

Consequências do uso irracional de azitromicina durante a pandemia de COVID-19

Consequences of irrational use of azithromycin during the COVID-19 pandemic

Consecuencias del uso irracional de azitromicina durante la pandemia de COVID-19

Recebido: 30/11/2022 | Revisado: 08/12/2022 | Aceitado: 08/12/2022 | Publicado: 16/12/2022

Alessandro Lopes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3831-1854>

Centro Universitário Fаметro, Brasil

E-mail: farmaceuticoalessandroalmeida@gmail.com

Anna Clécia Lopes da Silva Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5214-4124>

Centro Universitário Fаметro, Brasil

E-mail: silvaclécia@icloud.com

Gleyce Kellen Monteiro da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5479-7719>

Centro Universitário Fаметro, Brasil

E-mail: gleycekellenmonteiro18@gmail.com

Resumo

Atualmente o novo vírus chamado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, ocasionou uma pandemia. Aconteceu a automedicação pela população que foi influenciada pela mídia, por meio de fake news e debates sem embasamento científico. O antibiótico que foi mais utilizado foi a azitromicina, que é uma droga do grupo macrolídeos. O objetivo desse artigo é descrever e avaliar as consequências do uso irracional do antibiótico Azitromicina durante a pandemia de COVID-19. Trata-se de uma revisão sistemática descritiva que foi realizada conforme as recomendações do método PRISMA. Foi realizado um levantamento bibliográfico de produções indexadas nas seguintes bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), no PubMed e BVS de janeiro de 2020 a junho de 2022. Foram selecionados para essa revisão sistemática 10 artigos, os artigos foram analisados e interpretados, com isso os estudos relataram que a maioria dos pacientes que estavam fazendo o tratamento para a COVID-19 com a Azitromicina ou associação com outro medicamento não tiveram uma melhora significativa, em um estudo uma combinação de azitromicina com hidroxicloroquina mostrou-se mais eficiente para reduzir a carga viral. O uso irracional desta droga além de aumentar a incidência de reações adversas medicamentosas, pode contribuir de modo significativo para o aumento da resistência microbiana, sendo necessárias medidas de informação e educação em saúde para médicos, outros profissionais de saúde e usuários, a fim de evitar o uso e prescrição inadequada destes fármacos.

Palavras-chave: COVID-19; Azitromicina; Automedicação; Farmacorresistência Bacteriana.

Abstract

Currently, the new virus called SARS-CoV-2, which causes the disease COVID-19, has caused a pandemic. Self-medication by the population was influenced by the media, through fake news and debates without scientific basis. The most used antibiotic was azithromycin, which is a drug from the macrolide group. The aim of this article is to describe and evaluate the consequences of the irrational use of the antibiotic Azithromycin during the COVID-19 pandemic. This is a systematic review that was carried out according to the recommendations of the PRISMA method. A bibliographical survey of indexed productions was carried out in the following electronic databases Scientific Electronic Library Online (SCIELO), in PubMed and VHL from January 2020 to June 2022. 10 articles were selected for this systematic review, the articles were analyzed and interpreted, with that, studies reported that most patients who were undergoing treatment for COVID-19 with Azithromycin or association with another drug did not have a significant improvement, in one study a combination of azithromycin with hydroxychloroquine proved to be more efficient for reduce viral load. The irrational use of this drug, in addition to increasing the incidence of adverse drug reactions, can contribute significantly to the increase in microbial resistance, requiring information and health education measures for physicians, other health professionals and users, in order to avoid the use and inappropriate prescription of these drugs.

Keywords: COVID-19; Azithromycin; Self-medication; Bacterial Pharmaco-resistance.

Resumen

Actualmente, el nuevo virus denominado SARS-CoV-2, que causa la enfermedad COVID-19, ha provocado una pandemia. La automedicación de la población fue influenciada por los medios de comunicación, a través de noticias falsas y debates sin base científica. El antibiótico más utilizado fue la azitromicina, que es un fármaco del grupo de los macrólidos. El objetivo de este artículo es describir y evaluar las consecuencias del uso irracional del antibiótico Azitromicina durante la pandemia de COVID-19. Esta es una revisión sistemática que se llevó a cabo de acuerdo con

las recomendaciones del método PRISMA. Se realizó un levantamiento bibliográfico de producciones indexadas en las siguientes bases de datos electrónicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), en PubMed y BVS desde enero de 2020 hasta junio de 2022. Se seleccionaron 10 artículos para esta revisión sistemática, los artículos fueron analizados e interpretados, con que, los estudios reportaron que la mayoría de los pacientes que estaban en tratamiento para COVID-19 con Azitromicina o asociación con otro fármaco no tuvieron una mejoría significativa, en un estudio una combinación de azitromicina con hidroxicloroquina demostró ser más eficiente para reducir la carga viral. El uso irracional de este fármaco, además de aumentar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos, puede contribuir significativamente al aumento de la resistencia microbiana, requiriendo medidas de información y educación sanitaria para médicos, otros profesionales de la salud y usuarios, a fin de evitar el uso y prescripción inadecuada de estos fármacos.

Palabras clave: COVID-19; Azitromicina; Automedicación; Farmacorresistencia bacteriana.

1. Introdução

No final do ano de 2019, surgiu na cidade de Wuhan, na China, um novo Coronavírus, identificado como causa de uma síndrome respiratória aguda, com casos de pneumonia grave. Este vírus foi nomeado inicialmente Wuhan 2019-nCoV e a síndrome clínica por ele causada foi designada posteriormente como COVID-19, além da denominação do agente viral como SARS-CoV-2 (Zhu et al., 2020).

