

Perfil de Segurança e Eficácia Clínica da Azitromicina no Tratamento da COVID-19: Revisão da Literatura

Safety Profile and Clinical Efficacy of Azithromycin in treatment of COVID-19: a Review

Perfil de Seguridad y Eficacia Clínica de la Azitromicina en el Tratamiento de la COVID-19: Revisión de la Literatura

Anna Clara **CACHONI**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-3978-9363>

Micael Borges **CADARI**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-4004-7458>

Geovana **VIEIRA**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-3332-9147>

Amanda Paino **SANT'ANA**
Faculdade de Odontologia de Araçatuba- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-3356-414X>

Juliana **ZORZI-COLÉTE**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0001-9957-2073>

João Lopes **TOLEDO NETO**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-9941-3336>

Gabriel **MULINARI-SANTOS**
Curso de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4489-6868>

Resumo

Os protocolos medicamentosos para o tratamento de uma doença são definidos com base em grandes estudos e comparações a cerca de diferentes medicamentos e seu mecanismo de ação. A necessidade emergencial de um protocolo para o tratamento da Covid-19 instaurou divergências entre os pesquisadores na defesa ou não de se utilizar alguns antimicrobianos. Essa revisão de literatura se baseou em 37 artigos publicados no período de 2015 a 2021 a respeito do uso da Azitromicina e sobre a Covid-19. Apesar de apresentar boa atividade antiviral e imunomoduladora, a Azitromicina ainda não apresenta comprovações clínicas bem estabelecidas quanto ao sucesso no combate ao vírus Sars-CoV-2, e o risco-benefício deve ser melhor avaliado.

Descritores: Azitromicina; Infecções por Coronavírus; Revisão.

Abstract

Drug protocols for the treatment of a disease are defined based on large studies and comparisons about different drugs and their mechanism of action. The emergency need for a protocol for the treatment of Covid-19 created differences among researchers in the defense or not of using some antimicrobials. This literature review was based on 37 articles published from 2015 to 2021 on the use of Azithromycin and on Covid-19. Despite having good antiviral and immunomodulating activity, Azithromycin still does not have well-established clinical evidence as to its success in combating the Sars-CoV-2 virus, and the risk-benefit should be better evaluated.

Descriptors: Azithromycin; Coronavirus Infection; Review.

Resumen

Los protocolos de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad se definen en base a grandes estudios y comparaciones sobre diferentes medicamentos y su mecanismo de acción. La necesidad de emergencia de un protocolo para el tratamiento de Covid-19 creó diferencias entre los investigadores en la defensa o no del uso de algunos antimicrobianos. Esta revisión de la literatura se basó en 37 artículos publicados entre 2015 y 2021 sobre el uso de azitromicina y Covid-19. A pesar de tener una buena actividad antiviral e inmunomoduladora, la azitromicina todavía no tiene evidencia clínica bien establecida de su éxito en la lucha contra el virus Sars-CoV-2, y se debe evaluar mejor el riesgo-beneficio.

Descriptores: Azitromicina; Infecciones por Coronavirus; Revisión.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, mais conhecido como Coronavírus, é o vírus responsável pela infecção do COVID-19 e ocasiona a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG – *Severe Acute Respiratory Syndrome* – SARS), com alto índice de transmissão e patogenicidade¹. Por esse fato, foram desenvolvidas várias formas emergenciais para se tratar a doença² gerando uma grande disputa entre os defensores da abordagem conservadora, que defendem o não uso de medicamentos como prevenção à infecção por COVID-19, e os opositores à abordagem, adeptos ao uso do tratamento precoce.

Duas vertentes foram formadas: um perfil risco-benefício, baseado apenas na comprovação científica, e uma abordagem não

conservadora, onde novos tratamentos são propostos mesmo sem fortes evidências científicas, com base na intuição clínica ou em achados *in vitro*³. Uma das opções propostas é o uso de antivirais ou moduladores da função imune como Lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina/cloroquina, remdesivir, ivermectina, corticosteroides; foram estudados Nacinibina/aduxinib, aduxinibe e baribinra que, segundo o mesmo artigo, apresentaram resultados conflitantes².

