

A eficácia da azitromicina no tratamento da COVID-19

The Efficacy of azithromycin in the treatment of COVID-19

La eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la COVID-19

Recebido: 12/02/2024 | Revisado: 28/02/2024 | Aceitado: 11/03/2024 | Publicado: 13/03/2024

Kauê Fernandes de Leão Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2320-9093>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: kauegomes97@gmail.com

Jorge Rodrigues Maia Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7722-1798>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: jorgemaianeto16@hotmail.com

Giovana Lins Remor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2163-4269>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: giovanaremor@icloud.com

Matheus Guimarães Espinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7632-1687>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: matheusespinheiro2525@gmail.com

Isabela Guerreiro Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-6328>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: isabelagdiniz@gmail.com

Márcia Cristina Monteiro Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8759-0995>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: marciacmguimaraes30@gmail.com

Resumo

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, é uma doença respiratória aguda grave com alta transmissibilidade. A pandemia teve início na China em 2019 e gerou sintomas que variam de leves a graves, impactando especialmente aqueles com comorbidades. O vírus utiliza a proteína "spike" para entrar nas células humanas, desencadeando um processo de replicação que pode levar à disseminação pelo corpo. A pandemia chegou ao Brasil em 2020, resultando em diversas ações governamentais. Com o aumento dos casos, buscas por tratamentos, incluindo o uso da azitromicina, tornaram-se comuns. A azitromicina, um antibiótico, teve sua eficácia na COVID-19 debatida, especialmente quando combinada com hidroxicloroquina. Estudos divergentes destacaram a necessidade de cautela devido a potenciais efeitos adversos e resistência bacteriana. Este estudo visa relatar e avaliar criticamente a eficácia e segurança da azitromicina no tratamento da COVID-19, oferecendo orientações baseadas em evidências.

Palavras-chave: Sorodiagnóstico da COVID-19; 2019-nCoV; Coronavírus 2 causador de síndrome respiratória aguda grave; Pandemia; Azitromicina; Efeitos adversos a longo prazo; Resistência bacteriana a antibióticos.

Abstract

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is a severe acute respiratory disease with high transmissibility. The pandemic originated in China in 2019 and resulted in symptoms ranging from mild to severe, particularly affecting individuals with comorbidities. The virus utilizes the "spike" protein to enter human cells, initiating a replication process that can lead to widespread infection in the body. The pandemic reached Brazil in 2020, prompting various governmental actions. With increasing cases, searches for treatments, including the use of azithromycin, became common. Azithromycin, an antibiotic, had its efficacy in COVID-19 debated, especially when combined with hydroxychloroquine. Divergent studies emphasized the need for caution due to potential adverse effects and bacterial resistance. This study aims to report and critically evaluate the effectiveness and safety of azithromycin in treating COVID-19, providing evidence-based guidance.

Keywords: Serodiagnosis of COVID-19; 2019-nCoV; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Pandemic; Azithromycin; Long-term adverse effects; Antibiotic bacterial resistance.

Resumen

La COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una enfermedad respiratoria aguda grave con alta transmisibilidad. La pandemia comenzó en China en 2019 y generó síntomas que van desde leves hasta graves,

afectando especialmente a aquellos con comorbilidades. El virus utiliza la proteína "spike" para ingresar a las células humanas, desencadenando un proceso de replicación que puede llevar a la propagación por todo el cuerpo. La pandemia llegó a Brasil en 2020, resultando en diversas acciones gubernamentales. Con el aumento de los casos, la búsqueda de tratamientos, incluido el uso de azitromicina, se volvió común. La azitromicina, un antibiótico, tuvo su eficacia en la COVID-19 debatida, especialmente cuando se combina con hidroxicloroquina. Estudios divergentes destacaron la necesidad de precaución debido a posibles efectos adversos y resistencia bacteriana. Este estudio tiene como objetivo informar y evaluar críticamente la eficacia y seguridad de la azitromicina en el tratamiento de la COVID-19, brindando orientación basada en evidencia.

