

O USO DA AZITROMICINA NA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA COVID-19

RESUMO

Objetivo: analisar o uso da Azitromicina para o tratamento de pacientes contaminados pela COVID-19, visualizando também os desfechos desses doentes quanto a resolução do quadro, bem como os efeitos adversos dessa terapia medicamentosa. *Métodos:* Foi realizada uma revisão narrativa na qual foi feito um levantamento bibliográfico de artigos científicos do PUBMED sobre a terapia medicamentosa da azitromicina (AZ) na COVID-19. Utilizando as palavras chaves: “COVID-19”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Azithromycin”, “Therapeutics”, Treatment e “Therapy”, coletando artigos ECCR e meta-análises. *Resultado:* Foram incluídos cinco artigos que avaliaram a terapia medicamentosa da AZ na COVID-19. Não foi possível encontrar eficácia terapêutica da AZ na COVID-19. *Conclusão:* A AZ não reduziu a mortalidade ou tempo de hospitalização, segundo os estudos encontrados, devendo assim ser utilizados apenas em casos que exista infecção bacteriana associada. Logo, seu uso durante a pandemia, muitas vezes foi errôneo, pois foi utilizado com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória e a carga viral, não observando desfechos satisfatórios em sua utilização.

Palavras-chave: Resistência Bacteriana a Antibióticos, Azitromicina, COVID-19, Administração da Terapia Medicamentosa

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus foi identificado inicialmente em Wuhan, China no final de 2019 apresentando um elevado potencial de transmissão, tornando-se assim uma eminente ameaça global e uma possível doença zoonótica.¹ Sendo assim responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) causa a doença do coronavírus-19 (COVID-19), o desenvolvimento dessa síndrome é caracterizado por um aumento descontrolado de citocinas pró inflamatórias, e isso tem sido associado a gravidade e prognóstico da doença, visto que afeta diversas órgãos, causando principalmente a insuficiência respiratória, que é consequência do desenvolvimento de fibrose pulmonar e da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que é a principal causa de mortalidade desse vírus. Após a ligação do SARS-CoV-2 à enzima conversora de

angiotensina 2 (ACE-2), os vírus primeiro infectam as vias aéreas inferiores e induzem as citocinas inflamatórias.²

Os pacientes que adquiriram a COVID-19 apresentaram maior número de leucócitos e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas, com isso há um grande interesse no reaproveitamento ou reposicionamento de medicamentos para gerenciar a infecção por COVID-19, ou seja, a avaliação da utilidade de um medicamento para uma indicação diferente daquela para a qual foi comercializado. Um deles é a Azitromicina (AZ) que é um antibiótico do grupo dos macrolídeos.² Ela se liga à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo assim a tradução do RNAm, interferindo na síntese proteica das bactérias que prejudica o crescimento bacteriano.³ Devido a possíveis propriedades antivirais e anti-inflamatórias, a azitromicina foi um dos medicamentos utilizados para o tratamento da nova doença COVID-19.⁴

O vírus, utiliza-se de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), amplamente difundida nos pulmões, infectando assim as células do hospedeiros.⁵ A infecção pode causar uma resposta inflamatória exacerbada, com grande liberação de citocinas inflamatórias sendo que essa resposta pelo organismo é responsável pela maior gravidade da doença.⁶ Com isso, essa resposta ficou conhecida como “tempestade de citocinas”, e assim, a hipótese corrobora para que a azitromicina atuaria reduzindo a resposta inflamatória dos infectados, além de diminuir a carga viral da COVID-19.⁴

O uso de antibióticos na pandemia é inevitável, contudo, o uso exacerbado desses medicamentos é um fator que tem que ser questionado, pois trazem consigo o risco do aumento de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos utilizados.⁷ Por outro lado, a justificativa para este uso seria o fato da AZ ser um antibiótico com propriedades antivirais e anti-inflamatórias.⁴

Sendo assim, o objetivo deste estudo é investigar o uso da azitromicina na terapia de COVID-19, entender até que ponto é recomendado e as consequências do uso exacerbado desse fármaco.