Estudos recentes apontam os efeitos colaterais da Hidroxicloroquina, a exemplo de risco cardíaco significativo e reação adversa cutânea grave ocasionada pelo medicamento ou eritema pustular generalizado⁴. Apesar das divergências de pensamentos e ideologias sobre a Azitromicina, uma terapia potencial foi

proposta para o tratamento da pneumonia SARS-CoV-2, dada sua atividade antiviral⁵ e imunomoduladora², sendo um medicamento seguro e conhecido. No entanto, seu papel no tratamento de COVID-19 permanece ainda sem fortes comprovações².

O presente trabalho, com base nas informações apresentadas, teve como objetivo o levantamento bibliográfico da importância do conhecimento sobre o medicamento indicado a cada patologia e seu possível efeito controverso, também faz arranjo a utilização de maneira equivocada no enfrentamento da doença do COVID-19 e as consequências ao paciente medicado.

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho foi produzido através da revisão de literatura nas bases Google Acadêmico, Pubmed e SciELO, e teve como tema central: "Azitromicina relacionada à Covid-19", nas seguintes subdivisões: "Azitromicina: atuação medicamentosa"; "Uso de fármacos previamente a uma patologia"; "Associação positiva da Azitromicina pós diagnóstico do Covid-19" e "Importância do conhecimento do mecanismo de ação dos medicamentos". Ademais, as buscas se basearam em palavras chaves como: "Azithromycin and COVID-19", "Associação positiva da Azitromicina pós diagnóstico do Covid-19", "signs and symptoms caused by COVID-19", "Hydroxychloroquine and Azithromycin COVID-19", "SARS-CoV-2", "Azithromycin" e "Azithromycin pneumonia".

Os artigos tiveram como base descritores criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido (http://decs.bvs.br/homepage.htm) a partir do MeSH - *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine* (NLM), que permite a terminologia em comum em português, inglês e espanhol. Estes métodos de procura levaram a dados de artigos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os critérios de inclusão dos artigos selecionados para a presente pesquisa foram: artigos publicados em revistas e jornais indexados nas bases de dados citadas acima; artigos publicados no idioma inglês; artigos publicados no período do ano de 2015 a 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir de uma revisão de literatura composta por 37 artigos, 19 deles foram selecionados com o objetivo de informar e enfatizar aos profissionais da saúde e a população, o uso da azitromicina de forma equivocada contra o SARS-CoV-2.

○ *Azitromicina: atuação medicamentosa*

A azitromicina, antibiótico do grupo dos

macrolídeos, foi a terapia proposta para o tratamento da pneumonia SARS-CoV-2 devido sua atividade antiviral e imunomoduladora. Atuando em diferentes pontos do ciclo viral, seu papel no tratamento de COVID-19 ainda não demonstra evidências clínicas bem estabelecidas². A associação da azitromicina com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, como hidroxiclороquina/cloroquina, vem sido recomendada em pacientes com COVID-19. Eles apresentam riscos e benefícios, sendo o maior efeito adverso do uso concomitante dos dois medicamentos a cardiotoxicidade².

Segundo um estudo não randomizado, realizado em Marselha na França, evidências apontaram que a hidroxiclороquina (HQC) isolada ou associada com a azitromicina, apresentou uma redução na carga viral em pacientes infectados. De acordo com os resultados, a HQC é responsável pela redução da carga viral e a AZ um complemento a ela, chegando a uma conclusão de que a HCQ com AZ foi potencialmente eficaz na redução da transmissão e na terapia do COVID-19⁵.

O SARS-CoV-2 apresentou um local de clivagem semelhante à furina na proteína spike, ou seja, a redução na ativação das furinas pela azitromicina pode prevenir a entrada do SARS-CoV-2 nas células epiteliais humanas². Apesar da atuação da azitromicina na ligação do SARS-CoV-2 ao sistema respiratório celular², seu acúmulo intracelular pode ser prejudicial, como o aumento no pH que interfere na rede trans-Golgi (TGN) e as funções do lisossoma².

○ *Uso de fármacos previamente a uma patologia*

A evidência científica é capaz de confirmar que os benefícios de um tratamento superam os riscos. Por esse motivo, os ensaios clínicos podem ser difíceis de planejar, implementar e gerar as evidências suficientes em um curto espaço de tempo³. Na fase inicial do COVID-19, a azitromicina, ou combinada com hidroxiclороquina, pode reduzir a necessidade de hospitalização ou o tempo de recuperação clínica².