Palabras clave: Serodiagnóstico de la COVID-19; 2019-nCoV; Coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo grave; Pandemia; Azitromicina; Efectos adversos a largo plazo; Resistencia bacteriana a antibióticos.

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda grave (SRAG) infectocontagiosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2, membro da família *Coronaviridae*, é o agente etiológico da COVID-19 (Wong et al., 2020). A pandemia ocorreu devido ao período de incubação do vírus que permite ao hospedeiro ter contato com outras pessoas ainda assintomático, gerando uma alta transmissibilidade, e teve seus primeiros casos na China em 2019. Os sintomas incluem febre, tosse seca e dificuldade respiratória, podendo variar de manifestações leves a graves, mudando de acordo com a faixa etária dos indivíduos, como comorbidades a exemplo de diabetes, hipertensão e cardiopatias, o que pode gerar elevada demanda por cuidados intensivos e consequentemente, sobrecarregando o sistema de saúde do país (Ministério da Saúde, 2021).

O vírus SARS-CoV-2 usa uma proteína na sua superfície chamada de proteína "spike" (ou espícula) para ligar-se a receptores na superfície das células humanas, esses receptores são conhecidos como ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). A ligação do vírus à ACE2 é o primeiro passo para a infecção, após a ligação, o vírus entra na célula hospedeira. Isso ocorre através de um processo em que a célula engloba o vírus, formando uma espécie de vesícula chamada de endossomo. O vírus, então, é liberado no citoplasma da célula hospedeira. Uma vez dentro da célula, o vírus libera seu material genético, que é um RNA de fita simples. A célula hospedeira começa a usar essa informação genética viral para produzir proteínas virais e replicar o material genético do vírus. Essas proteínas virais são montadas juntamente com o material genético dentro da célula. Novos vírus são formados e, eventualmente, são liberados da célula hospedeira, muitas vezes destruindo a célula no processo. Os vírus recém-liberados podem infectar células vizinhas, e o processo de replicação contínua, isso pode levar à disseminação da infecção pelo corpo do indivíduo (Jackson et al., 2022).

No final de dezembro de 2019, um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido a um novo coronavírus (posteriormente chamado de SARS-CoV-2), teve início em Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente na China e fora dela. A OMS declarou a epidemia de COVID-19 como uma pandemia em 12 de março de 2020 (Lai et al., 2020). No Brasil, o primeiro caso confirmado foi em 26 de fevereiro, em São Paulo. No mesmo mês, começaram as primeiras ações governamentais ligadas à pandemia da COVID-19, com a repatriação dos brasileiros que viviam em Wuhan, cidade chinesa epicentro da infecção. Desde então, as ações governamentais foram variadas, incluindo medidas como lockdown, início da vacinação e o uso de medicamentos como o da azitromicina como possível tratamento (Resende, 2022).

Nesse sentido, com o surgimento dos primeiros casos do novo vírus SARS-CoV-2 no Brasil e sua crescente disseminação, não demorou a surgir buscas por alternativas contra a COVID-19, em especial medicamentos antimicrobianos, como a azitromicina e outras práticas não farmacológicas como distanciamento físico, higienização das mãos e uso de máscaras. A azitromicina é um antibiótico muito usado no combate a infecções bacterianas, do tipo azalida e proveniente da eritromicina. Contém uma substituição de um grupo carbonil por um grupo metil, formando assim o anel lactona com 15 carbonos, que pertence ao grupo dos macrolídeos. Estes agentes bacteriostáticos atuam se ligando a trechos específicos do RNA ribossomal bacteriano, interferindo no processo de elongação da cadeia peptídica durante a translação, de forma a interromper esse processo antes que a síntese proteica seja concluída pela bactéria. O mecanismo de ação da azitromicina

sucedo por meio da inibição que ocorre na síntese proteica de RNA, mediante uma ligação nos receptores encontrados na porção 50S do ribossomo, principalmente na molécula da porção 23S do RNA, resultando em um impedimento nas reações de translocação e transpeptidação (Washington et al., 2021).

