.4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DAS INFORMAÇÕES**

As informações obtidas nessa pesquisa foram descritas em forma de texto corrido e tabelas, bem como foram escolhidas e construídas figuras de modo pertinente e consoante ao texto, otimizando a compressão e demonstrando bem o que a literatura descreve sobre o tema.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 Síntese dos resultados e da pesquisa**

A partir da análise dos artigos selecionados para essa revisão, é possível observar alguns pontos importantes sobre a utilização de antibióticos durante a pandemia da COVID-19, tais quais (1) A azitromicina foi um dos principais antibióticos utilizados para tratamento profilático ou para tratamento de co-infecções (2) Foi demonstrada a possibilidade de aparecimento de cepas de bactérias resistentes a esse antibiótico com possíveis implicações clínicas futuras. O quadro 1 resume os principais resultados dos artigos selecionados para o desenvolvimento dessa revisão.

**Tabela 1.** Artigos selecionados e incluídos para o desenvolvimento dos resultados e discussão da revisão narrativa de literatura.

REFERENCIAS	TÍTULO (em português)	OBJETIVOS	TIPO DO ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
FIOLET, <i>et al.</i> 2020	Efeito da hidroxicloroquina com ou sem azitromicina na mortalidade de pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão sistemática e metanálise.	Avaliar se a cloroquina ou hidroxicloroquina com ou sem azitromicina pode reduzir a mortalidade por COVID-19 em comparação com o tratamento padrão.	Revisão sistemática e metanálise.	A hidroxicloroquina isoladamente não Conferiu mortes aos pacientes internados com COVID-19, porém, associada à azitromicina esse número de mortes foi significativo.
ROSENBERG, 2020.	Associação do tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina com mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 no estado de Nova York.	Descrever a associação entre uso de hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, e desfechos clínicos em pacientes internados com diagnóstico de COVID-19.	Estudo Transversal	Entre os pacientes hospitalizados na região metrop de Nova York com COVID-19, o tratamento com hidroxicloroquina, azitromicina ou ambos não foi significativamente associado a diferenças na mortal hospitalar.
LUCIEN, 2021	Antibióticos e resistência Antimicrobiana na era COVID-19: Perspectiva de ambientes com recursos limitados	Como a pandemia do Coronavírus 19, possibilitou o aumento do Uso de antibióticos e também o risco de aumentar a RAM, particularmente em países de baixa e média renda (LMIC).	Revisão sistemática de literatura	O Tratamento com azitromicina e hidroxicloroquina demonstrou eficácia <i>in vivo</i> contra o SARS-Cov-2, no entanto apesar de demonstrar eficácia primordialmente segundo estudos clínicos subsequentes certificaram resultados ambíguos.

KAMEL,2022.	Eficácia e segurança da azitromicina em pacientes com Covid-19: Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Avaliar a segurança e eficácia do AZM no tratamento de pacientes com Covid-19.	Revisão Sistemática e metanálise em ensaios clínicos.	O uso de azitromicina na prática clínica como componente do tratamento em pacientes com Covid-19 não é recomendado e deve ser descontinuado devido ao aumento do risco de resistência bacteriana.
ABDELMALEK, 2022.	Uso indevido de Azitromicina durante a pandemia de COVID-19: um estudo transversal da Jordânia	Avaliar o uso indevido de AZM na Jordânia durante a pandemia de COVID-19.	Estudo transversal	Pesquisas realizadas em farmácias comunitárias da Jordânia, demonstraram que 42,9% das farmácias vendiam mais de 20 unidades de AZM prescritas por mês, em comparação com 46,7% das farmácias que vendiam de 0 a 5 caixas com prescrições de AZM por mês antes da pandemia. Durante o COVID-19, a AZM passou a ser comumente dispensada com e sem prescrição com aumento de 107% a 127%.
KAMARA, 2022.	Uso de antibióticos em pacientes suspeitos e confirmados de COVID-19 admitidos em unidades de saúde em Serra Leoa em 2020–2021: A prática não segue a política.	Relatar a prevalência do uso de antibióticos e seus fatores associados entre pacientes suspeitos e confirmados de COVID-19 admitidos em 35 unidades de saúde em Serra Leoa de março de 2020 a março de 2021.	Estudo Transversal	Dos 700 pacientes confirmados com COVID-19, 47% receberam antibióticos. A maioria (73%) dos antibióticos pertencia ao grupo de antibióticos 'WATCH', que são altamente tóxicos e propensos à resistência. Os antibióticos mais prescritos foram azitromicina e β-lactâmicos.

