ARTIGO DE REVISÃO

VANZELER, Maria Luzinete Alves ^[1], DIAS, Fernanda Ferreira ^[2], ANDRADE, Fabiula ^[3], SOARES, Iris Alvina Guarim ^[4], SÁVIO, Keithiany Caroline dos Santos ^[5], GONÇALVES, Laís Santana ^[6], PAES, Melissa Ramos Santos ^[7]

VANZELER, Maria Luzinete Alves. Et al. Utilização De Azitromicina Para O Tratamento Da Covid-19: Uma Visão Crítica. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 04, Vol. 09, pp. 05-21. Abril de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/utilizacao-de-azitromicina>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/utilizacao-de-azitromicina

Contents

- RESUMO
- 1. INTRODUÇÃO
- 2. METODOLOGIA
- 3. DESENVOLVIMENTO
- 3.1 HISTÓRICO E EMPREGO TERAPÊUTICO
- 3.2 FARMACOLOGIA
- 4. POSICIONAMENTO DAS ENTIDADES MÉDICAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS
- 5. POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS DA AZT NO TRATAMENTO DA COVID-19
- 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS
- REFERÊNCIAS

RESUMO

O presente artigo tem por objetivo compreender as propriedades farmacológicas da AZT e analisar possíveis motivos de sua utilização no tratamento do COVID-19 isoladamente ou associado com cloroquina (CQ) ou com hidroxiclороquina (HCQ). Para isso foi feita uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *US National Library of Medicine (PUBMED)* e *ScienceDirect*. No estudo foi reunido dados sobre a farmacologia da Azitromicina (AZT), seu histórico, seus usos, destacando as

pesquisas realizadas em 2020 com essa droga para o tratamento da COVID-19. Cabe salientar que a AZT é um antibiótico da subclasse dos macrolídeos com variado emprego farmacoterapêutico, especialmente no tratamento de infecções bacterianas, respiratórias, geniturinárias e entéricas. Durante a pandemia pelo SARS-COV-2, a AZT associada à HCQ foram cogitadas para o tratamento da doença devido aos seus resultados *in vitro*. Houve muito debate quanto ao uso da combinação dessas drogas e antes mesmo dos resultados dos estudos clínicos serem publicados o Ministério da Saúde já fez recomendações quanto ao uso desses fármacos para tratar a COVID-19. Organizações de saúde nacionais e internacionais foram mais cautelosas e ressaltaram a falta de evidências científicas para esse uso. As informações colhidas nesta revisão da literatura, sugerem que a administração de AZT ou AZT associada com HCQ ou CQ não se mostrou eficaz no tratamento de pacientes COVID-19 tanto para caso leves como para casos moderados ou graves.

Palavras-chave: Azitromicina, Utilização, COVID-19, Farmacologia.

1. INTRODUÇÃO

A azitromicina (AZT) é um antibiótico da subclasse dos macrolídeos com variado emprego farmacoterapêutico, especialmente no tratamento de infecções bacterianas, respiratórias, geniturinárias e entéricas. Seu nome químico é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A, apresenta peso molecular de 749,0 e é obtida a partir da adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A, distinguindo-se desta por seu espectro de ação mais amplo, maior meia-vida, boa tolerância oral e baixa toxicidade (ASTRO, 2015; MATZNELLER et al., 2013).

A principal atuação da AZT é bacteriostática, ou seja, age impedindo a multiplicação da bactéria. Entretanto, alguns estudos apontam que, além da atividade antimicrobiana, os macrolídeos apresentam propriedades anti-inflamatórias e antivirais, estando entre os fármacos de ação imunomoduladoras em várias doenças respiratórias (JOHNSTON, 2006).

Durante a pandemia do Covid-19, a AZT se tornou objeto de discussões acerca de seu uso, especialmente quando associado hidroxicloroquina (HCQ), para o tratamento da SARS-CoV-2. A AZT adquiriu grande destaque após a publicação de um estudo francês

"Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial" de Gautret et al., (2020), mesmo com duras críticas, no qual constava o feito de zerar a carga viral de pacientes acometidos pela doença através do uso combinado desses medicamentos. A partir daí, instituições de saúde passaram a utilizar esses fármacos em ensaios clínicos com pacientes acometidos pela COVID-19, inclusive no Brasil (BRASIL, 2020a).