Da China, o vírus se espalhou rapidamente, para outros países, atingindo rapidamente o mundo. A doença foi considerada uma emergência global em saúde pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que em seguida, reconheceu a condição de pandemia (OPAS, 2020). Algumas das formas profiláticas inicialmente adotadas foram: uso de máscaras, higienização frequente das mãos, distanciamento social, dentre outros (Carvalho & Guimarães, 2020).

Atualmente, a medida profilática mais eficaz para combater a pandemia é a vacinação. Por meio dela é possível diminuir o número de mortes, de internações e contaminações (Monge, 2013). Para o enfrentamento à pandemia por SARS-CoV-2, tornou-se essencial o desenvolvimento acelerado de vacinas para prevenção e conter a propagação da COVID-19 (Acevedo et al., 2020).

Entretanto, o desenvolvimento de vacinas foi acelerado para controlar a propagação do vírus, A Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou quatro vacinas para o uso no Brasil que foi a CoronaVac, vacina do Butantan produzida em parceria com a biofarmacêutica chinesa Sinovac, e os imunizantes das empresas AstraZeneca, Pfizer e Janssen; mas somente as três primeiras estão sendo utilizadas no Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde (Brasil, 2020).

Durante a pandemia, foi observado um grande aumento do uso de antibióticos pela população. Vale ressaltar que o uso de antibióticos, em indivíduos com COVID-19, deve ser direcionado para o combate de outras infecções, como a pneumonia bacteriana, que pode acometer alguns indivíduos.

Cabe ressaltar que os antibióticos não têm eficácia contra o vírus SARS-CoV-2 e, por isso, não são recomendados para o tratamento da COVID-19. Infelizmente, a disseminação de fake news incentivou as pessoas a utilizarem medicamentos de forma indiscriminada, com o suposto intuito de prevenir ou tratar precocemente a infecção pelo coronavírus. A OMS desencoraja este comportamento, e reforça que esses medicamentos não devem ser usados por não possuírem eficácia comprovada contra a COVID-19 (Assis, 2021; Dedic et al., 2022).

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo e, portanto, não tem ação antiviral. Os antibióticos são indicados apenas no tratamento de infecções causadas por bactérias, por isso só deve ser prescrito em pacientes com COVID-19, caso haja comprovação de infecções bacterianas secundárias. Apesar disso, há evidências de estudos *in vitro* que a azitromicina pode aumentar o pH intracelular nas células hospedeiras, o que dificulta os processos de entrada, replicação e dispersão viral. Ademais, esse antimicrobiano poderia dificultar a entrada do vírus ao reduzir os níveis da enzima furina das células hospedeiras. Contudo, é importante lembrar que estes resultados *in vitro* não podem ser extrapolados para uso em humanos, haja vista que os estudos clínicos parecem não confirmar esta possível eficácia (Navarrete-Mejía et al., 2020).

Ainda, o uso de azitromicina sem eficácia comprovada para COVID-19 em casos domiciliares está relacionado a uma

série de riscos. Entre os problemas possíveis estão as reações adversas medicamentosas (RAM) como transtornos gastrointestinais frequentemente relatados e como foi demonstrado no primeiro estudo de RAM de pacientes com COVID-19 do Brasil (Melo et al., 2021).

Estudos recentes em pacientes com COVID-19 apontam que o uso da azitromicina não provocou melhora do estado clínico. Entre esses estudos encontram-se o estudo com 1438 pacientes hospitalizados na região metropolitana de Nova York com tratamento incluindo a azitromicina. Este estudo mostrou que nenhuma das alternativas levou a melhora estatisticamente significativa nos quadros dos pacientes, nem mesmo a azitromicina (Vanzeler, 2021).

Outro ponto importante é que o uso frequente de antibióticos de amplo espectro (aqueles com maior cobertura antimicrobiana) para doenças virais como a COVID-19 contribui para o aumento da resistência microbiana devido ao uso inadequado. Desse modo, este uso excessivo de antimicrobianos torna-se um problema que poderia aumentar a ameaça da resistência a longo prazo (Freires; Júnior, 2022).

O tratamento inadequado da COVID-19, as infecções secundárias e o uso de antibióticos para tratamentos da COVID-19 são peças-chaves para a resistência antimicrobiana. À medida que o número de pneumonias causadas pelo coronavírus aumenta e o número de unidades de terapia intensiva aumenta, o desafio da resistência aos antibióticos pode se tornar um desafio para todo o sistema de saúde, como alerta o Centro de Prevenção de Doenças (CDC) americano (Gerberding, 2020). Diante dessas controvérsias, esse artigo almeja responder ao seguinte questionamento: quais as consequências do uso irracional da Azitromicina no tratamento da COVID-19 no Brasil? Assim definiu-se como objetivo do presente estudo: realizar uma revisão sistemática acerca das consequências do uso irracional da azitromicina durante a pandemia de COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática descritiva a ser realizada conforme as recomendações do método PRISMA. Foi realizado um levantamento bibliográfico de produções indexadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e BVS de janeiro de 2020 a setembro de 2022, nos idiomas: inglês, português e espanhol. Definem Coppi et al., (2021) que uma revisão sistemática descritiva tenta reunir todas as evidências empíricas que se encaixam nos critérios de elegibilidade pré-especificados para responder a uma questão de pesquisa específica. Ele usa métodos explícitos e sistemáticos que são selecionados com o objetivo de minimizar o viés, fornecendo assim descobertas mais confiáveis a partir das quais conclusões podem ser tiradas.

Para a construção desta revisão sistemática foram utilizadas as seguintes etapas: seleção das questões temáticas; coleta de dados através da base de dados eletrônica, com alguns critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta com informações de interesses a serem extraídas dos estudos, análise crítica da amostra, interpretação dos dados e apresentação dos resultados.