Fonte: Própria, 2022.

## **5.2. Ineficácia e faltas de evidências clínicas no uso de azitromicina e associações para o tratamento da COVID-19 e suas implicações.**

Com a ausência de tratamentos farmacológicos eficazes para a COVID-19, diversos medicamentos como azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e antivírais passaram a ser usados com o intuito de tratar ou prevenir a infecção pelo novo coronavírus, sem eficácia comprovada em ensaios clínicos, com isso Rawson (2020) e seus colaboradores, relatam que o uso indiscriminado, e as prescrições de antimicrobianos de amplo espectro cresceram no período da pandemia da COVID-19, ocasionando riscos à saúde humana.

A utilização desses medicamentos potencializa o risco futuro para a resistência antimicrobiana, por superbactérias resistentes através da seleção de organismos multirresistentes (MDR) e *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (KPC) (HOLLANDER, 2020; RAWSON,2020).

Isso pôde ser visto principalmente no tratamento com azitromicina e hidroxicloroquina concomitantemente. Erroneamente, o uso destes dois fármacos começou a ser comum, após a demonstração da eficácia *in vivo* contra o SARS-Cov-2 a nível pré-clínico. No entanto apesar de demonstrar eficácia primordialmente de modo preliminar, trabalhos como o de Lucien (2021) demonstraram que os estudos clínicos subsequentes apontaram para desfechos ambíguos.

Sem demonstrar uma relação direta de eventualidade, Arshad *et al.* (2020) relatam que outros estudos evidenciaram que a hidroxicloroquina pode reduzir a mortalidade de 66% de pacientes com COVID, entretanto, quando utilizado com azitromicina, existe a probabilidade de um aumento para 71% da mortalidade em pacientes com COVID-19.

Além disso, de acordo com Rosenberg (2020), estudos realizados nos hospitais Metropolitanos de Nova York utilizando 7.914 pacientes com COVID-19, dos quais 735 receberam hidroxicloroquina em associação com azitromicina, 271 receberam apenas hidroxicloroquina e 211 pessoas que receberam apenas azitromicina e 221 que receberam placebos. Os pacientes foram tratados com hidroxicloroquina e azitromicina, pelo período de 14 dias, observou-se que não ocorreu melhora significativa na mortalidade.

Além destes, Kamara, (2022), através de um estudo transversal em Serra Leoa, demonstrou a prevalência e fatores associados ao uso de antibióticos entre pacientes com suspeita e confirmação de COVID-19, no qual 73% dos pacientes confirmados, receberam prescrição de azitromicina para tratamento. Os autores demonstram e discutiram sobre a tendência global e lamentável do uso de antibióticos nos cuidados da COVID-19. O que reforça o uso inapropriado de antimicrobianos mundialmente, que tem grande potencial para aumentar a resistência antimicrobiana.