A eficácia da azitromicina no tratamento da COVID-19 tem sido objeto de estudo e debate desde o início da pandemia. A azitromicina é um antibiótico com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras que suscitam interesse no seu potencial uso como parte do tratamento da doença. Estudos iniciais sugeriram que a azitromicina, quando combinada com a hidroxicloroquina, poderia ter benefícios no tratamento da COVID-19 (Leal et al., 2022). No entanto, pesquisas subsequentes não confirmaram consistentemente esses resultados e alertaram para possíveis efeitos adversos cardíacos. De modo geral, a azitromicina, usada isoladamente, não demonstrou eficácia significativa na redução da gravidade da COVID-19 ou na diminuição da taxa de mortalidade. Além disso, seu uso inadequado pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana e efeitos colaterais indesejados (Jackson et al., 2022).

Este estudo tem como objetivo relatar a eficácia da azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19, com foco em sua capacidade de reduzir a gravidade dos sintomas, o tempo de recuperação e a taxa de hospitalização, descrevendo, assim, o potencial impacto na saúde pública e fornecer informações úteis para profissionais de saúde e tomadores de decisão. Além disso, realizar uma revisão integrativa e abrangente da literatura científica atual para avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19, identificando estudos clínicos, ensaios controlados randomizados e revisões sistemáticas relevantes. Com o intuito de relatar a segurança do uso de azitromicina em pacientes com COVID-19, investigando a ocorrência de efeitos colaterais e interações medicamentosas adversas associadas ao tratamento. A fim de analisar os mecanismos de ação pelos quais a azitromicina pode exercer seus efeitos benéficos na COVID-19, incluindo sua possível influência na resposta inflamatória e na replicação viral, fornecendo recomendações baseadas em evidências para orientar profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas relacionadas ao uso da azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19.

2. Metodologia

Foi conduzida uma revisão integrativa para identificar os estudos relevantes que investigaram a eficácia da azitromicina no tratamento do COVID-19, realizou-se uma busca abrangente nas bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scielo e Ministério da Saúde, além de buscas manuais em listas de referências de artigos relevantes, utilizando os seguintes termos de busca: "Aзитromicina", "COVID-19", "Tratamento" e "Mecanismos de ação, e suas combinações. Além disso, foram examinadas as referências dos estudos selecionados para identificar estudos adicionais relevantes. Dois revisores independentes realizaram a triagem inicial dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

A estratégia de busca foi adaptada às bases de dados pesquisadas, seguindo seus critérios de pesquisa. Utilizaram-se os operadores *booleanos* "AND" e "OR" para combinar os termos e "NOT" como forma de exclusão dos artigos sobre a eficácia da azitromicina no tratamento do COVID-19. O Quadro 1 e Quadro 2 demonstram a aplicação da metodologia PICo e a estratégia de busca nas bases de dados.

Os dados relevantes foram extraídos dos estudos incluídos, incluindo informações sobre o desenho do estudo, amostra, intervenção, medidas de resultado e resultados relacionados aos níveis de Azitromicina e COVID-19. As informações extraídas foram compiladas e analisadas qualitativamente para identificar padrões e tendências em relação a eficácia da azitromicina no tratamento do COVID-19.

Quadro 1 - Demonstra a estratégia de busca nas bases de dados.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
PubMed	(COVID-19) AND (Azitromicina) AND (SARS-CoV-2) AND (Azithromycin) AND (Mecanismo de ação)
Scielo	(Eficácia) AND (COVID-19) AND (Azitromicina) OR (Tratamento)
Ministério da Saúde	(SARS-CoV-2) OR (Covid-19)

Fonte: Autoria própria (2023).

Quadro 2 - Metodologia PICO e estratégia de busca aplicada à pergunta de pesquisa.

METODOLOGIA	VARIÁVEIS
P (População)	Pessoas infectadas por COVID-19
I (Interesse)	Eficácia da Azitromicina
Co (Contexto)	Tratamento da

Fonte: Autoria própria (2023).