MÉTODOS

O estudo foi estruturado na metodologia de uma revisão narrativa, a qual foi utilizado a base de dados PUBMED, para coleta de artigos científicos sobre o uso da

azitromicina na COVID-19. E foram utilizadas as palavras chaves “COVID-19”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Azithromycin”, “Therapeutics”, Treatment e “Therapy” de acordo com os descritores em ciência da saúde, associados aos operadores booleanos AND e OR. Os critérios de inclusão e exclusão estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão de estudos terapêuticos Azitromicina na COVID-19

Critérios	
Inclusão	Exclusão
1. Estudos que investiguem a eficácia da AZ na terapêutica de COVID-19	1. Estudos que não tenham a azitromicina como terapêutica para a COVID-19
2. Estudos do Tipo ECCR ou Revisões sistemáticas com meta-análise	2. Estudos que não sejam ECCR ou revisão sistemática com meta-análise

Fonte: Almeida de Melo ALF (2021)

Foi priorizada para esse estudo a coleta de artigos do tipo Ensaio Clínico Controlado e Randomizado (ECCR) e Meta-análises, selecionados a partir de 2019. Esses artigos teriam que demonstrar a eficácia da azitromicina contra a COVID-19 e se existe ou não a relação de resistência bacteriana. Assim, um compilado de 27 artigos foram encontrados, os quais foram selecionados 5 artigos dentre eles 4 ECCRs e 1 meta-análise para a construção desse estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações dos principais estudos sobre a terapêutica da Azitromicina na COVID-19 estão presentes na tabela 2.

Tabela 2: Principais estudos de terapêutica da Azitromicina na COVID-19

Autores	Título	Ano	Tipo do Estudo	Periódico
Furtado RHM et al [8]	Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial	2020	ECCR	Lancet
RECOVERY Collaborative Group [9]	Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	2021	ECCR	Lancet
Alexandre B Cavalcanti et al [10]	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19	2020	ECCR	The New England journal of medicine
PRINCIPLE Trial Collaborative Group [11]	Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial	2021	ECCR	Lancet
Thibault Fiolet et al [12]	Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis	2020	Meta-análise	Clin Microbiol Infect

Fonte: Almeida de Melo ALF (2021)

O estudo realizado por Furtado RHM et al,⁸ contou com 447 pacientes, sendo 397 confirmados com COVID-19, comparando o tratamento usual utilizado no Brasil isolado e o tratamento usual com a adição da azitromicina. Assim, 214 participantes utilizaram azitromicina e 183 foram do grupo controle. Não ocorreu diferença significativas em ambos os grupos, portanto a azitromicina não melhorou os resultados clínicos dos pacientes analisados.⁸

O ECCR realizado pelo grupo RECOVERY,⁹ destinou 2.582 pacientes aleatoriamente para o grupo azitromicina e 5181 foram destinados aleatoriamente para o tratamento usual, sendo a idade média dos pacientes hospitalizados de 65,3 anos de idade. O desfecho do estudo conclui que, a azitromicina não é ideal para o tratamento da COVID-19, pois ela não reduziu a mortalidade dos pacientes no estudo, o estudo também

não apresentou diferenças significativas em relação aos efeitos adversos, assim seu uso deve ser restrito a pacientes que possuem infecção bacteriana confirmada.⁹

AB Cavalcanti et al,¹⁰ conduziu um estudo com 667 participantes, dos quais 504 foram confirmados, comparando os grupos intervenção hidroxicloroquina e hidroxicloroquina com adição da azitromicina com o grupo controle que utilizou o tratamento padrão. Ao final do estudo, o grupo intervenção não apresentou diferenças significativas do grupo controle.¹⁰

