



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE CEILÂNDIA**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**FELIPE DA SILVA ARAÚJO**

**ANTIBACTERIANOS NO BRASIL: CONSUMO ANTES E DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19**

**BRASÍLIA – DF, 2023**

FELIPE DA SILVA ARAÚJO

**ANTIBACTERIANOS NO BRASIL: CONSUMO ANTES E DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia, na Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Micheline M. M. de Azevedo Meiners**

BRASÍLIA – DF, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

da Silva Araújo, Felipe  
dA663a ANTIBACTERIANOS NO BRASIL: CONSUMO ANTES E DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19 / Felipe da Silva Araújo; orientador  
Micheline M. M. de Azevedo Meiners. -- Brasília, 2023.  
56 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2023.

1. antibacterianos. 2. covid-19. 3. consumo de  
medicamentos. 4. uso racional de medicamentos. 5.  
farmacoepidemiologia. I. M. M. de Azevedo Meiners,  
Micheline, orient. II. Título.

FELIPE DA SILVA ARAÚJO

**ANTIBACTERIANOS NO BRASIL: CONSUMO ANTES E DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Micheline M. M. de Azevedo Meiners  
(FCE/Universidade de Brasília)

---

Prof. Dr. Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira  
(FCE/Universidade de Brasília)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês de Toledo  
(Anvisa, PPGMT/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA – DF, 2023

Dedico este trabalho aos meus pais,  
meus avós e a Giovanna, minha  
namorada que sempre me  
incentivaram a continuar e não me  
deixaram desistir.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida, e por me dar forças e me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais, irmão, familiares, e meu avô, que cuidaram de mim e me apoiaram para que fosse possível a conclusão desse grande ciclo. A todas as pessoas que entraram em minha vida durante esse período e que me agregaram de alguma forma.

Aos meus amigos Pedro, João, Lucas e Henrique que sempre me incentivaram e me ajudaram.

Aos meus amigos, Lucas, Lucas, Sarah, André, de faculdade que fiz e foram importantes nesse processo.

A minha namorada Giovanna, por me dar apoio em todas as horas, principalmente nos momentos de crises em que eu pensei em desistir.

Aos meus professores pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados, possibilitando-me crescer como profissional e como pessoa.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Micheline Marie que me apoio e me ajudou bastante na realização deste trabalho, agradeço principalmente a compreensão e os ensinamentos.

## RESUMO

**Introdução:** Durante a pandemia de covid-19, muitos medicamentos sem efetividade terapêutica foram utilizados, dentre eles o antibiótico azitromicina, diante disso, o uso inadequado de antibacterianos geralmente ocorrem sob automedicação sem receita médica, apesar da existência da RDC No 471/2021 que regulamenta a prescrição desses medicamentos e torna obrigatória a apresentação de receita médica e isso pode acarretar o aumento dos casos de resistência bacteriana. **Objetivo:** Analisar a comercialização de medicamentos antimicrobianos (macrolídeos e  $\beta$ -lactâmicos) no Brasil, antes e durante a pandemia de covid-19, descrevendo a série histórica e comparando os resultados. **Metodologia:** Estudo de utilização de medicamentos, do tipo observacional, de caráter quantitativo, realizado a partir de dados secundários e consolidados obtidos do Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED) da CMED - Anvisa, com levantamento de informações de comercialização de antibióticos (macrolídeos e dos  $\beta$ -lactâmicos) entre os anos 2017 a 2021 no Brasil. **Resultados:** Os resultados mostraram que houve uma alteração do uso de antibacterianos durante o período da pandemia, sendo que a azitromicina teve um aumento na comercialização de 54%, os  $\beta$ -lactâmicos tiveram uma redução de 21% na comercialização e as vendas de azitromicina foram 78% maiores do que as vendas de amoxicilina + Clavulanato. **Conclusão:** O estudo permitiu a análise do comportamento do mercado dos antibióticos macrolídeos e  $\beta$ -lactâmicos no Brasil nos últimos anos, em especial no período da pandemia de covid-19, quando se observou uma alteração do padrão de consumo desses antibacterianos com o aumento das vendas de azitromicina e uma redução das vendas de  $\beta$ -lactâmicos.

**PALAVRAS CHAVES:** Uso racional de medicamentos, farmacoepidemiologia, antibacterianos, consumo de medicamentos, covid-19.

## ABSTRACT

**Introduction:** During the COVID-19 pandemic, many therapeutically ineffective drugs were used, including the antibiotic azithromycin. Consequently, the inappropriate use of antibacterials often occurs through self-medication without a medical prescription, despite the existence of RDC No 471/2021, which regulates the prescription of these drugs and makes the presentation of a medical prescription mandatory. This can lead to an increase in cases of bacterial resistance. **Objective:** To analyze the commercialization of antimicrobial drugs (macrolides and  $\beta$ -lactams) in Brazil, before and during the COVID-19 pandemic, describing the historical series and comparing the results. **Methodology:** An observational study of drug utilization, with a quantitative approach, conducted based on secondary and consolidated data obtained from the Medication Market Monitoring System (SAMMED) of CMED - Anvisa, with a survey of the commercialization of antibiotics (macrolides and  $\beta$ -lactams) in Brazil between the years 2017 and 2021. **Results:** The results showed that there was a change in the use of antibacterials during the pandemic period. Azithromycin showed a 54% increase in commercialization, while  $\beta$ -lactams had a 21% reduction in commercialization. Azithromycin sales were 78% higher than amoxicillin + Clavulanate sales. **Conclusion:** The study allowed for an analysis of the market behavior of macrolide and  $\beta$ -lactam antibiotics in Brazil in recent years, especially during the COVID-19 pandemic, where a change in the consumption pattern of these antibacterials was observed with an increase in azithromycin sales and a reduction in  $\beta$ -lactam sales.

**KEYWORDS:** Rational use of medicines, pharmacoepidemiology, antibacterials, drug consumption, COVID-19.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais.....	16
Figura 2 - Curvas epidêmicas de casos e de mortes por covid-19 no mundo até 12/07/2023.....	18
Figura 3 - Número de casos de covid-19 por mês de 2020 a 2021 .....	34
Figura 4 - Quantidade de unidades da azitromicina e macrolídeos comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021.....	35
Figura 5 - Quantidade de unidades da amoxicilina + clavulanato de potássio e penicilinas orais comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021.....	36
Figura 6 - Quantidade de unidades de azitromicina e amoxicilina + clavulanato de potássio comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021 .....	38
Figura 7 - Quantidade de unidades da azitromicina e amoxicilina + clavulanato comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021 e os casos de covid-19 .....	39

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Antibacterianos, alvo terapêutico e mecanismo de ação de acordo com o subgrupo farmacológico ..... 21

Tabela 1 - Faturamento anual em reais com a comercialização de azitromicina e macrolídeos no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021 ..... 35

Tabela 2 - Faturamento anual em reais com a comercialização de amoxicilina + clavulanato e penicilinas orais no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021 ..... 37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

ESPII - Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

PBP - Proteínas de ligação de penicilinas

ANVISA - Agência de vigilância sanitária

SAMMED - Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

MAC - Complexo *Mycobacterium avium*.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 A doença do coronavírus 2019 (covid-19).....	15
2.1.1 Perfil epidemiológico.....	17
2.1.2 Tratamento .....	18
2.2 Antibacterianos .....	20
2.2.1 Macrolídeos: Azitromicina .....	22
2.2.2 $\beta$ -lactâmicos: Amoxicilina + Clavulanato .....	24
2.3 Uso racional de medicamentos .....	26
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>29</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
4.1 Objetivo Geral.....	30
4.2 Objetivos Específicos.....	30
<b>5. METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
5.1 Tipo de estudo .....	31
5.2 Coleta de dados.....	31
5.3 Análise de dados .....	32
5.4 Aspectos éticos.....	33
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos feito de forma correta e racional tem demonstrado evitar diversos problemas em saúde e garante uma maior eficácia dos tratamentos medicamentosos (AQUINO, 2008).

No Brasil, o uso de medicamentos é regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio de resoluções que tem por finalidade proteger a saúde e bem-estar da população brasileira. No caso específico dos medicamentos antibacterianos, a Anvisa controla e monitora seu consumo de modo a evitar seu uso indiscriminado e acarretar o aumento da resistência bacteriana (BRASIL, 2011).

A resistência microbiana tornou-se um grave problema de saúde pública no mundo, já que muitas bactérias que antes eram sensíveis aos antibióticos comumente usados, não respondem mais a esses mesmos agentes. A resistência aos antibióticos é um fenômeno natural de adaptação das bactérias a exposição aos antibióticos, porém, o uso inadequado destes fármacos tem acelerado este processo, gerando consequências clínicas e econômicas preocupantes (LOUREIRO et al., 2016). Prevê-se que a resistência microbiana será uma das principais causas de morte no mundo em 2050, caso não haja um enfrentamento do seu avanço (CAETANO et al., 2022).

O uso inadequado de antibacterianos geralmente ocorrem sob automedicação e sem receita, apesar da existência da RDC No 471/2021 que regulamenta a prescrição desses medicamentos e torna obrigatória a apresentação de receita médica, por períodos insuficientes ou excessivos e por prescrições inadequadas (ALMEIDA et al., 2019). O farmacêutico tem papel fundamental para que o uso de antibióticos seja feito de forma correta e racional, já que muitas vezes está na ponta do processo de comercialização - entre o medicamento e o paciente -, devendo sempre atuar para a redução de custos em saúde, na melhora das prescrições, na maior adesão aos tratamentos e no controle de eventos adversos (MAIA et al., 2016).

Na tentativa de frear o uso inadequado de antibacterianos e consequentemente a resistência bacteriana, normatizações vêm sendo aplicadas em todo o mundo (LEVIN et al., 2019). No Brasil, a RDC Nº 44/2010 foi a primeira regulamentação que estabeleceu o controle do uso de

antibacterianos sob prescrição médica, isolados ou em associação (Anvisa, 2010), que passou a controlar a dispensação. Em 2014, a RDC Nº 22/2014 estabeleceu o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), que passou a ser utilizado em farmácias e drogarias também para o controle da dispensação de antibacterianos. Em 2021, a RDC Nº 471/2021 estabeleceu os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de antimicrobianos de uso sob prescrição além da instrução normativa Nº 83/2021 que definiu a lista de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou associação, de que trata a RDC Nº 471/2021.

Em nível global este tema tem sido debatido a mais de duas décadas. Por exemplo, em 2005 a Organização Mundial da Saúde (OMS) discutiu a questão da resistência aos antibacterianos e o uso racional de medicamentos (WHO, 2005). Mais recentemente, em 2015, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou o “Plano de Ação Global para a Resistência Microbiana”, seguindo a abordagem multissetorial “One Health”, que envolve a saúde humana, animal e o meio ambiente (WHO, 2015).

No início da pandemia de covid-19 os sistemas de saúde estavam sobrecarregados e houve um desvio de recursos humanos e financeiros para seu enfrentamento. Além disso, na ausência de tratamentos específicos, muitos medicamentos foram testados, sendo o tratamento com os antibacterianos um dos principais utilizados e a azitromicina foi o principal antibiótico utilizado. Isso ocorreu devido à dificuldade para diferenciar a covid-19 de infecções bacterianas nos estágios iniciais e a preocupação com as coinfeções bacterianas nas internações. Entretanto, segundo dados da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), este consumo superou a incidência de infeções secundárias e coinfeções em outros períodos, o que sugere sua prescrição inadequada e excessiva. Consequentemente, este aumento na prescrição trouxe resultados clínicos e econômicos preocupantes como o aumento dos casos de resistência (OPAS, 2021).