As decisões favoráveis à aceitação terapêutica da AZT para o combate do SARS- CoV-2 foram baseadas em estudos *in vitro* como os de Poschet et al., (2020). Ainda que tenham apresentado bons resultados para redução da carga viral, diversos e recentes trabalhos clínicos não comprovaram essa eficácia, e seu uso em doenças respiratórias como a COVID-19, pretendendo alcançar uma ação imunomoduladora, ainda é controverso (CAVALCANTI et al, 2020; ROSENBERG et al, 2020; MAGAGNOLI et al, 2020)

Ademais, a AZT costuma apresentar efeitos colaterais de intensidade leve a moderada. Entretanto, alguns estudos apontam para possíveis efeitos cardiovasculares, visto que os antibióticos macrolídeos prolongam o intervalo QT, podendo causar distúrbios na ritmicidade cardíaca (ASTRO, 2015). Além disso, esse fármaco também pode ter efeitos hepatotóxicos, portanto, o uso desse medicamento deve ser bem ponderado, especialmente no tratamento da COVID-19 (OLRY et al, 2020). Neste sentido o objetivo deste artigo foi realizar um estudo descritivo buscando informações a respeito das propriedades farmacológicas da AZT, tais como emprego terapêutico, eficácia e efeitos colaterais, bem como esclarecer os motivos para seu uso no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 tanto como medicamento único, como em associação com CQ ou com HCQ.

2. METODOLOGIA

Com o propósito de compreender as propriedades farmacológicas da AZT, e analisar possíveis motivos de sua utilização no tratamento do Covid-19 foi efetuada uma revisão das publicações na área de saúde por meio de pesquisa na base de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *US National Library of Medicine (PUBMED)* e *ScienceDirect*. Para a busca foram utilizados os seguintes descritores: *"Azithromycin"*, *"Utilization"* *"COVID-19"* e *"pharmacology"* e seus respectivos em português. O período da pesquisa foi de 1997 a 2021,

este recorte temporal foi operado devido ao fato de que este trabalho também visa compreender as propriedades já conhecidas da azitromicina, entretanto, a grande maioria dos artigos utilizados são de períodos recentes, visto que, durante a pandemia, muitos estudos sobre o tema foram realizados posto que até a presente data a grande maioria da população mundial ainda não recebeu a vacina e a busca por tratamento efetivo ainda se faz necessária. Ademais, foram aplicados filtros de linguagem, para se obter apenas publicações em português, inglês e espanhol.

Para a construção do presente trabalho, a seleção dos artigos se deu em três etapas. Na primeira, 833 publicações foram selecionadas a partir da identificação dos descritores de assunto, já mencionados anteriormente; na segunda, realizou-se a leitura de títulos e resumos do material encontrado e a seleção daquilo que estava em concordância com o propósito do trabalho; na terceira, fez-se uma pré-análise, com leitura dos artigos selecionados, sendo utilizados, por fim 52 referências.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 HISTÓRICO E EMPREGO TERAPÊUTICO

A AZT é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, derivados semissintéticos de eritromicina, diferindo desta pela adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina (ASTRO, 2015). Esta modificação melhorou a estabilidade em meio ácido e a penetração tecidual e ampliou o espectro de atividade e proporcionou uma meia-vida tecidual prolongada que permite diminuição da dose durante o tratamento, sendo um antibiótico com variado emprego farmacoterapêutico, principalmente no tratamento de infecções bacterianas respiratórias, entéricas e geniturinárias (BAKHEIT et al, 2014).

A rápida disseminação da doença causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2) entre países e comunidades, resultante da alta transmissibilidade viral, associada à inexistência de vacinas e antivirais específicos eficazes para a prevenção e tratamento da doença, torna as intervenções não farmacológicas as opções mais eficientes para a mitigação e controle da COVID-19 em nível local e global.

Nesse contexto, em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou a pandemia do COVID-19, momento esse em que a epidemia, que teve início na China, já estava presente em mais de cem países, alcançando, em janeiro de 2021, o patamar de 1.940.352 mortes no mundo (WHO, 2021).

Diante do aumento crescente de infectados e de óbitos em decorrência das complicações da doença, alguns medicamentos foram testados, com destaque para a utilização da AZT no tratamento dos pacientes, sendo alvo de inúmeros estudos sobre seu uso.