O grupo Principle,¹¹ realizou um ECCR com 2.265 participantes que foram de maneira aleatória designados, 540 para azitromicina mais cuidados habituais, 875 apenas para cuidados habituais, e 850 para outras intervenções. Então, o estudo demonstrou que não ocorreram diferenças significativas nos resultados clínicos dos grupos. O estudo ainda conclui que o uso inadequado de antibióticos durante a pandemia pode elevar o risco de aumento de resistência bacteriana, e o uso da azitromicina aumentou durante a atual crise sanitária.¹¹

A meta-análise resumiu o resultado de 25 estudos sobre a hidroxicloroquina com ou sem azitromicina, sendo que a hidroxicloroquina isolada não aumentou a mortalidade, porém a hidroxicloroquina com azitromicina associada aumentou a mortalidade significativamente.¹² A maior mortalidade da combinação entre hidroxicloroquina com azitromicina, deve-se ao efeito adverso cardiotoxico presente nesses medicamentos, assim quando são utilizados juntos ocorre potencialização desse efeito e gerando questionamentos sobre a eficácia de seu uso.²

A AZ é um antibiótico da classe dos macrolídeos de amplo espectro, é utilizado principalmente em infecções entéricas, respiratórias, geniturinárias e o mecanismo de resistência bacteriano por trás desse fármaco está relacionado a um sistema de bomba de efluxo. Muitos estudos mostram uma forte relação entre a resistência a macrolídeos e a um uso prévio de azitromicina, aumentando a chance do paciente em alojar cepas resistências por vários meses, além de estar sujeito a um aumento considerável de chance de reinfecção.¹³ Ademais, o tratamento a longo prazo com AZ em enfermos com doenças pulmonares crônicas aumentou a chance de resistência microbiana de 2 a 7 vezes em relação a um tratamento com placebo, enfatizando a ideia de que o tratamento por um período de tempo considerável com AZ contribui para um desenvolvimento de resistência bacteriano.¹⁴

A infecção viral do SARS-CoV-2 provoca inflamação e dano tecidual em casos moderados e graves, principalmente em vias respiratórias associado a pneumonias, predispondo a coinfeções, o que aumenta a gravidade e mortalidade da doença.^{1,6} A taxa de coinfeção entre a COVID-19 e outros patógenos como bactérias respiratórias é desconhecido, e apesar da origem viral, muitos médicos estão utilizando a terapia antimicrobiana uma vez que tosse, febre e infiltrados radiológicos são características da pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, que requer tratamento com antibióticos, resultados da tempestades de citocinas, nesse contexto há uma urgência em identificar estratégias terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento da doença.^{1,2,4} A distinção entre coinfeção bacteriana adquirida após a confirmação de COVID-19 é essencial ao desenvolver políticas de prescrição de antibióticos. Embora qualquer paciente internado em um ambiente hospitalar seja vulnerável à infecção nosocomial, é fundamental observar a necessidade de antibioticoterapia a esses pacientes positivos para COVID-19.¹

Sendo assim, é possível que o uso exacerbado AZ sem eficácia no tratamento da COVID-19 esteja colaborando para o desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos.¹¹ Assim, são necessários mais estudos para investigar se ocorreu o surgimento de novas cepas bacterianas resistentes a antibióticos.¹⁴

Em relação aos efeitos adversos da AZ, os mais comuns são sintomas cefaleia, sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, flatulências e dispepsia; hepatite e insuficiência hepática.³ Além disso, os macrolídeos tem um efeito cardiotoxic, os quais aumentam o risco do prolongamento do intervalo QT e arritmias.¹⁶ Associado a hidroxicloroquina ou cloroquina, os efeitos cardiotoxicos podem ser potencializados.² Isso ocorre, pois a hidroxicloroquina e cloroquina possuem também como efeito adverso, o prolongamento do intervalo QT e arritmias.¹⁷

A tabela 3 demonstra os principais efeitos adversos encontrados nos ensaios clínicos utilizados para a revisão.