Os estudos farmacoepidemiológicos podem propiciar dados sobre a utilização inadequada ou desnecessária de medicamentos, podendo ser utilizados como um instrumento para a promoção do uso racional de medicamentos (MELO, 2006). Dentre estes estudos, os estudos de utilização de medicamentos podem descrever o consumo de medicamentos, visando analisar

e comparar os dados em relação a diferentes períodos num mesmo país, verificar o consumo por regiões ou comparar o consumo com outros países.

Este estudo levantou dados da comercialização pela indústria nacional de macrolídeos e penicilinas orais de uso comunitário antes e durante a pandemia de covid-19, de forma a comparar estes dados.

E os  $\beta$ -lactâmicos foram escolhidos para servir de comparação para os macrolídeos porque os dois possuem um uso intenso na comunidade, pois são os antibacterianos mais utilizados. E a amoxicilina + clavulanato foi escolhida para ser utilizada em comparação a azitromicina porque ela é um dos antibióticos pertencentes aos  $\beta$ -lactâmicos mais utilizados em todo o mundo.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 A doença do coronavírus 2019 (covid-19)**

A pandemia de covid-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública em escala global neste século (WERNECK; CARVALHO, 2020).

Tudo começou em dezembro de 2019, quando um surto de pneumonia de causa desconhecida ocorreu em Wuhan, localizada na província de Hubei, China. Todos os casos iniciais deste surto estavam relacionados a um mercado de frutos do mar e animais vivos. Porém apenas em janeiro de 2020, os pesquisadores chineses conseguiram identificar um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2) como sendo o agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave (CAVALCANTE et al, 2020).

É evidente que a covid-19 surgiu na China, porém, devido a sua elevada transmissibilidade os casos começaram a se propagar rapidamente pelo mundo, inicialmente em países próximos a China - no continente asiático, como a Coreia do Sul, Japão e a Tailândia, posteriormente se espalhando para outros países e continentes (BRITO et al, 2020). O primeiro caso no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo pelo Ministério da Saúde.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o coronavírus era uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e apenas em 11 de março de 2020 que a covid-19 foi considerada pela OMS como uma pandemia (OPAS, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (2021) a covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2. É potencialmente grave e possui elevada transmissibilidade e tem distribuição global. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA da ordem Nidovirales, pertencente à família Coronaviridae, além de ser um vírus zoonótico (LIMA, 2020).

Apesar de serem poucos conhecidos os coronavírus estão por toda parte, sendo eles a segunda principal causa de resfriado comum (após os rinovírus) e, até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos do que o resfriado comum. Ao todo, sete coronavírus já foram identificados, sendo eles: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (que causa a síndrome respiratória aguda grave conhecida como Sars), MERS-



CoV (que causa a síndrome respiratória do oriente médio) e o SARS-CoV-2 (que causa a covid-19) (OPAS, 2020). Apesar de que todos tenham se originado de um ancestral comum, o SARS-CoV-2 tem maior potencial de disseminação (BRITO et al, 2020).

Acredita-se que o homem contraiu o vírus SARS-CoV-2 de pangolins que contraíram de morcegos, pois a proteína S do SARS-CoV-2 e a do CoV de pangolim SRR10168377 apresentam uma homologia de 88,0%, o que intensifica a possibilidade de o pangolim ser um hospedeiro intermediário, sugerindo interespecie até chegar ao homem (BRITO et al, 2020).

#### Etiologia e características virais dos CoVs:

OS CoV são vírus de RNA fita simples com sentido positivo, não segmentados e com um envelope proteico, constituído principalmente pela proteína E. suas partículas apresentam conformação espacial arredondadas ou ovais, normalmente polimórficas, com um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm. Evidencia-se, através da microscopia eletrônica, a presença de grandes projeções em sua superfície, semelhantes à uma coroa, daí a origem do seu nome, corona (coroa). Tais estruturas representam as grandes glicoproteínas das espículas de superfície, denominadas proteína S. além dessas proteínas, outras que são bastante características aos CoV são a proteína do nucleocapsídeo (proteína N), a proteína hemaglutinina esterase (HE) que medeia o processo de ligação viral e a proteína M que garante a manutenção da forma do envelope (figura 1) (BRITO et al, 2020).

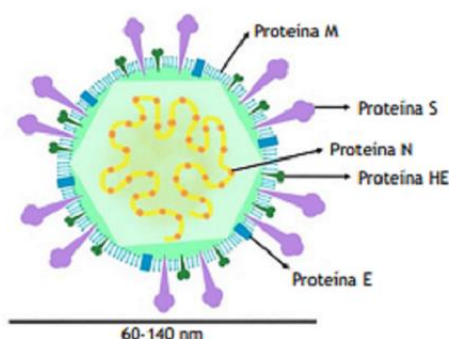


Figura 1 - Representação gráfica do SARS-CoV-2 destacando suas principais estruturas virais

Fonte: Brito et al (2020). Legenda: Proteína M: Proteína de membrana; proteína S: Proteína de pico (espícula); Proteína N: Proteína de nucleocapsídeo; Proteína HE: Proteína hemaglutinina esterase; Proteína E: Proteína de envelope

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2020), a covid-19 pode afetar as pessoas de diferentes formas, os sintomas mais comuns são febre, tosse, cansaço e perda de paladar ou olfato. Os sintomas menos comuns são dores de garganta, dores de cabeça, dores no corpo, diarreia, erupções na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés e olhos vermelhos ou irritados e, caso o paciente evolua para a forma mais grave da doença, podem aparecer sintomas considerados graves como dificuldade em respirar ou falta de ar, perda de fala ou mobilidade, confusão e dores no peito. A covid-19 possui um período de incubação de 1 a 14 dias e pode afetar todos os seres humanos, porém afeta, principalmente, os idosos e as pessoas que possuem comorbidades.

A forma de transmissão da covid-19 ocorre, principalmente, por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com pacientes infectados (essa é a transmissão direta), porém a transmissão indireta por superfícies pode ocorrer, como por exemplo, superfícies de plástico e aço inoxidável conferem ao vírus a capacidade de permanecer viável e infeccioso por até 72 horas (BRITO et al, 2020).

#### 2.1.1 Perfil epidemiológico

É evidente que a pandemia de covid-19 tem sido um desafio global, pois vem acometendo, praticamente, todos os países de todos os continentes, expondo problemas estruturais e assistências de saúde no mundo. Por isso é tão importante conhecer os dados de como a pandemia vem afetando os países desde o seu início.

O site *Worldometer*, que é de propriedade da Dadax, tem o objetivo de disponibilizar as estatísticas mundiais em um formato instigante e relevante, em tempo real para uma ampla audiência em todo o mundo (WORLDOMETER, 2022a). No caso das estatísticas da pandemia de covid-19, é possível visualizar como ela vem afetando os países, pois até dia 12 de julho de 2023 o site nos mostra que houve cerca de 691 milhões de casos de coronavírus no mundo, com mais de seis milhões e oitocentas mil mortes em todo o mundo (WORLDOMETER, 2022b). Na Figura 2 podemos ver as curvas do total de casos e mortes no mundo, além do número de casos e mortes diárias.

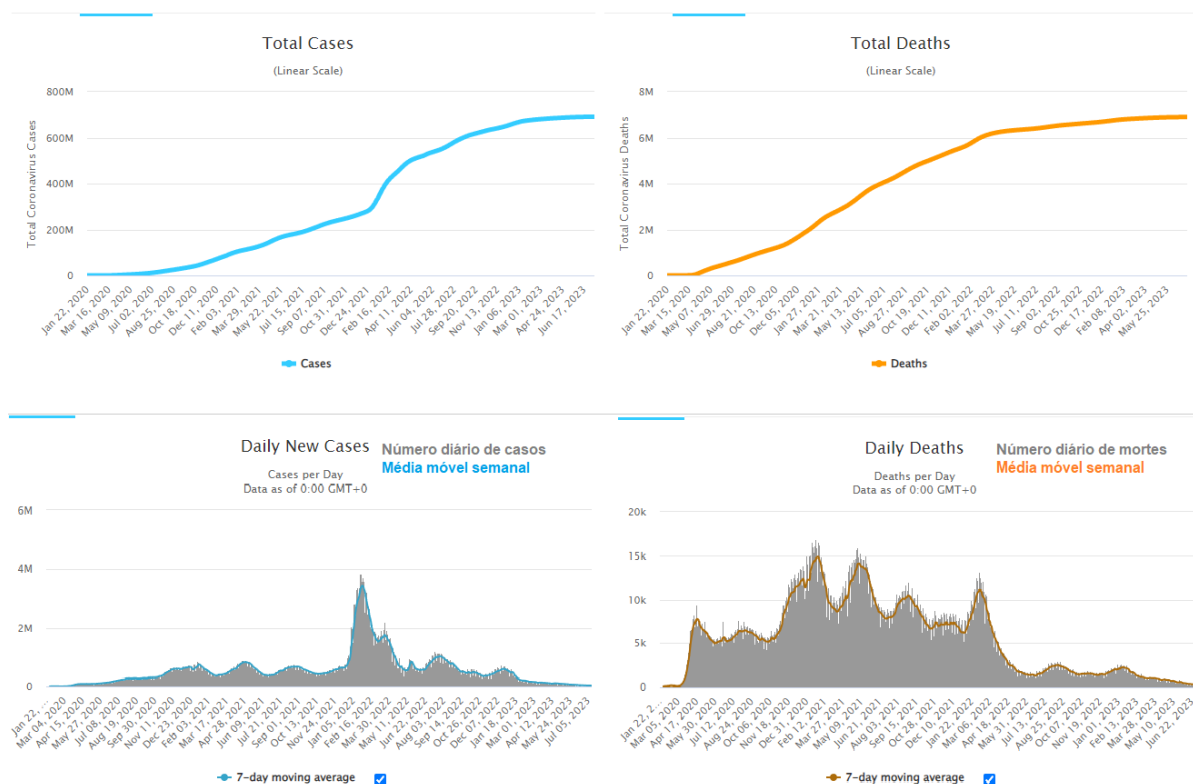


Figura 2 - Curvas epidêmicas de casos e de mortes por covid-19 no mundo até 12/07/2023

Fonte: WORLDOMETER, (2022b)

A covid-19 revelou proporções épicas para a humanidade para uma doença infecciosa em pleno século 21, trazendo uma crise sanitária única e um impacto socioeconômico incontestável.

### 2.1.2 Tratamento

O elevado número de casos de covid-19 aliado ao aumento do número de mortes no mundo levou os pesquisadores a buscarem urgentemente por estratégias terapêuticas eficazes na luta contra a doença (PERSON et al, 2022).

Muitas intervenções terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas, como moléculas inibidoras de replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre outros, foram testadas e descritas na literatura como possivelmente eficazes contra a covid-19 nos primeiros meses da pandemia. Porém muitas destas intervenções se provaram não ser eficazes em estudos posteriores (PERSON et al, 2022).

Um grande exemplo, foi o uso *off-label* do chamado “Kit covid” que era composto pela azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina, que foi proposto como tratamento profilático ou precoce para a covid-19 em todo o mundo e principalmente no Brasil (LOPES et al, 2022). Entretanto, estudos mostraram evidências crescentes que esses medicamentos eram ineficientes contra a doença, como o estudo de Rosenberg et al (2020), que mostrou que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina leva a um pequeno aumento nas chances de mortalidade e eventos cardíacos em comparação com a hidroxicloroquina isolada, além de aumentar as chances do prolongamento do intervalo QT (BUDHATHOKI et al, 2021).

As recomendações das diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com covid-19, falam que poucas terapias conseguiram se provar efetivas no tratamento de pacientes hospitalizados com covid-19, sendo recomendados apenas corticoides e profilaxia para tromboembolismo. Reforçam que diversos medicamentos se mostraram ineficazes como a azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, plasma convalescente e rendesivir. Estes tratamentos não foram recomendados para utilização, devendo ser descartados em casos de pacientes com covid-19 (FALAVIGNA et al, 2022).