A azitromicina é um dos antibióticos mais usados nos Estados Unidos, classificada como macrolídeo semissintético. Ela é administrada sozinha ou em combinação com outros antibióticos para tratar Infecções bacterianas comuns, incluindo infecções respiratórias, doenças sexualmente transmissíveis, infecções do trato urinário e infecções não complicadas da pele e tecidos moles⁶. No ano de 2012, o FDA (Food and Drug Administration)⁷ divulgou uma declaração para alertar os profissionais de saúde sobre o potencial prolongamento do

intervalo QT induzido pela azitromicina.

O intervalo QT é a medida de tempo entre o início da onda Q e o final da onda T no ciclo elétrico do coração⁸. O intervalo QT representa a despolarização e repolarização dos ventrículos. Com base nas estimativas de estudos de base populacional. Os valores considerados normais para esse intervalo são <430 ms para homens e <450 ms para mulheres. Se o intervalo QT for >500 ms ou o prolongamento do intervalo QT for >60 ms, é comumente considerado um sinal de risco cardíaco aumentado⁹.

Os intervalos QT prolongados são relatados como associados a vários fatores de risco clínicos, como idade avançada¹⁰, sexo feminino, disfunção hepática e renal, distúrbio eletrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), bradicardia e uso concomitante de diuréticos ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT¹¹. As drogas associadas ao prolongamento do intervalo QT incluem drogas antiarrítmicas, antipsicóticos, antidepressivos, antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina) e outros⁹.

Como dito, a interação droga-droga também pode ser uma explicação para intervalo QT prolongado. Quando as azitromicinas são administradas com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, podem inibir as enzimas CYP e reduzir o metabolismo de outros medicamentos, formando um complexo CYP inativo¹⁰. As enzimas CYP são uma superfamília da proteína envolvida na síntese e no metabolismo das drogas, toxinas e componentes celulares normais também chamadas de citocromo (CYP) P450.

Revisões apontam que o prolongamento QT não pôde ser associado apenas ao uso de azitromicina e levofloxacina nos estudos clínicos revisados^{12,13} e estudos observacionais. No entanto, os riscos aumentados também podem ser explicados por outros fatores, como condições coexistentes, uso concomitante de medicamentos ou limitação dos desenhos dos estudos. Outros medicamentos como Hidroxicloroquina, não mostram eficácia quando usados sem apresentar sintomas⁴. Por fim, a hidroxicloroquina aparenta ser o principal causador da toxicidade cardíaca e não a azitromicina por si só².

○ *Associação positiva da Azitromicina pós-diagnóstico do Covid-19*

O diagnóstico precoce, a quarentena e os tratamentos de suporte são essenciais para combater o vírus, no entanto as opções terapêuticas são limitadas¹⁴. Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite

reumatoide demonstrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias com associação de Hidroxicloroquina + Azitromicina versus Hidroxicloroquina + Amoxicilina¹⁵. Em relação a esses desfechos cardiovasculares, outros cinco estudos¹⁶⁻¹⁹ mostraram também relação negativa ao paciente com um prolongamento no intervalo QT ao usar essa associação dos dois primeiros medicamentos citados²⁰.

Um estudo de Coorte única utilizou Hidroxicloroquina associado a Azitromicina em 84 pacientes; 30% desses apresentaram um aumento no QTc em mais de 40ms. Do total, 11% aumentou para > 500ms, representando alto risco de arritmias cardíacas²¹. Um relato de caso²³ observou uma paciente com 72 anos com fibrilação atrial recebendo HC + AZ; no segundo dia (da primeira dose do medicamento) apresentou arritmias cardíacas²¹. No entanto, depois de tratada, o tratamento seguiu com os medicamentos prescritos e a QTc voltou à estabilidade²².

Em contrapartida, uma coorte única feita com 80 pacientes, diagnosticados com o Covid-19 pós-tratamento com Hidroxicloroquina 200mg associada a azitromicina, observou uma queda rápida da carga viral nasofaringe com 83% de negativos no 7º dia e 93% no 8º dia²³. Com base nesses estudos e diversas controversas por ser uma doença recente, não é possível dizer com convicção que o uso de Hidroxicloroquina e azitromicina tem apenas resultados positivos acerca da doença. Apesar de a azitromicina ser usada para o combate da pneumonia²⁴ ela traz consequências negativas aos indivíduos com o vírus Sars-Cov-2¹⁵.