Os descritores utilizados para a busca de estudos foram: “COVID-19 e AUTOMEDICAÇÃO”, “AZITROMICINA”, “AZITROMICINA E COVID-19”, “RESISTÊNCIA BACTERIANA E ANTIBIÓTICO”. Também foi realizada busca por seus correspondentes em língua inglesa: “COVID-19 and SELF-MEDICATION”, “AZITHROMYCIN” “AZITHROMYCIN AND COVID-19”, “BACTERIAL AND ANTIBIOTIC RESISTANCE”.

Também foi feita uma busca por seus correspondentes na língua espanhola: “COVID-19 y AUTOMEDICACIÓN”, “AZITROMICINA”, “AZITROMICINA Y COVID-19”, “RESISTENCIA BACTERIANA Y ANTIBIÓTICA”.

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola disponíveis na forma gratuita e online, e que compartilhassem da temática e objetivo proposto do trabalho. Foram incluídos para revisão estudos do tipo observacional e ensaios clínicos de fase II/III.

Quanto aos critérios de exclusão, destaca-se: textos incompletos, artigos em forma de resumos e carta ao editor que não

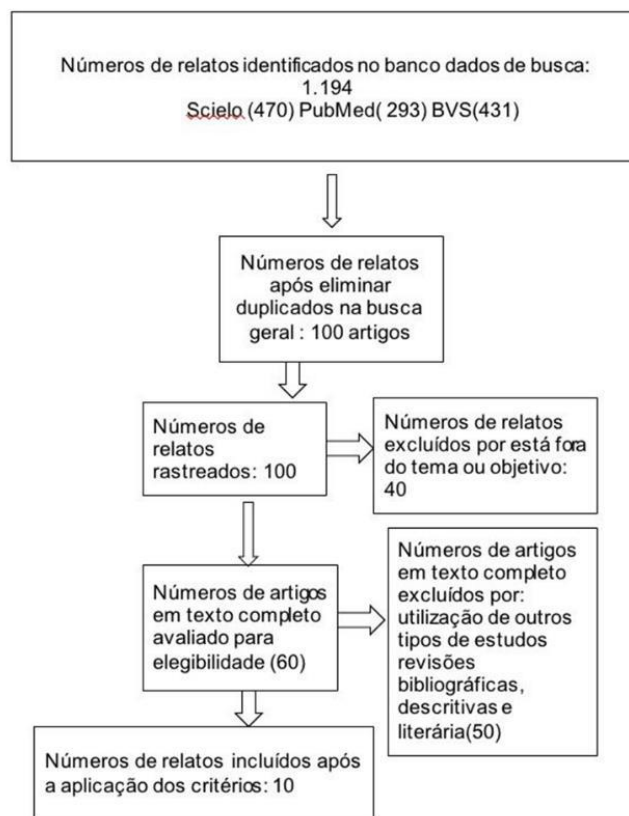
se refiram à temática em questão. Revisões bibliográficas, sistemáticas, metanálises, artigos de opinião, monografias, dissertações e teses, também foram excluídas.

Dos artigos citados foram analisados os mais importantes que destacavam evidências sobre a resistência bacteriana, uso irracional de azitromicina na pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, COVID-19 e o uso de azitromicina sem evidências de infecção secundárias.

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados 1.194 estudos, sendo no PubMed 293, na BVS 431 e Scielo 470. Destes, 1.094 foram excluídos por estarem duplicados na busca, ficando 100 para avaliação do título e resumo. Após a leitura dos artigos foram excluídos 40 por estarem fora do tema central e 50 artigos de texto completo excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão (tipos de estudos), uma vez que são revisões sistemáticas, bibliográficas, descritivas e literárias. Dessa forma, restaram no total 10 trabalhos que satisfazem os critérios de inclusão no qual três revisores realizaram a leitura do texto completo e em acordo selecionado para a realização do artigo. Estão representados na Figura 1 as fases da revisão sistemática, contendo autores, título, tipo de estudo, objetivos e conclusão dos artigos selecionados. E logo abaixo, têm-se o Quadro 1 contendo o resumo dos estudos.

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos.



Fonte: Elaborado pelos Autores.

Quadro 1 - Resumo das informações dos estudos selecionados e identificados em ferramentas de busca no período de janeiro de 2020 a junho de 2022, nos idiomas: inglês, português e espanhol.