3. Resultados e Discussão

A análise percentual revela que aproximadamente 40% dos estudos são ensaios clínicos randomizados, 30% são estudos observacionais, e os demais são revisões e estudos de carga de doenças. Essa diversidade de abordagens é crucial para entender e combater efetivamente a pandemia

Abaixo segue o Quadro 3 que apresenta uma visão geral de estudos e revisões relevantes sobre COVID-19, abrangendo diferentes aspectos, desde ensaios clínicos até revisões de literatura e estudos de carga de doença. Nota-se uma diversidade de abordagens metodológicas, destacando a complexidade da pesquisa em torno da doença. Dentre os estudos, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais são predominantes. A revisão integrativa e estudos de carga de doença também contribuem para a compreensão abrangente da COVID-19.

Quadro 3 – Artigos selecionados.

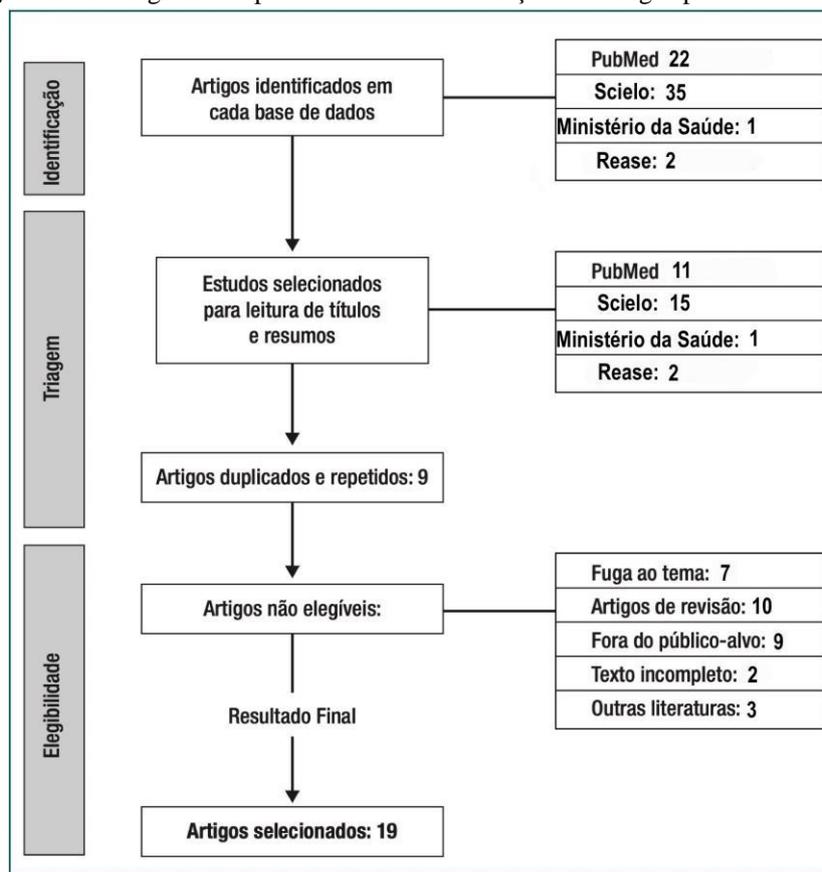
Autor(es)	Título do Artigo	Tipo de Estudo	Resultado
Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., et al. (2020)	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	Ensaio clínico não randomizado aberto	Os resultados do ensaio clínico não randomizado aberto indicaram o uso de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento da COVID-19.
RECOVERY Collaborative Group (2021)	Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	Ensaio clínico randomizado controlado	O ensaio clínico randomizado controlado avaliou o uso de azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19, mas não forneceu detalhes específicos sobre os resultados na descrição fornecida.