Nos casos mais leves de covid-19 em que os pacientes não apresentem sintomas graves o tratamento recomendado é ficar de repouso, em isolamento, e utilizar alguns medicamentos sintomáticos, como antipiréticos, analgésicos ou anti-inflamatórios para aliviar os sintomas leves - como febre, dor de cabeça e mal-estar - caso o paciente venha a sentir. O uso de antibióticos como a azitromicina não é recomendado tanto para prevenir novos casos, como para tratar os sintomas (FALAVIGNA et al, 2022).

Outro ponto importante são as vacinas para a covid-19. Elas foram elaboradas de maneira recorde, em um esforço conjunto de pesquisadores de vários países, e tiveram como objetivo a indução de anticorpos neutralizantes com capacidade de reduzir o impacto da gravidade de casos na sociedade e na economia global, ou seja, na falta de medicamentos eficazes a vacina teve grande importância para diminuir a gravidade de casos e número de mortes (PERSON et al, 2022).

## 2.2 Antibacterianos

De forma geral os antibacterianos podem ser compostos naturais ou sintéticos que possuem a capacidade de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos e bactérias e podem ser classificados como bactericidas, quando conseguem causar a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando conseguem promover a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES et al, 2010).

Com a descoberta da existência das bactérias por Van Leeuwenhoek em 1670, após a invenção do microscópio e, posteriormente no século XIX, com a evidência de que elas eram os microrganismos responsáveis por causar doenças como tuberculose, cólera e febre tifoide, a busca por agentes químicos que apresentassem atividade antibiótica começou. Foi apenas em 1910 que o primeiro antibiótico de origem sintética foi desenvolvido por Ehrlich: se chamava Salvarsan, era arsênico combinado com compostos orgânicos e foi utilizado no tratamento da sífilis. Depois surgiu a Proflavina, que foi muito utilizada na Segunda Guerra Mundial contra infecções de feridas profundas, entretanto, este composto era considerado bastante tóxico para ser utilizado em infecções bacterianas sistêmicas. Em 1935 Gerhard Domagk descobriu o corante vermelho Prontosil, que apresentava atividade *in vivo* contra infecções causadas por espécies de *Streptococcus*. Mais tarde foi verificado que o Prontosil era, na verdade, uma sulfonamida (GUIMARÃES et al, 2010; TIMENETSKY, [201-?]).

O tratamento das infecções bacterianas teve seu grande marco com a descoberta da penicilina em 1928, quando Alexander Fleming observou que as culturas de estafilococos eram inibidas por um bolor contaminante, o *Penicillium*. Mas a penicilina G, ou benzilpenicilina somente foi introduzida como agente antimicrobiano nos anos de 1940 quando se obteve a purificação do composto por Chain e Florey. Depois disso o medicamento foi aplicado com bastante sucesso como agente antibacteriano no tratamento de infecções bacterianas (GUIMARÃES et al, 2010; TIMENETSKY, [201-?]).

Depois da descoberta da penicilina e de sua produção em larga escala, a busca por novos compostos antibacterianos começou e diversos outros antibacterianos foram descobertos como os  $\beta$ -lactâmicos, as tetraciclínas e os macrolídeos. Porém a partir de 2000 houve uma redução drástica na identificação de novos protótipos de medicamentos antibióticos, o que resultou em poucos antibióticos sendo introduzidos na terapêutica antimicrobiana atual,

o que é um problema porque ao mesmo tempo tem aumentado cada vez mais a incidência de resistência bacteriana. Um exemplo disso é que em 2001, apenas um antibacteriano de origem sintética da classe das oxazolidonas foi introduzido no mercado farmacêutico, a linezolida (GUIMARÃES et al, 2010).

Os antibacterianos podem ser classificados em antibacterianos de largo espectro - que possuem atividade contra diversos microrganismos -, os de curto espectro - que agem contra poucas espécies de microrganismos - e os específicos - para determinados grupos bacterianos. Os antibacterianos também podem ser agrupados em: 1) os que possuem origem natural e seus derivados semissintéticos como os  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos, rifampicinas, entre outros, e 2) os que possuem origem sintética como as sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (GUIMARÃES et al, 2010). Na Tabela 1 estão listados os principais mecanismos de ação dos antibacterianos.

Quadro 1 - Antibacterianos, alvo terapêutico e mecanismo de ação de acordo com o subgrupo farmacológico

<b>Antibacterianos</b>	<b>Alvo</b>	<b>Mecanismo da ação</b>
$\beta$ -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, monobactamas),	Enzima transpeptidase	Inibição da formação de ligação cruzada entre cadeias de peptidoglicano, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.
$\beta$ -lactâmicos (oxapeninas, sulfoxapeninas)	Enzima $\beta$ -lactamase	Inibição da enzima de resistência bacteriana, que degrada antibióticos $\beta$ -lactâmicos.
Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas (dalfopristina e quinupristina), cloranfenicol, oxazolidonas (linezolida)	Subunidade 50S ribossômica	Inibição da síntese proteica bacteriana.
Aminoglicosídeos, tetraciclina	Subunidade 30S ribossômica	Inibição da síntese proteica bacteriana.
Glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina)	Dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano	Complexação com as cadeias peptídicas não ligadas e bloqueio da transpeptidação, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.

<b>Antibacterianos</b>	<b>Alvo</b>	<b>Mecanismo da ação</b>
Peptídeos não ribossomais (bacitracina, gramicidina C, polimixina B)	Membrana plasmática	Afetam permeabilidade da membrana bacteriana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através da membrana.
Lipodepsipeptídeos (daptomicina)	Membrana plasmática	Afeta permeabilidade da membrana bacteriana e bloqueia síntese de ácido pipoteicoico, componente da membrana externa de bactérias Gram positivas.
Rifampicina	RNA polimerase dependente de DNA	Inibição da síntese de RNA.
Fluoroquinolonas	Enzima DNA girase	Bloqueio da replicação e reparo do DNA.
Sulfonamidas	Enzima di-hidropteroato sintetase	Bloqueio da formação de cofatores do ácido fólico, importantes para síntese de ácidos nucleicos.

Fonte: Produzida pelo autor baseado em GUIMARÃES et al, 2010.

### 2.2.1 Macrolídeos: Azitromicina

Os macrolídeos são um grupo de agentes antibacterianos muito utilizados em ambiente ambulatorial devido a sua ampla eficácia no tratamento de infecções respiratórias, pois possuem certa atividade contra agentes gram-positivos, gram-negativos, atípicos, micobactérias e algumas espiroquetas. Porém como não são fármacos de primeira escolha para a maioria dessas bactérias, seu uso se restringe a infecções específicas (NETO et al, 2019).

A estrutura básica dos macrolídeos é formada por um anel de lactona macrocíclico, ao qual se ligam um ou mais açúcares e os principais fármacos pertencentes a esta classe são a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina. A eritromicina é o protótipo dos macrolídeos e foi isolada a partir do fungo *Streptomyces erythreus*, enquanto a claritromicina e a azitromicina são derivados semissintéticos feitos a partir de modificações no núcleo central macrocíclico da eritromicina, o que deu a elas propriedades químicas, antimicrobianas e farmacocinéticas diferenciadas da eritromicina (NETO et al, 2019).

Os macrolídeos atuam em doses convencionais como bacteriostáticos e em altas doses como bactericidas (NETO et al, 2019). Eles agem bloqueando a

síntese proteica bacteriana ao se ligarem à subunidade 50S do ribossomo, particularmente na molécula 23S do RNA, pois assim conseguem impedir a transferência dos aminoácidos conduzidos pelo transportador para a cadeia polipeptídica em formação (GUIMARÃES et al, 2010).

Geralmente nos macrolídeos a resistência pode surgir: devido a diminuição da permeabilidade da célula ao antibacteriano, por alterações no sítio receptor da porção 50S do ribossomo e por inativação enzimática. Os efeitos adversos mais comuns dos macrolídeos incluem cólicas abdominais, náuseas, vômitos, diarreia e aumento do intervalo QT (ANVISA, 2007).

Os macrolídeos são considerados primeira escolha no tratamento de pneumonias por bactérias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *chlamydia*), são utilizados como alternativa terapêutica em pacientes alérgicos à penicilina, em algumas condições como por pneumonia por *S. pneumoniae* e como alternativa para o tratamento da sífilis (ANVISA, 2007). Além de que a azitromicina é utilizada como profilaxia e tratamento do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pacientes com HIV/aids (BRASIL, 2013).

A azitromicina foi criada no início dos anos 1980 pela PLIVA, que é uma empresa farmacêutica croata. Foi licenciada e é distribuída globalmente pela Pfizer, tendo sua aprovação para uso clínico desde 1980 (IRIARTE, 2020).

Difere-se da eritromicina porque possui um átomo de nitrogênio no anel de lactona e este rearranjo aumentou o espectro de atividade do fármaco, garantiu um nível tecidual sustentado, superior ao nível sérico, e proporcionou uma meia-vida tecidual prolongada o que permitiu a diminuição da dose durante o tratamento. Portanto, diferencia-se da eritromicina por ter um espectro de ação mais amplo, uma maior meia-vida, uma boa tolerância oral e baixa toxicidade (ANVISA, 2007).

A azitromicina possui o mesmo mecanismo de ação dos outros macrolídeos, sendo predominantemente bacteriostática, pois inibem a síntese proteica bacteriana, impedindo a sua replicação e não causando a destruição direta das bactérias. É uma alternativa para o tratamento de infecções de vias áreas (superior e inferior) causadas por *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*. Pode ser utilizada como segunda escolha no tratamento da sífilis, sem o acometimento do sistema nervoso central, além



de fazer parte do tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) (IRIARTE, 2020).

Como foi citado anteriormente, a azitromicina foi um dos medicamentos mais largamente prescritos durante a pandemia de covid-19, na tentativa de enfrentamento do SARS-COV-2. Seu uso *off-label* se baseou na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da covid-19 (IRIARTE, 2020). Porém, estudos demonstraram que a azitromicina não tinha efeitos para tratar os sintomas da covid-19, muito menos para prevenir novos casos (FALAVIGNA et al, 2022). Isto gerou um problema importantíssimo, pois o uso irracional de antibacterianos de uso para infecções comunitárias, como a azitromicina, seja por espectro além do necessário ou por indicações indevidas, eleva a prevalência de microrganismos resistentes aos antibacterianos e gera resultados clínicos e econômicos preocupantes devido ao aumento dos casos de resistência, podendo gerar bactérias multirresistentes que não respondem aos medicamentos convencionais (OPAS, 2021).

#### 2.2.2 $\beta$ -lactâmicos: Amoxicilina + Clavulanato

Os  $\beta$ -lactâmicos constituem o grupo de antibacterianos mais utilizado na prática clínica pois apresentam bom espectro de ação e uma baixa toxicidade. Atualmente, são comercializados mais de cinquenta  $\beta$ -lactâmicos em quase todos os países do mundo (GUZMÁN M et al, 2004).

O grupo de antibacterianos  $\beta$ -lactâmicos se caracteriza pela presença do anel beta-lactâmico em seu núcleo estrutural, o qual confere atividade bactericida. São uma classe de elevada importância devido à sua excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade. O anel beta-lactâmico é o responsável pelo mecanismo de ação desta classe de antibacterianos e agem inibindo a formação de ligação cruzada entre cadeias de peptidoglicano, o que impede a formação correta da parede celular bacteriana (GUIMARÃES et al, 2010; ARRUDA et al, 2019).