Autores/Ano	Título/Artigo	Tipo de Estudo	Objetivo	Conclusões
Melo, J. R. R., Duarte, E. C., Moraes, M. V. D., Fleck, K., Silva, A. S. D. N. E., & Arrais, P. S. D. (2021)	Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro.	Este estudo está relatado seguindo a diretriz de Relatórios de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE)	Este estudo tem como objetivo avaliar as reações adversas identificadas nos pacientes com COVID-19, segundo características de pessoas, medicamentos e reações, bem como identificar os fatores associados ao surgimento de RAMs graves nestas pessoas.	O estudo demonstrou as principais RAM aos medicamentos utilizados durante a pandemia e as notificações que foram feitas pelos profissionais de saúde, sendo os que mais notificaram foram os farmacêuticos e seguido pelos médicos. Dentre os estados que mais notificaram em primeiro estão São Paulo e segundo Rio de Janeiro. E dentre os medicamentos que foram analisados demos ênfase para a azitromicina, que demonstrou RAM do tipo cardíacas, gastrointestinais, cutâneas e hepatobiliares. Nesse estudo de 631 relatos a azitromicina foi responsável por conter o maior número de casos de diarreia e também chamou atenção o aumento das aminotransferases nos pacientes que utilizaram esse macrolídeo.
Dedic, V., Sljivo, A., Arnautovic, A., & Mulac, A. (2022)	COVID-19 Vaccination Outcomes and Antibiotic Crisis and Overuse During the COVID-19 Pandemic in Bosnia and Herzegovina	Estudo transversal observacional, entre os pacientes internados no centro de cuidados primários de saúde COVID-19	Apresentar e destacar os resultados da vacinação contra COVID-19 e o uso generalizado de antibióticos durante a admissão inicial e tratamento de pacientes com COVID-19 em ambientes fora do hospital.	Este estudo mostrou que a vacinação atuou de forma protetora para o desenvolvimento de novas correntes dos vírus, e como o uso em excesso de antibiótico entre os pacientes com COVID-19 que pode levar a uma resistência bacteriana por conta do mau uso do antibiótico no decorrer da vida. Os autores encontraram uma elevada taxa de utilização de microbianos nos pacientes com COVID-19
Hinks, T. S., Cureton, L., Knight, R., Wang, A., Cane, J. L., Barber, V. S., ... & Richards, D. (2021)	A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID19 – the ATOMIC2 trial.	Estudo prospectivo, aberto e randomizado de superioridade foi realizado em 19 hospitais no Reino Unido.	Avaliar se a azitromicina é eficaz na redução da internação hospitalar em pacientes com COVID-19 leve a moderada	Esse estudo relatou sobre o tratamento padrão em paciente com COVID-19 leve e moderado versus o uso de Azitromicina. Embora o estudo in vitro com azitromicina ter se mostrado eficaz contra uma gama de vírus como rinovírus, vírus zika, enterovírus, SARS-COV 1 e SARS-COV 2, ela não demonstrou eficácia clínica na redução da mortalidade, necessidade de ventilação mecânica invasiva, duração da internação hospitalar ou estado clínico nos escores de resultados ordinais em pacientes internados no hospital com COVID-19. Vale lembrar que esse estudo não foi realizado com pacientes em estágios iniciais da doença, sendo assim esse estudo não é capaz de tirar conclusões sobre a eficácia da azitromicina fora do ambiente hospitalar.
Nino-Orrego, M. J., Baracaldo-Santamaría, D., Patricia Ortiz, C., Zuluaga, H. P., Cruz-Becerra, S. A., Soler, F., ... & Calderon-Ospina, C. A. (2022)	Prescription for COVID-19 by non-medical professionals during the pandemic in Colombia: a cross-sectional study. Ther Adv Drug Saf. 2022 May	Realizou-se um estudo observacional e transversal de compras misteriosas para determinar as alternativas farmacêuticas para o manejo da COVID-19.	O objetivo deste estudo foi conhecer as terapias medicamentosas incluindo produtos naturais e medicamentos homeopáticos oferecidos por estabelecimentos farmacêuticos colombianos para a prevenção e tratamento da COVID-19 bem como as informações fornecidas sobre o uso seguro do produto.	As organizações farmacêuticas na Colômbia parecem ter contribuído para a automedicação da população na pandemia de Covid-19. o uso inadequado traz sérios problemas, pois a doença em si não possui tratamento específico
Hentschke-Lopes, M., Botton, M. R., Borges, P., Freitas, M., Mancuso, A. C. B., & Matte, U. (2022)	Vendas de “kit-COVID” e reações adversas a esses medicamentos relatadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2022, v. 38, n. 7	Estudo de rastreamento	Este estudo teve como objetivo analisar se os sais de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina aumentaram após o início da pandemia de COVID-19 e se isso está relacionado com o aumento de relatos de RAM.	Este estudo mostrou que embora esse tipo de análise não permita implicações causais, analisa a união entre o aumento das vendas de medicamentos off-label para COVID-19 e os efeitos colaterais desses medicamentos. Os resultados mostram que, apesar das informações, o uso aumentado e indiscriminado de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina durante a pandemia se compara com um maior desenvolvimento de RAMs.

Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Raoult, D. (2020)	Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento da Covid-19: Resultados de um ensaio clínico não randomizado aberto	Ensaio clínico	O objetivo foi avaliar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 após a aprovação do Ministério da Saúde francês.	Nesse estudo foi feito um ensaio clínico que mostrou que a azitromicina ela teve eficácia em in vitro , e quando se tratava em in vivo mostrava a toxicidade da medicação.
Lamback, E. B., Oliveira, M. A. D., Haddad, A. F., Vieira, A. F. M., Neto, A. L. F., Maia, T. D. S., ... & Costa, E. (2021)	Hydroxychloroquine with azithromycin in patients hospitalized for mild and moderate COVID-19. Brazilian Journal of Infectious Diseases [online]. 2021, v. 25, n. 2	Estudo comparativo retrospectivo	Avaliar a eficácia da hidroxicloroquina em combinação com azitromicina em termos de resultados clínicos e bioquímicos em pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e descrever a ocorrência de eventos adversos	Os pacientes que fizeram o tratamento com a hidroxicloroquina associada a azitromicina tiveram uma semelhança clínica no desfecho. Essa observação mostrou que foi algo ineficaz, pois a melhora não foi significativa no tratamento do paciente com SDRA leve a moderada relacionada à COVID-19 e foi associado a poucos eventos adversos não graves.
Del Fiol, F. D. S., Bergamaschi, C. D. C., De Andrade Jr. I. P., Lopes, L. C., Silva, M. T., & Barberato-Filho, S. (2022)	Tendências de consumo de antibióticos no Brasil durante a pandemia de COVID-19. Frente. Pharmacol	Trata-se de uma série temporal interrompida que analisou dados de vendas de antimicrobianos entre janeiro de 2014 e julho de 2021, informações de acesso público obtidas no site do governo brasileiro	Este estudo analisou os dados de vendas dos principais antibióticos prescritos no Brasil para verificar a mudança nas tendências de consumo desses medicamentos durante a pandemia de COVID-19.	O estudo mostrou que o uso de antibiótico mudou o padrão com a pandemia, diminuiu o uso de amoxicilina e cefalexina e aumentou significativamente o uso da azitromicina.
Orjuela-Rodríguez, T., Rojas-Cortés, R., Vergara, V., Aldunate, F., Jiménez, G., Orta, I. A., ... & Castro, J. L. (2022)	Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina.	Um estudo observacional descritivo da suspeitas de RAM notificadas aos programas nacionais de farmacovigilância da Colômbia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México e Peru entre 1º de março e 31 de agosto, ano de 2020	Caracterizar e descrever as notificações de suspeitas de reações adversas de um grupo de medicamentos que foram usados na Colômbia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México e Peru para tratar ou prevenir a doença do coronavírus (COVID-19) entre 1º de março e 31 de agosto de 2020	O estudo mostrou que as suspeitas de RAMS que foram colhidos nos países que fizeram a participação neste estudo foi confirmado que existe reações adversas significativas e algumas com agravamento com a medicação que foi utilizada pelos pacientes na pandemia
Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Berwanger, O. (2020)	Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina na covid-19 leve a moderada	Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado	avaliar se a hidroxicloroquina, isoladamente ou em combinação com azitromicina, seria eficaz na melhora do estado clínico aos 15 dias após a internação hospitalar por para moderar o Covid-19.	O estudo apresentou que os pacientes que estavam internados com a covid-19 teve a moderada e fizeram o tratamento com hidroxicloroquina isolada ou associada a azitromicina, não teve uma melhora no quadro clínico em 15 dias em comparação ao tratamento padrão.