Segundo Fiolet *et al* (2020), estudos realizados em diversos países como o Brasil, Reino Unido e Estados Unidos, constataram que a hidroxicloroquina isoladamente não ocasionou mortes significativas, entretanto quando associado com azitromicina aumentou a mortalidade dos pacientes hospitalizados. Contrapondo os estudos *in vitro* que demonstraram um efeito sinérgico da hidroxicloroquina com azitromicina contra SARS-Cov-2, evidências clínicas mostram que em conjunto, esses medicamentos possuem interações significativas e que ambos aumentam o intervalo QTC no eletrocardiograma, podendo levar a cardiopatias (FIOLET, *et al.* 2020)

Acerca disso, Bessièrè, (2020), demonstrou que os medicamentos hidroxicloroquina e azitromicina são capazes de induzir o prolongamento do intervalo QT por meio de um bloqueio do canal de potássio, o que pode ocasionar arritmias ventriculares com risco de vida. O estudo realizado com quarenta pacientes, com resultados positivos para COVID-19, demonstra que, entre os pacientes tratados com hidroxicloroquina e azitromicina, (33%) desenvolveram aumento no QTc (BESSIÈRE, 2020).

Com base em evidências, através de estudos randomizados, a azitromicina (AZM) passou a ser comumente prescrita como tratamento para pacientes com COVID-19, com evidências pouco significativas efetivas, proporcionando o risco para o desenvolvimento de efeitos adversos e aumento da resistência antimicrobiana (KAMEL, 2021; ABALEKE, 2021).

### **5.3. Perspectivas sobre resistência bacteriana como consequência do uso de azitromicina e outros antibióticos durante e após o período da pandemia da COVID-19**

Sobre isso, a Organização Mundial de Saúde, classifica a resistência antimicrobiana como um grave problema mundial de saúde pública, estimando que

até o ano de 2050, a resistência antimicrobiana será o motivo por 10 milhões de mortes, o que pode agravar ainda mais após a pandemia da COVID-19, com grandes riscos para resistência antimicrobiana secundária, decorrentes do aumento das prescrições e a automedicação de antibióticos (RAWSON et al. 2020; LUCIEN, 2021).

Melo (2021), em concordância com Gras (2021), discutem que, a automedicação e o uso excessivo de antibióticos abrangem possíveis diagnósticos incorretos, reações adversas indesejáveis, interações medicamentosas graves, posologia desapropriada, resistências antimicrobianas, além de mascarar doenças, que necessitam de diagnóstico clínico, e tratamento correto.

Entre os antibióticos ainda em uso, a penicilina foi o primeiro a demonstrar eficácia no controle de infecções no ano de 1928, no entanto em 1940, as bactérias gram-positivas apresentaram ser resistentes à penicilina, sendo assim sucedeu-se a necessidade de inserção da meticilina no ano de 1959, e a ocorrência de uma nova resistência à meticilina em 1960, existindo assim a necessidades de inovação dos medicamentos para o controle da resistência antimicrobiana (CHRISTAKI, 2020; GRAU, 2018).

Segundo Fadare (2019), a resistência antimicrobiana ocorre através de múltiplos mecanismos de resistência, como alvos antimicrobianos modificados, hidrólise/degradação enzimática, bombas de efluxo e impermeabilidade da membrana. Resistência é mediada por diversos genes, que evoluíram como resultado da pressão de seleção antimicrobiana, imposta pelo uso indiscriminado, o que pode ser agravado devido à falta de novos agentes no atual pipeline terapêutico (FADARE, 2019).

Abushaheen (2020), relata que entre as resistências existem mecanismos distintos entre as classes, podendo ser agentes naturais, semi-sintéticos ou sintéticos com capacidade de realizar alterações no processo metabólico e fisiológico, como a síntese da parede celular em  $\beta$ -lactâmicos, inibição da síntese da parede celular em macrolídeos e tetraciclina, interferência na replicação e tradução do DNA em fluoroquinolonas além de inibição das vias metabólicas que ocorre nas sulfonamidas.

Entre os múltiplos mecanismos de resistência, a inibição da síntese de proteínas é um dos mecanismos de ação, caracterizado como uma atividade biológica complexa, em que as células sintetizam proteínas específicas, compreendendo a transcrição e tradução, através da diferença na estrutura da bactéria, os antibióticos

macrolídeos agem dificultando a subunidade 30S e 50S do ribossomo, no qual o processo impede o desenvolvimento da síntese de proteínas bacterianas (ABUSHAHEEN, 2020; FADARE, 2019).