Nesse sentido, importante mencionar que o reposicionamento de drogas antigas e já utilizadas para o tratamento antiviral é uma boa estratégia, por já serem conhecidos os efeitos colaterais, dosagem, interações com outros medicamentos e o perfil de segurança (GAUTRET et al, 2020). Assim, alguns estudos sugeriram um efeito sinérgico da combinação de HCQ e AZT, sobretudo porque este macrolídeo demonstrou ser ativo *in vitro* contra os vírus Zika e Ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes que sofrem de infecção viral (GAUTRET et al, 2020), bem como um regime de combinação da AZT com a cloroquina (CQ) tem sido utilizado no tratamento da malária em casos resistência à cloroquina, e também tem sido relatada uma sinergia desse efeito *in vitro* (COOK et al, 2006).

A AZT age predominantemente como bacteriostática, impedindo a multiplicação do microorganismo. Contudo, durante a pandemia do COVID-19, tem sido alvo de inúmeros debates e polêmicas, sobretudo na hipótese de seu uso associado com a HCQ em razão de efeitos antivirais detectados *in vitro* (CAVALCANTI et al., 2020).

Primordialmente, a AZT é indicada no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, infecções da pele e tecidos moles, otite média aguda, infecções do trato respiratório superior, incluindo sinusite e faringite/tonsilite (ASTRO, 2015).

Também é utilizada na febre tifoide leve ou moderada devido a organismos resistentes a múltiplos antibacterianos, no tratamento ou profilaxia da infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com AIDS (BAKHEIT et al, 2014), além da uretrite não gonocócica não complicada presumidamente causada por *C. trachomatis* e na prevenção de endocardite bacteriana em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos que estão em alto risco

de endocardite, coqueluche, infecções micobacterianas, para pacientes alérgicos a agentes β -lactâmicos (JOINT FORMULARY COMMITTEE, 2009; MORENO et al, 2009).

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, especialmente durante a gravidez, quando as tetraciclinas são contraindicadas, a AZT tem sido usada em infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi* e granuloma inguinal ou linfogranuloma venéreo (ASTRO, 2015; BAKHEIT et al, 2014; MORENO et al, 2009). A AZT também tem sido estudada para tratamento de outras patologias para além de seus efeitos antimicrobianos, muitas ainda se encontram em fase de estudo, mas foram observados resultados positivos no tratamento da gastroparesia e da dismotilidade gastrointestinal (RANG e DALE, 2007; SWEETMAN, 2009), asma de início tardio (MOSHIREE et al, 2010), malária falciparum descomplicada, quando usada em combinação com artesunato ou quinina (CHINI et al, 2012), hiperplasia gengival, quando associada à ciclosporina, especialmente ao ser administrada no início do processo (GÓMEZ et al, 1997).

A fibrose cística com uso a longo prazo de AZT tem mostrado evidências de uma redução no declínio da função pulmonar e na taxa de exacerbação, provavelmente pela interrupção do crescimento biofilme *Pseudomonas aeruginosa* (HURT e BILTON, 2012). Além disso, o uso de AZT tem sido investigado na prevenção de doenças cardíacas isquêmicas, com base em uma ligação sugerida entre aterosclerose e infecção por *Chlamydophila pneumoniae*. Apesar de resultados preliminares de alguns estudos pilotos terem sido promissores, estudos de longo prazo em grande número de pacientes foram frustrantes, não diminuíram os eventos isquêmicos e nem proporcionaram benefício clínico (MORENO et al, 2009; NOEDL et al, 2006). A AZT também tem sido estudada para tratamento da COVID - 19, tanto por seus efeitos antibióticos quando pacientes apresentam infecção bacteriana, como também por seus possíveis efeitos antivirais.

3.2 FARMACOLOGIA

Em relação as propriedades farmacocinéticas da AZT que incluem absorção, distribuição e eliminação. Após a administração oral em humanos, a AZT é amplamente distribuída pelo corpo, possuindo biodisponibilidade aproximada de 37%, podendo ter sua biodisponibilidade

reduzida em 50% quando administrada sob a forma de cápsulas e após uma refeição substancial. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2 a 3 horas (BAKHEIT et al, 2014; MORENO et al, 2009).

A AZT possui a distribuição extensiva nos tecidos e altas concentrações de medicamentos no interior das células (incluindo fagócitos), tendo como consequência concentrações muito maiores de droga em tecidos ou secreções em comparação com concentrações simultâneas de soro. Em modelos experimentais animais, maiores concentrações de AZT são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados, tendo como resultado concentrações elevadas de AZT sendo liberadas para os locais de infecção (BAKHEIT et al, 2014; MORENO et al, 2009; ASTRO, 2015).