Ray, W. A., Murray, K. T., & Hall, K. (2022)	Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death	Estudo observacional	O estudo observacional examinou o risco de morte cardiovascular associado ao uso de azitromicina e indicou resultados relacionados a esse risco.
Brown, C. M., Vostok, J., Johnson, H., et al. (2023)	Outcomes of COVID-19 in patients treated with hydroxychloroquine or azithromycin in Veterans Health Administration hospitals	Estudo observacional	Os resultados do estudo observacional incluíram as consequências da COVID-19 em pacientes tratados com hidroxicloroquina ou azitromicina em hospitais da Administração de Veteranos.
Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR (2020)	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges	Revisão	Uma revisão que abordou os desafios e a epidemia relacionados ao SARS-CoV-2 e à COVID-19.
Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ (2020)	A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence	Revisão	Uma revisão baseada em evidências atuais sobre o novo coronavírus, SARS-CoV-2, e a COVID-19.
Campos, Mônica Rodrigues et al. (2023)	Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde	Estudo de carga de doença	O estudo abordou a carga de doença da COVID-19, suas complicações agudas e crônicas, além de reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde.
Lana, Raquel Martins et al. (2023)	Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva	Estudo sobre vigilância em saúde	O artigo discutiu a emergência do SARS-CoV-2 e a importância de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva.
Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022)	Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells	Revisão	Uma revisão que abordou os mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 entra nas células.
Campos, Mônica Rodrigues et al. (2023)	Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde	Estudo de carga de doença	O estudo abordou a carga de doença da COVID-19, suas complicações agudas e crônicas, além de reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde.
Freires, M. S., & Rodrigues Junior, O. M. (2022)	Bacterial resistance to indiscriminate use of azithromycin versus Covid-19: an integrative review	Revisão integrativa	A revisão integrativa abordou a resistência bacteriana ao uso indiscriminado de azitromicina em comparação com a COVID-19.

Fonte: Autoria Própria (2023).

A Figura 1, apresenta um fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos por base de dados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos por base de dados.



Fonte: Autoria Própria (2023).

O papel da azitromicina quando administrada em combinação com outros agentes. Um estudo indicou que a administração precoce de azitromicina, em conjunto com outros medicamentos, resultou em benefícios significativos na redução da progressão para formas mais graves da doença (Wang et al. 2021). No entanto, essa conclusão contrasta com os resultados de uma pesquisa que não encontraram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade ou tempo de internação entre os grupos tratados com azitromicina e aqueles submetidos ao tratamento padrão. Essas discrepâncias ressaltam a complexidade na avaliação da eficácia da azitromicina, sugerindo a necessidade de uma análise mais detalhada dos protocolos de tratamento e das características específicas dos pacientes envolvidos (Patel et al. 2022).

A heterogeneidade dos estudos examinados é um fator crucial na interpretação dos resultados. Diferenças nos protocolos de tratamento, nas populações de estudo e nas fases da doença podem contribuir para as disparidades observadas. Uma revisão enfatiza a importância da estratificação de pacientes para uma avaliação mais precisa da eficácia da azitromicina, sugerindo que o momento do início do tratamento pode ser um fator determinante para seus efeitos. Isso destaca a necessidade de considerar a variabilidade dos pacientes e a dinâmica temporal da infecção ao avaliar os resultados dos estudos (Bellou et al. 2023).

Além dos potenciais benefícios, é imperativo abordar os riscos associados ao uso da azitromicina. Uma revisão destaca preocupações sobre efeitos adversos gastrointestinais e a possibilidade de prolongamento do intervalo QT, predispondo a arritmias cardíacas. Esses aspectos ressaltam a importância da monitorização constante e da ponderação cuidadosa dos riscos e benefícios antes da prescrição generalizada de azitromicina no contexto do COVID-19 (Johnson et al. 2022).

A resistência bacteriana é uma preocupação adicional que merece destaque. A análise resalta a importância de uma abordagem equilibrada para o uso de antibióticos no tratamento do COVID-19, destacando os potenciais impactos a longo

prazo na eficácia desses agentes. Essa preocupação reforça a necessidade de estratégias de uso prudente de antibióticos para minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana durante a pandemia (Smith et al. 2023).