Abdelmalek, (2022) através de pesquisas transversais realizadas em farmácias comunitárias, constatou um aumento na dispensação de azitromicina durante o período da COVID-19 com e sem prescrições médicas, o estudo expõe que, antes 46,9% das farmácias realizavam vendas mensais de (AZM) de 0 até 05 caixas, entretanto com a disseminação do coronavírus as vendas com e sem prescrições aumentaram 107% e 127% respectivamente, algumas das farmácias afirmaram vender mais 20 caixas mensais.

Azitromicina é um antibiótico macrolídeo com indicações terapêuticas para tratar infecções como pneumonia e infecções do trato respiratório superior, o mecanismo de ação antibacteriano é através da inibição da síntese de proteínas bacterianas, ligando-se à subunidade ribossômica 50S e bloqueando a síntese de polipeptídeos direcionados por RNA mensageiro (ATAL, 2021; BRAZ, 2020).

Atal (2021) e seus colaboradores relatam que o potencial mecanismo de ação da azitromicina no tratamento da COVID-19, se baseia principalmente em sua atividade imunomoduladora, em que o fármaco pode interferir na ligação do SARS-CoV-2 às células hospedeiras, aumentando o pH da rede Trans-Golgi, que altera a glicosilação do receptor humano, enzima conversora de angiotensina 2 humano (hACE2) afetando a ligação da proteína spike às células-alvo.

Além disso, azitromicina também pode interferir nas interações do receptor do ligante CD147, alterar a fusão da membrana, e a endocitose promovendo a supressão da ativação de células T CD4+ diminuindo citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como as interleucinas (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 (ECHEVERRÍA-ESNAL, 2021; GYSELINCK, 2021, ATAL, 2021).

Echeverría – Esnal (2021), expõe que as propriedades imunomoduladoras da azitromicina incluem a capacidade de diminuir a produção de citocinas, mantendo a integridade das células epiteliais, prevenindo a fibrose pulmonar, entretanto as evidências para a utilização da azitromicina são escassas e não comprovam eficácia e segurança para o tratamento da COVID-19.

Kamara (2022), refere-se a utilização de antibióticos de maneira indiscriminada no período da pandemia de COVID-19, como um grande potencial para aumentar a

resistência antimicrobiana, ocasionando novos casos de mortalidade, maior tempo de internação, com maiores custos econômicos para os cuidados com a saúde. Esta é uma ameaça crescente ao tratamento eficaz, de um grande surgimento de doenças infecciosas, como a pandemia de COVID-19 (KAMARA, 2022).

A resistência antimicrobiana aumenta, os riscos à saúde humana, tornando-se os tratamentos antimicrobianos ineficazes quando necessário. Um estudo transversal realizado na Espanha, relatou que os pacientes com COVID-19 que receberam prescrição inadequada de antibióticos tiveram uma taxa quatro vezes maior de eventos adversos a medicamentos (CALDERÓN-PARRA, 2021; KAMARA, 2022).

#### **5.4. Atuação do farmacêutico durante a pandemia e as perspectivas futuras da atuação profissional**

Durante a pandemia de COVID-19, os farmacêuticos desempenham um papel primordial em conjunto com equipes multidisciplinares, os farmacêuticos podem identificar e prevenir problemas relacionados aos medicamentos, embasando em seus conhecimentos farmacológicos, avaliando parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos, orientar ao paciente quanto ao uso de medicamentos de forma correta e assim alcançar resultados individuais significativos, com eficácia e segurança do tratamento (TRITANY, 2020; LI, 2020).

Ying (2020) e seus colaboradores, mencionam que um estudo realizado em um hospital universitário, profissionais farmacêuticos desenvolveram medidas estratégicas de acordo com a necessidade específica de cada grupo, inicialmente com as etapas dos tratamentos dos pacientes internados, o monitoramento de possíveis interações medicamentosas até a dispensação dos medicamentos, dessa forma foi possível observar a redução de infecções hospitalares, assim como os erros de dispensação de medicamentos diminuíram.