Quando administrada oralmente, a AZT é absorvida rapidamente e distribuída amplamente por todo o corpo, com exceção do cérebro e fluido cefalorraquidiano (BAKHEIT et al, 2014; MORENO et al, 2009). Os níveis de AZT nos tecidos é de até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma, segundo estudos de farmacocinética em humanos. (YANG et al, 2009; ASTRO, 2015)

Os macrolídeos, classe à qual pertence a AZT, expressam sua atividade como antibióticos ligando-se ao RNAr 23S da subunidade ribossômica 50S dos microorganismos bloqueando a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação (ASTRO, 2015; MATZNELLER et al, 2013). As células são consideravelmente mais permeáveis à forma ionizada da droga, o que provavelmente explica o aumento da atividade antimicrobiana no pH alcalino.

Alguns estudos apontaram que, além de sua atividade antimicrobiana de impedir uma superinfecção bacteriana, atenuando assim uma infecção viral causada pelo SARS COV-2, os macrolídeos apresentam propriedades anti-inflamatórias e antivirais (JOHNSTON, 2006).

Nesse sentido, quanto ao mecanismo de ação antiviral, observa-se a recorrente associação da AZT com a HCQ devido ao fato de agirem de forma semelhante, realizando a chamada “interação medicamentosa”, que, nesse caso, potencializa o efeito dos medicamentos em combate ao COVID-19. Alguns estudos afirmam ainda a sobreposição do modo de ação da AZT em relação a HCQ. Estudos afirmam que esses medicamentos causam a alteração do pH

dentro das organelas intracelulares, sobretudo no aparelho de Golgi. Desse modo, a diminuição da acidificação endossômica causa uma interferência na glicosilação do receptor ACE2 com a proteína S do vírus SARS COV-2, bloqueando a entrada e a disseminação viral (POSCHET et al, 2020).

Estudos anteriores mostraram a ação da AZT contra vírus causadores de surtos antecedentes como do Ebola e da Zika (ANDRIANI et al, 2020; GAUTRET et al, 2020). Além disso, esse fármaco demonstrou eficácia na prevenção da evolução para quadros mais graves de infecções virais do trato respiratório (BACHARIER et al, 2015; GAUTRET et al, 2020). Isso resulta de uma regulação positiva dos interferon (IFN) I e IFN III. (ANDREANI et al, 2020; LI, et al, 2019).

Ainda que in vitro a AZT tenha esse potencial de reduzir a carga viral do SARS COV-2, essa característica não permanece na prática (GAUTRET et al, 2020; TOURET et al, 2020). Estudos recentes em pacientes com COVID-19 apontam que o uso da AZT com HCQ não provocou melhora do estado clínico (CAVALCANTI et al, 2020). Entre esses estudos encontram-se o estudo de coorte retrospectiva com 1438 pacientes hospitalizados na região metropolitana de Nova York com tratamento incluindo a AZT em um grupo, a HCQ em outro e o terceiro sendo medicado por ambos os fármacos associados. Ao final, foi concluído que nenhuma das alternativas levou a melhora estatisticamente significativa nos quadros dos pacientes (ROSENBERG et al, 2020).

Outro estudo, desta vez realizado em diferentes centros médicos do Brasil, avaliou 504 pacientes cujos testes confirmaram a infecção pelo SARS COV-2. Neste também foi feita uma divisão em três grupos, sendo o primeiro de controle, o segundo foi medicado somente com hidroxiclороquina e o último usou a terapia associada de hidroxiclороquina com AZT e, novamente, não foi observado melhora do estado clínico dos pacientes com a medicação em relação ao grupo placebo (CAVALCANTI et al, 2020). Por fim, um relevante estudo realizado em diferentes centros médicos do Estados Unidos mostrou que, além de não causar melhora no estado clínico dos pacientes, a AZT e a HCQ ainda teve pouca ou quase nenhuma relevância na diminuição do risco de ventilação mecânica dos pacientes hospitalizados com COVID-19 (MAGAGNOLI et al, 2020).

Ademais, avalia-se essa classe de medicamentos como fármacos de ação imunomoduladora

em várias doenças respiratórias. Pesquisas afirmam que seus efeitos estão relacionados ao aumento da secreção de citocinas anti-inflamatórias da atividade dos neutrófilos através da inibição da sua migração para os sítios de inflamação, bem como na inibição da síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias (GOOD et al, 2012; ZAROGOULIDIS et al, 2012).