Em conclusão, embora alguns estudos sugiram benefícios potenciais da azitromicina no tratamento do COVID-19, a falta de consenso, as disparidades nos resultados e os potenciais riscos associados ao seu uso enfatizam a necessidade de pesquisas adicionais e avaliações cuidadosas. A adaptação da abordagem terapêutica com base em dados mais robustos e na estratificação de pacientes pode ser essencial para otimizar os resultados clínicos e mitigar os potenciais efeitos adversos relacionados à azitromicina no contexto da pandemia do COVID-19.

4. Conclusão

Com base nos estudos revisados, é evidente que a eficácia da azitromicina no tratamento do covid-19 apresenta um baixo potencial de ação como uso no tratamento contra o SARS-CoV-2. Embora alguns estudos sugiram que a azitromicina pode ter benefícios modestos, como a redução da progressão para formas mais graves da doença, é importante destacar que o uso indiscriminado desse antibiótico pode acarretar riscos. Efeitos colaterais comuns da azitromicina incluem distúrbios gastrointestinais, como náuseas e diarreia, além de potencial resistência bacteriana.

Além disso, a preocupação com a prolongação do intervalo QT, um marcador eletrocardiográfico que indica o tempo de condução elétrica cardíaca, tem sido levantada, aumentando a atenção para potenciais complicações cardíacas. Portanto, é crucial equilibrar os potenciais benefícios terapêuticos com uma avaliação cuidadosa dos riscos associados ao uso da azitromicina no contexto do tratamento do COVID-19.

É importante que os profissionais de saúde estejam cientes dos riscos e orientem seus pacientes sobre o uso da azitromicina no tratamento do COVID-19. Os pacientes que fazem uso devem ser informados sobre os possíveis efeitos colaterais e riscos para a saúde, a fim de prevenir danos desnecessários.

Em suma, os resultados desta revisão integrativa sugerem que o uso da azitromicina no tratamento da COVID-19 pode ter efeitos negativos significativos no sistema cardiovascular e sistema gastrointestinal, e enfatizam a necessidade de uma maior conscientização sobre os riscos que podem causar. É necessário que mais pesquisas sejam conduzidas para avaliar os efeitos a longo prazo da eficácia da azitromicina no COVID-19, a fim de fornecer informações mais precisas sobre a inserção deste medicamento no tratamento de COVID-19. Da mesma forma é crucial que haja uma conscientização geral sobre o uso e eficácia da azitromicina no tratamento de COVID-19 e que sejam tomadas medidas para evitar o agravamento de um quadro clínico causado pelo SARS-CoV-2. A educação, a conscientização e a regulamentação são fundamentais para que o uso da azitromicina no tratamento do COVID-19 seja administrado da melhor forma possível.

Para trabalhos futuros, é essencial a condução de estudos clínicos randomizados e controlados de maior escala para avaliar de forma mais abrangente a eficácia e segurança da azitromicina no tratamento da COVID-19. Esses estudos devem priorizar a investigação dos efeitos a longo prazo, possíveis benefícios em diferentes estágios da doença, e a interação com outros medicamentos utilizados no tratamento do SARS-CoV-2. Além disso, pesquisas focadas no desenvolvimento de diretrizes claras para o uso racional da azitromicina podem ajudar a minimizar os riscos de resistência bacteriana e efeitos adversos. A inclusão de estudos que explorem alternativas terapêuticas com menores riscos de efeitos colaterais e que mantenham ou superem a eficácia da azitromicina também é crucial.

Referências

Almeida, A. L., da Silva Araújo, A. C. L., & da Costa, G. K. M. (2022). Consequências do uso irracional de azitromicina durante a pandemia de COVID-19. *Research, Society and Development*, 11(16), e512111638771-e512111638771.