Fonte: Elaborado pelos Autores.

De acordo com Gautret et al., (2020), dentro da ampla listagem de tentativas no enfrentamento do SARS-COV-2, a azitromicina foi um antibiótico largamente prescrito, a sua colocação foi baseada na tentativa de inibir a replicação viral e atuar como imunomodulador, diminuindo a gravidade dos casos da Covid-19.

A azitromicina é um antibiótico com ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese protéica bacteriana se ligando a subunidade ribossomal 50s e assim dificultando a translocação peptídica. Pertence à classe de antibióticos macrolídeos, criada a partir da adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina. As bactérias produtoras de beta-lactamase não interferem na ação antimicrobiana da azitromicina agindo. Por isso, é bem empregada em infecções do trato respiratório superior, da pele e tecidos moles e IST's e infecções genitais (Paula et al., 2021).

Entre as principais RAM provocadas pela Azitromicina estão as gastrintestinais (incluindo diarreia, fezes amolecidas, flatulência, desconforto abdominal, cólica, náusea e vômito) e elevação nos níveis das transaminases hepáticas (Melo et al., 2021). Suas principais RAMS são gastrintestinais (incluindo diarreia, fezes amolecidas, flatulência, desconforto abdominal, cólica, náusea e vômito) e elevação nos níveis das transaminases hepáticas.

Possui além da sua ação antimicrobiana uma ação anti-inflamatória, sendo capaz de atingir alta concentração no interior de células inflamatórias concedendo a liberação da droga (através dos fagócitos) no local da inflamação tendo efeito contra agentes atípicos cuja característica é patógenos intracelulares. Entre os macrolídeos a Azitromicina é a que porta o tempo mais longo de permanência intracelular, além de diminuir a produção de citocinas em respostas inflamatórias e retardando a movimentação e adesão dos leucócitos na migração para os tecidos diminuindo assim as tempestades de citocinas (Rawson et al., 2020).

O uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19 tem sido frequentemente relatado nos estudos realizados, ainda que não haja indicação do seu uso aprovado para a doença. Dedic et al., (2022) observaram uma elevada taxa de prescrição de antibióticos na população estudada. O estudo incluiu 400 pacientes atendidos no serviço de saúde primário na Bósnia e Herzegovina vacinados (164 participantes) e não-vacinados (236 participantes). Entre os sintomas mais comuns estavam febre, tosse, espirros e fadiga e apresentavam, em sua maioria, elevação de D-dímero e proteína C reativa. A taxa de utilização de antibióticos foi semelhante nos 2 grupos (vacinados e não-vacinados) e teve uma média de 78% com duração média de $10,2 \pm 7,5$ dias. A azitromicina foi usada em 27% dos pacientes, sendo o esquema mais comum a dose de 500mg, 1x ao dia por 6 dias.

A eficácia da azitromicina na COVID-19 ainda é controversa, visto que há uma significativa discordância entre os resultados publicados até o momento. Por outro lado, o uso indiscriminado desse macrolídeo acarretou um número expressivo de RAM, de acordo com o estudo realizado por Melo et al., (2021). Este estudo demonstrou as principais RAM relacionadas aos medicamentos utilizados durante a pandemia e as notificações que foram feitas pelos profissionais de saúde. Dentre os estados que mais notificaram em primeiro estão São Paulo e segundo Rio de Janeiro e dentre os medicamentos que foram analisados demos ênfase para a azitromicina, que estava relacionado a RAM do tipo cardíacas (prolongamento do intervalo QT), gastrointestinais (diarreia), doenças cutâneas (erupção) e doenças hepatobiliares (hepatotoxicidade e aumento das aminotransferases). Nesse estudo de 631 relatos, a azitromicina foi responsável por 56 RAM e por conter o maior número de casos de diarreia e também o aumento das transaminases nos pacientes que utilizaram esse macrolídeo.