A ligação do anel beta-lactâmico com diferentes anéis compõe a estrutura básica que caracteriza as diferentes classes de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Nas penicilinas o anel beta-lactâmico se funde com o anel tiazolidina; nas cefalosporina o anel é o dihidrotiazina; nos carbapenens é o pirrólico; e os monobactâmicos não

possuem outro anel em sua estrutura, ou seja, são monocíclicos e são caracterizados por conter o grupo 2-oxoazetidina-1-sufônico. Essas alterações químicas em cada grupo modificam as características dos antibacterianos como afinidade por receptor, espectro de ação e diferentes formas de resistência desenvolvidas pelas bactérias (ARRUDA et al, 2019).

Ao longo do tempo as bactérias desenvolveram quatro formas diferentes de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, são elas: alterações de permeabilidade, alterações do sítio de ação, bomba de efluxo e mecanismos enzimáticos (ARRUDA et al, 2019).

Os inibidores das beta-lactamases são compostos adicionados aos antibióticos capazes de inibir a ação da enzima beta-lactamase, produzida pelas bactérias. Os inibidores possuem ligação amida e uma cadeia lateral modificada, o que lhes confere uma estrutura bicíclica. Esta característica permite aos inibidores se ligarem as beta-lactamases e inativarem a enzima, restaurando a atividade principal do antibiótico (ARRUDA et al, 2019).

Os  $\beta$ -lactâmicos possuem um amplo espectro de ação, tendo ação contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. As penicilinas V e G possuem ação contra bactérias Gram-positivas e as Aminopenicilinas tem atividade estendida aos bacilos Gram-negativos. As cefalosporinas aumentam o espectro de ação da penicilina, incluindo os bacilos Gram-negativos aeróbicos neste grupo. Os Carbapenêmicos possuem maior espectro de ação, tendo ação contra bactérias Gram-positivas e negativas. E por último as monobactâmicos são ativos na maioria das bactérias Gram-negativas, mas não tem ação contra Gram-positivas e bactérias anaeróbicas (ARRUDA et al, 2019).

A amoxicilina é um antibacteriano semissintético da família das penicilinas e possui em sua estrutura um anel  $\beta$ -lactâmico. O ácido clavulânico foi isolado em 1976 a partir de *Streptomyces clavuligerus* e ele atua como um inibidor irreversível para beta-lactamases classe A. É um dos inibidores de beta-lactamases mais utilizados na prática clínica, principalmente em associação com a amoxicilina (AZEVEDO, 2014).

A amoxicilina associada ao clavulanato têm como mecanismo de ação: a inativação das enzimas presentes na membrana bacteriana, chamadas de proteínas de penicilinas (PBPs) - as quais participam da terceira fase de síntese da parede celular – e ativa o sistema autolítico da bactéria; e o clavulanato se

liga e inibe as beta-lactamases mediadas por plasmídeos que impediriam a amoxicilina de funcionar (MOREIRA, 2020).

A amoxicilina associada ao clavulanato é um antibacteriano de amplo espectro e possui a propriedade de atuar contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases. É indicado no tratamento de infecções respiratórias, bronquite crônica, otite média, sinusite, infecções urinárias, infecções por *Salmonella* e gonorreia, além de que podem ser úteis no tratamento de infecções respiratórias por *H. influenzae* resistentes à ampicilina/amoxicilina, particularmente em doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (AZEVEDO, 2014).

Como os  $\beta$ -lactâmicos constituem o grupo de antibacterianos mais utilizado na prática clínica para uso comunitário, o seu uso inadequado, como citado anteriormente, também traz sérios riscos para a saúde pública - aumento da resistência aos antibacterianos – com impactos clínicos e econômicos preocupantes (OPAS, 2021).

### **2.3 Uso racional de medicamentos**

Os medicamentos se tornaram uma ferramenta essencial para a terapêutica, tratamento e a prevenção de diversas doenças, contribuindo para melhora a qualidade de vida das pessoas. Porém, para que a farmacoterapia seja um sucesso, é essencial que o medicamento seja usado de maneira adequada e responsável (ROCHA, 2014).

O uso racional de medicamentos requer que os usuários utilizem o medicamento correto para sua condição clínica, em doses certas para as suas necessidades de saúde individuais, por um período adequado e ao menor custo para o paciente e para a comunidade (LIMA et al, 2017).

A Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998) conceitua o uso racional de medicamentos como:

Processo que compreende a prescrição apropriada: a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade.

Entretanto, existe uma diferença contrastante entre assegurar o uso e o acesso racional ao medicamento e o seu uso indiscriminado, sem qualquer orientação de um profissional qualificado. Esta prática que pode trazer riscos à saúde da população (ROCHA, 2014).

Não é possível falar sobre o uso racional de medicamentos sem tocar no assunto da automedicação, pois estão intimamente ligados. A automedicação irracional é o uso do medicamento sem prescrição, orientação ou acompanhamento de um profissional habilitado. Normalmente é induzida por propagandas ou por indicações de outras pessoas não qualificadas. Ela difere da automedicação responsável, que é o uso de medicamento não prescrito, porém sob a orientação e acompanhamento do farmacêutico, que irá fornecer uma conduta racional para a utilização dos medicamentos (ROCHA, 2014).

Usar os medicamentos de forma racional pode ser uma tarefa difícil, pois muitas vezes esbarra na dificuldade dos usuários em ter acesso a um médico para diagnosticar e tratar seu problema de saúde. A precariedade dos serviços de saúde, aliado à facilidade em se obter medicamentos - sem pagamento de consulta e sem receita médica - em qualquer farmácia torna a automedicação irracional plausível para os usuários (AQUINO, 2008).

O uso irracional ou inadequado de medicamentos é um dos maiores problemas de saúde em nível mundial. Segundo a OMS, mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada, além do que, metade dos pacientes não os utiliza de forma correta (WHO, 2005).

Este problema acarreta eventos adversos evitáveis, o aumento da resistência microbiana, intoxicações e acúmulo e descarte inadequado (LIMA et al, 2017CAETANO et al., 2022). Estudos mostram que no Brasil 35% dos medicamentos adquiridos nas farmácias e drogarias são feitos por automedicação. Além disso demonstram que os medicamentos são as causas de 27% das intoxicações e 16% dos casos de morte por intoxicação. Outro dado é que os hospitais gastam de 15 a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações causadas pelo mau uso de medicamentos. Por isto é tão importante promover o uso racional de medicamentos e deve ser estimulado na vida de todas as pessoas, com a participação de diversos atores sociais como

pacientes, profissionais da saúde, legisladores, formuladores de políticas públicas, indústria, comércio e governo (AQUINO, 2008).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Desde o surgimento da pandemia de covid-19 e na ausência de tratamentos específicos, a utilização de antibacterianos como a azitromicina foram um dos principais tratamentos testados. Porém, mesmo depois da sua comprovada ineficácia para tratar doenças causadas pelo SARS-CoV-2, a azitromicina e outros antibióticos continuaram a ser prescritas para tratar a covid-19 e buscadas para tratamento - até como forma de prevenção da doença – pela população, devido ao apoio recebido nas redes sociais. Apesar de se caracterizar, claramente, como uso irracional e trazer riscos potenciais para eventos adversos, intoxicações e o agravamento da resistência microbiana. Assim, há a necessidade de se avaliar o consumo antes e durante pandemia de covid-19 destes medicamentos.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral:

Comparar a comercialização pelos fabricantes de antibacterianos no Brasil antes e durante a pandemia de covid-19.

### 4.2 Objetivos Específicos:

- Comparar os dados de comercialização pelos fabricantes dos antibacterianos de uso comunitário das classes terapêuticas (macrolídeos e  $\beta$ -lactâmicos) no Brasil entre os anos 2017 e 2022;
- Analisar os dados de comercialização pela indústria obtidos para azitromicina e amoxicilina + clavulanato e desenvolver uma série histórica;
- Realizar a comparação nacional dos resultados, antes e durante a pandemia de covid-19.
- Comparar a comercialização dos macrolídeos e  $\beta$ -lactâmicos com os casos de covid-19 durante a pandemia.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de utilização de medicamentos, do tipo observacional, de caráter quantitativo, realizado a partir de dados secundários e consolidados obtidos, após autorização junto à CMED - Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa), do Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED) para se levantar dados de comercialização de antibióticos (mais precisamente dos macrolídeos e dos  $\beta$ -lactâmicos) no Brasil.

O SAMMED é amplamente reconhecido como um dos instrumentos mais importantes para monitorar o mercado de medicamentos regulados no Brasil e sua função principal é possibilitar a identificação e análise do comportamento do mercado farmacêutico ao longo do tempo. O sistema é alimentado com informações relevantes, começando pela aprovação do preço-teto de um medicamento e em seguida, as indústrias farmacêuticas enviam relatórios de comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED), contendo dados de vendas mensais. Esses relatórios fornecem dados precisos sobre a comercialização de medicamentos, permitindo uma avaliação abrangente do mercado farmacêutico no país (ANVISA, 2021).

### 5.2 Coleta de dados

Os dados foram levantados em dezembro de 2022, referentes aos anos de 2017 a 2021 (antes e durante a pandemia de covid-19). Como estratégia de busca para obtenção dos dados, foram utilizados relatórios do banco de dados do SAMMED para as classes terapêuticas “macrolídeos e penicilinas orais”.

Após exclusão de medicamentos com erro de classificação terapêutica, foram encontrados os registros dos medicamentos pertencentes as classes de macrolídeos e penicilinas orais e o próximo passo foi selecionar os medicamentos de interesse para a pesquisa (azitromicina e amoxicilina + Clavulanato).

O banco compartilhado com a equipe de pesquisa continha apenas dados de interesse agrupados, incluindo informações sobre qual era o fármaco, a quantidade de comercialização e o faturamento mensal e anual, abrangendo o período de 2017 a 2021.



Os dados obtidos do SAMMED continham quantas unidades foram comercializadas de cada medicamento e o faturamento foi obtido com os valores da comercialização de cada unidade de cada medicamento.

Durante o século XX, foi estabelecido o uso da semana epidemiológica como um método para padronizar a coleta de dados epidemiológicos. O objetivo era permitir a comparação de informações e otimizar os estudos nessa área. A semana epidemiológica tornou-se o princípio fundamental para a divisão dos dados estatísticos na epidemiologia (PAHO, 2016).

Além de que a contagem das semanas epidemiológicas geralmente começa no domingo e sempre termina no sábado, no entanto, é importante ressaltar que essa contagem pode variar de acordo com critérios internacionais estabelecidos por convenções. De acordo com essas convenções, a primeira semana epidemiológica de um ano é aquela que contém a maioria dos dias de janeiro, enquanto a última semana epidemiológica é aquela que contém a maioria dos dias de dezembro e como resultado, um ano pode ter 52 ou 53 semanas epidemiológicas (PAHO, 2016).

O levantamento de dados epidemiológicos da covid-19 fora obtido através dos calendários epidemiológicos de covid-19 que podem ser acessados pelo site do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

E com os dados obtidos de cada semana epidemiológica de covid-19 no período de 2020 e 2021, foi possível obter os dados com os números de casos de covid-19 no Brasil para comparação com os dados de comercialização de macrolídeos e  $\beta$ -lactâmicos obtidos do SAMMED.

### **5.3 Análise de dados**

Os dados levantados foram tabulados em planilha Microsoft Excel, do programa Office 365 da Microsoft, onde foram elaborados tabelas e gráficos para a apresentação dos resultados.

O cálculo do faturamento foi realizado a partir dos valores mensais que os fabricantes receberam da comercialização de cada unidade de cada medicamento e depois esses valores mensais foram somados para se descobrir o valor anual recebido pelos fabricantes durante os anos de 2017 e 2021.