Os farmacêuticos desempenharam funções indispensáveis na pandemia da COVID-19, à frente da indústria para desenvolver instruções de trabalho, proporcionaram informações referentes aos medicamentos para a equipe médica presente na linha de frente, além de promover o uso racional de medicamentos (LI, 2020; YING *et al*, 2020).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível constatar os riscos iminentes ao uso indiscriminado de antibióticos, as práticas da automedicação por parte da sociedade viabilizam possíveis erros do diagnóstico clínico, reações adversas, interações medicamentosas graves, posologia incorreta além de proporcionar ao aumento da resistência antimicrobiana.

No período da COVID-19, o ato de se automedicar e os possíveis diagnósticos incorretos, proporcionaram grandes impactos a saúde, fazendo-se necessário o aperfeiçoamento de medidas de contenção para sensibilizar a população quanto a realização do uso racional de medicamentos, com orientação presente dos profissionais farmacêuticos, de tal modo que possam ser evitados as reações adversas indesejáveis, as interações medicamentosas, além de evitar a resistência antimicrobiana.

Atualmente é considerado um grande problema de saúde pública mundial de acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), o que pode agravar ainda mais após a pandemia no novo coronavírus (COVID-19), colocando em risco o desenvolvimento humano, tornando-se os tratamentos para doenças infecciosas ineficazes, ocorrendo a necessidade de novos medicamentos para tratar doenças que anteriormente eram combatidas com antibióticos existentes.

Desse modo é de suma importância o papel do farmacêutico em conjunto com as equipes multidisciplinares para identificar, prevenir e conciliar o tratamento dos pacientes, proporcionando segurança quanto ao uso correto e eficácia no tratamento. Como medidas de contenção é de grande relevância aperfeiçoamento contínuo dos profissionais de saúde através de palestras, seminários e cursos práticos que possam auxiliar na melhor conduta com o paciente, a prática de desenvolver medidas estratégicas, como palestras em unidade de saúde referente a importância do uso consciente dos medicamentos, da posologia correta e a necessidade do diagnóstico clínico presente, a importância das lavagens das mãos para evitar propagação de doenças por superbactérias.

Para o diagnóstico clínico se faz necessário a realização de testes de susceptibilidade a antimicrobianos (TSA) ou antibiograma para que se obtenha os

perfis de microrganismos e resistência para seja realizado o diagnóstico correto e o tratamento seja eficaz.

Alicerçado nos fatos apresentados conclui-se que o uso de medicamentos como azitromicina não possui efeitos significativos para tratar a COVID-19, de tal forma que o seu uso individual ou em associação com outros medicamentos podem agravar ainda mais a situação da resistência antimicrobiana o que posteriormente pode levar a uma nova pandemia por resistência antimicrobiana ocasionando aumento da mortalidade.

## REFERÊNCIAS

ALBERT, Eliseo et al. Avaliação de campo de um teste rápido de antígeno (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) para o diagnóstico de COVID-19 em centros de saúde primários. **medRxiv** , 2020.

KARIM, Anwarul et al. Conhecimento e atitude em relação ao COVID-19 em Bangladesh: estimativa populacional e comparação. **Natureza** , v. 5, n. 4, pág. 536-544, 2020.

ASLAM, Bilal et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and drug resistance**, v. 11, p. 1645, 2018.

GIONO-CEREZO, Silvia et al. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. **Gaceta médica de México**, v. 156, n. 2, p. 172-180, 2020.

GULEN, Tugba Arslan et al. Importância clínica e custo da bacteremia causada por *Acinetobacter baumannii* multirresistente nosocomial. **Jornal Internacional de Doenças Infecciosas** , v. 38, p. 32-35, 2015.

FADARE, Joseph O. et al. Status dos programas de administração de antimicrobianos em instalações de saúde terciárias nigerianas: descobertas e implicações. **Jornal de resistência antimicrobiana global** , v. 17, p. 132-136, 2019.

