

[ERL 15]

O USO DA AZITROMICINA NO COMBATE À COVID-19: REVISÃO DA LITERATURA

Porto, Livia Domingos de Moraes Pimentel¹; Anjos, Gabrielle Moraes dos¹; Ishikiriama, Bella Luna Colombini¹

1. Curso de Medicina, Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo

INTRODUÇÃO: A azitromicina é um antibiótico macrolídeo, que tem como mecanismo de ação o impedimento da translocação peptídica na síntese proteica bacteriana através da ligação do fármaco à subunidade 50s dos ribossomos 70s. Além de suas propriedades antimicrobianas, a azitromicina demonstrou caráter antiviral, exibindo eficácia no combate de alguns vírus em testes in vitro. Por isso, o medicamento passou a ser visto, no contexto da pandemia do Covid-19, como uma potencial via de combate ao SARS-CoV-2. Resultados favoráveis foram obtidos em pesquisas nas quais se notou o papel de imunomodulação do fármaco na interação do receptor CD147 das células hospedeiras com o vírus, além do aumento dos interferons para inibir a replicação viral. Além desse, outro resultado positivo foi relatado através do caráter de inativação da Rho quinase em células epiteliais das vias aéreas, das quais o vírus usa para infectar o homem, o qual atribuiria ao fármaco seu caráter antiviral. Entretanto, apesar dos possíveis benefícios promovidos pelo uso do antibiótico, estudos apontam que o uso de doses elevadas do fármaco é associado a efeitos colaterais sérios, como o aumento no intervalo QT, e, ainda, a incapacidade da diminuição das taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 in vivo. Dessa maneira, o uso da azitromicina no tratamento da Covid-19 é eficaz no combate a infecções bacterianas oportunistas, contudo, não há um consenso em relação ao uso deste fármaco como antiviral.

OBJETIVO: Revisar estudos acerca do uso da azitromicina no combate a Covid-19.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foram analisados artigos disponíveis na plataforma PubMed, Scielo e Google Acadêmicos publicados entre os anos de 2017 e 2021.

ASPECTOS ÉTICOS: Não há aspectos éticos a serem apresentados, pois se trata de uma revisão da literatura.

RESULTADOS: Não foram encontrados resultados irrefutáveis acerca do uso da azitromicina como um antiviral no tratamento dos infectados pelo SARS-CoV-2. Além disso, destacam-se efeitos colaterais gerados pelo uso indiscriminado do fármaco.

CONCLUSÃO: O uso da azitromicina como um antiviral contra a Covid-19 mostrou ter efeitos positivos in vitro, bem como negativos in vivo se realizado de maneira prolongada, o que se comprova pelos diversos efeitos colaterais manifestados pelos usuários do medicamento. A conclusão obtida demonstra que o tratamento da Covid-19 com o uso da azitromicina ainda é uma incógnita quanto a sua eficácia antiviral. Dessa forma, vê-se que as condutas médicas a serem tomadas devem ser pautadas nos possíveis benefícios e malefícios promovidos pelo fármaco de acordo com o quadro clínico de cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: azitromicina; Covid-19; antiviral.

REFERÊNCIAS:

1. Rang, H.P; Dale, M.M. *Farmacologia*. Editora Elsevier, 8a edição, 2016.
1. Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am*. 2004 Sep;18(3):621-49, xi-. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.010. PMID: 15308279. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552004000716?via%3Dihub>
2. Trabulsi, Luiz Rachid; Alterthum, Flávio. *Microbiologia*. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
3. Levinson, W. *Microbiologia médica e imunologia*. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
4. Jelic D, Antolovic R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics* (Basel). 2016 Sep 1;5(3):29. doi: 10.3390/antibiotics5030029. PMID: 27598215; PMCID: PMC5039525. - <https://www.mdpi.com/2079-6382/5/3/29>