#### **5.4 Aspectos éticos**

De acordo com a resolução Nº 510 de 2016 não foi necessário submeter a pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que se trata de um estudo que utiliza registros de bancos de dados disponibilizados publicamente ou obtidos por meio de contato institucional. Os dados analisados não incluem informações individualizadas de pessoas ou empresas.

## 6. RESULTADOS

A figura 3 mostra a evolução de novos casos de covid-19 no Brasil no período de 2020 a 2021, com um total de casos de mais de 22 milhões em 2020 e 2021.

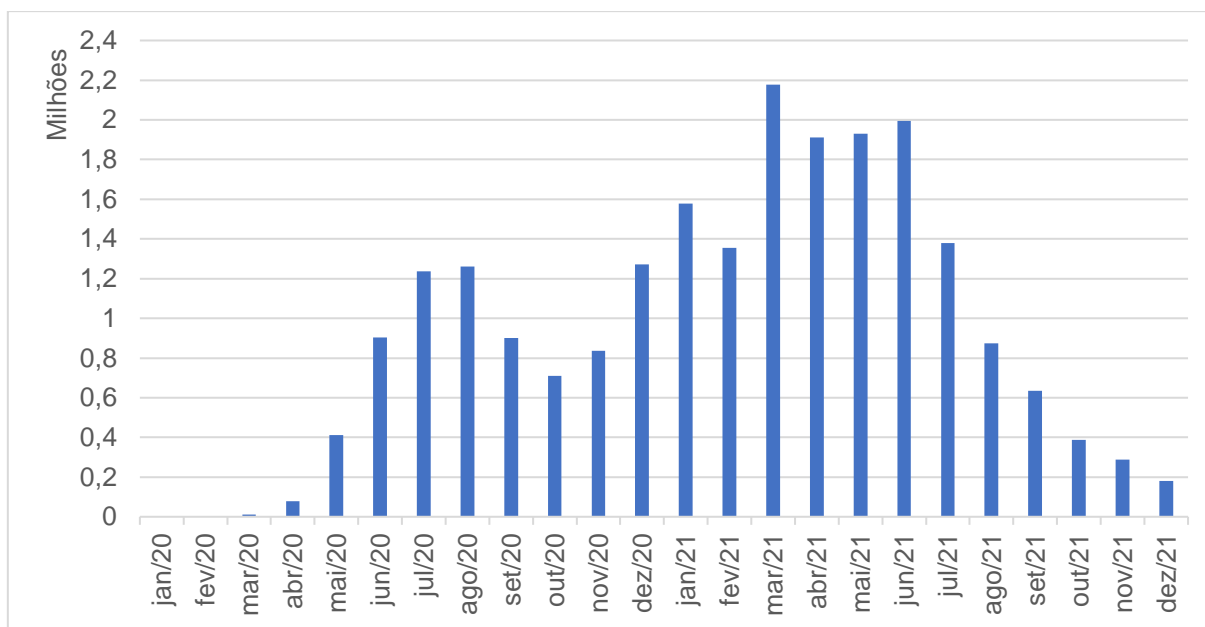


Figura 3 - Número de casos de covid-19 por mês de 2020 a 2021

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nas semanas epidemiológicas de covid-19 (BRASIL, 2021).

A figura 4 apresenta a quantidade de unidades de todas as apresentações de azitromicina comercializadas pelos fabricantes no Brasil em comparação aos macrolídeos durante os anos de 2017 a 2021. Observa-se um aumento da comercialização de azitromicina a partir de março de 2020 até julho de 2021 se comparado aos anos anteriores levantados no estudo.

A comercialização de azitromicina no Brasil aumentou em 53,75% no período da pandemia de covid-19 comparada aos anos anteriores levantados no estudo. E comparando os meses de aumento da azitromicina (figura 4) com os meses da pandemia que tiveram os maiores números de casos (figura 3) é possível observar que a azitromicina teve um aumento na comercialização no mesmo período que os números de casos de covid-19 estavam aumentando.

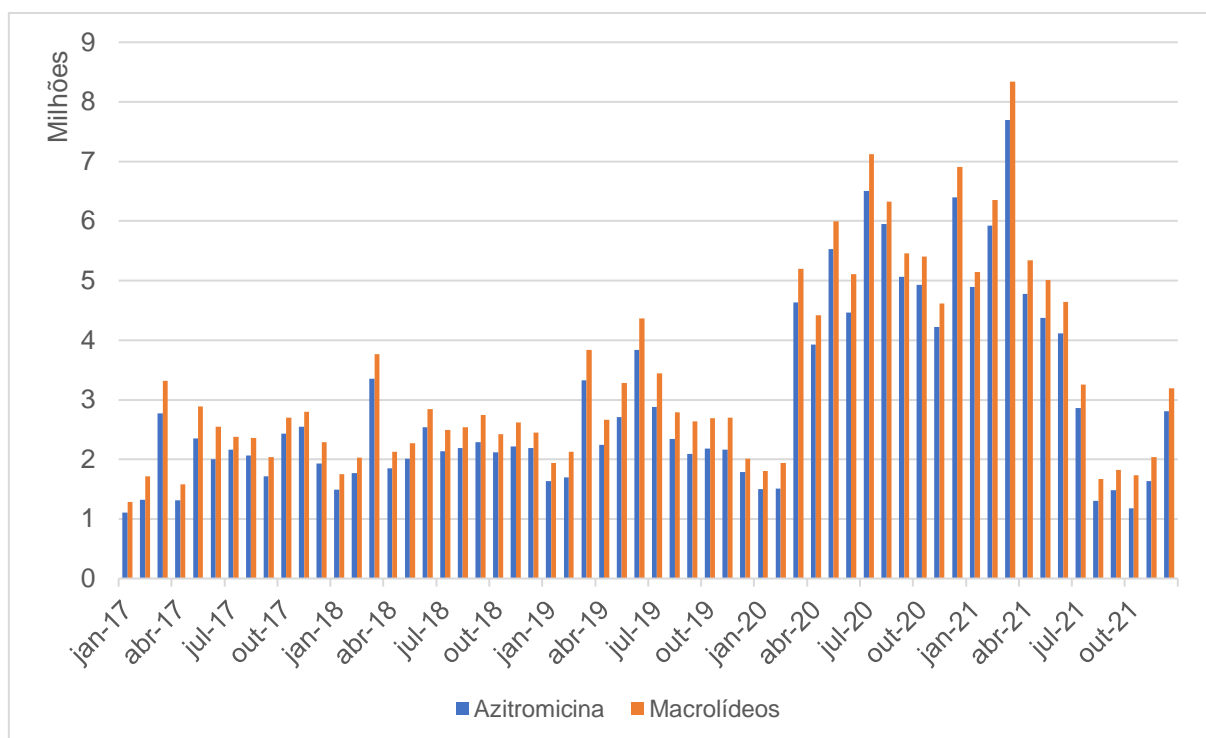


Figura 4 - Quantidade de unidades da azitromicina e macrolídeos comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED (2022).

A tabela 1 foi elaborada com dados do faturamento dos fabricantes com a comercialização de azitromicina em comparação aos macrolídeos durante os anos de 2017 a 2021. Observa-se um aumento do faturamento com a comercialização de azitromicina e dos macrolídeos em 2020 e 2021 que é o período correspondente a pandemia de covid-19 do que nos anos anteriores. O faturamento com a comercialização de azitromicina cresceu 47% durante o período da pandemia em relação aos anos anteriores.

Tabela 1 - Faturamento anual em reais com a comercialização de azitromicina e macrolídeos no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021

Faturamento (R\$)			
Ano	macrolídeos	azitromicina	% da azitromicina em relação a macrolídeos
<b>2017</b>	R\$ 292.433.520,72	R\$ 183.822.596,59	62,86%
<b>2018</b>	R\$ 351.292.337,29	R\$ 218.358.698,27	62,16%
<b>2019</b>	R\$ 426.371.049,26	R\$ 250.630.897,25	58,78%
<b>2020</b>	R\$ 683.448.286,00	R\$ 554.383.499,37	81,12%
<b>2021</b>	R\$ 627.611.157,54	R\$ 436.687.757,99	69,58%

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED (2022).

A figura 5 apresenta a quantidade de unidades de todas as apresentações de amoxicilina + clavulanato comercializadas pelos fabricantes no Brasil em comparação as penicilinas orais durante os anos de 2017 a 2021. Observa-se que a comercialização de amoxicilina + clavulanato e das penicilinas orais eram maiores no período anterior a pandemia (2017 a 2019), pois a partir de março de 2020 a comercialização desses medicamentos começa a cair, tendo uma redução de 29,25% na comercialização da amoxicilina + clavulanato e de 20,81% na comercialização de penicilinas orais no período da pandemia (2020 e 2021).

Apesar de o maior pico da comercialização desses medicamentos no período estudado ter ocorrido em março de 2020 com mais de quatro milhões de unidades de amoxicilina + clavulanato e mais de dez milhões de penicilinas orais comercializadas, a partir de abril de 2020 a comercialização desses medicamentos começa a cair tendo uma redução significativa no período da pandemia.

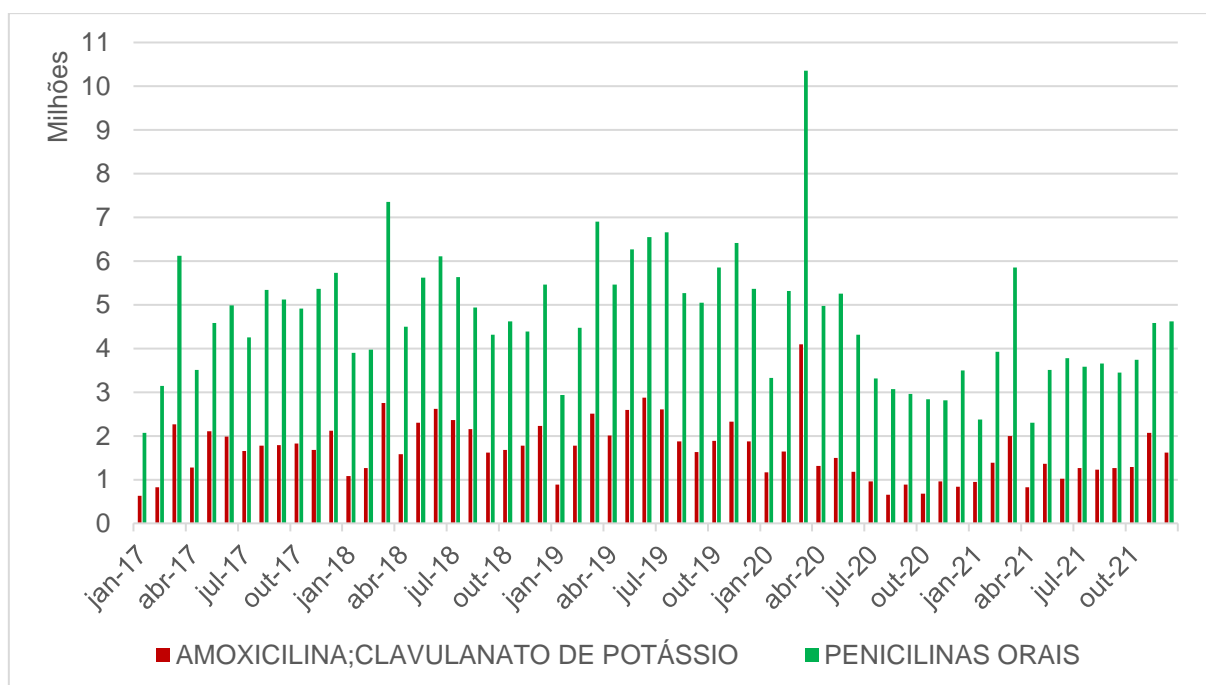


Figura 5 - Quantidade de unidades da amoxicilina + clavulanato de potássio e penicilinas orais comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021  
Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED (2022).