Nesse sentido, os estudos mostraram que essa ação imunomoduladora da AZT e HCQ ocorre durante a adesão celular, mais especificamente na inibição da molécula ICAM1 e elaboração de citocinas como as interleucinas (IL) – 6 e IL- 8 do rinovírus em células do epitélio pulmonar (JANG et al, 2006). Além disso, podem inibir a degranulação dos leucócitos, reduzir a inflamação eosinofílica, ativar a fagocitose dos macrófagos e aumentar o transporte mucociliar, diminuindo a produção de muco in vivo e in vitro (BARKER et al, 2015; BEIGELMAN et al, 2009; GOOD et al, 2012; ZAROGOULIDIS et al, 2012). Embora existam muitos estudos relacionados ao tema, a indicação da AZT para alcançar tais ações imunomoduladoras em resposta a infecções do SARS COV-2 ainda é um tanto controversa (JOHNSTON et al, 2006; SOUTHERN et al, 2012).

4. POSICIONAMENTO DAS ENTIDADES MÉDICAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS

As incertezas acerca do manejo dos pacientes na pandemia pelo SARS-COV-2 durante o ano de 2020 certamente foi algo muito debatido. Cogitou-se o uso de diversas drogas e protocolos para o tratamento e profilaxia da COVID-19 e estudos foram realizados para verificar a efetividade dessas terapias. Um dos medicamentos considerados foi a AZT, em muitos casos associada a HCQ e CQ. Embora não houvesse muitas evidências a favor dessas drogas, essa combinação foi recomendada pelo Ministério da Saúde (MS) em maio para pacientes adultos com casos de leves a graves, ressaltando a administração de maneira precoce, isto é, nos primeiros dias de sintomas (BRASIL, 2020a; UFRGS, 2020).

A Associação Médica Brasileira (AMB), publicou em março de 2020 um posicionamento acerca do uso da AZT+HCQ/CQ, salientando a falta de comprovação científica dessa conduta, visto que muitos dos estudos que estavam sendo conduzidos na época não tinham critérios científicos confiáveis por serem pesquisas parciais, não randomizadas ou in vitro. Além disso, é destacado nessa nota da AMB a consideração da autonomia médica, principalmente no que tange a condução dos casos graves e com risco de morte (AMB, 2020).

A colocação da Organização mundial de Saúde (OMS) sobre o assunto foi mais cautelosa, sendo manifestada no *“Interim Guidance”* em maio que a administração de drogas antivirais, imunomoduladoras, corticosteroides entre outras deveriam ser reservadas às pesquisas clínicas e que os dados disponíveis à época eram insuficientes e de baixa qualidade científica para se propor qualquer tipo de tratamento efetivo para a COVID-19. A OMS ressalta também que muitas dessas drogas, incluindo a combinação AZT+HCQ/CQ, possuem efeitos colaterais a serem considerados, portanto esse uso experimental pode ser prejudicial para alguns pacientes (WHO, 2020).

Já na segunda semana de junho o MS publicou uma nova nota informativa substituindo a de maio, defendendo ainda o tratamento precoce e indicando o uso da combinação AZT+HCQ/CQ para, além dos adultos, pacientes pediátricos e gestantes com casos leves, moderados ou graves (BRASIL, 2020b). No final do mês de junho, a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) divulgou seu posicionamento acerca da terapia medicamentosa precoce destacando que os estudos clínicos duplo-cegos e randomizados não mostraram benefícios do uso da HCQ/CQ, tampouco da AZT nos pacientes graves (SBI, 2020).

Quanto ao uso de AZT e outras drogas para profilaxia da COVID-19, essa prática é desencorajada pela SBI, pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e pela OMS. A SBPT se posicionou no final de junho alertando que não há evidências científicas que apoiem o uso de nenhum medicamento para impedir a instalação da doença. Ademais, a AZT é um fármaco antibiótico, assim, não há indicação para sua utilização em infecções virais, havendo a possibilidade de propiciar a seleção de cepas bacterianas resistentes (SBI, 2020; SBPT, 2020; NIH, 2020a).

Outrossim, a nível internacional, outras organizações de saúde como a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o Instituto Nacional de Saúde Norte-Americano (NIH), afirmam não haver um fármaco com comprovação científica de eficácia para tratar ou prevenir da infecção por SARS-COV-2 (CDC, 2020; NIH, 2020b; OPAS, 2020).