MALTA, Deborah Carvalho et al. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online]. 2020.

HARRISON, André G.; LIN, Tao; WANG, Penhua. Mecanismos de transmissão e patogênese do SARS-CoV-2. **Trends in immunology** , v. 41, n. 12, pág. 1100-1115, 2020.

ECHEVERRÍA-ESNAL, Daniel et al. Azitromicina no tratamento de COVID-19: uma revisão. **Expert Review of Anti-infective Therapy** , v. 19, n. 2, pág. 147-163, 2021.

OLIVER, Madeleine E.; HINKS, Timothy SC. Azitromicina em infecções virais. **Revisões em virologia médica** , v. 31, n. 2, pág. e2163, 2021.

MURALIDAR, Shibi et al. O surgimento do COVID-19 como uma pandemia global: Entendendo a epidemiologia, resposta imune e potenciais alvos terapêuticos do SARS-CoV-2. **Biochimie** , v. 179, p. 85-100, 2020.

CHRISTAKI, Eirini; MARCOU, Markella; TOFARIDES, Andreas. Resistência antimicrobiana em bactérias: mecanismos, evolução e persistência. **Journal of molecular evolution** , v. 88, n. 1, pág. 26-40, 2020.

GARAU, Javier; BASSETTI, Matteo. Papel dos farmacêuticos em programas de administração de antimicrobianos. **Revista Internacional de Farmácia Clínica** , v. 40, n. 5, pág. 948-952, 2018.

PARTRIDGE, Sally R. et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 4, p. e00088-17, 2018.

QUINCHO-LOPEZ, Álvaro et al. Práticas de automedicação para prevenir ou gerenciar o COVID-19: uma revisão sistemática. **PloS um**, v. 16, n. 11, pág. e0259317, 2021.

SILVA, Líllian OP; ALVES, Emanuele A.; NOGUEIRA, Joseli MR. Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10381-10397, 2022.

ALÓS, Juan-Ignacio. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 33, n. 10, p. 692-699, 2014.

DINOS, George P. O renascimento dos antibióticos macrolídeos. **Jornal britânico de farmacologia**, v. 174, n. 18, pág. 2967-2983, 2017.

LESCURE, Dominique et al. Determinantes da automedicação com antibióticos em países europeus e anglo-saxões: uma revisão sistemática da literatura. **Fronteiras em saúde pública**, p. 370, 2018.

VÁZQUEZ-LASLOP, Nora; MANKIN, Alexander S. Como funcionam os antibióticos macrolídeos. **Tendências em ciências bioquímicas**, v. 43, n. 9, pág. 668-684, 2018.

PRADO, Maria Aparecida Medeiros Barros do et al. Use of prescription drugs and self-medication among men. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 594-608, 2016.

HU, Ben et al. Características do SARS-CoV-2 e COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, pág. 141-154, 2021.

DĚRMAKU-SOPJANI, Miribane; SOPJANI, Mentor. Caracterização molecular do SARS-CoV-2. **Current Molecular Medicine**, v. 21, n. 7, pág. 589-595, 2021.

RUSSELL, Clark D.; MILLAR, Jonathan E.; BAILLIE, J. Kenneth. A evidência clínica não suporta o tratamento com corticosteroides para lesão pulmonar por 2019-nCoV. **A lanceta**, v. 395, n. 10223, pág. 473-475, 2020.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Sidappa N. A epidemiologia e patogênese do surto de doença por coronavírus (COVID-19). **Journal of autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.

KATZ, Leonardo; BALTZ, Richard H. Descoberta de produtos naturais: passado, presente e futuro. **Revista de Microbiologia Industrial e Biotecnologia**, v. 43, n. 2-3, pág. 155-176, 2016.

BAKHEIT, Ahmed HH; AL-HADIYA, Badraddin MH; ABD-ELGALIL, Ahmed A. Azithromycin. **Profiles of drug substances, excipients and related methodology**, v. 39, p. 1-40, 2014.