A tabela 2 foi elaborada com dados do faturamento dos fabricantes com a comercialização de amoxicilina + clavulanato em comparação as penicilinas

orais durante os anos de 2017 a 2021. O ano de 2019 apresentou o maior faturamento, com mais de 848 milhões de reais para as penicilinas orais e mais de 557 milhões para a amoxicilina + clavulanato, um crescimento respectivamente de 16,20% e 22,89% em comparação ao ano de 2017. Entretanto, nos anos de pandemia (2020 e 2021) houve uma redução do faturamento anual de 25,19% para as penicilinas orais e de 23,25% para a amoxicilina + clavulanato em comparação aos anos anteriores a pandemia.

Tabela 2 - Faturamento anual em reais com a comercialização de amoxicilina + clavulanato e penicilinas orais no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021

<b>Faturamento (R\$)</b>			
<b>Ano</b>	<b>penicilinas orais</b>	<b>amoxicilina + clavulanato</b>	<b>% da amoxicilina + clavulanato em relação as penicilinas orais</b>
<b>2017</b>	R\$ 730.128.860,41	R\$ 453.428.723,31	62,10%
<b>2018</b>	R\$ 834.622.996,75	R\$ 511.722.038,82	61,31%
<b>2019</b>	R\$ 848.439.572,38	R\$ 557.210.246,77	65,67%
<b>2020</b>	R\$ 553.421.032,49	R\$ 327.979.898,42	59,26%
<b>2021</b>	R\$ 650.076.950,25	R\$ 450.993.726,48	69,37%

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED (2022).

A figura 6 apresenta a quantidade de unidades de todas as apresentações de azitromicina em comparação com a amoxicilina + clavulanato comercializadas pelos fabricantes no Brasil durante os anos de 2017 a 2021. Observa-se que durante o período da pandemia (2020 e 2021) a comercialização de azitromicina aumentou muito enquanto o de amoxicilina + clavulanato reduziu, comparado ao período anterior a pandemia (2017 a 2019).

O número de unidades da azitromicina comercializadas durante o período de abril de 2020 a julho de 2021 foram 78,20% maiores do que as unidades de amoxicilina + Clavulanato, porcentagem bem maior do que nos anos anteriores à pandemia.

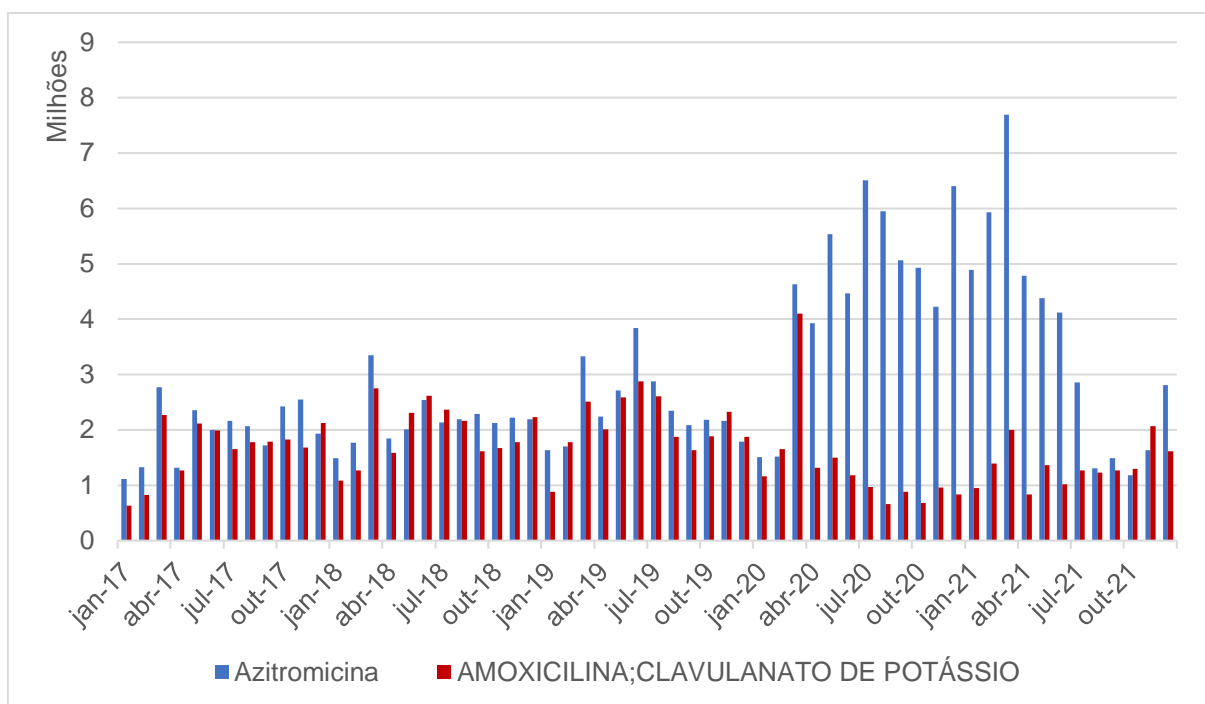


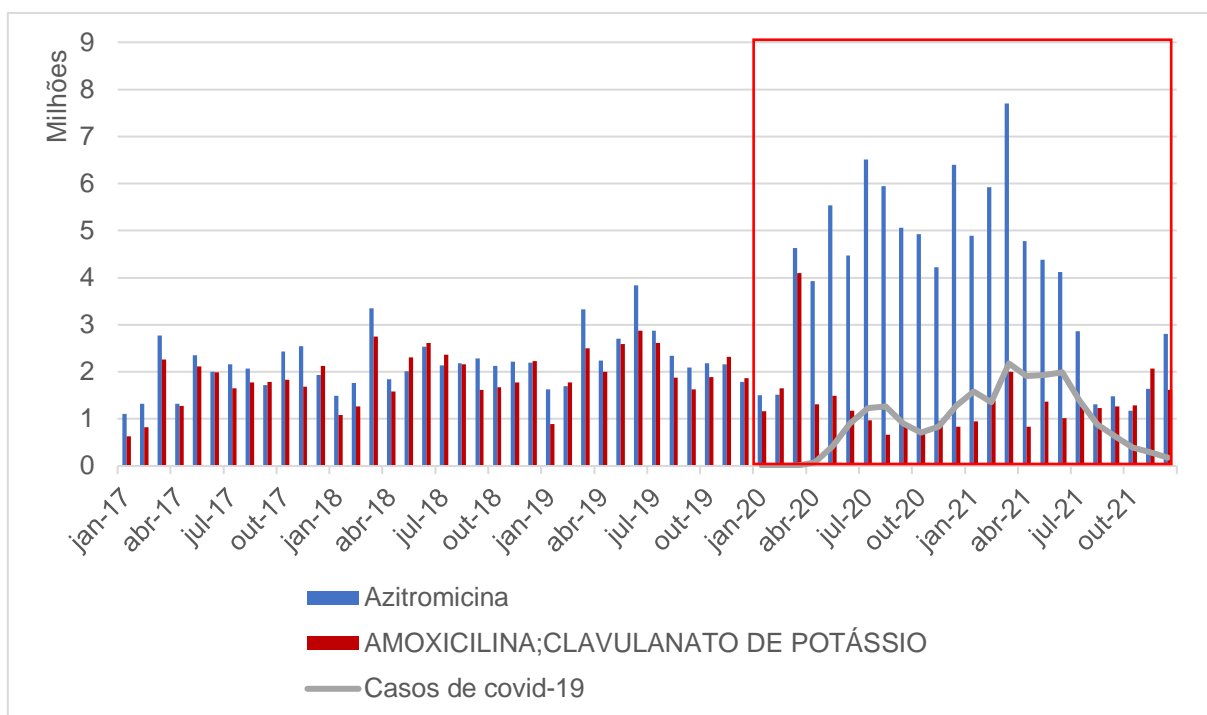
Figura 6 - Quantidade de unidades de azitromicina e amoxicilina + clavulanato de potássio comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021

Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED (2022).

A figura 7 apresenta a quantidade de unidades comercializadas de todas as apresentações de azitromicina e amoxicilina + Clavulanato durante os anos de 2017 a 2021, com a curva de casos notificados de covid-19 a partir de 2020 até 2021. Nela é possível observar como a pandemia de covid-19 modificou a comercialização dos dois medicamentos, pois é possível ver como o aumento do número de casos trouxe um aumento na comercialização da azitromicina e uma redução na comercialização da amoxicilina + clavulanato.

É possível observar por meio da figura que o pico de comercialização da azitromicina ocorreu em abril de 2021 com mais de 7,6 milhões de unidades comercializadas e coincide com o pico de novos casos de covid-19 que também aconteceu em abril de 2021 com mais de 2,1 milhões de casos.

Quando os casos de covid-19 começam a reduzir drasticamente no final de 2021 é possível observar que a comercialização dos dois medicamentos começa a voltar aos parâmetros anteriores a pandemia.



**Figura 7 - Quantidade de unidades da azitromicina e amoxicilina + clavulanato comercializados no Brasil, entre os anos de 2017 e 2021 e os casos de covid-19**  
 Fonte: Elaborado pelo autor baseado nos dados obtidos do SAMMED, 2022 e das semanas epidemiológicas de covid-19 (BRASIL, 2021).



## 7. DISCUSSÃO

Antes da pandemia de covid-19, a comercialização da azitromicina e da amoxicilina + clavulanato que são dois dos antibacterianos mais utilizados no mundo estavam em níveis parecidos, como mostra os dados levantados nesse estudo. Com a confirmação do primeiro caso no Brasil, em fevereiro de 2020, e em razão da alta transmissibilidade do vírus, houve um rápido aumento de casos no país e no mundo e esse aumento exponencial de casos gerou um grande medo na população, o que levou os pesquisadores a buscarem a cura para essa doença testando muitas intervenções terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas, como moléculas inibidoras de replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre outros, porém muitas destas intervenções se provaram não eficazes em estudos posteriores (PERSON et al, 2022).

Durante a pandemia de covid-19 no Brasil, o padrão de consumo de medicamentos usados na covid-19, é um dos principais fatores que contribuiu com o aumento da comercialização da azitromicina e com a diminuição da comercialização de amoxicilina + clavulanato, pois estavam presentes no denominado “tratamento precoce”, ou popularmente conhecido como “kit-covid”: uma combinação de medicamentos sem evidências científicas conclusivas, que incluíam, a cloroquina ou a hidroxicloroquina, a azitromicina, a ivermectina, que variavam a composição entre localidades, conforme os protocolos do próprio Ministério da Saúde (MELO et al., 2021)..

O “Kit-Covid” teve grande credibilidade durante um certo período da história da covid-19 no Brasil, tornando medicamentos como a azitromicina bastante prescritos ou usados por meio da automedicação, sendo seu uso amplamente incentivado nas mídias sociais, por autoridades públicas ou até mesmo nas páginas oficiais das secretarias de saúde ou do Ministério da Saúde (MELO et al., 2021).

Este uso off-label da azitromicina no “Kit-Covid” fez com que suas vendas no Brasil crescessem 53,75% e tivessem um aumento no faturamento de 47% no período da pandemia (2020 - 2021) em relação aos anos anteriores a pandemia (figura 4 e tabela 1). Porém, estudos demonstraram que a azitromicina não era eficaz para tratar a covid-19, muito menos para prevenir novos casos.

Assim, a partir de julho de 2021, observa-se a redução de suas vendas, que também deve estar relacionada a aplicação das primeiras doses da vacina contra a covid-19 (FALAVIGNA et al, 2022).