Tabela 3: Estudos e resultados sobre os efeitos adversos da azitromicina na terapêutica do COVID-19

Primeiro autor do ECCR	Efeitos Adversos
Furtado RHM et al [8]	As taxas de eventos adversos não tiveram diferenças significativas entre os grupos observados
RECOVERY Collaborative Group [9]	Não foi encontrado diferenças significativas de eventos adversos entre os grupos, porém houve uma notificação de reação adversa grave de colite pseudomembranosa possivelmente associada a AZ
Alexandre B Cavalcanti et al [10]	Maior frequência de prolongamento do intervalo QT e elevação das enzimas hepáticas nos grupos hidroxicloroquina sozinha ou associada a AZ
PRINCIPLE Trial Collaborative Group [11]	O estudo não relata possíveis eventos adversos presentes

Fonte: Almeida de Melo ALF (2021)

Os estudos não demonstraram maior frequência de efeitos adversos do fármaco AZ.^{8,9} Porém, quando associado a hidroxicloroquina, o risco de efeitos adversos aumenta, assim como sua mortalidade.^{10, 12}

A utilização de AZ durante a pandemia aumentou, e seu uso muitas vezes foi manuseada de maneira incorreta, visando reduzir a resposta inflamatória ou carga viral, porém os estudos demonstraram que fármaco não demonstra eficácia contra o coronavírus.¹¹ Assim, a AZ deve apenas ser utilizada quando existe suspeita de infecção bacteriana associada a COVID-19, como preconizado pelo consenso do tratamento farmacológico da COVID-19 das sociedades brasileiras de terapia intensiva, infectologia e pneumologia.¹⁵ Além disso, a combinação de AZ com hidroxicloroquina, deve ser evitada na COVID-19, devido ao aumento da mortalidade dos pacientes.¹²

As principais limitações desse estudo estão no fato de não se tratar de uma revisão sistemática, onde as fontes são completamente esgotadas, e na ausência de uma análise estatística dos ECCRs.

CONCLUSÃO

A presente revisão não encontrou benefícios da azitromicina na terapia da COVID-19. Seu uso não reduziu a mortalidade ou tempo de hospitalização.

Uma possível consequência do uso indevido de azitromicina contra a COVID-19, é o surgimento de novas cepas bacterianas resistentes aos macrolídeos. Contudo, é necessário mais estudo para avaliar se ocorreu um aumento significativo de novas cepas bacterianas resistentes.

A AZ quando associada a hidroxicloroquina apresentou maior risco para eventos adversos e mortalidade. Entretanto, quando utilizada isolada, não ocorreu diferenças significativas, entre os grupos, em relação aos eventos adversos.

Portanto, a AZ não deve ser utilizada para o tratamento da COVID-19, a não ser em casos que exista coinfeção bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Vellano PO; De Paiva MJM. O uso de antimicrobiano na COVID-19 e as infecções: o que sabemos. *Research, Society and Development* 2020 9(9), e841997245-e841997245.
2. 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.
3. Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2014;39:1-40
4. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2163.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27;12(4):372.
6. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):275-299.
7. Yam ELY. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *J Travel Med.* 2020 Sep 26;27(6):taaa098

8. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, Zampieri FG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):959-967.
9. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):605-612.
10. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2041-2052.
11. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063-1074.
12. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):19-27.
13. Seabra G, Ventura Mendes RF, Dos Santos Amorim LFV, Peregrino IV, Branquinha MH, Dos Santos ALS, Nunes APF. Azithromycin Use in COVID-19 Patients: Implications on the Antimicrobial Resistance. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(8):677-683.
14. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf*. 2020 Aug;43(8):691-698.
15. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Jun;32(2):166-196.
16. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, Cox CD, Perez-Verdia A, Panikkath R, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther*. 2014 Feb;32(1):19-25.

17. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1;5(9):1067-1069.