FIRTH, Anton; PRATHAPAN, Praveen. Azitromicina: o primeiro terapêutico de amplo espectro. **Revista Europeia de Química Medicinal**, v. 207, p. 112739, 2020.

FRIERI, Marianne; KUMAR, Krishan; BOUTIN, Antônio. Resistência a antibióticos. **Revista de infecção e saúde pública**, v. 10, n. 4, pág. 369-378, 2017.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalência de automedicação no Brasil e fatores associados. **Revista de saude publica**, v. 50, 2016.

BERMAR, Kelly Cristina de O. **Farmacotécnica - Técnicas de Manipulação de Medicamentos**. São Paulo: Editora Saraiva, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536520902/>. Acesso em: 12 de abril de 2022.

SANDERS, James M. et al. Tratamentos farmacológicos para a doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão. **Jama**, v. 323, n. 18, pág. 1824-1836, 2020.

EYLER, Rachel F.; SHVETS, Cristina. Farmacologia clínica de antibióticos. **Revista Clínica da Sociedade Americana de Nefrologia**, v. 14, n. 7, pág. 1080-1090, 2019.

ZHANG, Jingyu et al. Híbridos de 1, 2, 4-triazol-quinolina/quinolona como potenciais agentes antibacterianos. **Jornal Europeu de Química Medicinal**, v. 174, p. 1-8, 2019.

GUAN, Wei-jie et al. Características clínicas da doença de coronavírus 2019 na China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, pág. 1708-1720, 2020.

TSANG, Hin Fung et al. Uma atualização sobre a pandemia de COVID-19: a epidemiologia, patogênese, prevenção e estratégias de tratamento. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 7, pág. 877-888, 2021.

JIN, Yuefei et al. Virologia, epidemiologia, patogênese e controle do COVID-19. **Vírus**, v. 12, n. 4, pág. 372, 2020.

MINO-LEÓN, Dolores et al. Valor terapéutico potencial de medicamentos em México: el caso de los antibióticos. **Gaceta médica de México**, v. 155, n. 1, p. 15-19, 2019.

PANG, Zheng et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

MC CARLIE, Samantha; BOUCHER, Charlotte E.; BRAGG, Robert R. Molecular basis of bacterial disinfectant resistance. **Drug Resistance Updates**, v. 48, p. 100672, 2020.

WILSON, Daniel N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 35-48, 2014.

ANDERSSON, Dan I.; HUGHES, Diarmaid; KUBICEK-SUTHERLAND, Jessica Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. **Drug Resistance Updates**, v. 26, p. 43-57, 2016.

DOAN, Thuy et al. Resistência a macrolídeos e não-macrólidos com distribuição em massa de azitromicina. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 20, pág. 1941-1950, 2020.

GRAS, Marion et al. Impacto do surto de COVID-19 na notificação de reações adversas a medicamentos associadas à automedicação. In: *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **Elsevier Masson**, 2021. p. 522-529.

FERNANDES, WENDEL Simões; CEMBRANELLI, Julio César. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**, v. 21, n. 37, p. 5-12, 2015.

PLANTINGA, Nienke L. et al. Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics. *Future microbiology*, v. 10, n. 3, p. 391-406, 2015.

DIAS, Déborah Cardoso Albernaz de Almeida et al. Análise de um programa de gestão de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva pediátrica. 2019.

DEJONG, Colette; WACHTER, Robert M. Os riscos de prescrever hidroxicloroquina para o tratamento do COVID-19 – primeiro, não causam danos. **JAMA medicina interna**, v. 180, n. 8, pág. 1118-1119, 2020.

EPAND, Richard M. et al. Mecanismos moleculares de antibióticos direcionados à membrana. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1858, n. 5, pág. 980-987, 2016.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

RANG, H.P; Dale, M.M. **Farmacologia**. São Paulo, Editora Elsevier, 8ª edição, 2016.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. São Paulo: 2ª edição, 2015.

MIRANDA, C. et al. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n.12, p. 3413-3416, 2020.