○ *Importância do conhecimento do mecanismo de ação dos medicamentos*

Os medicamentos e opções terapêuticas foram divulgados e ansiosamente testados para auxiliar a população. No entanto, assim como a azitromicina apresenta medidas eficazes contra a infecção aguda pulmonar, é necessário atenção² em razão de seu perfil de segurança, podendo prolongar o intervalo QT²⁰.

Cabe ao médico o conhecimento e indicação dos medicamentos para cada paciente^{25,26}. Para Mégarbane, há que se ter cautela e assegurar-se de estudos randomizados com poder adequado, evitando-se a prescrição abusiva e não regulamentada de medicamentos²⁷.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos conclui-se que a azitromicina apresenta propriedades antivirais e imunomoduladoras que podem ser de interesse no tratamento da

COVID-19, no entanto, apesar de ser uma terapia promissora, há uma escassez de dados e comprovações clínicas de seu uso no COVID-19, já que é uma patologia recente que traz controvérsias até quanto aos seus sintomas. Este macrolídeo tem sido administrado principalmente com hidroxicloroquina, que demonstrou não trazer benefícios no tratamento da pneumonia por SARS-CoV-2.

As implicações potenciais desses resultados são muitas, considerando a sobrecarga de pacientes a que os hospitais foram submetidos e arritmias cardíacas com o prolongamento do intervalo QT. Drogas antivirais continuam a ser estudadas no tratamento da COVID-19 para que haja uma perspectiva de segurança quanto à sua indicação. No entanto, uma consideração cuidadosa de risco-benefício é necessária, bem como um monitoramento e acompanhamento estritos de eventos adversos potenciais que os medicamentos podem causar.

REFERÊNCIAS

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8
2. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(2):147-63.
3. 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;43(8)691-98.
4. Schwartz RA, Suskind RM. Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. *Dermatol Ther.* 2020;e13785
5. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):201-11.
6. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S et al. Cardiac risks associated with antibiotics: Azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):295-303.
7. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. *Drug safety communications.* 2013.
8. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Eletrocardiol.* 1997;2(2):177-94.
9. Mazzanti A, Napolitano C, Priori SG. Risk Stratification in the Long QT Syndrome. *Card Electrophysiol Clin.* 2012;4(1):53-60.
10. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation. *Circulation.* 2010;121(8):1047-60.
11. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Therapeutic advances in drug safety review drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241-53.
12. Hache G, Rolain JM, Gautret P, Deharo JC, Brouqui P, Raoult D et al. Combination of hydroxychloroquine plus azithromycin as potential treatment for COVID-19 patients: safety profile, drug interactions, and management of toxicity. *Microb Drug Resist.* 2021;27(3):281-90.
13. Otter JA, Yezli S, Salkeld JAG, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control.* 2013;41(5):S6-11.
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
15. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H et al. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e698-711.
16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;3(4):e208857.
17. Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J et al. Inpatient use of ambulatory telemetry monitors for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and/or azithromycin. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2992-93.
18. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384.
19. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the coronavirus disease 2019 pandemic: Implications for qt interval monitoring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e017144.

20. Stein C, Falavigna M, Marcolin oMAZ, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY et al. Associação hidroxiclороquina/clороquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/02/associacao-hidroxiclороquina-clороquina-eazitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>.
21. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E et al. Tricuspid regurgitation and long term clinical outcomes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;21(2):157-65.
22. Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Heart Rhythm Case Rep. 2020;6(5):241-43.
23. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.
24. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. JAMA. 2014;311(21):2199-208.
25. Bela M. Governo insiste em cloroquina e programa compra de dez toneladas de matéria-prima por R\$ 30 milhões. [s.d.]. Disponível em: <<https://blogs.oglobo.globo.com/bela-megale/post/governo-insiste-em-cloroquina-e-programa-compra-de-dez-toneladas-de-materia-prima-por-r-30-milhoes.html>>27.
26. Batista EL. Cientistas alertam para riscos ambientais de uso em excesso do “kit Covid”. 2021. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2021/02/cientistas-alertam-para-riscos-ambientais-de-uso-em-excesso-do-kit-covid.shtml>>
27. Mégabarne B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(1):70-1.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Gabriel Mulinari-Santos

Curso de Odontologia , Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Norte do Paraná – UENP, 86400-000 Jacarezinho – PR, Brasil
E-mail: mulinaridossantos@gmail.com

Submetido em 22/11/2021

Aceito em 18/01/2022