Uma pesquisa realizada nas drogarias da cidade de Teresina, Piauí, constatou que houve aumento no consumo dos medicamentos que fazem parte do chamado “Kit covid”, sendo que a azitromicina foi o medicamento mais prescrito por médicos e o segundo mais pedido entre os que compõem o “Kit covid” além de que estimativas demonstraram que 100% das pessoas que compraram a azitromicina tinham a intenção de usar para prevenir a covid-19 (ROCHA et al, 2021).

Outros estudos também encontraram um aumento significativo nas dispensações de azitromicina durante o período de pandemia no Brasil, especialmente quando houve um aumento no número de casos (SABINO et al, 2023; PRESTES et al, 2021).

A amoxicilina + clavulanato foi escolhida para servir de comparação a azitromicina por ser também um dos antibacterianos mais utilizados no mundo.

Os  $\beta$ -lactâmicos são o grupo de antibacterianos mais utilizado para casos de infecções comunitárias na prática clínica, pois apresentam bom espectro de ação e uma baixa toxicidade. Segundo o relatório da OMS, a amoxicilina e a amoxicilina + Clavulanato são os antibióticos mais utilizados em todo o mundo e são recomendados para tratamentos de primeira ou segunda linha para infecções comuns sendo classificados como medicamentos de acesso na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (OPAS, 2018).

Pode-se observar que até o início de 2020, os  $\beta$ -lactâmicos eram os mais vendidos pela indústria (figura 5 e tabela 2), com maior número de vendas e faturamento. Entretanto, com o início da pandemia de covid-19 houve uma redução de 20,81% na comercialização e uma redução de 25,19% no faturamento em 2020 e 2021 em relação aos anos anteriores a pandemia. Enquanto durante a pandemia a amoxicilina + clavulanato teve uma redução de 29,25% na comercialização e uma redução de 23,25% no faturamento em 2020 e 2021 em relação aos anos anteriores a pandemia.

O número de vendas da azitromicina durante o período de abril de 2020 a julho de 2021 foram 78,20% maiores do que as vendas de amoxicilina +

Clavulanato (figura 6), porcentagem bem maior do que nos anos anteriores à pandemia.

E esse grande aumento das vendas da azitromicina em relação a amoxicilina + Clavulanato se deve ao uso da azitromicina no chamado “Kit covid” que foi proposto como tratamento precoce ou profilático para a covid-19, principalmente no Brasil (LOPES et al, 2022).

Outro fator que pode ter influenciado a queda das vendas da amoxicilina + Clavulanato em relação a azitromicina durante o período de ascensão da pandemia foram as mudanças no estilo de vida da população, pois com o isolamento social, tanto as pessoas reduziram o contágio por outras enfermidades sazonais (gripes, amigdalites, entre outras) e melhoraram hábitos de higienização, como também, buscaram menos os serviços de saúde para tratamento de outras doenças, o que gerou uma redução do número de prescrições e dispensação desses medicamentos (FAVARO et al, 2021).

Quando se acrescenta a curva epidemiológica de casos de covid-19 na comparação do número de unidades vendidas de azitromicina e amoxicilina + clavulanato é possível perceber o impacto da pandemia na venda dos medicamentos. Depois de julho de 2021, com a redução de os casos de covid-19, o avanço da vacinação e a comprovação da ineficácia de alguns tratamentos empíricos, as vendas de azitromicina reduzem para parâmetros pré-pandemia.

Os resultados da pesquisa demonstram um aumento significativo no consumo de azitromicina no Brasil durante a pandemia quando comparado aos anos anteriores e quando comparados às vendas de amoxicilina + clavulanato. Também demonstram uma relação do aumento de vendas com a curva epidemiológica da covid-19.

Isto deve trazer um alerta importante para as possíveis consequências deste uso indevido, como o aumento de reações adversas e da resistência bacteriana (FREIRES; RODRIGUES, 2022). O uso irracional de antibacterianos, como a azitromicina, para infecções comunitárias, seja por espectro além do necessário, por indicações indevidas ou por automedicação, resulta no aumento da prevalência de microrganismos resistentes aos antibacterianos. Isso acarreta consequências clínicas e econômicas preocupantes, como o aumento de casos de resistência e a possível emergência de bactérias multirresistentes que não respondem aos medicamentos convencionais (OPAS, 2021).

Apesar da venda de azitromicina demandar prescrição médica para a sua aquisição, a automedicação se torna um problema no período da pandemia de covid-19, devido ao compartilhamento e do uso sem acompanhamento de um profissional da saúde. Com o medo da população durante a pandemia, a automedicação aumentou, muitas das vezes, devido a influência de informações divulgadas sem cunho científico de medicamentos que combatem a covid-19 e isso é um problema pois ajuda a aumentar os surtos de resistência aos antibacterianos (LEAL et al, 2021).

A resistência microbiana tornou-se um grave problema de saúde pública no mundo, porque é capaz de causar muitas mortes por ano. Durante a pandemia de covid-19 esse tema se tornou mais preocupante ainda, pois foi feito o uso indiscriminado de antibióticos (principalmente a azitromicina) na tentativa de curar e prevenir a covid-19. E esse uso indiscriminado desses medicamentos apresenta um risco um risco iminente à saúde pública mundial, pois poderá criar bactérias resistentes a todos os medicamentos disponíveis causando um colapso no mundo e podendo gerar até uma nova pandemia (SILVA; NOGUEIRA, 2021).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (2021) mais de 90% dos pacientes hospitalizados com covid-19 nas Américas receberam um antibacteriano, enquanto apenas 7% desses pacientes necessitavam realmente desses medicamentos para tratar uma infecção secundária. Outros estudos mostram que os antibióticos foram prescritos em cerca de 59% dos casos de internação por covid-19, independentemente da presença de infecção bacteriana (WENJING Wei et al., 2020).

Atualmente, ainda existe uma lacuna significativa de informações sobre como a pandemia está impactando diretamente os níveis de resistência antimicrobiana. A compreensão dos efeitos da pandemia sobre esta resistência requer estudos e análises mais aprofundadas. No entanto, considerando o consumo exacerbado de azitromicina observado durante a pandemia, especialmente de forma irracional e inadequada, podem-se considerar legítimas as preocupações sobre o potencial aumento de resistência antimicrobiana como resultado direto desses padrões de uso (FREIRES; RODRIGUES, 2022).

Segundo manifestação da diretora da OPAS/OMS (2021), Carissa F. Etienne, os países das Américas já estão sofrendo com este comportamento,

pois estão notificando surtos de infecções resistentes a medicamentos, provavelmente devido ao uso indevido sem precedentes de medicamentos antibacterianos para tentar tratar a covid-19 (OPAS, 2021).

Outro estudo realizado no Brasil já encontrou um aumento de resistência bacteriana a azitromicina, o estudo analisou 633 amostras isoladas de *N. gonorrhoeae* de secreção uretral de homens diagnosticados com a infecção entre 2018 e 2020 e após serem testadas para azitromicina as taxas de resistência tiveram um aumento em comparação ao período anterior (SANTOS, 2022).

O uso racional de medicamentos requer que os usuários utilizem o medicamento correto para sua condição clínica, em doses certas por um período adequado e ao menor custo para o paciente e para a comunidade (LIMA et al, 2017). E foi visto que durante a pandemia de covid-19 o uso da azitromicina foi um uso irracional, porque continuou sendo utilizado mesmo quando foi confirmado que não conseguia tratar e nem prevenir a covid-19 e isso muito se deve aos prescritores que continuaram prescrevendo a azitromicina mesmo depois da sua comprovada ineficácia e esses prescritores devem ser responsabilizados por isso, afinal não seguiram a ciência quando foi comprovada a ineficácia da azitromicina e ajudaram a aumentar a comercialização da azitromicina durante a pandemia.

Torna-se evidente que o aumento do consumo de azitromicina durante a pandemia de covid-19 é motivo de preocupação devido as possíveis consequências resultantes de sua comercialização desenfreada. A resistência bacteriana, em particular, representa uma grave ameaça à saúde pública, devido ao seu potencial de desencadear futuras pandemias. Portanto, é essencial verificar e monitorar o consumo desse medicamento para compreender sua evolução na comercialização no Brasil. Essa análise se torna crucial para a conscientização e acompanhamento adequado da utilização desse antibiótico, considerando seu impacto na saúde pública.

Como limitações do estudo considerou-se a impossibilidade de o SAMMED disponibilizar dados por região do país, pois o sistema, alimentado com dados provenientes das indústrias farmacêuticas, apresenta apenas informações das quantidades de unidades comercializadas totais.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, constatou-se que a comercialização da azitromicina aumentou durante a pandemia de covid-19 no Brasil, enquanto as vendas da amoxicilina + clavulanato tiveram uma redução no mesmo período. A pesquisa revelou que ao longo dos cinco anos analisados (2017 a 2021), a azitromicina teve um maior número de unidades comercializadas durante o período da pandemia de covid-19 (2020 e 2021), ao passo que a amoxicilina + clavulanato teve um maior número de unidades comercializadas nos anos anteriores à pandemia (2017 a 2019).

Nesse contexto, o registro do aumento na comercialização de azitromicina impulsionado pela pandemia de covid-19 traz consigo um alerta sobre suas possíveis consequências. O crescimento no uso desse medicamento pode favorecer a aceleração da resistência bacteriana, bem como aumentar a ocorrência de reações adversas. Essas consequências têm um impacto significativo na eficácia do tratamento e na segurança dos pacientes. Portanto, é fundamental estar atento aos desdobramentos desse aumento na comercialização da azitromicina, visando promover o uso adequado e responsável desse medicamento.

Recomenda-se a realização de estudos adicionais sobre a resistência bacteriana, juntamente com a implementação de campanhas educativas abordando esse tema. Essas campanhas têm o objetivo de conscientizar sobre os riscos associados ao uso indiscriminado de medicamentos, que podem levar ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes. Além disso, é crucial destacar a importância do uso racional de medicamentos, ressaltando a necessidade de prescrições apropriadas, cumprimento das doses recomendadas e evitando automedicação. Ao aumentar a conscientização pública, é possível promover práticas mais responsáveis na utilização de antibacterianos, contribuindo para a prevenção da resistência bacteriana e preservação da eficácia dos medicamentos no tratamento de infecções.

## 9. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2019/20. Brasília, 2021.

ALMEIDA, Manuela Blaque; MUSSARELLI, Rafael Make e FOSSALUZA, Victor. Relatório de análise estatística sobre o projeto Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: implicações na resistência bacteriana. São Paulo: IME-USP, 2019. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/3d6e79dd-d33f-481e-9bbc-49c4cb341b61/2988800.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2022.

ANVISA. ANTIMICROBIANOS - BASES TEÓRICAS E USO CLÍNICO. 2007. Disponível em: [https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/macrolideos5.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/macrolideos5.htm). Acesso em: 25 ago. 2022.

AQUINO, Daniela Silva de. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, n. suppl, p. 733–736, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/ZqY8ZMrdQnVZNtdLNjQsFvM/?lang=pt>. Acesso em: 7 set. 2022.

ARRUDA, Camila Janaina Mangueira et al. Bibliographic review of Beta-lactam antibiotics. Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP, *Revista Saúde em Foco*, n. 11, p. 982-995, 2019. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085\\_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf). Acesso em: 29 ago. 2022.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos. 2014. 57 p. Tese de mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG\\_21378.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf). Acesso em: 30 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 20, de 27 de abril de 2011, dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de abr. 2011. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020\\_05\\_05\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html). Acesso em: 10 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução normativa específica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de fev. 2021. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6232328/RDC\\_471\\_2021\\_.pdf/a678704e-afb3-48bf-a33e-9b69c6270668](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6232328/RDC_471_2021_.pdf/a678704e-afb3-48bf-a33e-9b69c6270668). Acesso em: 21 jul. 2023.