Outro estudo avaliou a eficácia da azitromicina no tratamento da COVID-19 em 298 indivíduos com sintomas leves e moderados em cuidado ambulatorial no Reino Unido, comparando com grupo controle (sem uso de macrolídeos). De acordo com a avaliação dos desfechos hospitalização, necessidade de oxigenoterapia, progressão para pneumonia e morte, não houve diferença significativa entre o uso azitromicina e o grupo controle (sem antibióticos) (Hinks et al., 2021). Resultados semelhantes encontrados no estudo Oliveira et al., (2020) corroboram com este resultado, uma vez que, não observado benefício clínico ou diminuição na hospitalização de pacientes tratados com azitromicina em comparação ao grupo controle.

A maioria dos estudos clínicos sobre os efeitos da azitromicina no tratamento com COVID-19 foi realizada em combinação com hidroxicloroquina. O primeiro estudo clínico para inspecionar os efeitos da azitromicina no tratamento do COVID-19 foi realizado em Marselha, na França. Neste estudo, os pacientes foram divididos em três grupos: grupo que recebeu hidroxicloroquina (HCQ) 200mg, 1x ao dia, por 10 dias, grupo tratado com hidroxicloroquina + azitromicina (HCQ+AZI), 500mg no primeiro dia e 250mg nos próximos 4 dias e um grupo composto por pacientes sem tratamento com hidroxicloroquina como grupo controle.

O principal desfecho avaliado foi o clearance viral após 6 dias de tratamento e o desfecho secundário a redução de carga viral, melhora clínica e eventos adversos associados. Com base nos resultados deste estudo, vinte pacientes foram tratados em diferentes grupos, e uma combinação de azitromicina com hidroxicloroquina mostrou-se mais eficiente para reduzir a carga viral. Todos os pacientes que receberam hidroxicloroquina em combinação com azitromicina tiveram um teste SARS-CoV-2 negativo da reação em cadeia da polimerase (PCR) nasofaríngea em comparação com 57,1% dos pacientes que receberam hidroxicloroquina isoladamente e 12,5% dos pacientes no grupo controle no dia 6 de pós-inclusão (Gautret et al., 2020). Vale ressaltar que o estudo incluiu uma amostra pequena de pacientes e foi bastante criticado por outros cientistas por sua metodologia considerada duvidosa e resultados inconsistentes.

Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado realizado por Cavalcanti et al., (2020) também avaliou se a hidroxicloroquina isoladamente (400mg, 2x ao dia) ou em combinação com azitromicina (500mg, 1x ao dia, por 7 dias) seria eficaz na melhora do estado clínico aos 15 dias após a internação hospitalar. Foram avaliados parâmetros/desfechos como internação, suplementação com oxigênio (não-invasiva), ventilação mecânica e óbito. No 15º dia os desfechos observados foram semelhantes para todos os grupos (HCQ, HCQ + AZI ou grupo controle). Também avaliaram a segurança nos grupos estudados, e foi observada uma incidência de RAM de 18% no grupo tratado somente com azitromicina. Entre as reações observadas estavam anemia, linfocitopenia e elevação das aminotransferases.

Lamback et al., (2021) realizaram um estudo comparativo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia da hidroxicloroquina isoladamente ou em combinação com azitromicina em termos de resultados clínicos e bioquímicos em pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Os pacientes que fizeram o tratamento com a hidroxicloroquina associada a azitromicina tiveram uma correspondência clínica no resultado em comparação ao grupo controle, então com isso não houve uma melhora significativa considerando os desfechos avaliados.

Ao longo do tempo, as bactérias desenvolveram vários mecanismos de defesa, apresentando algumas estirpes extremamente resistentes aos antibióticos. Com isso a resistência pode ocorrer com: a exposição às drogas, através da mutação genética; pelos plasmídeos, que são pequenos fragmentos de DNA que conduzem a resistência de uma bactéria para outra; através de recombinação gênica pela conjugação, transformação, transdução ou transposição (De Moura et al., 2021).

O tratamento inadequado de COVID-19 e infecções secundárias com diversos medicamentos e o uso de antibióticos como medidas de “precaução” podem ser fatores que contribuem para a resistência antimicrobiana. A automedicação com antibióticos em doenças virais é uma prática frequente e isso tem sido observado também nesta pandemia (Gerberding, 2020).

Orjuela-Rodríguez et al., (2022) realizaram um estudo onde estavam caracterizando as informações sobre as RAMs em sete países da América Latina, foi um estudo observacional descritivo sobre RAM informadas aos programas nacionais de farmacovigilância da Colômbia, Costa Rica, Cuba, Chile, El Salvador, México e Peru. Ao total, receberam 3.490 notificações de de RAM; os profissionais de enfermagem foram os que mais enviaram notificações (43,8%), enquanto a menor proporção de notificações veio de profissionais médicos (10,4%). Dentre os países selecionados, o Peru foi o que teve mais notificações recebidas (87,0%). Dentre os fármacos que tiveram a associação a RAM, encontra-se que a azitromicina e ivermectina foram os medicamentos com maior número de notificações entre eles. A diarreia foi o evento mais frequente, em seguida dor de cabeça e posteriormente foi a dor abdominal, durante o período de estudo, relacionados principalmente a distúrbios dos sistemas

gastrointestinal, nervoso e cardíaco. Esta descoberta é semelhante ao encontrado por Sun et al. (22) em um hospital em Changsha na China, onde a maior parte da RAM está associada ao sistema gastrointestinal. O estudo mostrou que 85,1% das notificações apresentadas estão envolvidas no uso dos antibióticos em pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19.