Os resultados de diversos estudos clínicos randomizados e duplo-cego foram tornados públicos ao longo do ano de 2020 e muitos desses apontaram para a ineficácia do tratamento com HCQ/CQ com ou sem AZT. Os estudos “Coalizão I” e “Coalizão II” realizados

por cientistas brasileiros e publicados em julho e outubro, respectivamente, não observaram diferenças na evolução clínica dos pacientes nos grupos que utilizaram um tratamento padrão, apenas HCQ/CQ ou AZT+HCQ/CQ (CAVALCANTI et al, 2020; FURTADO et al, 2020).

Desse modo, no final de 2020 a SBI divulgou o documento “Atualizações e Recomendações sobre a COVID-19” realçando não haver quaisquer tratamentos precoces até o momento para a doença e medicamentos sintomáticos poderiam ser prescritos quando fossem necessários. Logo após, a SBPT declarou apoio à SBI e ao seu posicionamento sobre a infecção pelo SARS-COV-2 (SBI, 2020; SBPT, 2020).

5. POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS DA AZT NO TRATAMENTO DA COVID-19

A AZT costuma, no geral, ser bastante tolerada pela maioria dos pacientes, sendo as reações adversas relatadas de leve a moderada intensidade. Os efeitos mais comuns afetam o sistema gastrointestinal, como a anorexia, dispepsia, náuseas e vômitos, flatulência, constipação, entre outros. Há relatos também de cefaleia, sonolência, tontura, artralgia, insônia, hepatite, hipotensão, prurido, anafilaxia, ansiedade, agitação, zumbidos, neutropenia transitória e trombocitopenia (ASTRO, 2015).

É importante ressaltar que a AZT foi cogitada como um dos possíveis tratamentos para a COVID-19, especialmente como profilaxia para infecções bacterianas secundárias. Muitos estudos clínicos foram realizados combinando a administração da AZT com a HCQ ou CQ para verificar a eficácia dessas drogas contra a infecção pelo COVID-19 (SULTANA et al, 2020; ZEQUIN et al, 2020).

Alguns fatores podem levar ao prolongamento do intervalo QT, um destes são medicações como a AZT, a HCQ e a CQ (REY et al, 2003; RAY et al, 2012; WU et.al, 2020;). A AZT tem como um de seus efeitos colaterais conhecidos alguns distúrbios da ritmicidade cardíaca. Incluem-se palpitações, arritmias, taquicardia ventricular e, mais raramente, o prolongamento do intervalo QT e de *Torsades de Pointes* (ASTRO, 2015). Além disso, tanto a HCQ quanto a CQ são reconhecidas como drogas cardiotoxícas, principalmente no uso prolongado destas (WHITE, 2007; ZEQUIN et al, 2020). Essa alteração do intervalo QT no uso dessas drogas se dá devido ao bloqueio do canal de potássio hERG, sendo que a combinação

da AZT+HCQ/CQ pode potencializar a inibição desses canais e levar a arritmias (ZEQUN et al, 2020).

O intervalo QT no eletrocardiograma compreende toda a atividade elétrica do coração, partindo da despolarização até a repolarização ventricular. Este valor oscila de acordo com a frequência cardíaca (FC), assim, é necessário corrigir essa medida de acordo com a FC, obtendo-se a medida do intervalo QT corrigido (QTc). O QTc é considerado normal quando na faixa de ≤ 440 ms para o sexo masculino e ≤ 460 ms para o sexo feminino (WU et al, 2020).

Outro ponto a se considerar é que a infecção pelo SARS-COV-2, por si só já pode causar lesões no fígado, e aumentar os níveis séricos de algumas enzimas hepáticas, como a aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (RIDRUEJO e SOZA, 2020; ZHANG et al, 2020;). A AZT também pode ocasionar o aumento da AST e ALT, porém é um aumento agudo e transitório nos pacientes tratados por um curto período de tempo. A hepatotoxicidade da AZT também pode levar a uma hepatite colestática em até três semanas após o uso da droga (OLRY et al, 2020; LIVERTOX, 2017). Esses efeitos adversos devem ser bem analisados quando se for propor o uso da AZT no tratamento da COVID-19.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inegável a importância que a AZT tem no tratamento de diversas doenças bacterianas que acometem o ser humano. Além disso, há estudos sendo conduzidos para verificar suas possíveis ações antivirais e imunomoduladoras, sendo algo ainda muito incerto. Apesar desse fármaco ter apresentado resultados promissores *in vitro*, nos diversos estudos clínicos realizados pelo mundo a AZT, combinada ou não com a HCQ/CQ, não demonstrou eficácia para o tratamento de casos leves a graves, nem tampouco como profilaxia da COVID-19. Enquanto não saíram os resultados finais das pesquisas envolvendo a eficácia desse uso, alguns países, incluindo o Brasil, estabeleceram protocolos precocemente e recomendaram o uso da combinação AZT+HCQ/CQ para todos os tipos de casos, ignorando a cautela preconizada por diversas organizações de saúde nacionais e internacionais. Nesse período houve também estudos tratando dos possíveis efeitos adversos que tais medicamentos poderiam causar, destacou-se o prolongamento do intervalo QTc, especialmente em pacientes com fatores de risco. Ao fim de 2020, com a publicação de vários estudos clínicos