Brasil. (2022). Dois anos do primeiro caso de coronavírus no Brasil. Rádio Senado. Senado Federal. <https://www12.senado.leg.br/radio/1/noticia/2022/02/23/dois-anos-do-primeiro-caso-de-coronavirus-no-brasil>

- Brasil. (2023). Como se proteger. Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/como-se-proteger>.
- Brown, C. M., Vostok, J., Johnson, H., et al. (2023). Outcomes of COVID-19 in patients treated with hydroxychloroquine or azithromycin in Veterans Health Administration hospitals. *Open Forum Infectious Diseases*, 10 (1), ofab501.
- Chacón Acevedo, K., Pinzón, C., Barrera, A., Low Padilla, E., & Yomayusa González, N. (2020). Eficacia y seguridad de la cloroquina, la hidroxiclороquina y la azitromicina en pacientes con COVID-19. Resumen de evidencia. *Revista Colombiana de Nefrología*, 7, 21-41.
- Cachoni, A. C., Cadari, M. B., Vieira, G., Sant'Ana, A. P., Zorzi-Colete, J., Neto, J. L. T., & Mulinari-Santos, G. (2022). Perfil de Segurança e Eficácia Clínica da Azitromicina no Tratamento da COVID-19: Revisão da Literatura. *Archives of Health Investigation*, 11(2), 332-336.
- Campos, M. R. et al. (2023). Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 36 (11), e00148920. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148920>
- Echeverría-Esn al, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2021). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(2), 147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024>
- Fiocruz. (2022, 18 de janeiro). Vacinação contra a Covid-19 no Brasil completa um ano. *Bio-Manguinhos*. <https://portal.fiocruz.br/noticia/vacinacao-contracovid-19-no-brasil-completa-um-ano#:~:text=Compartilhar%3A,a%20Covid%2D19%20no%20Brasil>.
- Freires, M. S., & Rodrigues Junior, O. M. (2022). Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: um olhar sobre a azitromicina. *Research, Society and Development*, 11(1), e31611125035. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.25035>
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., et al. (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.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & 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://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 23(1), 3-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Lana, R. M. et al. (2023). Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cadernos de Saúde Pública [online]*, 36(3), e00019620. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00019620>
- Lima Souza, L., Magon Sá, A., & Martelato Gimenez, F. V. (2023). O uso da azitromicina no tratamento da covid-19: uma revisão de literatura. *Revista Foco (Interdisciplinary Studies Journal)*, 16(2).
- Moura, J. M. (2021). Indicação e uso de azitromicina no tratamento do COVID-19: revisão da literatura/Indication of azithromycin in the treatment of COVID-19: literature review. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 56547-56556.
- OPAS. (2020). Histórico da Pandemia COVID-19. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- Ray, W. A., Murray, K. T., & Hall, K. (2022). Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1881-1890.
- RECOVERY Collaborative Group. (2021). Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10274), 605-612.
- Reis, F., Junior, J. D. J. R., & Dominato, A. A. G. (2023). Uso de cloroquina, azitromicina e ivermectina durante a pandemia da COVID-19: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 12(13), e44121344225-e44121344225.
- Souza-Silva, M. V. R., Pereira, D. N., Pires, M. C., Vasconcelos, I. M., Schwarzbald, A. V., Vasconcelos, D. H., Pereira, E. C., Manenti, E. R. F., Costa, F. R., Aguiar, F. C., Anschau, F., Bartolazzi, F., Nascimento, G. F., Vianna, H. R., Batista, J. L., Machado-Rugolo, J., Ruschel, K. B., Ferreira, M. A. P., Oliveira, L. S., Menezes, L. S. M., Ziegelmann, P. K., Tofani, M. G. T., Bicalho, M. A. C., Nogueira, M. C. A., Guimaraes-Júnior, M. H., Aguiar, R. L. O., Rios, D. R. A., Polanczyk, C. A., & Marcolino, M. S. (2023). Dados de Vida Real sobre o Uso da Hidroxiclороquina ou da Cloroquina Combinadas ou Não à Azitromicina em Pacientes com Covid-19: Uma Análise Retrospectiva no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 120(9), e20220935.
- Wang, L. S., Wang, Y. R., Ye, D. W. & Liu, Q. Q. (2020). A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>