Um estudo feito por participantes do PAN-BR (Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única - Ministério da Saúde) avaliou o consumo de antibióticos nas redes de drogarias privadas do Brasil durante a pandemia de COVID-19, sabendo que a resistência antimicrobiana é uma preocupação de saúde global e que é previsto um aumento no número de mortes ocasionada por esse fator dentro de algumas décadas se faz necessário o monitoramento do uso de antibióticos que são vendidos no Brasil. O artigo classifica a resistência antimicrobiana como uma grave ameaça à saúde global e que precisa ser contida o seu avanço para não gerar tantas mortes a partir do ano 2050. Apesar da resistência microbiana possuir fatores biológicos e naturais para seu fortalecimento, o uso de antibióticos, principalmente de forma exacerbada como visto na ocasião da pandemia de COVID-19, abrevia esse processo, e as bactérias se fortalecem contra os anti-infecciosos.

E apesar das diversas medidas da promoção do uso correto de antibióticos como a regulamentação de vendas de antibióticos nas redes privadas de drogaria mediante a prescrição e retenção da receita médica com o intuito de evitar a automedicação, ainda houve um aumento significativo do uso dessa classe de medicamentos frente a COVID-19. O estudo utilizou o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) como fonte de dados que tem a finalidade de monitorar e controlar a venda de medicamentos controlados nas drogarias privadas; foi relatado durante 4 anos de análise que o uso de antimicrobianos se manteve significativamente igual no geral; contudo os macrolídeos que se mantinham em uma constância na dispensação durante 2017 a 2019 (18,76% e 18,72%) tiveram um aumento expressivo em 2020 (25,52% do total de dispensação de antibióticos) sendo a azitromicina um antibiótico mais vendido na análise desse estudo durante o ano de 2020 representando um total de 24,6% das dispensações de antimicrobianos em geral (Del Fiol et al., 2022)

Outro estudo avaliou a venda dos kit-COVID-19, o qual tinha a azitromicina incluída, que foi preconizada no Brasil mesmo sem ter comprovação e/ou evidência clínica de eficácia. Com o intuito de avaliar se as RAM's reportadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estavam ligadas a venda desses medicamentos nas drogarias a nível de território nacional com comparações nos períodos entre março de 2019 até fevereiro de 2020 e março de 2020 até fevereiro de 2021. Um estudo obteve o resultado da azitromicina (AZM) sendo o medicamento mais vendido no Brasil entre março de 2019 a fevereiro de 2020 sendo comercializado em especial nas regiões SUL E SUDESTE por serem estados com maiores índices de infecções respiratórias devido ao seu clima. E após o início da pandemia houve um aumento de 60,18% das vendas da AZM nessas regiões e 69,75% em todo o Brasil e o número de relatos de RAM'S da AZM passou de 16 para 80.

O estudo concluiu que o aumento do uso da AZM coincidiu com o aumento de RAM'S reportados durante o início da pandemia, vale ressaltar que a Comissão Brasileira para Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) criou um documento chamado Diretrizes Brasileiras para Tratamento Ambulatorial de Pacientes com COVID-19 e nele não é recomendável o uso desses medicamentos que fazem parte do chamado "KIT COVID-19" em pacientes infectados por Sars-Cov-2 pois os ensaios clínicos randomizados e outras diretrizes nacionais não demonstraram evidência de eficácia desses medicamentos, salvo a AZM que pode ser utilizada em casos de coinfeção bacteriana em pacientes com diagnóstico para COVID-19 (Hentschke-Lopes et al., 2022).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define RAM's como “uma resposta a um medicamento que é nocivo e não intencional, e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapia de uma doença ou para a modificação da função fisiológica” e as monitora através do seu programa nacional de vigilância em RAM e disponibiliza as informações de farmacovigilância em seu site que também disponibiliza dados sobre a dispensação de medicamentos controlados no qual se inclui alguns medicamentos utilizados na COVID-19 (antibióticos) (Lana et al., 2020).

Pesquisadores Colombianos publicaram um estudo transversal onde mostra a prescrição (indicação) de medicamentos para COVID-19 por trabalhadores de drogarias não médicos durante a pandemia causada pelo vírus Sars-Cov-2 como consequência da alimentação de informações falsas e sem comprovação científica do uso de alguns medicamentos que "ajudariam" no tratamento da doença. Dentre eles estavam a AZM, HXC E IVM que já se tem RAM's conhecidas ocasionadas por esses medicamentos e sabe-se que podem mascarar a progressão da doença e contribuir para a resistência antimicrobiana no caso da indicação da AZM (Nino-Orrego et al., 2022).

4. Considerações Finais

Durante a pandemia de COVID-19 houve um aumento expressivo da utilização da azitromicina e outros antibióticos (inclusive em associação com outras drogas como a hidroxicloroquina) para o combate à doença, mesmo sem evidências robustas que indiquem eficácia.

O uso irracional desta droga além de aumentar a incidência de reações adversas medicamentosas, pode contribuir de modo significativo para o aumento da resistência microbiana, sendo necessárias medidas de informação e educação em saúde para médicos, outros profissionais de saúde e usuários, a fim de evitar o uso e prescrição inadequada destes fármacos.

Deixa-se como sugestões de novos estudos a pesquisa empírica voltada identificar a ocorrência de sequelas decorrente do uso de azitromicina no período da COVID-19.