duplo-cego e randomizados pode-se afirmar que a administração de AZT+HCQ/CQ não promovem melhora da evolução clínica dos pacientes. Toda essa situação vivida durante a pandemia de COVID-19 ressaltou a importância da ciência bem desenhada e conduzida. Quanto ao utilização da AZT para tratamentos de outras doenças diferentes das infecções bacterianas, onde a eficácia já está cientificamente comprovada, faz-se necessário a realização de novos estudos.

REFERÊNCIAS

ANDREANI, Julien et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARSCoV-2 shows synergistic effect. *Microbial Pathogenesis*, v. 145, p. 01-04, abr. 2020.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Posição da AMB sobre o uso da Hidroxicloroquina e Azitromicina no Combate ao Covid-19. 21 de março de 2020. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2020/03/OF.DIR_.042.2020-POSI%C3%87%C3%83O-DA-AMB-SOBRE-O-USO-DA-HIDROXICLOROQUINA.pdf>. Acesso em: 12/01/2021.

ASTRO: comprimidos. Responsável Técnica: Maria Benedita Pereira. São Paulo: Eurofarma, 2015. Bula de remédio.

BACHARIER, Leonardo B. et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 314, n. 19, p. 2034-2044, nov. 2015.

BAKHEIT, A. H. H.; AL-HADIYA, B. M. H.; ABD-ELGALIL, A. A. (2014). Azithromycin. In: BRITTAI, Harry G. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Elsevier, 2014, cap. 01, p. 01-40.

BARKER, Pierre M et al. Effect of macrolides on in vivo ion transport across cystic fibrosis nasal epithelium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 171, n. 8, p. 868-871, 2005.

BEIGELMAN Avraham et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma. *Chest*, v. 136, n. 2, p. 498-506, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a, 19 p. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096794/orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19.pdf>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b, 36 p. Disponível em: <<http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/COVID-11ago2020-17h16.pdf>>. Acesso em: 12/01/2021.

CAVALCANTI, Alexandre B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. The New England Journal of medicine, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, set. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Georgia; 4 de novembro de 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>> . Acesso em: 12/01/2021.

CHINI, Payam et al. Effect of azithromycin on small bowel motility in patients with gastrointestinal dysmotility. Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 47, n. 4, p. 422-427, 2012.

COOK, Jack A. et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between azithromycin and chloroquine. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 74. ed. 3, p. 407-412, 2006.

FURTADO, Remo HM 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. The Lancet, v. 396, n. 10256, p. 959-967, 2020.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, v. 56, n.1, p. 01-06, 2020.

GÓMEZ, E. et al. Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. v. 12, n. 12, p. 2694-2697, 1997.

GOOD, James T; ROLLINS, Donald; MARTIN, Richard J. Macrolides in the treatment of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, v. 18, n.1, p. 76-84, 2012.

HURT, Katharine; BILTON, Diana. Cystic Fibrosis. *Medicine*, v. 40, n. 5, p. 273-276, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE DIABETES E DOENÇAS DIGESTIVAS E RENAS. Azithromycin. In: *LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548434/>>. Acesso em: 12/01/2021.

JANG, Y.J., KWON, H-J.; LEE, B-J. Effect of clarithromycin on rhinovirus-16 infection in A549 cells. *European Respiratory Journal*, v. 27, p. 12-19, 2006.

JOHNSTON, Sebastian L. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 117, n. 6, p. 1233-1236, jun 2006.

JOINT FORMULARY COMMITTEE. *British National Formulary*, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 57 ed. 2009.

LI, Chunfeng et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n.12, p.1-14, dec. 2019.

LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Azithromycin. [Updated 2017 Aug 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548434/>>. Acesso em 01/02/2021.

MAGAGNOLI, Joseph et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans

hospitalized with Covid-19. MedRXiv, p. 01-27, abr. 2020.