FURLAN, Leonardo; CAMELI, Bruno. A lamentável história do “Kit Covid” e do “Tratamento Precoce da Covid-19” no Brasil. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 4, 2021.

MELO, José Romério Rabelo et al. Self-medication and indiscriminate use of medicines during the COVID-19 pandemic. **Cadernos de Saude Publica**, v. 37, n. 4, 2021.

MALAGÓN-ROJAS, Jeadran et al. SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020. **Biomédica**, v. 40, p. 166-172, 2020.

DE LUNA, David et al. Antibiotic resistance profile in intrahospital pediatric services at third level centers in Dominican Republic. *Infectio*, v. 24, n. 2, p. 66-70, 2020.

ATAL, Shubham; MISRA, Saurav; BALAKRISHNAN, Sadasivam. Continued use of azithromycin for mild COVID-19 in India: Evidence and implications. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 12, p. 4341-4344, 2021.

ABDELMALEK, Suzanne MA; MOUSA, Abdelrahman. Uso indevido de azitromicina durante a pandemia de COVID-19: um estudo transversal da Jordânia. **Infecção e Resistência a Medicamentos**, v. 15, p. 747, 2022.

FIOLET, Thibault et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection: the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, 2020.

LUCIEN, Mentor Ali Ber et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International journal of infectious diseases**, v. 104, p. 250-254, 2021.

KAMEL, Ahmed M. et al. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 1, p. e2258, 2022.

ECHEVERRÍA-ESNAL, Daniel et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 2, p. 147-163, 2021.

GYSELINCK, Iwein et al. Fundamentação da azitromicina no COVID-19: uma visão geral das evidências existentes. **BMJ pesquisa respiratória aberta**, v. 8, n. 1, pág. e000806, 2021.

ABALEKE, Eugenia et al. Azitromicina em pacientes internados no hospital com COVID-19 (RECOVERY): um estudo de plataforma randomizado, controlado, aberto. **The Lancet**, v. 397, n. 10274, pág. 605-612, 2021.

ATAL, Shubham; MISRA, Saurav; BALAKRISHNAN, Sadasivam. Uso contínuo de azitromicina para COVID-19 leve na Índia: evidências e implicações?. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 12, pág. 4341-4344, 2021.

RAWSON, Timothy M. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409-410, 2020.

HOLLANDER, Judd E.; CARR, Brendan G. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1679-1681, 2020.

BRAZ, H. et al. Filho, M.; Monteiro, H.; Jorge, R. In silico study of azithromycin, chloroquine and hydroxychloroquine and their potential mechanisms of action against SARS-CoV-2 infection. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 56, p. 106119-106127, 2020.

ABUSHAHEEN, Manar Ali et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 6, p. 100971, 2020.

BESSIÈRE, Francis et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 9, p. 1067-1069, 2020.

CALDERÓN-PARRA, Jorge et al. Uso inadequado de antibióticos na era COVID-19: fatores associados à prescrição inadequada e complicações secundárias. Análise do registro SEMI-COVID. **PLoS One**, v. 16, n. 5, pág. e0251340, 2021.

KAMARA, Ibrahim Franklyn et al. Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020–2021: Practice Does Not Follow Policy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 7, p. 4005, 2022.

TRITANY, Rafael Fernandes; TRITANY, Érika Fernandes. Serviços farmacêuticos no enfrentamento à COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em Redes**, v. 6, n. 2 Suplem, 2020.

LI, H. et ai. Combate ao COVID-19: estratégias inovadoras para farmacêuticos clínicos. *Res Soc Adm Pharm* 17 (1): 1813–1818. 2020.

YING, Wang; QIAN, Yu; KUN, Zhu. Práticas de gerenciamento de fornecimento de medicamentos e cuidados farmacêuticos em um hospital designado durante a epidemia de COVID-19. **Pesquisa em Farmácia Social e Administrativa** , v. 17, n. 1, pág. 1978-1983, 2021.