Referências

- Acevedo, K. C., Pinzón, C., Barrera, A., Padilla, E. L., & González, N. Y. (2020). Efficacy and safety of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in patients with COVID-19: Summary of evidence. *Revista Colombiana De Nefrología*, 7(Supl.2). <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/469>
- Assis, D. H. E. (2021). *CIÊNCIA X FAKE NEWS: o que há por trás da covid-19*. Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas, Faculdade AGES, 2021. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/19372>
- Brasil (2020). Ministério da Saúde. *Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041-2052. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>
- Carvalho, W., & Guimarães, Á. S. (2020). Desinformação, Negacionismo e Automedicação: a relação da população com as drogas "milagrosas" em meio à pandemia da COVID-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 3. <https://iajmh.emnuvens.com.br/iajmh/article/download/147/188>
- Coppi, M., Fialho, I., & Cid, M. (2021). *Avaliação da literacia científica: revisão sistemática de literatura*. Livro de Atas do Seminário. Évora: Universidade de Évora.
- Dedic, V., Slijivo, A., Arnautovic, A., & Mulac, A. (2022). COVID-19 Vaccination Outcomes and Antibiotic Crisis and Overuse During the COVID-19 Pandemic in Bosnia and Herzegovina. *Materia Socio-Medica*, 34(2), 112. [https://www.scienceopen.com/document_file/ea0be406-1a1c-4704-ab6e-9a5f0d0a73ac.pdf](https://www.scienceopen.com/document_file/ea0be406-1a1c-4704-ab6e-9a5f0d0a73ac/PubMedCentral/ea0be406-1a1c-4704-ab6e-9a5f0d0a73ac.pdf)
- de Moura, J. M., Silva, L. M., de Souza, R. F., & Ramos, D. V. B. (2021). Indicação e uso de azitromicina no tratamento do COVID-19: revisão da literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 56547-56556. <https://scholar.archive.org/work/vqi3wv3dz5fdjptejh44xoqdpi/access/wayback/https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/31028/pdf>
- Del Fiol, F. D. S., Bergamaschi, C. D. C., De Andrade Jr, I. P., Lopes, L. C., Silva, M. T., & Barberato-Filho, S. (2022). Consumption Trends of Antibiotics in Brazil During the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 844818. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.844818/pdf>
- Freires, M. S., & Junior, O. M. R. (2022). Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(1), e31611125035-e31611125035. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25035>
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
- Gerberding, J. L. (2020). Antibiotic resistance: the hidden threat lurking behind Covid-19. *STAT*. <https://www.statnews.com/2020/03/23/antibiotic-resistance-hidden-threat-lurking-behind-covid-19/>
- Hentschke-Lopes, M., Botton, M. R., Borges, P., Freitas, M., Mancuso, A. C. B., & Matte, U. (2022). Sales of "COVID kit" drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. *Cadernos de Saúde Pública*, 38, e00001022. <https://www.scielosp.org/article/csp/2022.v38n7/e00001022/en/>

- Hinks, T. S., Cureton, L., Knight, R., Wang, A., Cane, J. L., Barber, V. S., ... & Richards, D. (2021). Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(10), 1130-1140. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021002630>
- Lamback, E. B., Oliveira, M. A. D., Haddad, A. F., Vieira, A. F. M., Neto, A. L. F., Maia, T. D. S., ... & Costa, E. (2021). Hydroxychloroquine with azithromycin in patients hospitalized for mild and moderate COVID-19. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25. <https://www.scielo.br/bjid/a/Dj6DgrhtkRCgvPDd7SqLydj/?lang=en&format=html>
- Lana, R. M., Coelho, F. C., Gomes, M. F. D. C., Cruz, O. G., Bastos, L. S., Villela, D. A. M., & Codeço, C. T. (2020). Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cadernos de Saúde Pública*, 36. <https://www.scielo.br/j/csp/a/sHYgrSsxqKTZNK6rJVpRxQL/>
- Melo, J. R. R., Duarte, E. C., Moraes, M. V. D., Fleck, K., Silva, A. S. D. N. E., & Arrais, P. S. D. (2021). Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(1), e00245820. <https://www.scielosp.org/pdf/csp/v37n1/1678-4464-csp-37-01-e00245820.pdf>
- Monge, K. M. M. (2013). Carbapenêmicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista médica de Costa Rica y centroamérica*, 70(608), 599-605. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47783>
- Navarrete-Mejía, P. J., Velasco-Guerrero, J. C., & Loro-Chero, L. (2020). Automedicación en época de pandemia: Covid-19. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 13(4), 350-355. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312020000400350&script=sci_abstract&tlng=en
- Nino-Orrego, M. J., Baracaldo-Santamaría, D., Patricia Ortiz, C., Zuluaga, H. P., Cruz-Becerra, S. A., Soler, F., ... & Calderon-Ospina, C. A. (2022). Prescription for COVID-19 by non-medical professionals during the pandemic in Colombia: a cross-sectional study. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 13, 20420986221101964. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/20420986221101964>
- Oliveira, W. K., Duarte, E., França, G. V. A., & Garcia, L. P. (2020). Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(2). <https://www.scielosp.org/pdf/ress/2020.v29n2/e2020044/>
- Orjuela-Rodríguez, T., Rojas-Cortés, R., Vergara, V., Aldunate, F., Jiménez, G., Orta, I. A., ... & Castro, J. L. (2022). Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. *Rev Panam Salud Publica*; 46, sept. 2022. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56484>
- Paula, H. S. C., Santiago, S. B., Araújo, L. A., Pedroso, C. F., Marinho, T. A., Goncalves, I. A. J., ... & Batista, K. A. (2021). An overview on the current available treatment for COVID-19 and the impact of antibiotic administration during the pandemic. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55. <https://www.scielo.br/bjmb/a/F7nLJzptrw8XNKgPkNkT8cy/abstract/?lang=en>
- Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., ... & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical infectious diseases*, 71(9), 2459-2468. <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/71/9/2459/5828058>
- Vanzeler, M. L. (2021). A. Utilização De Azitromicina Para O Tratamento Da Covid-19: Uma Visão Crítica. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano, 6, 05-21. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/utilizacao-de-azitromicina>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>