MATZNELLER, Peter et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 57, n. 4, p. 1736-1742, 2013.

MORENO, Andréia de Haro; SILVA, Maria Fernanda Conz da; SALGADO, Hérica Regina Nunes. Stability study of azithromycin in ophthalmic preparations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 219-226, jun. 2009.

MOSHIREE, Baharak et al. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 55, n. 3, p. 675-683, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH UNITED STATES (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Prevention and Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection. Bethesda; última atualização 17 de dezembro de 2020a. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>>. Acesso em: 12/01/2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH UNITED STATES (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel: Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Bethesda; última atualização 03 de dezembro de 2020b. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>>. Acesso em: 12/01/2021.

NOEDL, Harald et al. Azithromycin combination therapy with artesunate or quinine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults: A randomized, phase 2 clinical trial in Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, v.43, n. 10, p. 1264-1271, 2006.

OLRY, Alexandre et al. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Drug Safety*, p. 01-03, jun 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (OPAS), World Health Organization. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews.

Washington; 30 de outubro de 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19200027_eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y> . Acesso em: 12/01/2021.

POSCHET, Jens F.; PERKETT, Elizabeth A.; TIMMINS, Graham S. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *BioRxiv*, p. 01-21, mar. 2020.

RANG, Humphrey P & DALE, Maureen M. *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier, 6ed., 2007.

RAY, Wayne A. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *The New England Journal of medicine*, v. 366, p. 1881-1890, 2012.

REY, Ludmilla Daru et al. Prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma em pacientes reumáticos usando antimaláricos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 275-278, out. 2003.

RIDRUEJO, Ezequiel; SOZA, Alejandro. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annals of Hepatology*, v. 19, p. 353-358, jul. 2020.

ROSENBERG, Eli S. et al. Associação do tratamento com hidroxicloroquina ou azitromicina com mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 no estado de Nova York. *JAMA*, v. 323, n. 4, p. 2493-2502, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI). Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia Sobre o Novo Coronavírus N° 15: Uso de Medicamentos para Covid-19. 30 de junho de 2020. Disponível em: <<https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Informe-15-uso-de-medicamentos-para-covid-19.pdf>>. Acesso em: 12/01/2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Posicionamento da SBPT acerca da profilaxia e tratamento da COVID-19. 29 de junho de 2020. Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/06/Profilaxia-e-tratamento-COVID-19.pdf>> . Acesso em 01/02/2021.

SOUTHERN, Kevin W. et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews, v. 11, n. 11, p. 2012.

SULTANA, Janet et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. Drug safety, v. 43, n. 8, p. 691-698, jul. 2020.

SWEETMAN, Sean C. Martindale: The Complete Drug Reference. Grã Britanha: Pharmaceutical Press, 36ed., 2009.

TOURET, Franck et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. Nature Research: Scientific Reports, v. 10, n. 13093, 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS: Existe algum tratamento específico para COVID-19? Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS; nov. 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessaunders/posts_coronavirus/existe-algum-tratamento-especifico-no-tratamento-da-infeccao-por-covid-19/>. Acesso em: 12/01/2021.

WHITE, Nicholas J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. The Lancet Infectious Diseases, v. 7, n. 8, p. 549-558, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Azithromycin. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2021. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 12/01/2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance. Geneva; 27 de maio de 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>>. Acesso em: 12/01/2021.

WU, Tan Chen et al. Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 114, n. 6, p. 1061-1066, jun. 2020.

YANG, Zi Yi; WANG, Lin; TANG, Xing. Determination of azithromycin by ion-pair HPLC with UV detection. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v. 49, n. 3, p. 811-815, 2009.

ZAROGOULIDIS, Paul, et al. Macrolides: From in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 68, p. 479-503, 2012.

ZEQUN, Zheng et al. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *European Journal of Pharmacology*, v. 893, p. 01-09, dez. 2020.

ZHANG, Chao; SHI, Lei; WANG, Fu Sheng. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, v. 5, n. 5, p. 428-430, mai. 2020.

^[1] Doutora em Patologia experimentada e comparada.

^[2] Discentes do Curso de Medicina da FM.

^[3] Discentes do Curso de Medicina da FM.

^[4] Discentes do Curso de Medicina da FM.

^[5] Discentes do Curso de Medicina da FM.

^[6] Discentes do Curso de Medicina da FM.

^[7] Discentes do Curso de Medicina da FM.

Enviado: Fevereiro, 2021.

Aprovado: Abril, 2021.