BRASIL, Ministério da saúde. Boletins epidemiológicos COVID-19. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19>>. Acesso em: 12 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_manejo\\_hiv\\_adultos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf). Acesso em: 21 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.916, 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 10 de nov 1998.



BRITO, Sávio Breno Pires; BRAGA, Isaque Oliveira; CUNHA, Carolina Coelho; et al. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 8, n. 2, p. 54–63, 2020. Disponível em: <[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020\\_p-028.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103209/2020_p-028.pdf)>. Acesso em: 10 ago. 2022.

BUDHATHOKI, P.; SHRESTHA, DB; KHADKA, S.; RAWAL, E. Is Hydroxychloroquine with Azithromycin a Good Combination in COVID-19 Compared to Hydroxychloroquine Alone from Cardiac Perspective? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nepal Health Research Council*, v. 19, n. 1, pág. 1-9, 23 de abril de 2021. Disponível em: <<http://jnhrc.com.np/index.php/jnhrc/article/view/3270/1058>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

CAETANO, Michele Costa; CAMPOS, Mônica Rodrigues; EMMERICK, Isabel Cristina Martins; et al. Consumo de antimicrobianos nas farmácias e drogarias privadas brasileiras à luz do PAN-BR e da pandemia de COVID-19, v. 8, n. 1, p. 645–669, 2022. Disponível em: <<https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/42293>>. Acesso em: 10 jul. 2022.

CAVALCANTE, João Roberto; CARDOSO-DOS-SANTOS, Augusto César; BREMM, João Matheus; et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/ress/2020.v29n4/e2020376/>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

FALAVIGNA, Maicon; STEIN, Cinara; AMARAL, José Luiz Gomes do; et al. Diretrizes Brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 34, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/hbNqqXwv3L4csjb5HjmyqFv/?lang=pt#>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

FAVARO, B. L. D. S.; TESTON, A. P. M.; CHIERRITO, D.; BONASSOLI, V. T. Análise da dispensação de antibióticos antes e durante a pandemia da COVID-19 em uma farmácia pública do município de Marialva-PR / Analysis of the dispensation of antibiotics before and during the pandemic of COVID-19 in a public pharmacy in the city of Marialva-PR. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 25709–25723, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n6-170. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39846>. Acesso em: 1 jul. 2023.

FREIRES, M. S.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e31611125035, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25035. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25035>. Acesso em: 12 jul. 2023.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/>>. Acesso em: 22 ago. 2022.

GUZMÁN M, M. ANTONIETA; SALINAS L, JESSICA; TOCHE P, PAOLA; et al. Alergia a beta-lactâmicos. *Revista chilena de infectología*, v. 21, n. 4, p. 285–298, 2004. Disponível em: <[https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182004000400002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182004000400002&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 28 ago. 2022.

IRIARTE, Daniel Foreste. Resistência Bacteriana aos Macrolídeos: Um Olhar Sobre a Azitromicina. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/13515/TCC.%20Daniel%20Iriarte.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 26 ago. 2022.

LEAL, W. de S.; MELO, D. N. A.; SILVA, F. C. S.; NAZARÉ, K. A.; RODRIGUES, B. T. F.; FERNANDES, E. L.; ARAÚJO, M. E. da S.; MARTINS, J. L.; FREITAS, L. M. A. de. ANÁLISE DA AUTOMEDICAÇÃO DURANTE A PANDEMIA DO NOVO CORONAVÍRUS: UM OLHAR SOBRE A AZITROMICINA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 580–592, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i8.1984. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/1984>. Acesso em: 6 jul. 2023

LEVIN, A.; BOSZCZOWSKI, I.; MOURA, M. Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2019.

LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, v. 53, n. 2, p. V–VI, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt#:~:text=Corona v%C3%ADrus%20%C3%A9%20um%20v%C3%ADrus%20zoon%C3%B3tico,c oronav%C3%ADrus%20\(2019%2DnCoV\).>](https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt#:~:text=Corona v%C3%ADrus%20%C3%A9%20um%20v%C3%ADrus%20zoon%C3%B3tico,c oronav%C3%ADrus%20(2019%2DnCoV).>). Acesso em: 10 ago. 2022.

LIMA, Marina Guimarães; ÁLVARES, Juliana; GUERRA JUNIOR, Augusto Afonso; et al. Indicators related to the rational use of medicines and its associated factors. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, p. 23s, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/fZBq5WYYWjX7FLmwDpRyfTk/?lang=pt>. Acesso em: 6 set. 2022.

LOPES, Marina Hentschke; BOTTON, Mariana R.; BORGES, Pâmella; et al. Sales of “COVID kit” drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, n. 7, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/F7hMXBzpdYzhyJYXtc3HLDp/?lang=en>. Acesso em: 15 ago. 2022.

LOUREIRO, Rui João; ROQUE, Fátima; TEIXEIRA RODRIGUES, António; et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a

sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, v. 34, n. 1, p. 77–84, 2016. Disponível em:

<<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S087090251500067X?token=3CC4C83105CAE39109D9B695A35CD639712D89E11B1C7EB2ED1C0FC7162D1B18942F5858DD71BBC151A85D4788B0C289&originRegion=us-east-1&originCreation=20220713053353>>. Acesso em: 10 jul. 2022.

MAIA, P. L. C., SANTOS, J. K. G., BARROS, N. B., & BARROS, R. R. Atenção farmacêutica: uma abordagem sobre a resistência antimicrobiana e o uso inadequado na vida cotidiana. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 43347–43362, 2021. Disponível em:

<<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/29038/22930>>. Acesso em: 11 jul. 2022.

MELO, J.R.R.; DUARTE, E.C.; MORAES, M.V.; FLECK, K.; ARRAIS, P.S.D. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 37(4), 2021. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csp/a/tTztM86YwzCwBGnVBHKmrQ>. Acesso em: 24 jul. 2023.

MELO, Daniela Oliveira de; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Sílvia. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 4, p. 475–485, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T3jr3yhGrLNV8W5jWYk5G7w/?lang=pt>>. Acesso em: 14 jul. 2022.

Ministério da Saúde. O que é a Covid-19?. [S. l.], 8 abr. 2021 Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

MOREIRA, Márcio. Resumo: Amoxicilina + Clavulanato. Sanarmed, 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-amoxicilina-clavulanato-ligas>. Acesso em: 30 ago. 2022.

NETO, Antônio José da Silva et al. Macrolídeos e Cetolídeos. *Antimicrobianos Revisão Geral para graduandos e generalistas*, Unichristus, Fortaleza, p. 174-

180, 2019. Disponível em: <https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). A resistência aos antimicrobianos, acelerada pela pandemia de covid-19. [s.l], 2021. Disponível em: <[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006\\_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 11 jul. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Américas notificam aumento de infecções resistentes a medicamentos devido ao uso indevido de antimicrobianos durante pandemia. [s.l], 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/17-11-2021-americas-notificam-aumento-infeccoes-resistentes-medicamentos-devido-ao-uso>>. Acesso em: 6 Jul. 2023.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS. 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Novo relatório da OMS revela diferenças no uso de antibióticos entre 65 países. [s.l], 2018. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/12-11-2018-novo-relatorio-da-oms-revela-diferencas-no-uso-antibioticos-entre-65-paises#:~:text=O%20relat%C3%B3rio%20conclui%20que%20a,de%20Medicamentos%20Essenciais%20da%20OMS.>>. Acesso em: 1 Jul. 2023.

PAHO- Pan American Health Organization. Epidemiological Calendar 2016: A basic element for the use of the time variable in health surveillance. Communicable Diseases and Health Analysis, 2016. Disponível em <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-epidemiological-calendar.pdf>> Acesso em 20 jan. 2023.

PERSON, Osmar Clayton; SIMONIAN, Amanda Andraus; EDUARDA, Maria; et al. Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas

Cochrane. Diagn. tratamento, p. 61–71, 2022. Disponível em:  
<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1369116>>. Acesso em:  
15 ago. 2022.

PRESTES, Renata Santos et al. USO DE AZITROMICINA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA E O IMPACTO DO COVID19. Salão do Conhecimento, [S. l.] v. 7, n. 7, 2021. Disponível em:  
<https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/20465>. Acesso em: 1 jul. 2023.

ROCHA, ANA LEDA RIBEIRO DA. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. 2014. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.) - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em:  
<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/11634/25.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 6 set. 2022.

ROCHA, Ana Letícia Hibiapino et al. Levantamento do consumo de medicamentos utilizados no protocolo de tratamento para o Covid-19 em drogarias da Zona Sul de Teresina. [S. l.]: Revista de Casos e Consultoria, V. 12, N. 1, e26850, 2021. Disponível em:  
<https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/download/26850/14890/89214>. Acesso em: 2 jul. 2023.

ROSENBERG, Eli S.; DUFORT, Elizabeth M.; UDO, Tomoko; et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA, v. 323, n. 24, p. 2493, 2020. Disponível em:  
<<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

SABINO, Jaqueline Fernanda; MARQUES, Jéssica Helena de Mora; BENZATTI, Fernanda Paulin. Análise de dispensação de azitromicina durante a pandemia de Covid-19 no município de José Bonifácio – SP. ULAKES JOURNAL OF MEDICINE, v. 3, n. 1, 2023. Disponível em:  
<https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/831#:~:text=Observ>

ou%2Dse%20aumento%20do%20n%C3%BAmero,aumento%20do%20n%C3%BAmero%20de%20casos. Acesso em: 1 jul. 2023.

SANTOS, Teresa. Resistência bacteriana à azitromicina e cefixima aumenta no Brasil. [S. l.]: Medscape, 2022. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6508721>. Acesso em: 6 jul. 2023.

SILVA, Líllian O. P.; NOGUEIRA, Joseli M. R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. [S. l.]: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2021. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/uso-indiscriminado-de-antibioticos-durante-pandemia-o-aumento-da-resistencia-bacteriana-pos-covid-19/>. Acesso em: 6 jul. 2023.

TIMENETSKY, Jorge. Antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos). Departamento de Microbiologia da Universidade de São Paulo (USP), [201-?]. Disponível em: <<https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/bacteriologia/bacteriologia-medica/antimicrobianos-antibioticos-e-quimioterapicos/>>. Acesso em: 23 ago. 2022.

WENJING Wei et al. Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection. [s.l.], 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133181v1.full-text>>. Acesso em: 6 jul. CM2023.

WERNECK, Guilherme Loureiro; CARVALHO, Marília Sá. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Ed 36 nº 5. Cadernos de Saúde Pública, 2020. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/1036/a-pandemia-de-covid-19-no-brasil-cronica-de-uma-crise-sanitaria-anunciada>. Acesso em: 10 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 58<sup>th</sup> World Health Assembly: Antimicrobial resistance: a threat to global health security Rational use of medicines by prescribers and patients (A58/14). 7 de abril de 2005. Disponível em: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/A58\\_14-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_14-en.pdf). Acesso em: 21 jul. 2022.

World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). [2020?]. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3)>. Acesso em: 10 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>>. Acesso em: 21 jul. 2022.

World Health Organization (WHO). Promoting rational use of medicines. 2005. Disponível em: <<https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines#:~:text=Rational%20use%20of%20medicines%20requires,to%20the m%20and%20their%20community.>>. Acesso em: 6 set. 2022.

Worldometer. Base dos Dados - Worldometer. 2022a. Disponível em: <[https://basedosdados.org/dataset/worldometer?external\\_link=Visualizar](https://basedosdados.org/dataset/worldometer?external_link=Visualizar)>. Acesso em: 12 Jul. 2022.

Worldometer. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer. 2022b. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>. Acesso em: 12 jul. 2022.