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020* [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020 - https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
6. Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014;39:1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5. PMID: 24794904. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794904/>
7. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):411-5. doi: 10.1345/aph.1R541. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23447477. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23447477/>
8. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol*. 2021 Mar;31(2):e2163. doi: 10.1002/rmv.2163. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32969125; PMCID: PMC7536932. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969125/>
9. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1362.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.032. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26291905. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291905/>
10. Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, Almers L, Quesenberry C, Schneider J, Gatto N, Corley DA. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e208199. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8199. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2031402. PMID: 32585019; PMCID: PMC7301226. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585019/>
11. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1881-90. doi: 10.1056/NEJMoa1003833. PMID: 22591294; PMCID: PMC3374857. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591294/>
12. Bergogne-Bérézin E. Azithromycine: pharmacologie tissulaire [Azithromycin: tissue pharmacology]. *Pathol Biol (Paris)*. 1995 Jun;43(6):498-504. French. PMID: 8539071. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539071/>
13. Wei S, Mortensen MS, Stokholm J, Brejnrod AD, Thorsen J, Rasmussen MA, Trivedi U, Bisgaard H, Sørensen SJ. Short- and long-term impacts of azithromycin treatment on the gut microbiota in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2018 Dec;38:265-272. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.035. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30478001; PMCID: PMC6306380. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478001/>
14. Surendiran A, Krishna Kumar D, Adithan C. Soluções induzidos pela azitromicina. *J Postgrad Med* [serial online] 2008 [citado em 9 de dezembro de 2021]; 54: 330-1. Disponível em: <https://www.jpgmonline.com/text.asp?2008/54/4/330/43521>
15. Mack I, Sharland M, Berkley JA, Klein N, Malhotra-Kumar S, Bielicki J. Antimicrobial Resistance Following Azithromycin Mass Drug Administration: Potential Surveillance Strategies to Assess Public Health Impact. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 17;70(7):1501-1508. doi: 10.1093/cid/ciz893. PMID: 31633161; PMCID: PMC7670997. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31633161/>
16. Jover F, Cuadrado JM, Merino J. Possible azithromycin-associated hiccups. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Aug;30(4):413-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00660.x. PMID: 15985056. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985056/>
17. Goldman MP, Longworth DL. The role of azithromycin and clarithromycin in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 1993 Sep-Oct;60(5):359-64. doi: 10.3949/ccjm.60.5.359. PMID: 8403355. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8403355/>
18. Chandrupatla S, Demetris AJ, Rabinovitz M. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci*. 2002 Oct;47(10):2186-8. doi: 10.1023/a:1020170807742. PMID: 12395890. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12395890/>
19. Das A, Sancheti K, Podder I, Das NK. Azithromycin induced bullous fixed drug eruption. *Indian J Pharmacol*. 2016 Jan-Feb;48(1):83-5. doi: 10.4103/0253-7613.174565. PMID: 26997729; PMCID: PMC4778214. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997729/>
20. Benn K, Salman S, Page-Sharp M, Davis TME, Buttery JP. Bradycardia and Hypothermia Complicating Azithromycin Treatment. *Am J Case Rep*. 2017 Aug 11;18:883-886. doi: 10.12659/ajcr.905400. PMID: 28798290; PMCID: PMC5562267. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798290/>
21. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8a edição, 2016. *Farmacologia Clínica*. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 4a edição, 2010

22. Bleyzac N.; Goutelle S.; Bourguignon L.; Tod M. *Azithromycin for COVID-19: More than Just an Antimicrobial?* Clin. Drug Investig. 2020.
23. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482.
24. *Manual de recomendações para a assistência à gestante e puérpera frente à pandemia de COVID-19*, Ministério da Saúde, 2021.
25. Bakadia BM, He F, Souho T, Lamboni L, Ullah MW, Boni BO, Ahmed AAQ, Mukole BM, Yang G. Prevention and treatment of COVID-19: Focus on interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, and vaccine. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:111008. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111008. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33227708; PMCID: PMC7831445. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227708/>
26. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Feb;19(2):147-163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32853038. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853038/>
27. Furlan L, Caramelli B. The regrettable story of the "Covid Kit" and the "Early Treatment of Covid-19" in Brazil. *Lancet Reg Health Am*. 2021 Dec;4:100089. doi: 10.1016/j.lana.2021.100089. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34611650; PMCID: PMC8484817. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611650/>